

# Constipación crónica

Cómo funciona la defecación (o no), los tipos de constipación crónica, las herramientas de diagnóstico disponibles y los tratamientos nuevos, incluyendo algunos en desarrollo

Autor: Umar Hayat, Mohannad Dugum, Samita Garg *Journal CME Vol 84, Nº 5 May 2017*

Página 1

## Introducción

La constipación crónica tiene causas variadas y mecanismos posibles. A pesar de los tratamientos conservadores tradicionales válidos y de primera línea, si estos fallan, los médicos pueden elegir entre una creciente lista de tratamientos posibles, adaptados a la causa en cada paciente.

Este artículo discute cómo funciona la defecación (o no), los tipos de constipación crónica, las herramientas de diagnóstico disponibles y los tratamientos nuevos, incluyendo algunos en desarrollo.

### ► Epidemiología de la constipación

La constipación crónica es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes, afectando al 15% de los adultos en general y al 30% de los adultos >60 años. Puede ser un trastorno primario o secundario a otros factores. Es más frecuente en las mujeres y los ancianos institucionalizados. Se asocia con factores socioeconómicos, el estado de salud, la depresión, la poca actividad, ciertos medicamentos y situaciones de estrés. Dada su elevada prevalencia e impacto en la calidad de vida, también se asocia con una utilización significativa de los recursos para la asistencia sanitaria.

*La constipación crónica está vinculada al estado socioeconómico más bajo, la depresión, la falta de actividad, ciertos medicamentos y eventos estresantes de la vida.*

### ◆ Constipación definida por los criterios de Roma IV

Los médicos y los pacientes pueden no concordar en cuanto al significado de la constipación. Los médicos la consideran principalmente como evacuaciones infrecuentes, mientras que los pacientes tienden a tener una definición más amplia. Conforme a los criterios de Roma IV, la constipación crónica se define por la presencia de características que permanecen durante al menos 3 meses (con inicio de los síntomas en menos de 6 meses antes del diagnóstico), como las siguientes:

1) Dos o más de las siguientes características para el 25% de las defecaciones:

- Tensión
- Heces gruesas o duras
- Sensación de evacuación incompleta
- Sensación de obstrucción anorrectal o bloqueo
- Maniobras manuales para facilitar la evacuación
- Menos de 3 deposiciones espontáneas por semana.

2) Las heces sueltas rara vez están presentes sin el uso de laxantes.

3) El paciente no cumple los criterios para el diagnóstico del síndrome del intestino irritable.

#### Causas de constipación secundaria

⇒ *Trastornos neurológicos y de la motilidad*

Amiloidosis  
Diabetes  
Enfermedad de Hirschsprung  
Hipotiroidismo  
Esclerosis múltiple  
Enfermedad de Parkinson  
Lesión de la médula espinal  
Tumores espinales o ganglionares

Accidente cerebrovascular

⇒ *Enfermedades en las que el tratamiento puede causar constipación*

Desorden bipolar  
Dolor crónico  
Depresión  
Enfermedad de Parkinson  
Esquizofrenia

⇒ *Medicamentos*

Anticolinérgicos  
Anticonvulsivos  
Antidepresivos  
Antipsicóticos  
Antiespasmódicos  
Bloqueantes de los canales de calcio  
Opioides

⇒ *Otras causas*

Enfermedad de Chagas  
Trastorno de conversión  
Disminución de la ingesta de líquidos  
Hipercalcemia  
Hiperparatiroidismo  
Dieta baja en fibra  
Obstrucción mecánica

---

### ► La defecación es compleja

La defecación comienza cuando el recto se llena con heces provocando la relajación del esfínter anal interno y el deseo de defecar. El esfínter anal externo, que está bajo control voluntario, puede entonces contratarse para retrasar la defecación o relajarse para permitir que las heces sean expulsadas.

Los músculos colónicos impulsan las heces hacia el recto con contracciones localizadas repetitivas que ayudan a mezclar y promover la absorción del contenido mientras que las contracciones más prolongadas coordinadas (propagación de mayor amplitud) que, en individuos sanos, impulsan las heces hacia adelante desde el colon distal, varias veces al día. Estas contracciones usualmente ocurren por la mañana y se acentúan por la distensión gástrica dada por los alimentos y el reflejo gastrocólico resultante.

La serotonina (5-HT) es liberada por las células enterocromafines en respuesta a la distensión de la pared intestinal. Mediante movimientos peristálticos del tracto gastrointestinal por la unión a los receptores (especialmente 5-HT<sub>4</sub>) se estimula la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina provocando la contracción del músculo liso detrás del contenido luminal y la propulsión hacia adelante.

Los agonistas de la 5-HT<sub>4</sub> más nuevos, altamente selectivos, tienen poca afinidad por los receptores HERG-K<sup>+</sup> y no tienen propiedades proarrítmicas

---

### ► Trastornos de constipación primaria

La *American Gastroenterological Association* clasifica la constipación en 3 grupos, según el tránsito colónico y la función anorrectal:

#### ◆ *Constipación de tránsito normal*

Normalmente, las heces tardan de 20 a 72 horas en pasar a través del colon. La duración del tránsito está influenciada por la dieta, los fármacos, el nivel de actividad física y el estado emocional.

La *constipación de tránsito normal* es el tipo más común de estreñimiento. A veces, el término es utilizado indistintamente para el síndrome del colon irritable con constipación predominante, pero dicho síndrome es una entidad distinta caracterizada por dolor abdominal aliviada por la defecación como síntoma primario, además de tener heces blandas. Estas dos condiciones pueden ser difíciles de distinguir, especialmente si el paciente no puede describir los síntomas con precisión.

#### ◆ *Constipación de tránsito lento*

La *constipación de tránsito lento*, también denominada constipación de tránsito retardado, colonoparesia, inercia colónica y pseudoobstrucción, se define como el tránsito prolongado de las heces en el colon, es decir, por más de 5 días.

Puede ser el resultado de la disfunción del músculo liso del colon, el compromiso de las vías nerviosas colónicas, o ambos, lo que lleva al peristaltismo lento del colon.

En estos pacientes, los factores que pueden afectar la motilidad del colon, como el uso de opiáceos y el hipotiroidismo, deben ser cuidadosamente evaluados. Los opioides son notorios por causar constipación por disminución del tono intestinal y de la contractilidad, aumentando así el tiempo de tránsito colónico. También contraen los esfínteres anales, provocando una disminución de la evacuación rectal.

#### ◆ **Disfunción de salida**

La *disfunción de salida*, también denominada disfunción del piso pélvico o trastorno defecatorio, está asociada a la evacuación rectal incompleta, lo que puede ser una consecuencia de la expulsión rectal débil (tránsito lento del colon, hiposensibilidad rectal), resistencia funcional a la evacuación rectal (presión anal de reposo elevada, anismo, relajación incompleta del esfínter anal, defecación disinérgica), u obstrucción de la salida estructural (descenso excesivo del periné, rectocele, intususcepción rectal). Alrededor del 50% de los pacientes con disfunción de salida tiene constipación de tránsito lento.

La *defecación disinérgica* es la más común de las disfunciones de salida, correspondiendo casi a la mitad de los casos referidos a los centros especializados. Se define como una elevación paradójica del tono del esfínter anal o como menos del 20% de relajación de la presión del esfínter anal en reposo, con propulsión abdominal y pélvica débiles. La biorretroalimentación anorrectal es una opción terapéutica para la defecación disinérgica.

---

#### ► **Constipación secundaria**

La constipación puede ser secundaria a varias condiciones y factores, incluyendo:

- Trastornos neurológicos que afectan la motilidad gastrointestinal (por ej., enfermedad de Hirschsprung, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, apoplejía, tumor de células nerviosas o medular, hipotiroidismo, amiloidosis, diabetes mellitus, hipercalcemia)
- Medicamentos utilizados para tratar los trastornos neurológicos
- Obstrucción mecánica
- Dieta (por ej., pobre en fibras, disminución de la ingesta de líquidos).

---

#### ► **Evaluación de la constipación**

Es fundamental que los médicos utilicen eficientemente las herramientas de diagnóstico para la constipación, para adaptar el tratamiento al paciente.

La evaluación de la constipación crónica comienza con una historia completa y el examen físico, para descartar la constipación secundaria. Los signos de alarma como la pérdida no intencional de peso, la hematoquezia, el dolor rectal, la fiebre y la anemia ferropénica deben indicar la pronta realización de una colonoscopia, para evaluar la presencia de neoplasia maligna, colitis u otras anormalidades.

Un examen perineal y rectal detallado puede ayudar a diagnosticar los trastornos defecatorios, y debe incluir la evaluación del tono anal y del esfínter durante la simulación de la evacuación. Cuando estén indicados, se deben ordenar análisis de laboratorio para la función tiroidea, los electrolitos y un hemograma completo.

<b>Pautas de alarma:</b> pérdida de peso involuntaria, sangre en las heces, dolor rectal, fiebre, anemia ferropénica
--

---

#### ► **Pruebas adicionales**

Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento conservador, o si se sospecha un trastorno defecatorio, se pueden considerar otras pruebas de diagnóstico incluyendo la manometría anorrectal, los estudios de tránsito colónico, la defecografía y la manometría colónica.

**La manometría anorrectal y la prueba de expulsión del balón rectal**, generalmente se hacen primero debido a su elevada sensibilidad (88%) y especificidad (89%). Estas pruebas evalúan la función de los esfínteres anales interno y externo, en reposo y durante el esfuerzo como así la sensibilidad y la complacencia rectal. La manometría anorrectal también se utiliza en la terapia de biorretroalimentación para los pacientes con defecación disinérgica.

El tiempo del tránsito colónico puede ser medido por la manometría anorrectal y el test de expulsión del balón rectal. Para el estudio se utilizan marcadores radiopacos, radioisótopos o cápsulas de motilidad inalámbricas para confirmar la constipación de tránsito lento e identificar las áreas de tránsito retardado en el colon.

**La defecografía** suele ser el paso diagnóstico siguiente cuando la manometría anorrectal y las pruebas de expulsión del globo no son concluyentes o se sospecha una anomalía anatómica del suelo pélvico. Se puede hacer con variadas técnicas.

La **defecografía con bario** puede identificar los defectos anatómicos, la **gammagrafía** puede cuantificar la evacuación de las heces artificiales y la **defecografía por resonancia** visualiza el marco anatómico para evaluar el movimiento del suelo pélvico sin exponer al paciente a la radiación.

**La manometría colónica** es más útil en los pacientes con constipación de tránsito lento refractaria y puede identificar a los pacientes con disfunción motora del colon sin disfunción del suelo pélvico que pueden beneficiarse de la colectomía subtotal y la ileostomía terminal.

### ► Los tratamientos tradicionales siguen siendo la base terapéutica

Los tratamientos no farmacológicos son las opciones de primera línea para los pacientes con constipación de tránsito normal y la constipación de tránsito lento y deben preceder a otras pruebas diagnósticas. Las modificaciones del estilo de vida y los cambios en la dieta permiten aumentar los factores conocidos que estimulan el reflejo gástrico y la motilidad intestinal aumentando la amplitud de las contracciones propagadas.

<b>Manejo no farmacológico de la constipación crónica</b>
<p><b>Aumento de la actividad física</b> (más beneficiosa a primera hora de la mañana)</p> <p>⇒ <b>Entrenamiento en el retrete:</b> Instruir a los pacientes sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No ignorar el deseo de defecar</li><li>• Usar la postura correcta, es decir, la técnica de la "bomba de apoyo": sentarse en el retrete e inclinarse hacia adelante, con las rodillas más elevadas que las caderas y con los pies apoyados en un escalón para enderezar el ángulo anorrectal.</li><li>• Aplicar las técnicas de relajación profunda mientras se defeca.</li><li>• Evitar las tensiones durante el pasaje de las heces</li><li>• No permanecer en el inodoro más de 5-10 minutos</li></ul> <p>⇒ <b>Cambios en la dieta</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beber una bebida caliente con cafeína después de despertarse.</li><li>• Comer el desayuno antes de pasada 1 hora de haber despertado.</li><li>• Aumentar la ingesta de líquidos a 1,5-2 l/día.</li><li>• Aumentar la fibra dietética a 25-30 g al día, gradualmente, para evitar los calambres abdominales y la hinchazón</li></ul>

**El aumento de la actividad física** incrementa la eliminación de gases, disminuye la distensión y la constipación.

**El entrenamiento del retrete** es una parte integral de las modificaciones del estilo de vida.

**Dieta.** Las medidas de primera línea para la constipación crónica son las recomendadas tradicionalmente: beber bebidas calientes con cafeína, comer el desayuno dentro de la primera hora de haberse despertado y consumir fibras durante la mañana (25-30 g de fibra diaria). Los pacientes deshidratados con constipación también se benefician aumentando la ingesta de líquidos.

El consumo creciente de fibra dietética beneficia menos a los pacientes con constipación de tránsito lento o disfunción de salida refractaria
---

### ► Laxantes

#### ◆ **Fibra (laxantes formadores de masa con aumento del volumen de las heces)**

Para la constipación de tránsito normal, la fibra sigue siendo una parte importante del tratamiento inicial de la constipación crónica, ya que es barata, disponible y segura. El aumento de la ingesta de fibra es eficaz para la constipación de tránsito normal, pero para los pacientes con constipación de tránsito lento o trastornos refractarios con disfunción de salida son menos efectivos. Si los laxantes de primera línea no farmacológicos fallan se incorporan otros

laxantes.

Los *laxantes formadores de masa* incluyen fibras insolubles (salvado de trigo) y solubles (psyllium, metilcelulosa, inulina, policarbofilo de calcio). La fibra insoluble, aunque de uso frecuente, tiene poco impacto en los síntomas de la constipación crónica después de 1 mes de uso, y hasta un 60% de los pacientes reporta efectos adversos. Por otro lado, los ensayos clínicos han demostrado que la fibra soluble, como el psyllium, facilita la defecación y mejora los síntomas funcionales del intestino en los pacientes con constipación de tránsito normal.

Se debe instruir a los pacientes para que consuman gradualmente la fibra dietética para minimizar los efectos adversos, y se les debe informar que la mejoría sintomática significativa solo aparece después de unas pocas semanas. También deben estar informados de que el aumento de la ingesta de fibra dietética puede producir distensión, pero que la misma es temporal. Si continúa, se puede probar una fibra diferente.

#### ◆ **Laxantes osmóticos**

Los laxantes osmóticos se emplean a menudo como una opción de primera línea para los pacientes con constipación. Estos agentes extraen agua hacia la luz intestinal por ósmosis, ayudando a ablandar las heces y aumentar la velocidad del tránsito intestinal. Incluyen *macrogoles* (polímeros inertes del etilenglicol), *carbohidratos no absorbibles* (lactulosa, sorbitol), *productos de magnesio y fosfato sódico*.

◆ **El polietilenglicol**, el laxante osmótico más estudiado, mantiene su eficacia terapéutica hasta 2 años, aunque no suele usarse durante un lapso tan prolongado. Un metaanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados halló que es superior a la lactulosa para mejorar la consistencia y la frecuencia de las heces, mientras que los efectos adversos fueron similares a los de placebo.

◆ **La lactulosa y el sorbitol** son disacáridos semisintéticos que no se absorben en el tracto gastrointestinal. Aparte del efecto osmótico del disacárido, estos azúcares son metabolizados por las bacterias del colon a ácido acético y otros ácidos grasos de cadena corta, dando como resultado la acidificación de las heces, lo que ejerce un efecto osmótico en la luz colónica.

Un estudio pequeño demostró que la *lactulosa* y el *sorbitol* poseen una eficacia similar al aumentar la frecuencia de los movimientos intestinales pero los pacientes que tomaron lactulosa tuvieron una tasa más elevada de náuseas. La dosis habitual recomendada es de 15 a 30 ml, 1-2 veces/día. Los efectos adversos incluyen gases, hinchazón y distensión abdominal (debido a la fermentación de las bacterias del colon) y puede limitar su uso a largo plazo.

◆ **El citrato y el hidróxido de magnesio** son laxantes osmóticos fuertes, pero hasta ahora no se ha realizado ningún ensayo clínico para evaluar su eficacia en la constipación. Aunque con los productos de magnesio el riesgo de hipermagnesemia es bajo, este grupo de laxantes se usa generalmente en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad cardíaca.

◆ **Las enemas de fosfato sódico** se usan para limpiar el intestino antes de ciertos procedimientos pero tienen un uso limitado para el tratamiento de la constipación debido a posibles efectos adversos como la hiperfosfatemia y la hipocalcemia; la nefropatía aguda por fosfato es la complicación más rara pero más grave.

◆ **Los laxantes estimulantes solo para ser usados en el corto plazo** e incluyen la glicerina, el bisacodilo, la senna y el picosulfato de sodio. Estos dos últimos han sido validados para el tratamiento de la constipación hasta 4 semanas. Los supositorios laxantes estimulantes deben ser utilizados 30 minutos después de las comidas para aumentar el reflejo gastrocólico fisiológico.

Como la evidencia disponible para los laxantes osmóticos es mayor, se los prefiere el polietilenglicol más que a los agentes estimulantes, especialmente para el uso a largo plazo. Tradicionalmente, los clínicos tienen dudas para prescribir laxantes estimulantes a largo plazo porque piensan que pueden dañar el sistema nervioso entérico. Aunque estudios más recientes no han demostrado este efecto potencial, hace falta más investigación sobre la utilización de los laxantes estimulantes más allá de las 4 semanas.

---

#### ► **Ablandadores de las heces: poca evidencia**

Estos agentes aumentan la interacción de las heces y el agua, lo que genera heces más blandas y una evacuación más suave. Se cree que el docusato sódico y el docusato de calcio facilitan la mezcla de las sustancias acuosas y las grasas, con lo que las heces se suavizan. Sin embargo, hay poca evidencia que apoye el uso del docusato para la constipación en pacientes hospitalizados o en la atención ambulatoria de adultos. Una revisión reciente informó que el docusato no es mejor que el placebo para disminuir los síntomas de la constipación.

---

#### ► **Secretagogos intestinales**

Los secretagogos incluyen la *lubiproston*, la *linaclotida* y la *plecanatida*. Una vez que las terapias conservadoras han

fracasado, estos medicamentos son el tratamiento preferido para los pacientes con constipación de tránsito lento. Aunque actualmente no hay consenso, las modificaciones del estilo de vida y las opciones terapéuticas deben durar aproximadamente 8 semanas.

*Lubiproston* y la *linaclotida* están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para la constipación y el síndrome del intestino irritable con predominio de constipación. Estos fármacos activan los canales de cloruro en la superficie apical de los enterocitos, aumentando la secreción intestinal de cloruro, que a su vez aumenta el sodio intraluminal para mantener el equilibrio electrolítico y conduce a la secreción de agua en el intestino, lo que facilita el tránsito intestinal y aumenta el pasaje de las heces.

Agentes para tratar la constipación crónica
<b>Laxantes formadores de masa</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibra insoluble (salvado)</li><li>• Fibra soluble (psyllium, metilcelulosa, policarbofil de calcio)</li></ul>
<b>Laxantes osmóticos</b>
Polietilenglicol, la lactulosa, sorbitol, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio, enemas de fosfato sódico
<b>Ablandadores de heces</b>
Docusato
<b>Laxantes estimulantes</b>
Bisacodilo, antraquinonas, supositorio de glicerina
<b>Secretagogos intestinales</b>
Linaclotida, lubiproston. Antagonistas de los receptores opioides. Metilnaltrexona, neloxegol
Agentes en desarrollo
<b>Agonistas selectivos de la serotonina (5-HT<sub>4</sub>)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Naronaprida, prucaloprida, velusetrag.</li><li>• Inhibidores ileales del transportador de ácidos biliares</li><li>• Elboxibat</li></ul>
<b>Secretagogos intestinales</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Plecanatida</li><li>• Inhibidores del transportador de sodio NHE3</li><li>• Tenapanor</li></ul>

#### ► Lubiprostona

La lubiproston, un derivado de la prostaglandina E1, está aprobada para tratar la constipación crónica, el síndrome del intestino irritable con predominio de constipación en mujeres, y la constipación inducida por opiáceos en pacientes con dolor crónico no tumoral. Los efectos adversos en ensayos clínicos fueron las náuseas (hasta 30%) y la cefalea.

#### ► Linaclotida

La *linaclotida*, un aminoácido 14-amino péptido, de muy poca absorción, aumenta la secreción intestinal de cloruro y bicarbonato, incrementando el líquido y promoviendo el tránsito intestinal. También disminuye la tasa de disparos de las fibras aferentes viscerales del dolor y ayuda a reducir el dolor visceral, especialmente en pacientes con síndrome del intestino irritable con constipación predominante. Está aprobado para la constipación crónica y el síndrome del intestino irritable con predominancia de constipación.

**La dosis** inicial es 145 µg/día para la constipación y si no hay respuesta o si se trata de un diagnóstico de síndrome del Intestino irritable con predominio de constipación, se puede incrementar hasta 290 µg. La linaclotida debe tomarse 30 a 60 minutos antes del desayuno, para reducir la probabilidad de diarrea.

**Efectos adversos.** En un estudio, la diarrea motivó la suspensión del tratamiento en el 4,5% de los pacientes.

#### ► Plecanatida

La plecanatida es un agonista de la guanilatociclasa-c con un modo de acción similar al de la linaclotida. Recientemente fue aprobada por la FDA para la constipación idiopática crónica en adultos.

**La dosis** recomendada es de 3 mg, 1 vez/día. Datos de ensayos de fase 2 de constipación crónica mostraron una mejoría en el esfuerzo, las molestias abdominales y la frecuencia de las heces después de 14 días de tratamiento. Un ensayo de fase 3 mostró que la plecanatida fue más eficaz que el placebo cuando se utilizó durante 12 semanas en 951 pacientes constipación crónica.

**El efecto adverso** notificado fue la diarrea.

#### ► Agonistas del receptor de serotonina

La activación en el intestino de los receptores 5-HT<sub>4</sub> de serotonina conduce a la liberación de acetilcolina, que a su vez induce la secreción mucosa al activar las neuronas submucosas y aumentar la motilidad intestinal.

Dos agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> fueron retirados del mercado (cisaprida en 2000 y tegaserod en 2007) debido a eventos adversos cardiovasculares graves (arritmias mortales, ataques cardíacos y accidente cerebrovascular) resultantes de su afinidad por los canales cardíacos hERG-K<sup>+</sup>.

Los nuevos agentes *prucaloprida*, *velusetrag* y *naronaprida* son agonistas de la 5-HT<sub>4</sub> altamente selectivos con poca afinidad por los receptores hERG-K<sup>+</sup> y no tienen propiedades proarrítmicas.

#### ► Prucaloprida

Se ha demostrado que la prucaloprida acelera el tránsito gastrointestinal y colónico en los pacientes con constipación crónica, mejorando los movimientos intestinales, los síntomas de la constipación y la calidad de vida.

**Los efectos adversos** son cefalea, náuseas, dolor abdominal y calambres. La prucaloprida está aprobada en Europa y Canadá para la constipación crónica en mujeres pero aún no está aprobado en EE. UU.

**La dosis** es 2 mg por vía oral, 1 vez/día. Se recomienda precaución en los pacientes de edad avanzada, preferencialmente en una dosis máxima es de 1 mg/día ya que es el único dato disponible sobre su seguridad en los ancianos.

#### ► Velusetrag

Se ha demostrado que el velusetrag aumenta la motilidad colónica y mejora los síntomas de la constipación. En un ensayo de fase 2, la dosis efectiva fue de 15 mg, 1 vez/día. Las dosis más elevadas se asociaron con una mayor incidencia de efectos adversos como la diarrea, la cefalea, las náuseas y los vómitos.

#### ► Naronaprida

La naronaprida está siendo evaluada en ensayos de fase 2 para la constipación crónica. Los **efectos adversos** reportados fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos.

---

#### ► Inhibidores de la absorción de las sales biliares

Los ácidos biliares ejercen efectos prosecretorios y procinéticos por aumento de la secreción colónica de agua y electrolitos debido a la activación de la adenilatociclasa. Esto sucede como resultado de su desconexión después de su pasaje al colon.

**El elobixibat** es un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal que evita la absorción de las sales biliares en el íleon distal. Tiene pocos efectos secundarios porque su absorción sistémica es mínima. Están en curso ensayos de fase 3. La dosificación es de 5 a 20 mg/día. Los **efectos adversos** son pocos porque la absorción sistémica es mínima, pero incluyen dolor abdominal y diarrea.

---

#### ► Manejo de la constipación

Los opioides causan constipación al unirse a los receptores  $\mu$  en el sistema nervioso entérico. La activación de estos receptores disminuye el tono intestinal y la contractilidad, lo que aumenta el tiempo del tránsito. La estimulación de estos receptores también aumenta el tono del esfínter anal, provocando una disminución de la evacuación rectal.

Aunque no se reconoce, la constipación inducida por opiáceos afecta al 40% de los pacientes que reciben estos fármacos para el dolor no maligno, y al 90% de los que los toman para el dolor del cáncer. Se comprobó que los pacientes con esta condición pierden más días de trabajo y se sienten más afectados en sus obligaciones domésticas y laborales que los pacientes que no desarrollaron constipación inducida por opioides.

El tratamiento inicial de la constipación inducida por opiáceos incluye el aumento de la ingesta de líquidos y fibra dietética (en esta condición, la fibra sola puede empeorar el dolor abdominal aumentando el volumen de las heces sin mejorar al mismo tiempo el peristaltismo) y el aumento de la actividad. Es práctica clínica común utilizar un ablandador de las heces junto con un laxante estimulante si las modificaciones del estilo de vida son inadecuadas. Si estas medidas son ineficaces, se pueden agregar agentes osmóticos. Si estas medidas convencionales fallan, otra opción son los antagonistas de los receptores opioides  $\mu$  tales como la metilnaltrexona o el naloxegol.

#### ► Metilnaltrexona

La metilnaltrexona es un antagonista del receptor  $\mu$  con un inicio de acción rápido. No atraviesa la barrera hematoencefálica, ya que contiene un grupo metilo. Fue aprobado Por la FDA en 2008 para tratar la constipación inducida por opioides en adultos, cuando otros tratamiento han sido ineficaces.

**Efectos adversos.** Aunque el antagonista del receptor  $\mu$  *alvimopan* ha mostrado que se asocia a eventos cardiovasculares como consecuencia del retiro del opiáceo, se ha considerado que la metilnaltrexona tiene un perfil cardiovascular seguro sin ningún efecto potencial sobre las plaquetas, el intervalo QT corregido, el metabolismo, la frecuencia cardíaca o la presión arterial. Los efectos secundarios son dolor abdominal, náuseas, diarrea, sofocos, temblores y escalofríos.

**Contraindicaciones.** La metilnaltrexona está contraindicada en los pacientes con enfermedades del tracto gastrointestinal: úlcera, enfermedad intestinal inflamatoria, diverticulitis, cáncer de estómago o intestinal, ya que puede aumentar el riesgo de perforación.

**Dosificación.** La dosis es 1 vez/día, subcutánea, día por medio, según sea necesario, y no más de 1 dosis por períodos de 24 horas. La dosificación depende del peso: 0,15 mg/kg/dosis para pacientes de <38 kg o más de 114 kg; 8 mg para los que pesan de 38 a 62 kg y, 12 mg para los que pesan de 62 a 114 kg.

#### ► Naloxegol

En 2014, la FDA aprobó el naloxegol para el tratamiento de la constipación inducida por opiodes, consistente en un conjugado de naloxona con polietilenglicol, que no atraviesa la barrera hematoencefálica y disminuye los efectos centrales de la analgesia inducida por los opiodes. A diferencia de la metilnaltrexona, que se administra por vía subcutánea, el naloxegol se toma por vía oral.

**Los efectos adversos** conocidos son el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas, las cefalea y la flatulencia. No hay asociación clínicamente relevante con el QT ni con la prolongación del intervalo QT corregido, o la repolarización cardíaca.

**La dosis** es 25 mg por vía oral, 1 vez/día, que puede reducirse a 12,5 mg si la dosis es difícil de tolerar. Debería ser tomado con el estómago vacío, por lo menos 1 hora antes de la primera comida del día o 2 horas después del almuerzo. En los pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <60 ml/min), la dosis es 12,5 mg, 1 vez/día.

---

#### ► Síndrome del intestino irritable con constipación predominante

El síndrome del intestino irritable es una condición extremadamente común en EE. UU. Los pacientes igualmente pueden presentar diarrea, constipación y subtipos mixtos. Para hacer el diagnóstico de síndrome del intestino irritable con predominio de constipación, los pacientes deben cumplir los criterios de Roma IV y más del 25% de las deposiciones debe tener heces del tipo Bristol 1 o 2, y menos del 25% de las deposiciones deben tener heces del tipo Bristol 6 o 7.

En la práctica, para hacer el diagnóstico basta con que los pacientes tengan deposiciones estreñidas. A menudo, primero se prueban los laxantes osmóticos, pero a pesar de que mejoran la frecuencia y la consistencia de las heces tienen poca eficacia para aliviar la hinchazón o el dolor abdominal en los pacientes con constipación. Los laxantes estimulantes aún no han sido probados en ensayos clínicos.

**La lubiproston y la linaclotida** están aprobados por la FDA para esta condición; En las mujeres, la lubiproston está aprobada solo las >18 años.

---

#### ► Terapia antidepresiva

A menudo, los pacientes obtienen beneficios del tratamiento con antidepresivos. Un metanálisis demostró un número necesario para tratar de 4 para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos en el manejo del dolor asociado al síndrome del intestino irritable. El principal factor limitante son los efectos adversos de estos fármacos. Para el síndrome del intestino irritable con predominio de constipación, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se prefieren a los antidepresivos tricíclicos debido a sus propiedades procinéticas adicionales. Comenzando con una dosis baja y titulando hacia arriba lentamente se evitan los efectos adversos posibles.

La terapia cognitivo conductual también brinda beneficios en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

---

#### ► Tratamientos complementarios

Los tratamientos complementarios, incluyendo el aceite de menta, los probióticos (por ej., *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) y la acupuntura también son tratamientos prometedores pero antes de arribar a cualquier conclusión se necesitan más datos sobre su uso en la constipación que acompaña al síndrome del intestino irritable. Otras terapias farmacológicas emergentes son la *plecanatida* y el *tenapanor*.

Para el síndrome del intestino irritable con constipación predominante, las terapias adyuvantes como el aceite de menta, los probióticos y la acupuntura han demostrado ser prometedoras, pero se necesitan más datos.
--



**El aceite de menta** es un antiespasmódico que inhibe los canales del calcio, provocando la relajación de los músculos lisos en el tracto gastrointestinal. Se han estudiado diferentes dosis y duración de los tratamientos—450 a 900 mg/día, en 2 a 3 dosis divididas durante 1 a 3 meses. El efecto adverso más frecuente fue el reflujo gastroesofágico, en parte debido al efecto relajante del aceite de menta en la parte inferior del esfínter esofágico. Esta observación ha llevado al desarrollo de preparaciones con cubierta entérica, que tienen el potencial de sortear el tracto gastrointestinal superior.

**El tenapanor** inhibe el canal 3 de intercambio hidrógeno-sodio (un regulador del sodio y de la captación de agua en la luz intestinal), que a su vez conduce a un mayor nivel de sodio en todo el tracto gastrointestinal (mientras que la acción de la linaclotida se limita al duodeno y el yeyuno), dando como resultado un volumen más fluido y al aumento del tránsito luminal. Un ensayo clínico de fase 2 comprobó su eficacia siendo la dosis más eficaz 50 mg, 2 veces/día.

Dado que el tenapanor se absorbe muy poco tiene escasos efectos secundarios, siendo los principales la diarrea (11,2% vs. 0% con placebo) y la infección del tracto urinario (5,6% vs. 4,4% con placebo). Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos. El tenapanor también tiene la ventaja de inhibir la absorción luminal de fósforo, lo que ha llevado a explorar su uso como aglutinante del fosfato en pacientes con enfermedad renal terminal.

### ► Defecación disinérgica y biorretroalimentación anorrectal

De acuerdo con los criterios Roma IV, la defecación disinérgica está presente si cumple con los criterios de la constipación crónica, si se confirma un patrón de defecación disinérgica mediante la manometría, las imágenes o la electromiografía y, si  $\geq 1$  de las siguientes condiciones están presentes: incapacidad para expulsar heces artificiales (un balón lleno de 50 ml de agua) en 1 minuto, tiempo de tránsito colónico prolongado, incapacidad para evacuar, o,  $\geq 50\%$  de retención de bario durante la defecografía.

Aunque la *biorretroalimentación* ha sido controvertida como tratamiento de la defecación disinérgica debido a los resultados contradictorios en los estudios más antiguos, 3 ensayos más recientes han demostrado que es mejor que el placebo, los laxantes y los relajantes musculares, con mejoría sintomática en el 70% de los pacientes.

La terapia de biorretroalimentación implica una herramienta auditiva o visual instrumental (mediante sensores electromiográficos o manometría anorrectal) para ayudar a los pacientes a coordinar los músculos abdominales, rectales, puborrectales y el esfínter anal, y ejercer fuerza propulsora usando sus músculos abdominales para lograr una evacuación completa. Los componentes importantes de esta terapia incluyen:

- Posición correcta para la evacuación (técnica de la bomba de apoyo consistente en sentarse en el retrete inclinado hacia delante con los antebrazos descansando en los muslos, con los hombros relajados y los pies colocados en un pequeño taburete)
- Ejercicios de relajación y de respiración durante la defecación (sin esfuerzo, manteniendo el patrón normal de respiración y evitando contener la respiración mientras se defeca)
- Usar los músculos abdominales empujando el abdomen hacia adelante, junto con la relajación del esfínter anal.

El programa de retroalimentación anorrectal consta de 6 sesiones semanales de 45 a 60 minutos cada una. Las limitaciones de esta terapia son la carencia de terapeutas capacitados, la falta de cobertura del seguro médico y la inaplicabilidad a ciertos grupos de pacientes, como los que padecen demencia o dificultades para el aprendizaje.

La biorretroalimentación ha sido polémica, pero los ensayos comprobaron que es mejor que el placebo, los laxantes y los relajantes musculares

### ► Cirugía para la constipación crónica

La cirugía para la constipación está reservada para los pacientes que siguen teniendo síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo.

#### ◆ **Colectomía abdominal total y anastomosis ileorrectal**

Se trata de una opción quirúrgica para la constipación de tránsito lento intratable. Antes de considerar la cirugía, deben hacerse pruebas diagnósticas completas, incluida la manometría colónica y corroborar si el paciente también padece disfunción de salida.

A pesar de haber obtenido resultados excelentes, con tasas de satisfacción tan elevadas como 100% en los pacientes con constipación pura de tránsito lento, los resultados en los estudios más antiguos en pacientes con trastornos mixtos (por ej., constipación de tránsito lento con características de disfunción de salida) fueron menos predecibles.

Estudios más recientes han reportado tasas de morbilidad a largo plazo y de satisfacción postoperatoria comparables en aquellos pacientes con constipación pura de tránsito lento y un trastorno mixto, lo que indica que la selección de los

pacientes probablemente sea la clave para un resultado favorable.

En algunos pacientes también se puede considerar la colectomía parcial basada en las mediciones del tiempo de tránsito colónico segmentario.

### ◆ **Resección transanal con agrafes**

La resección transanal con agrafes de la mucosa rectal redundante es una opción para los pacientes con trastornos defecatorios, específicamente si tienen grandes rectoceles e intususcepción rectal no accesibles al tratamiento con ejercicios de reeducación del piso pélvico.

La eficacia de este procedimiento para el control de los síntomas y el mejoramiento de la calidad de vida oscila entre el 77% y el 81% a los 12 meses, aunque se han comprobado tasas de complicaciones tan elevadas como 46% y resultados a largo plazo decepcionantes, lo que en EE. UU. ha disuadido de aceptar ampliamente este procedimiento.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Marta Papponetti

## Referencias bibliográficas

### Referencias bibliográficas

1. **Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C.** Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:3–18.
2. **Kinnunen O.** Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. *Aging (Milano)* 1991; 3:161–170.
3. **Everhart JE, Go VL, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR.** A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1153–1162.
4. **Shah ND, Chitkara DK, Locke GR, Meek PD, Talley NJ.** Ambulatory care for constipation in the United States, 1993-2004. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1746–1753.
5. **Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al.** Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1393–1407.
6. **Bharucha AE.** Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:507–519.
7. **Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd.** American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144:218–238.
8. **Grundt D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al.** Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130:1391–1411.
9. **Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM.** Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:18–26.
10. **Mancini I, Bruera E.** Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6:356–364.
11. **Bassotti G, Chistolini F, Sietchiping-Nzema F, de Roberto G, Morelli A, Chiarioni G.** Biofeedback for pelvic floor dysfunction in constipation. *BMJ* 2004; 328:393–396.
12. **American Gastroenterological Association, Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A.** American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:211–217.
13. **Costilla VC, Foxx-Orenstein AE.** Constipation in adults: diagnosis and management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12:310–321.
14. **Rao SS, Singh S.** Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:597–609.
15. **Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, et al.** Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004; 126:57–62.
16. **Diamant NE, Kamm MA, Wald A, Whitehead WE.** AGA technical review on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 1999;116:735–760.
17. **Pezim ME, Pemberton JH, Levin KE, Litchy WJ, Phillips SF.** Parameters of anorectal and colonic motility in health and in severe constipation. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:484–491.
18. **Bharucha AE, Fletcher JG, Seide B, Riederer SJ, Zinsmeister AR.** Phenotypic variation in functional disorders of defecation. *Gastroenterology* 2005; 128:1199–1210.
19. **De Schryver AM, Samsom M, Smout AI.** Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1206–1212.
20. **Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR.** Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2552–2557.
21. **Sikirov D.** Comparison of straining during defecation in three positions: results and implications for human health. *Dig Dis Sci* 2003;48:1201–1205.
22. **Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A.** Myths and

misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:232–242.

23. **Voderholzer WA, Schatke W, Muhlendorfer BE, Klauser AG, Birkner B, Muller-Lissner SA.** Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:95–98.
24. **Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW.** Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339:b3154.
25. **Suares NC, Ford AC.** Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:895–901.
26. **Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL.** A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1436–1441.
27. **Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL.** Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD007570.
28. **Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Aske DM.** Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990; 89:597–601.
29. **Nyberg C, Hendel J, Nielsen OH.** The safety of osmotically acting cathartics in colonic cleansing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:557–564.
30. **Ainley EJ, Winwood PJ, Begley JP.** Measurement of serum electrolytes and phosphate after sodium phosphate colonoscopy bowel preparation: an evaluation. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1319–1323.
31. **Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA.** Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1479–1488.
32. **Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA.** Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:691–699.
33. **Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al.** Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897–903.
34. **Smith B.** Pathologic changes in the colon produced by anthraquinone purgatives. *Dis Colon Rectum* 1973; 16:455–458.
35. **Kiernan JA, Heinicke EA.** Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience* 1989; 30:837–842.
36. **Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.** Dioctyl sulfosuccinate or docusate (calcium or sodium) for the prevention or management of constipation: a review of the clinical effectiveness. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0071207/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0071207/). Accessed April 6, 2017.
37. **Saad R, Chey WD.** Lubiprostone for chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2:497–508.
38. **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; 103:170–177.
39. **Harris LA, Crowell MD.** Linaclotide, a new direction in the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Curr Opin Mol Ther* 2007; 9:403–410.
40. **Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al.** Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139:1877–1886.e2.
41. **Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al.** Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011; 365:527–536.
42. **Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al.** 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; 107:1702–1712.
43. **Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, 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; 107:1714–1725.
44. **Chey WD, Kurlander J, Eswaran S.** Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313:949–958.
45. **Shailubhai K, Talluto C, Comiskey S, Foss JA, Joslyn A, Jacob G.** Phase II clinical evaluation of SP-304, a guanylate cyclase-C agonist, for treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:S487–S488.
46. **Miner P, Surowitz R, Fogel R, et al.** Plecanatide, a novel guanylate cyclase-C (GC-C) receptor agonist, is efficacious and safe in patients with chronic idiopathic constipation (CIC): results from a 951 patient, 12-week, multi-center trial (abstract). *Gastroenterology* 2013; 144:S163.
47. **Coss-Adame E, Rao SS.** Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16:379.
48. **Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, et al.** Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:203–209.

49. **Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, Vandeplassche L.** A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358:2344–2354.
50. **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; 58:357–365.
51. **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; 29:315–328.
52. **Ford AC, Suarez NC.** Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011; 60:209–218.
53. **Goldberg M, Li YP, Johanson JF, et al.** Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT<sub>4</sub> agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation—a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1102–1112.
54. **Palme M, Milner PG, Ellis DJ, Marmon T, Canafax DM.** A novel gastrointestinal prokinetic, ATI-7505, increased spontaneous bowel movements (sbms) in a phase II, randomized, placebo-controlled study of patients with chronic idiopathic constipation (CIC). *Gastroenterology* 2010; 138:S-128–S-129.
55. **Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H.** A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011
56. **Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR.** Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:2154–2164.
57. **Pappagallo M.** Incidence, prevalence, and management of opioide bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182(suppl):11S–18S.
58. **Bell T, Annunziata K, Leslie JB.** Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009; 5:137–144.
59. **Sykes NP.** A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11:363–369.
60. **ClinicalTrials.gov.** A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study of oral MOA-728 for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction in subjects with chronic nonmalignant pain. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00547586*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00547586>. Accessed March 22, 2017.
61. **ClinicalTrials.gov.** An open-label study to evaluate the long-term safety of subcutaneous MOA-728 for treatment of opioid-induced constipation in subjects with nonmalignant pain. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00804141*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00804141>. Accessed April 6, 2017.
62. **Wyeth Pharmaceuticals.** Relistor package insert. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=499>. Accessed March 22, 2017.
63. **Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, Lappalainen J, Sostek M.** A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, doseescalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain* 2013;154:1542–1550.
64. **Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J.** Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370:2387–2396.
65. **Jones R, Prommer E, Backstedt D.** Naloxegol: a novel therapy in the management of opioid-induced constipation. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33:875–880.
66. **Guilera M, Balboa A, Mearin F.** Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1174–1184.
67. **Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M.** Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1508–1515.
68. **Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al.** Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1350–1366.
69. **Ballou S, Keefer L.** Psychological interventions for irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8:e214.
70. **Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders.** American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(suppl 1):S2–S27.
71. **Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al.** Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a2313.
72. **Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR.** Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol* 2014; 20:8796–8806.
73. **Kligler B, Chaudhary S.** Peppermint oil. *Am Fam Physician* 2007; 75:1027–1030.
74. **Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, et al.** Intestinal inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na<sup>+</sup> uptake in humans. *Sci Transl Med* 2014; 6:227ra36.
75. **Rosenbaum DP.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of AZD1722 for the treatment of constipation-predominant

76. **Rao SS**. Biofeedback therapy for dyssynergic (obstructive) defecation. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:115–116.
77. **Cadeddu F, Salis F, De Luca E, Ciangola I, Milito G**. Efficacy of biofeedback plus transanal stimulation in the management of pelvic floor dyssynergia: a randomized trial. *Tech Coloproctol* 2015; 19:333–338.
78. **Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G**. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006; 130:657–664.
79. **Chiarioni G, Heymen S, Whitehead WE**. Biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7069–7074.
80. **Rao SS**. Biofeedback therapy for constipation in adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:159–166.
81. **Hassan I, Pemberton JH, Young-Fadok TM, et al**. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:1330–1337.
82. **You YT, Wang JY, Changchien CR, et al**. Segmental colectomy in the management of colonic inertia. *Am Surg* 1998; 64:775–777.
83. **Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM**. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:273–279.
84. **Pemberton JH, Rath DM, Ilstrup DM**. Evaluation and surgical treatment of severe chronic constipation. *Ann Surg* 1991; 214:403–413.
85. **Reshef A, Alves-Ferreira P, Zutshi M, Hull T, Gurland B**. Colectomy for slow transit constipation: effective for patients with coexistent obstructed defecation. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:841–847.
86. **Lundin E, Karlbom U, Pahlman L, Graf W**. Outcome of segmental colonic resection for slow-transit constipation. *Br J Surg* 2002;89:1270–1274.
87. **Schwandner O, Stuto A, Jayne D, et al**. Decision-making algorithm for the STARR procedure in obstructed defecation syndrome: position statement of the group of STARR pioneers. *Surg Innov* 2008; 15:105–109.
88. **Titu LV, Riyad K, Carter H, Dixon AR**. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation: a cautionary tale. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1716–1722.
89. **Goede AC, Glancy D, Carter H, Mills A, Mabey K, Dixon AR**. Medium-term results of stapled transanal rectal resection (STARR) for obstructed defecation and symptomatic rectal-anal intussusception. *Colorectal Dis* 2011; 13:1052–1057.
90. **Jayne DG, Schwandner O, Stuto A**. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: one-year results of the European STARR registry. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1205–1214.
91. **Madbouly KM, Abbas KS, Hussein AM**. Disappointing long-term outcomes after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *World J Surg* 2010; 34:2191–2196.

