
Síndrome del intestino irritable. Criterios de Roma

PID_00260144

Dr. Jordi Serra Pueyo

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dr. Jordi Serra Pueyo

Unidad de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. CIBERehd.

Primera edición: febrero 2019

© Dr. Jordi Serra Pueyo

Todos los derechos reservados

© de esta edición, FUOC, 2019

Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona

Diseño: Manel Andreu

Realización editorial: Oberta UOC Publishing, SL

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.

Índice

Introducción	5
Objetivos	6
1. Definición	7
2. Patofisiología del SII	8
2.1. Modelo biopsicosocial	8
3. Clínica del SII	10
3.1. Criterios de Roma IV	10
4. Diagnóstico	14
4.1. Estudio del paciente con predominio de estreñimiento	14
4.2. Paciente con predominio de diarrea	14
5. Manejo del SII	16
5.1. Dieta y estilo de vida	16
5.2. Tratamientos farmacológicos	17
5.2.1. Tratamiento de los cambios en el hábito deposicional	17
5.2.2. Tratamiento del dolor abdominal	17
5.2.3. Tratamientos específicos para el SII	18
5.2.4. Tratamientos que actúan sobre la microbiota intestinal	18
5.3. Otros tratamientos	18
Resumen	19
Bibliografía	21

Introducción

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo muy frecuente; en un reciente metaanálisis se ha calculado que afecta al 11,2% (IC 95%: 9,8-12,8%) de la población. Se ha calculado que el 50% de las consultas en gastroenterología son por trastornos funcionales digestivos. Por ello, prácticamente todos los gastroenterólogos van a tener que tratar a pacientes con SII. Como trastornos funcionales que son, estos pacientes van a presentar síntomas digestivos crónicos y recurrentes sin que las pruebas diagnósticas habituales (endoscopias, pruebas radiológicas o bioquímicas) muestren ninguna alteración. Esto produce con frecuencia una frustración tanto en el médico como en el paciente que repercute negativamente en la evolución de la enfermedad. Además, como estos pacientes no suelen ingresar, en la mayor parte de los programas de especialización en aparato digestivo los conocimientos adquiridos en este tipo de patología son marginales, lo que contrasta con la gran frecuencia de estos trastornos. Este módulo pretende llenar, en la medida de lo posible, esta importante laguna en la formación de los especialistas en aparato digestivo.

Objetivos

El objetivo es que los alumnos sepáis reconocer al paciente con SII, que conozcáis cuál es la patofisiología que causa los síntomas del paciente, que seáis capaces de decidir hasta cuándo se deben estudiar estos síntomas, y que conozcáis cuál es el manejo de los pacientes con SII.

1. Definición

El SII es un trastorno funcional digestivo en el que se produce dolor abdominal recurrente asociado a un cambio del hábito intestinal (diarrea, estreñimiento o ambos). Como se trata de un trastorno crónico, los síntomas deben debutar al menos seis meses antes de que se pueda establecer el diagnóstico.

2. Patofisiología del SII

Solamente podemos manejar al paciente si comprendemos lo que le ocurre.

Los trastornos funcionales digestivos, de los cuales el SII es posiblemente el más representativo, se caracterizan por síntomas crónicos referidos al tracto digestivo, asociados a alteraciones de la sensibilidad visceral, de las respuestas motoras del intestino, de la microbiota intestinal, microinflamación de la mucosa intestinal y alteraciones en el procesamiento de los impulsos digestivos en el sistema nervioso central. Las causas por las que se producen estos trastornos no se conocen exactamente, pero se explican mediante el modelo biopsicosocial de generación de síntomas.

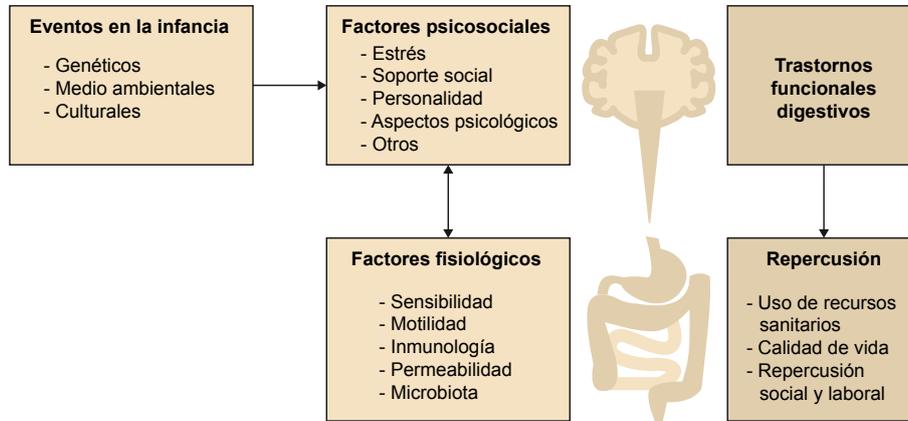
2.1. Modelo biopsicosocial

Este modelo explica los complejos mecanismos implicados en la generación de los síntomas finales del paciente. Tanto factores genéticos como experiencias en edades tempranas de la vida van a asociarse a desarreglos a nivel del eje cerebro-intestinal, que pueden ir de depresión, ansiedad y mal adaptación al estrés, a alteraciones en la fisiología del intestino, como la hipersensibilidad, alteraciones de la motilidad y de la permeabilidad, que van a dar como resultado unos síntomas digestivos concretos y un comportamiento como enfermo concreto.

Este modelo se basa en múltiples estudios que se han ido publicando a lo largo de los años, y que han demostrado que diferentes factores de la vida temprana del individuo, como los traumas en la infancia, antecedentes de abuso sexual, la tendencia a la somatización en los padres, etc. están sobrerrepresentados en estos pacientes. Sin embargo, también hay pacientes en los que el origen de sus síntomas se produjo a raíz de un fenómeno completamente periférico como una gastroenteritis aguda. Diversos estudios han demostrado que aproximadamente un 10 % de pacientes que sufren una gastroenteritis aguda desarrollan un SII. Estudios con gemelos han demostrado que, además de los factores ambientales relacionados con la familia, también existe una predisposición genética para desarrollar el SII. Junto a estos factores relacionados con el origen de los síntomas, tanto factores centrales como la tolerancia al estrés, las conductas aprendidas, los rasgos de personalidad, como factores periféricos como la hipersensibilidad visceral, las alteraciones en las respuestas motoras reflejas, alteraciones en el manejo del gas intestinal, alteraciones en las respuestas inmunes y permeabilidad, o más recientemente, alteraciones de

la microbiota intestinal con una baja biodiversidad, se hallan presentes en los pacientes con SII y juegan un papel relevante en la generación de los síntomas de estos pacientes.

Figura 1. Modelo biopsicosocial modificado de Drossman DA (2016).



El SII es el resultado de la interacción entre experiencias anteriores, factores psicológicos del paciente y alteraciones en la fisiología digestiva. El médico debe contemplar todos estos factores para el correcto manejo de los pacientes.

3. Clínica del SII

El SII se caracteriza por dolor abdominal y alteraciones en el hábito deposicional. Estos síntomas son crónicos y recurrentes, y, como hemos dicho anteriormente, se asocian a la normalidad de las pruebas diagnósticas habituales. Para facilitar la realización de estudios y ensayos clínicos en estos pacientes, y para poder clasificarlos de una manera estructurada y coherente, un grupo de expertos se reúne de forma regular en Roma para establecer los criterios diagnósticos de los trastornos funcionales digestivos. En el año 2016 se publicó la última edición de estos criterios diagnósticos, conocidos como **Criterios de Roma IV**.

3.1. Criterios de Roma IV

Trastornos funcionales digestivos en adultos

- Trastornos del esófago
- Trastornos gastroduodenales
- Trastornos intestinales
- Trastornos de origen central del dolor abdominal
- Trastornos biliares y del esfínter de Oddi
- Trastornos anorectales

Los trastornos funcionales digestivos se dividen, primariamente, en función de los segmentos afectados del tracto digestivo. El SII formará parte de los llamados trastornos intestinales, que pueden afectar tanto al intestino delgado como al intestino grueso.

Criterios diagnósticos del SII

- Dolor abdominal recurrente de media al menos 1 día a la semana durante los últimos 3 meses, asociado a 2 o más de los siguientes criterios:
 - Relacionado con la defecación
 - Asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones
 - Asociado a un cambio en la forma (apariencia) de las heces

Estos criterios deben cumplirse por lo menos durante 3 meses, con un inicio de al menos 6 meses antes de establecerse el diagnóstico

Para valorar la apariencia de las heces se utiliza la escala de Bristol, que gradúa la forma de las heces en una escala del 1-7 y que ha mostrado una buena correlación con el tránsito colónico.

Escala de Bristol

Tipo 1		Bolas duras y separadas, difícil de pasar
Tipo 2		Con forma de salchicha pero llena de bultos
Tipo 3		Como una salchicha con grietas en la superficie
Tipo 4		Como una salchicha o serpiente, lisa y blanda
Tipo 5		Trozos blandos con los bordes definidos (pasan fácilmente)
Tipo 6		Trozos blandos con bordes irregulares. Deposición blanda
Tipo 7		Diarrea, sin trozos sólidos. Completamente líquida

Además, en función del tipo predominante de la forma (apariencia) de las heces, el SII se subdividirá en 4 subtipos:

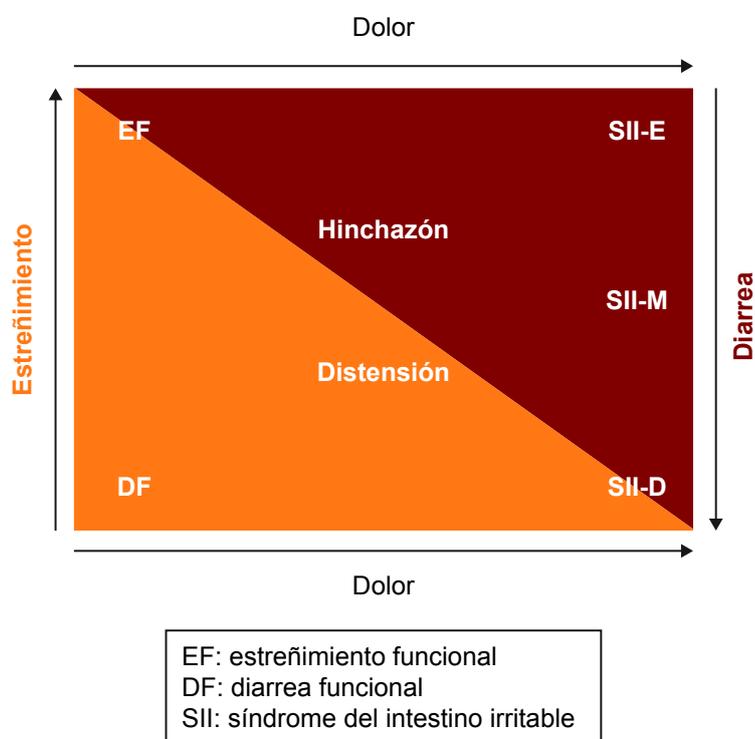
- SII con predominio de estreñimiento (SII-C): $> \frac{1}{4}$ (25%) de deposiciones con heces tipos 1 o 2 de Bristol y $< \frac{1}{4}$ (25 %) con heces tipos 6 o 7 de Bristol.
- SII con predominio de diarrea (SII-D): $> \frac{1}{4}$ (25%) de deposiciones con heces tipos 6 o 7 de Bristol y $< \frac{1}{4}$ (25 %) con heces tipos 1 o 2 de Bristol.
- SII con hábito deposicional mixto (SII-M): $> \frac{1}{4}$ (25%) de deposiciones con heces tipos 1 o 2 de Bristol y $> \frac{1}{4}$ (25 %) con heces tipos 6 o 7 de Bristol.
- SII inclasificable (SII-I): pacientes que cumplen criterios de SII pero en los que sus hábitos intestinales no permiten clasificarlos con precisión en uno de los 3 grupos anteriores.

Valoración práctica del paciente

En el ejercicio práctico diario no es necesario, ni seguramente conveniente, estar aplicando criterios diagnósticos estrictos para valorar a los pacientes con sospecha de SII.

Sin embargo, sí que es conveniente hacer una anamnesis lo más estructurada posible para valorar correctamente al paciente y, así, poder enfocar mejor el proceso diagnóstico y el tratamiento. Se deberían valorar 4 niveles de síntomas:

a) Síntomas abdominales propios del SII. Debemos preguntar por dolor, cambio en el ritmo deposicional y sensación de hinchazón o distensión abdominal, ya que estos son los 3 síntomas fundamentales del SII. El consenso de Roma IV propone un espectro de trastornos funcionales digestivos con mayor o menor intensidad de estos síntomas, que permite clasificar a nuestro paciente en un concepto más amplio, que va desde SII con sus subtipos básicos a estreñimiento funcional o diarrea funcional sin SII, cuando las alteraciones en el hábito deposicional se producen en ausencia de dolor abdominal.



b) Otros síntomas digestivos frecuentemente asociados al SII. Estos incluyen síntomas intestinales, como el moco en las deposiciones, dificultad para evacuar, urgencia defecatoria, sensación de evacuación incompleta y otros síntomas digestivos como la pirosis, el dolor epigástrico, la saciedad precoz, la plenitud postprandial o las náuseas.

c) Síntomas extraintestinales asociados al SII. Estos incluyen la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, el dolor pélvico crónico, las alteraciones temporomandibulares, la cefalea, la lumbalgia y las cervicalgias, las palpitaciones, el dolor torácico, los sofocos, la sudoración, la poliuria y otros trastornos de la micción, ansiedad, depresión, sensación de ahogo, etc.

d) Ausencia de síntomas y signos de alarma. Estos incluyen la pérdida de peso no intencionada, rectorragia no asociada a hemorroides ni fisura anal, diarrea nocturna, fiebre, historia familiar de cáncer colorectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celiaca.

La presencia de síntomas digestivos (por ejemplo, síntomas dispépticos) asociados a los síntomas típicos de SII, y a variados síntomas extradi-
gestivos característicos como la fatiga, la fibromialgia, etc., en ausencia
de signos de alarma, son muy característicos del SII.

4. Diagnóstico

A pesar de que la primera idea de los criterios diagnósticos de Roma fue que estos permitiesen establecer un diagnóstico positivo del SII sin necesidad de la realización de pruebas complementarias, lo cierto es que, tal y como se reconoce en la última versión de los criterios de Roma (Roma IV), en muchos casos, y de manera muy especial en los pacientes que tienen predominio de diarrea, se deben excluir otros procesos antes de establecer el diagnóstico de SII. Así pues, el procedimiento diagnóstico varía en función del tipo predominante de alteración en el hábito intestinal.

4.1. Estudio del paciente con predominio de estreñimiento

Se realizará colonoscopia en casos de debut tardío (> 45-50 años), cuando se presenten síntomas de alarma incluyendo antecedentes familiares de riesgo, y cuando el paciente presente síntomas persistentes que no responden al tratamiento.

Se valorará la realización de un estudio de la defecación (manometría anorectal, test de expulsión del balón y/o defecografía) en caso de sospecha de estreñimiento asociado a un trastorno de la defecación.

La realización de analíticas solo será necesaria cuando se sospeche algún trastorno específico, como el hipotiroidismo o alteraciones electrolíticas que puedan producir estreñimiento.

4.2. Paciente con predominio de diarrea

En este caso, se deberá realizar una analítica que incluya un hemograma completo, PCR, serología de la enfermedad celíaca, hormonas tiroideas. Coprocultivos y determinación de parásitos en heces. Puede también indicarse una calprotectina fecal si se sospecha un proceso inflamatorio en colon.

Además, cuando el paciente presente una diarrea importante con mala respuesta al tratamiento, se deberá realizar una colonoscopia con biopsias seriadas de colon para descartar una colitis microscópica.

En casos refractarios, puede ser conveniente ampliar el estudio del paciente con biopsias duodenales y estudio genético de la celiaquía, realizar estudio de la malabsorción de sales biliares mediante test de SeHCAT, o realizar un test de prueba con resincolestiramina si el test no está disponible, y realizar test de aliento de malabsorción de azúcares como la lactosa o la fructosa y sorbitol.

Estudio del paciente con diarrea crónica

- Hemograma y PCR
- Serología de enfermedad celiaca
- Valorar estudio de hormonas tiroideas
- Coprocultivos y parásitos en heces
- Calprotectina fecal
- Colonoscopia (si diarrea persistente o debut tardío)
- Ampliación de estudio celiaquía si hay sospecha o mala respuesta
- Estudio de malabsorción sales biliares o tratamiento empírico
- Estudio de malabsorción de azúcares

Indicaciones de la colonoscopia

- Presencia de signos o síntomas de alarma
- Historia familiar de cáncer colorectal
- Diarrea crónica acuosa
- >6-10 deposiciones diarias y/o diarrea persistente que no responde a terapia empírica

En pacientes con predominio de diarrea se deberán excluir otras causas de diarrea antes de establecer el diagnóstico de SII-D.

Una vez excluidas otras causas de los síntomas, no es necesario hacer nuevos estudios a no ser que aparezcan cambios relevantes en la clínica del paciente.

5. Manejo del SII

Debido a que el SII es un trastorno heterogéneo y multifactorial sin una causa conocida, no existe un tratamiento universal eficaz, por lo que el tratamiento deberá de individualizarse para cada paciente.

El punto más importante del tratamiento consiste, justamente, en explicarle al paciente la naturaleza de su trastorno, advertirle del curso natural de la enfermedad, intentar reconocer los factores desencadenantes de los síntomas, y dotarle de unas herramientas sencillas que le ayuden a manejar los periodos sintomáticos.

Debido a la naturaleza benigna del trastorno, el manejo del SII debe evitar medidas terapéuticas que puedan ser dañinas para la salud del sujeto, identificando y corrigiendo aquellos malos hábitos, especialmente relacionados con dietas restrictivas no controladas que el paciente haya podido adquirir.

5.1. Dieta y estilo de vida

Muchos pacientes acuden al médico con la idea de que determinados alimentos son los causantes de sus molestias, ya que a menudo estas se exacerban con la ingesta. De entre las muchas intervenciones dietéticas que se han hecho a lo largo de los años, las fibras son, sin duda, las que se han usado con mayor frecuencia. Sin embargo, no se ha demostrado que las fibras en general sean beneficiosas para el tratamiento del SII. Incluso se ha visto que las fibras no solubles pueden empeorar el dolor abdominal en estos pacientes, por lo que la recomendación se restringe al uso de fibras solubles para el tratamiento de los cambios de la forma de las heces.

En los últimos años, diferentes estudios han demostrado que una dieta baja en fibras y azúcares fermentables (FODMAP) es beneficiosa para el control sintomático. Sin embargo, estas dietas son altamente restrictivas, por lo que su uso debería ser controlado estrictamente por un nutricionista, y reservarse para pacientes con síntomas graves, es decir, con gran afectación de la calidad de vida.

Las dietas sin gluten también se han mostrado efectivas para el control sintomático en un subgrupo de pacientes con SII. Sin embargo, no está claro si el causante de la mejoría es la exclusión del gluten o de otras proteínas contenidas en el trigo.

En general, una anamnesis en profundidad suele revelar que los mismos alimentos que un día son perfectamente tolerados pueden producir síntomas otro día, por lo que en la mayoría de pacientes unos consejos dietéticos sencillos, como comer en horarios regulares evitando el consumo excesivo de productos fermentables y excitantes como el café, asociados a un ejercicio físico regular, son suficientes para la mayoría de pacientes con SII. De hecho, se ha reportado que una dieta sencilla, como la recomendada por la NICE (http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/sindrome_colon_irritable_-_generica.pdf), es igual de efectiva que una dieta baja en FODMAP para el control de los síntomas.

Solamente, se indicarán dietas restrictivas cuando la relación riesgo-beneficio de la dieta sobre la calidad de vida y la salud del paciente se vean claramente favorecidas.

5.2. Tratamientos farmacológicos

El tratamiento farmacológico puede enfocarse en diferentes aspectos del trastorno:

- Tratamiento de los cambios en el hábito deposicional
- Tratamiento del dolor abdominal
- Tratamientos específicos para el SII
- Tratamiento que actúan sobre la microbiota intestinal

5.2.1. Tratamiento de los cambios en el hábito deposicional

Se utilizan los mismos fármacos que se usan para el tratamiento del estreñimiento o la diarrea, según corresponda. Esto incluye fibras solubles, laxantes osmóticos o laxantes estimulantes para el estreñimiento y fibras, resinolectiramina o loperamida para la diarrea.

5.2.2. Tratamiento del dolor abdominal

Los fármacos espasmolíticos han mostrado su eficacia en el tratamiento del dolor y son fármacos de primera elección. A continuación, los fármacos anti-depresivos también han mostrado su eficacia en varios metaanálisis. Dependiendo del hábito deposicional predominante, se recomiendan los antidepresivos tricíclicos (indicados principalmente en el SII-D) o los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (indicados principalmente en el SII-C).

5.2.3. Tratamientos específicos para el SII

El único fármaco comercializado que tiene indicación específica aprobada en Europa es la linaclotida para el SII-C, ya que actúa aumentando la secreción intestinal y disminuyendo la sensibilidad visceral característica de estos pacientes. La eluxadolina, un fármaco que actúa sobre receptores opioides a nivel periférico, también ha sido aprobada para el tratamiento del SII-D, pero de momento no ha sido comercializada en la mayoría de países. Ambos fármacos han mostrado su eficacia en estudios multicéntricos fase 3.

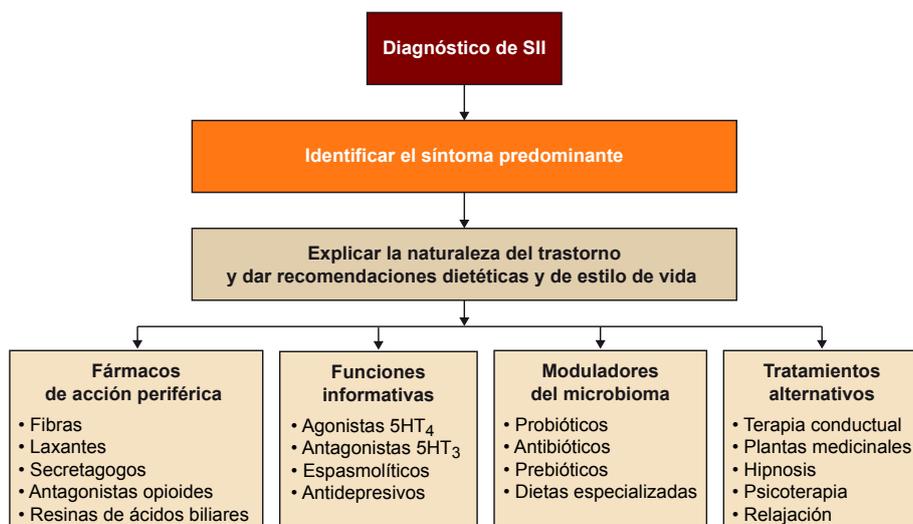
5.2.4. Tratamientos que actúan sobre la microbiota intestinal

La rifaximina es un antibiótico que ha mostrado ser superior a placebo en diversos estudios, y que puede usarse también para combatir la distensión abdominal. Por otro lado, los probióticos se han mostrado ligeramente superiores a placebo en los metaanálisis, pero se desconoce las cepas y las cantidades de bacterias de cada cepa que son recomendables para cada caso, por lo que hay que esperar a futuros estudios para poder establecer un consejo basado en evidencia sobre su recomendación. Estudios recientes muestran que los prebióticos también pueden ser beneficiosos para el tratamiento de estos pacientes.

5.3. Otros tratamientos

En este apartado incluimos tratamientos psicoterápicos, terapia conductual o hipnosis que se han mostrado efectivos en los metaanálisis, si bien la mayoría de estudios no son controlados o se han hecho en cohortes muy pequeñas de pacientes. Terapias alternativas como plantas medicinales también se han reportado como beneficiosas.

Propuesta de tratamiento del consenso Roma IV



Resumen

El SII es un trastorno crónico multifactorial muy prevalente que se asocia, a menudo, a síntomas extraintestinales y extradigestivos y que precisa de un tratamiento individualizado, que comienza por la explicación al paciente de la naturaleza de su trastorno y que tiene como finalidad dotar al paciente de herramientas que le permitan el manejo de sus síntomas y la no interferencia de los mismos en sus actividades diarias.

Bibliografía

Camilleri, M.; Boeckxstaens, G. (2017). «Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS». *Gut*. (vol. 5, núm. 66, págs. 966-974).

Drossman, D. A. (2016). «Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome IV Process». En: D. A. Drossman; L. Chang; W. D. Chey; J. Kellow; J. Tack; W. E. Whitehead y otros (eds.). *ROME IV, Functional Gastrointestinal Disorders-Disorders of gut-brain interactions* (4.ª ed., págs. 801-832). Raleigh, NC: The Rome Foundation.

Ford, A. C.; Moayyedi, P.; Lacy, B. E.; Lembo, A. J.; Saito, Y. A.; Schiller, L. R. y otros (2014). «American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation» [en línea]. *Am J Gastroenterol*(núm. 109, (S1):S2-26). <<http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2014.187>>

Ford, A. C.; Quigley, E. M. M.; Lacy, B. E.; Lembo, A. J.; Saito, Y. A.; Schiller, L. R. y otros (2014, 17 de septiembre). «Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis» [en línea]. *Am J Gastroenterol* (vol. 9, núm. 109, págs. 1.350-1.065, *quiz* 1.366). [Fecha de consulta: 3 de febrero de 2017]. <<http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2014.148>>

Ford, A. C.; Quigley, E. M. M.; Lacy, B. E.; Lembo, A. J.; Saito, Y. A.; Schiller, L. R. y otros (2014, 29 de octubre). «Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis» [en línea]. *Am J Gastroenterol* (vol. 10, núm. 109, págs. 1.547-1.561 y 1.562). [Fecha de consulta: 3 de febrero de 2017]. <<http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2014.202>>

Lembo, A. J.; Lacy, B. E.; Zuckerman, M. J.; Schey, R.; Dove, L. S.; Andrae, D. A. y otros (2016). «Eluxadolina for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea» [en línea]. *N Engl J Med*(vol. 3, núm. 374, págs. 242-253). <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505180>>

Lewis, S. J.; Heaton, K. W. (1997, septiembre). «Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time» [en línea]. *Scand J Gastroenterol* (vol. 9, núm. 32, págs. 920-924). [Fecha de consulta: 11 de octubre de 2018]. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299672>>

Lovell, R. M.; Ford, A. C. (2012, julio). «Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis» [en línea]. *Clin Gastroenterol Hepatol* (vol. 7, núm. 10, págs. 712-721.e4). [Fecha de consulta: 11 de octubre de 2018]. <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356512003084>>

Mearin, F.; Lacy, B. E.; Chang, L.; Chey, W. D.; Lembo, A. J.; Simren, M. y otros (2016). «Bowel disorders». En: D. A. Drossman; L. Chang; W. D. Chey; J. Kellow; J. Tack; W. E. Whitehead y otros (eds.). *ROME IV, Functional Gastrointestinal Disorders-Disorders of gut-brain interactions* (4.ª ed., págs. 967-1.058). Raleigh, NC: The Rome Foundation.

Mearin, F.; Ciriza, C.; Mínguez, M.; Rey, E.; Mascort, J. J.; Peña E. y otros (2017). «Guía de práctica clínica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. (Parte 2 de 2)» [en línea]. *Semer - Med Fam* (vol. 2, núm. 43, págs. 123-140). <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359317300096>>

Quigley, E. M. M.; Tack, J.; Chey, W. D.; Rao, S. S.; Fortea, J.; Falques, M. y otros (2013, enero). «Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints» [en línea]. *Aliment Pharmacol Ther*(vol. 1, núm. 37, págs. 49-61). [Fecha de consulta: 3 de febrero de 2017]. <<http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12123>>

