



# Makrogol – leczenie zaparcí w oparciu o wytyczne

Marion Eberlin, PhD, Tanja Schuett, PhD

Zwiększenie częstości i poprawa konsystencji stolca odgrywa decydującą rolę w łagodzeniu zaparcí. Zarówno międzynarodowe, jak i krajowe wytyczne podkreślają pozytywne działanie makrogolu na te obydwa parametry, co jest poparte dowodami wysokiej jakości. Lek ten uważa się za dobrze tolerowany i bezpieczny. Niektóre wytyczne zalecają stosowanie pobudzających leków przeczyszczających bisakodylu i pikosiarczanu sodu, co jest poparte zaleceniem o takiej samej sile.

Zaparcia to temat, na który nikt o choczko nie rozmawia. Osoby dotknięte tym problemem niechętnie o nim mówią, ponieważ wypróżnianie nie jest czymś, o czym rozmawia się publicznie! Farmaceutom, a nawet lekarzom często nie udaje się poprawnie sklasyfikować zaparcí jako istotnego problemu zdrowotnego i są one często ignorowane jako nieznaczna dolegliwość nie mająca statusu choroby [1, 2]. Z tego powodu należy bić na alarm, ponieważ bądź co bądź od 3 do 27% populacji cierpi na zaparcia, które w większości przypadków mają charakter przewlekły oraz z powodu których osoby na nie cierpiące nie otrzymują odpowiedniej pomocy [3].

Międzynarodowe wytyczne zgodnie podają, że leczenie należy rozpocząć, wdrażając Środki podstawowe (więcej błonnika, płynów i ćwiczeń) w celu uzupełnienia wszelkich niedoborów. Co ciekawe, u pacjentów na ogół nie występują objawy niedoboru błonnika, niewystarczającej ilości przyjmowanych płynów ani niewystarczającej aktywności fizycznej. W takich przypadkach w wytycznych odchodzi się od wydawania zaleceń, a w przypadku, gdy środki podstawowe okazują się nieodpowiednie, leczenie zmienia się na objawowe z zastosowaniem leków.

Niemniej wspomniane powyżej środki podstawowe pacjenci wypróbują już przed pierwszą konsultacją w aptece lub gabinecie lekarskim - często w dość szerokim zakresie - ponieważ często promuje się je w prasie laickiej. Brak pomyślnych rezultatów czy też wystąpienie działań niepożądanych, takich jak wiatry, ostatecznie mobilizuje osoby do rozmowy na ten wprowadzający w zakłopotanie temat tabu i do zwrócenia się do specjalisty po poradę [4, 5].

Według międzynarodowych wytycznych osmotyczny środek przeczyszczający makrogol jest uznanym na całym świecie produktem z grupy stosowanych w leczeniu zaparcia (patrz

tabela). Makrogol jest klasyfikowany jako dobrze tolerowany i bezpieczny, co wyjaśnia, dlaczego produkt ten jest również zalecany i stosowany w grupach szczególnie wrażliwych pacjentów, takich jak dzieci lub kobiety w okresie ciąży bądź karmiące piersią [1, 3, 6]. Wytyczne często zalecają również stosowanie pobudzających środków przeczyszczających, np. bisakodylu lub pikosiarczanu sodu, na równi z makrogolem [1]. W licznych badaniach potwierdzono skuteczność i tolerancję tego produktu w porównaniu z placebo i innymi lekami [7, 8, 9]. Porównując, laktuloza bądź antrachinony, takie jak senes, są uznawane za umiarkowanie skuteczne i umiarkowanie dobrze tolerowane [3].

## Wnioski

Międzynarodowe wytyczne są zgodne: makrogol przynosi skuteczną i dobrze tolerowaną ulgę pacjentom z zaparciami. Czymś jeszcze, co apteki i praktyki lekarskie mogą zrobić, doradzając pacjentom, to podejść do problemu zaparcí otwarcie oraz pomóc zwalczyć lęk i poczucie winy u osób cierpiących na to schorzenie. Dane naukowe wykazują, że w ogromnej większości przypadków problemem nie jest jedynie styl życia, tak więc środki przeczyszczające, takie jak makrogol, można stosować z czystym sumieniem.

## Piśmiennictwo

1. Andresen V et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2013;51:651–72.
2. Müller-Lissner et al. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(01):137–45.
3. Serra et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020;32:e13762.
4. Müller-Lissner et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(1):232–42.

Tabela: Podsumowanie międzynarodowych i krajowych wytycznych dotyczących makrogolu w leczeniu zaparcia [wybrane zapisy]

Obszar obowiązywania [rok publikacji] Wydawca/Tytuł wytycznych	Wytyczne i zalecenia dotyczące makrogolu (PEG) Cytaty: (Uwaga: Wszystkie sygnatury w cytowaniach są numerami użytymi w spisie odniesień w cytowanej publikacji oryginalnej.)	Pozycja
Europa [2020] ESNM: Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Neurogastroenterologii i Motoryki dotyczące zaparc czynnościowych u dorosłych	Stwierdzenie 41: Środkiprzeczyszczające na bazie soli fizjologicznej, w szczególności glikol polietylenowy (PEG), <b>wykazują skuteczność w leczeniu objawów zaparc u pacjentów z przewlekłymi zaparciami</b> . Jakość dowodów: wysoka. Siła zalecenia: silne. Stopień konsensusu: 100%. Aktualne dowody i literatura: <b>Dowody przemawiające za użytecznością środków przeczyszczających na bazie soli fizjologicznej, w szczególności glikolu polietylenowego (PEG), są silne</b> . Istnieje kilka dużych badań wysokiej jakości przemawiających za faktem, że PEG wykazuje nadrzędność względem placebo w zakresie łagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłymi zaparciami, przy czym NNT (ang. number needed to treat – liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej) wynosiła 3 (95% CI 2–4). <sup>8, 172–180</sup> . Ponadto analiza Cochrane również wykazała, że <b>PEG jest nadrzędny względem laktulozy u pacjentów z przewlekłymi zaparciami, prowadząc do zwiększenia częstości oddawania stolca, wystąpienia luźniejszych stolców i złagodzenia bólu brzucha</b> . PEG zwiększa również liczbę spontanicznych całkowitych wypróżnień, poprawia konsystencję stolca oraz zmniejsza napinanie się, bez wyraźnego wpływu na ból brzucha, u pacjentów z zespołem jelita drażliwego z towarzyszącymi zaparciami (ang. irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C), co dodatkowo przemawia za jego przydatnością w leczeniu zaparc. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowania PEG jest biegunka i ból brzucha, aczkolwiek nie we wszystkich badaniach klinicznych obserwowano, by były one częstsze u pacjentów leczonych PEG w porównaniu z grupą placebo.	[3]
Niemcy [2013] DGNM/DGVS: Szk-wytyczne dotyczące przewlekłych zaparc: definicja, patofizjologia, rozpoznanie i leczenie	Stwierdzenie 5–1, Leczenie konwencjonalnymi lekami (konwencjonalne „środki przeczyszczające”) (silny konsensus) <b>Makrogole</b> , pikosiarzaczan sodu i bisakodyl należy stosować w <b>pierwszej linii leczenia</b> . Nie ma uzasadnienia dla ograniczenia okresu ich stosowania. Mogą być stosowane również w okresie <b>cięży</b> . Komentarz: Makrogol, bisakodyl i pikosiarzaczan sodu wykazują skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w ostrych czynnościowych lub przewlekłych zaparciach i należą do leków pierwszego wyboru. Dotyczy to również okresu ciąży. W przypadku przewlekłych zaparc dawka i częstość przyjmowania zależą od indywidualnych potrzeb. Postać farmaceutyczną (tabletki drażowane, krople, rozpuszczalny (doustny) proszek) i smak wybiera się na podstawie preferencji pacjenta. <b>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania makrogolu</b> (=PEG=glikol polietylenowy 3350 lub 4000) w leczeniu przewlekłych zaparc <b>wykazano w licznych badaniach</b> . Na podstawie metaanalizy [79] uznano, że w zakresie częstości i konsystencji stolca, uśmierzenia bólu brzucha i konieczności przyjmowania środków przeczyszczających PEG jest nadrzędny względem laktulozy (większa skuteczność z rzadszym występowaniem działań niepożądanych). W badaniu porównawczym makrogol był skuteczniejszy niż częściowy agonista 5-HT <sub>4</sub> tegaserod [80]. Mimo że kobiety w ciąży były wykluczone z badań kontrolowanych, brak jest zastrzeżeń dotyczących stosowania w okresie ciąży [81]. PEG ulega jedynie minimalnemu wchłanianiu i jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej [82]. Dołączenie elektrolitów w trakcie stosowania PEG jako środka przeczyszczającego nie jest konieczne, jedynie w przypadku płukania jelit lub leczenia zastojów kału w jelitach. Preparaty niezawierające elektrolitów smakują lepiej [83].	[1]
Francja [2018] FNCS: Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej Francuskiego Towarzystwa Koloproktologii w leczeniu przewlekłych zaparc	Środki przeczyszczające stosowane w pierwszej linii leczenia Osmotyczne środki przeczyszczające i środki przeczyszczające zwiększające objętość stolca są stosowane w pierwszej linii leczenia przewlekłych zaparc, w tym w okresie ciąży (zalecenie ekspertów). Podawanie osmotycznych środków przeczyszczających jest zalecane w pierwszej linii leczenia zaparc ze względu na ich skuteczność i dobrą tolerancję w połączeniu z zasadami diety lub jako ich uzupełnienie (klasa zalecenia II, stopień wiarygodności danych B). Są skuteczniejsze niż placebo, zwiększają liczbę stolców do 2–3 stolców na tydzień i wiążą się z dwukrotnie większym sukcesem leczenia (≥3 stolców/tydzień) (klasa zalecenia I, stopień wiarygodności danych A). Spośród osmotycznych środków przeczyszczających glikol polietylenowy jest skuteczniejszy od laktulozy, zwiększając częstość oddawania stolców i poprawiając ich konsystencję, jak również uśmierając ból brzucha (klasa zalecenia I, stopień wiarygodności danych A) [15–20]. Środki przeczyszczające zwiększające objętość stolca mogą być włóknami rozpuszczalnymi (babka płesznik (Psyllium) itp.) lub nierozpuszczalnymi (otręby pszenne). Są to polisacharydy organiczne, które zatrzymują wodę w świetle jelita. Należy je przyjmować z wystarczająco dużą ilością wody [13, 21, 22]. Są one również środkami przeczyszczającymi stosowanymi w pierwszej linii leczenia (klasa zalecenia II, stopień wiarygodności danych B). Ponadto mogą zwiększyć częstość i poprawić konsystencję stolców oraz łagodzić objawy dyschezji. Głównymi działaniami niepożądanymi są wzdęcia i wiatry. Stosowanie środków przeczyszczających zwiększających objętość stolca jest przeciwwskazane w przypadku zwężenia jelita, zalegania mas kałowych lub zapalenia jelita grubego.	[10]

Obszar obowiązywania [rok publikacji] Wydawca/Tytuł wytycznych	Wytyczne i zalecenia dotyczące makrogolu (PEG) Cytaty: (Uwaga: Wszystkie sygnatury w cytowaniach są numerami użytymi w spisie odniesień w cytowanej publikacji oryginalnej.)	Pozycja
<b>Włochy [2012]</b> <b>AIGO/SICCR:</b> Zgodne stanowisko AIGO/SICCR dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zaparć oraz utrudnionego oddawania stolców (część II: leczenie)	Leczenie w przypadku przewlekłych zaparć Glikol polietylenowy: Jakość dowodów I, siła zalecenia: A Kontrolowane placebo badanie PEG: PEG to organiczny polimer, który nie jest rozkładany przez florę bakteryjną jelit. Skuteczność PEG udokumentowano w licznych badaniach [40–44]. PEG zwiększał częstość oddawania stolca ( $p < 0,01$ ), poprawiając przy tym jego konsystencję [40, 41, 43] i łagodząc inne objawy zaparć [41, 43]. Roztwory izoosmotyczne lub hipoosmotyczne PEG konsekwentnie zwiększały częstość oddawania stolca w porównaniu z częstością przed leczeniem ( $p < 0,001$ ) [45]. PEG był dobrze tolerowany, a działania niepożądane (skurcze brzucha, wiatry, nudności) występowały rzadko. Badania PEG w porównaniu z innymi środkami przeczyszczającymi: PEG jest skuteczniejszy niż laktuloza [31, 32] w zwiększaniu częstości oddawania stolca i poprawianiu jego konsystencji. U pacjentów leczonych PEG obserwowano również mniejszy odsetek stosowania leków doraźnych i występowania wiatrów. W jednym badaniu wykazano, że PEG był bardziej skuteczny niż tegaserod [46]. PEG jest filarem leczenia przewlekłych idiopatycznych zaparć ze względu na jego dużą skuteczność. Istnieją dowody na to, że stosowanie PEG wiąże się ze znamienymi korzyściami w porównaniu z placebo i innymi środkami przeczyszczającymi. Ponadto badania retrospektywne wykazały, że PEG pozostaje skuteczny przez okres do dwóch lat po leczeniu [46, 47]. <b>Stosowanie PEG jest poparte jakością dowodów I, siłą zalecenia A.</b>	[11]
<b>Wielka Brytania [2019]</b> <b>HERPC:</b> Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zaparć zatwierdzone przez HERPC	<b>ZALECANE LECZENIE ZAPARĆ U DOROSŁYCH:</b> leczenie 2. linii: <b>OSMOTYCZNY ŚRODEK PRZECZYSZCZAJĄCY:</b> Makrogole 1 – 3 saszetek na dobę w dawkach podzielonych +/- <b>POBUDZAJĄCY środek przeczyszczający</b> <b>Leczenie zalegania mas kałowych:</b> leczenie 1. linii ( <i>doustne</i> ): Makrogole 8 saszetek na dobę w dawkach podzielonych	[12]
<b>Ogólnoświatowo [2011]</b> <b>WGO:</b> Wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej dotyczące zaparć – perspektywa globalna	Drugim krokiem w przypadku przyjęcia stopniowego postępowania jest dołączenie osmotycznych środków przeczyszczających. <b>Najlepsze dowody istnieją w przypadku stosowania glikolu polietylenowego</b> , aczkolwiek dobre dowody istnieją również w przypadku laktulozy.	[13]
<b>USA [2013]</b> <b>AGA:</b> Stanowisko Amerykańskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego dotyczące zaparć	Sugerujemy stopniowe zwiększanie spożycia błonnika, zarówno w postaci pokarmów włączonych do diety, jak i w postaci suplementów i (lub) niedrogich środków osmotycznych, takich jak mleczko magnezjowe lub <b>glikol polietylenowy</b> . W zależności od konsystencji stolca, następnym krokiem może być dołączenie do środka osmotycznego pobudzającego środka przeczyszczającego (np. bisakodylu lub czopków z glicerolem), który podaje się najlepiej 30 minut po posiłku, aby uzyskać efekt synergii środka farmakologicznego i odpowiedzi żołądkowo-okrężniczej.	[14]
<b>Korea Południowa [2015]</b> <b>Koreańskie Towarzystwo Neurogastroenterologii i Motoryki:</b> Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zaparć czynnościowych w Korei	24. stwierdzenie: <b>Glikol polietylenowy zwiększa częstość oddawania stolca i poprawia jego konsystencję u pacjentów z przewlekłymi zaparciami.</b> ▪ <b>Siła zalecenia: 1 • Jakość dowodów: A.</b> ▪ Opinie ekspertów: całkowicie się zgadzam (73,1%), w dużej mierze się zgadzam (26,9%), po części się zgadzam (0%), w dużej mierze się nie zgadzam (0%), całkowicie się nie zgadzam (0%) oraz nie jestem pewny(-a) (0%). 25. stwierdzenie: <b>Zalecane jest długoterminowe podawanie glikolu polietylenowego</b> , ponieważ ciężkie działania niepożądane występują rzadko. ▪ <b>Siła zalecenia: 1 • Jakość dowodów danych: A.</b> ▪ Opinie ekspertów: całkowicie się zgadzam (50,0%), w dużej mierze się zgadzam (50,0%), po części się zgadzam (0%), w dużej mierze się nie zgadzam (0%), całkowicie się nie zgadzam (0%), nie jestem pewny(-a) (0%).	[15]
<b>Meksyk [2018]</b> <b>Meksykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne.</b> Meksykański konsensus dotyczący przewlekłych zaparć	24. Glikol polietylenowy jest najczęściej badanym środkiem przeczyszczającym u pacjentów z zaparciami czynnościowymi i wykazano, że zwiększa częstość oddawania stolca i poprawia jego konsystencję. <b>Jakość dowodów i siła zalecenia: A1 wysoka, przemawiają za interwencją (całkowita zgoda: 86%, częściowa zgoda: 14%).</b> Glikol polietylenowy (PEG 3350) jest organicznym polimerem, którego aktywność osmotyczna jest proporcjonalna do liczby monomerów, z których jest zbudowany. Jest metabolicznie bierny, nie jest metabolizowany ani rozkładany przez bakterie w jelicie grubym i wchodzi w reakcję z wodą w roztworze, aby zwiększyć ciśnienie osmotyczne. Istnieje wiele badań, w których wykazano skuteczność PEG w porównaniu z placebo, laktulozą i innymi środkami przeczyszczającymi w leczeniu zaparć czynnościowych. <sup>105–108</sup> W niedawnej metaanalizie <sup>109</sup> oceniającej 19 badań (9 z samym PEG, 8 z PEG i elektrolitami oraz 2 badania porównujące PEG z PEG w połączeniu z elektrolitami) wykazano, że podawanie PEG (z elektrolitami i bez elektrolitów) zwiększało liczbę oddawanych stolców na tydzień i zmniejszało jego konsystencję. W przeglądzie Cochrane 2010 <sup>120</sup> wykazano, że PEG jest nadrzędny względem laktulozy w zakresie zwiększania częstości oddawania stolca, zmniejszania konsystencji stolca i zmniejszania potrzeby stosowania doraźnych środków przeczyszczających. NNT oszacowano na 3 (95% CI: 2–4), a większość badań cechowała się mniejszą stronnością i heterogennością niż badania innych leków. Zgłaszane działania niepożądane występowały sporadycznie i najczęstszym z nich był ból brzucha i ból głowy. Mimo że w przypadku większości badań okres obserwacji trwał krócej niż 6 miesięcy, nie wydawało się, by skuteczność PEG zmniejszała się po tym okresie czasu. Zalecana dawka to 17 g PEG rozcieńczona w co najmniej 250 ml wody.	[16]

Obszar obowiązywania [rok publikacji] Wydawca/Tytuł wytycznych	Wytyczne i zalecenia dotyczące makrogolu (PEG) Cytaty: (Uwaga: Wszystkie sygnatury w cytowaniach są numerami użytymi w spisie odniesień w cytowanej publikacji oryginalnej.)	Pozycja
Ameryka łacińska [2008] Konsensus dotyczący przewlekłych zaparć dla Ameryki łacińskiej	<p><b>Osmotyczne środki przeczyszczające</b>  <b>Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glikolu polietylenowego (PEG) w dobrze zaprojektowanych badaniach z udziałem pacjentów z przewlekłymi zaparciami (siła zalecenia A).</b></p> <p>Nie ma badań oceniających stosowanie laktulozy w leczeniu przewlekłych zaparć z okresu ostatnich 10 lat i jedynie niedawno uzyskane dowody sugerują, że jest ona mniej skuteczna niż PEG. Niemniej, przyjmując że wcześniejsze badania uznano za akceptowalne, w konsensusie nie odrzucono stosowania laktulozy w razie konieczności (siła zalecenia C). Leki z tej grupy obejmują niewchłaniane cukry (laktulozę), środki na bazie soli fizjologicznej (wodorotlenek magnezu) i PEG. Badania kliniczne laktulozy są stare i cechują się ograniczeniami metodologicznymi; niemniej sugerują, że jest skuteczniejsza niż placebo<sup>52-56</sup>. W ostatnio przeprowadzanych badaniach porównywano laktulozę z PEG i, chociaż można powiedzieć, że cechują się one umiarkowaną jakością metodologiczną, PEG okazał się skuteczniejszy niż laktuloza i wiązał się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych<sup>55,56</sup> (tabela V). W niektórych dobrze zaprojektowanych badaniach wykazano, że PEG jest skuteczny zarówno w przypadku krótkotrwałych, jak i długotrwałych interwencji (6 miesięcy) (tabela VI). Dawka wynosi 17–32 g/dobę, przy czym obserwuje się szybki czas działania (0,5–1 godz.) i najczęściej występującym wtórnym działaniem niepożądanym jest nietrzymanie stolca w wyniku działania przeczyszczającego leku<sup>57-59</sup>. Nawet w jednym badaniu porównywano PEG z laktulozą i wykazano, że PEG w dawce 13–39 g/dobę był skuteczniejszy i lepiej tolerowany u pacjentów z przewlekłymi zaparciami<sup>56</sup>. Nie prowadzono żadnych badań klinicznych nad stosowaniem wodorotlenku magnezu u pacjentów z przewlekłymi zaparciami.</p>	[17]

- Müller-Lissner. Pharmakologische Behandlung der Obstipation. *Internist* 2013;54:498–504.
- Alsalmiy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:595–605.
- Kamm, M.A. et al: Stimulant Laxatives are Effective in Chronic Constipation: Multi-Center, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bisacodyl. *Gastroenterology* 2010;138(5):228.
- Müller-Lissner, S. et al: Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sodium Picosulfate in Patients With Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:897–903.
- Dipalma et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1436–41.
- Vitton et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: 2018;30(4):357–63.
- Antonio Bove et al Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):4994–5013. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4994.
- HERPC Guideline on Management of Constipation approved by HERPC, 2019; <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf> (accessed 5.11.2020)
- Lindberg et al. World Gastro-enterology Organization Global Guideline Constipation—A Global Perspective. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(6):483–7.
- Dorn et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. 2013;144(1):211–7.
- Shin et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015. Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22(3):383–411.
- Remes-Troche JM, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83(2):168–89.
- Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico Gastroenterol Hepatol. 2008;31(2):59–74 doi: 10.1157 / 13116072 , <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-consenso-latinoamericano-estrenimiento-cronico-S0210570508712664> translated into English with Google Translate (accessed 5.11.2020)

Konflikt interesów: M. Eberlin i T. Schuett są pracownikami firmy Sanofi.

Ujawnienie: Publikacja sfinansowana przez Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

#### Informacje dotyczące manuskryptu

Otrzymano: 24.11.2020  
 Zaakceptowano: 20.12.2020  
 Opublikowano: 16.08.2021