
Síndrome de l'intestí irritable. Criteris de Roma

PID_00260150

Dr. Jordi Serra Pueyo

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Dr. Jordi Serra Pueyo

Unitat de Motilitat i Trastorns Funcionals Digestius. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. CIBERehd.

Primera edició: febrer 2019

© Dr. Jordi Serra Pueyo

Tots els drets reservats

© d'aquesta edició, FUOC, 2019

Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona

Disseny: Manel Andreu

Realització editorial: Oberta UOC Publishing, SL

Cap part d'aquesta publicació, incloent-hi el disseny general i la coberta, no pot ser copiada, reproduïda, emmagatzemada o transmesa de cap manera ni per cap mitjà, tant si és elèctric com químic, mecànic, òptic, de gravació, de fotocòpia o per altres mètodes, sense l'autorització prèvia per escrit dels titulars del copyright.

Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Definició	7
2. Patofisiologia de la SII	8
2.1. Model biopsicosocial	8
3. Clínica de la SII	10
3.1. Criteris de Roma IV	10
4. Diagnòstic	14
4.1. Estudi del pacient amb predomini de restrenyiment	14
4.2. Pacient amb predomini de diarrea	14
5. Maneig de la SII	16
5.1. Dieta i estil de vida	16
5.2. Tractaments farmacològics	17
5.2.1. Tractament dels canvis en l'hàbit deposicional	17
5.2.2. Tractament del dolor abdominal	17
5.2.3. Tractaments específics per a la SII	17
5.2.4. Tractaments que actuen sobre la microbiota intestinal	18
5.3. Altres tractaments	18
Resum	19
Bibliografia	21

Introducció

La síndrome de l'intestí irritable (SII) és un trastorn funcional digestiu molt freqüent; en una recent metanàlisi s'ha calculat que afecta l'11,2% (IC 95%: 9,8-12,8%) de la població. També s'ha calculat que el 50% de les consultes en gastroenterologia són per trastorns funcionals digestius, i per això pràcticament tots els gastroenteròlegs hauran de tractar pacients amb la SII. Com que són trastorns funcionals, aquests pacients presentaran símptomes digestius crònics i recurrents sense que les proves diagnòstiques habituals (endoscòpies, proves radiològiques o bioquímiques) mostrin cap alteració. Aquest fet produeix amb freqüència una frustració, tant en el metge com en el pacient, que repercuteix negativament en l'evolució de la malaltia. A més, com que els pacients no acostumen a ingressar, en la major part dels programes d'especialització en aparell digestiu els coneixements adquirits sobre aquest tipus de patologia són marginals, fet que contrasta amb la gran freqüència dels trastorns. Aquest mòdul pretén omplir, en la mesura del possible, la important llacuna en la formació dels especialistes en aparell digestiu.

Objectius

L'objectiu és que els alumnes sapigueu reconèixer el pacient amb la SII, que conegueu quina és la patofisiologia que causa els símptomes del pacient, que sigueu capaços de decidir fins on cal estudiar els símptomes, i que conegueu quin és el maneig dels pacients amb la SII.

1. Definició

La SII és un trastorn funcional digestiu en el qual es produeix dolor abdominal recurrent associat a un canvi en l'hàbit intestinal (diarrea, restrenyiment, o totes dues coses). Com que es tracta d'un trastorn crònic, els símptomes han de debutar com a mínim sis mesos abans que es pugui establir el diagnòstic.

2. Patofisiologia de la SII

Només podem manejar el pacient si entenem què li passa.

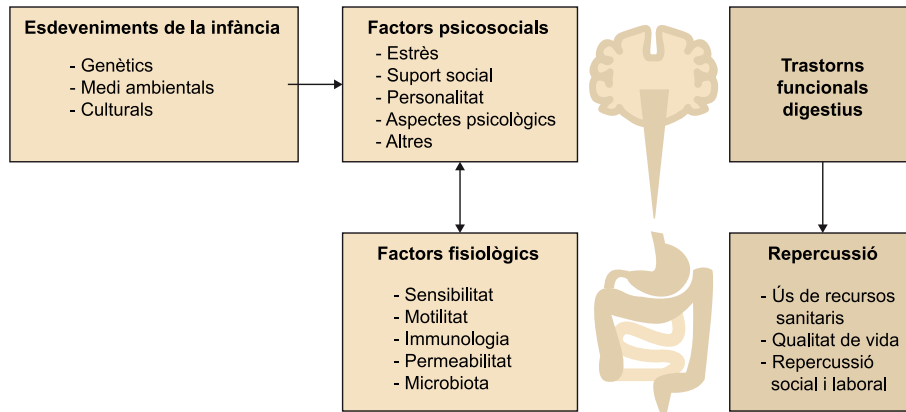
Els trastorns funcionals digestius, dels quals la SII és possiblement la més representativa, es caracteritzen per símptomes crònics referits al tracte digestiu i associats a alteracions de la sensibilitat visceral, a les respostes motores de l'intestí, a la microbiota intestinal, a la microinflamació de la mucosa intestinal i a alteracions en el processament dels impulsos digestius en el sistema nerviós central. Les causes per les quals es produeixen aquests trastorns no es coneixen exactament, però s'expliquen mitjançant el model biopsicosocial de generació de símptomes.

2.1. Model biopsicosocial

Aquest model explica els complexos mecanismes implicats en la generació dels símptomes finals del pacient. Tant factors genètics com experiències en edats primerenques de la vida s'associaran a desordres en el pla cervell-intestí, que poden ser des de depressió i ansietat i mala adaptació a l'estrès, a alteracions en la fisiologia de l'intestí, com la hipersensibilitat, alteracions de la motilitat i de la permeabilitat, que originaran uns símptomes digestius concrets i un comportament com a malalt concret.

Aquest model es basa en múltiples estudis que s'han anat publicant al llarg dels anys, i que han demostrat que diferents factors de la vida primerenca de l'individu, com els traumes en la infància, antecedents d'abús sexual, la tendència a la somatització en els pares, etc., estan sobrerrepresentats en aquests pacients. No obstant això, també hi ha pacients en els quals l'origen dels seus símptomes es va produir arran d'un fenomen completament perifèric com una gastroenteritis aguda. Diversos estudis han demostrat que aproximadament un 10% de pacients que pateixen una gastroenteritis aguda desenvolupen una SII. Estudis amb bessons han demostrat que, a més dels factors ambientals relacionats amb la família, també hi ha una predisposició genètica per desenvolupar la SII. Al costat d'aquests factors relacionats amb l'origen dels símptomes, tant factors centrals com la tolerància a l'estrès, les conductes apreses i els trets de personalitat, com factors perifèrics com la hipersensibilitat visceral, alteracions en les respostes motores reflexes, alteracions en el maneig del gas intestinal, alteracions en les respostes immunes i permeabilitat, o més recentment, alteracions de la microbiota intestinal amb una baixa biodiversitat, es troben presents en els pacients amb SII i juguen un paper rellevant en la generació dels símptomes d'aquests pacients.

Figura 1. Model biopsicosocial modificat de Drossman DA (2016)



La SII és el resultat de la interacció entre experiències anteriors, factors psicològics del pacient i alteracions en la fisiologia digestiva. El metge ha de contemplar tots els factors per al correcte maneig dels pacients.

3. Clínica de la SII

La SII es caracteritza per dolor abdominal i alteracions en l'hàbit deposicional. Aquests símptomes són crònics i recurrents, i, com hem dit anteriorment, s'associen a la normalitat de les proves diagnòstiques habituals. Per a facilitar la realització d'estudis i d'assajos clínics en aquests pacients, i per a poder classificar-los d'una manera estructurada i coherent, un grup d'experts es reuneix de manera regular a Roma per a establir els criteris diagnòstics dels trastorns funcionals digestius. L'any 2016 es va publicar l'última edició d'aquests criteris diagnòstics, coneguts com a **Criteris de Roma IV**.

3.1. Criteris de Roma IV

Trastorns funcionals digestius en adults

- Trastorns de l'esòfag
- Trastorns gastroduodenals
- Trastorns intestinals
- Trastorns d'origen central del dolor abdominal
- Trastorns biliars i de l'esfínter d'Oddi
- Trastorns anorectals

Els trastorns funcionals digestius es divideixen, primàriament, en funció dels segments afectats del tracte digestiu. La SII formarà part dels anomenats trastorns intestinals que poden afectar tant l'intestí prim com l'intestí gros.

Criteris diagnòstics de la SII

- Dolor abdominal recurrent 1 dia a la setmana de mitjana, com a mínim, durant els últims 3 mesos, associat a dos o més dels següents criteris:
 - Relacionat amb la defecació
 - Associat a un canvi en la freqüència de les deposicions
 - Associat a un canvi en la forma (aparença) de la femta

Aquests criteris han de complir-se, com a mínim, durant 3 mesos, i amb un inici d'almenys 6 mesos abans d'establir-se el diagnòstic.

Per a valorar l'aparença de la femta s'utilitza l'escala de Bristol, que gradua la forma de la femta en una escala d'1 a 7, i que ha mostrat una bona correlació amb el trànsit colònic.

Escala de Bristol

Tipus 1		Boles dures i separades, difícil de passar
Tipus 2		Amb forma de salsitxa, però plena de bonys
Tipus 3		Com una salsitxa amb esquerdes a la superfície
Tipus 4		Com una salsitxa o una serp, llisa i tova
Tipus 5		Trossos tous amb les vores definides (passen fàcilment)
Tipus 6		Trossos tous amb vores irregulars. Deposició tova
Tipus 7		Diarrea, sense trossos sòlids. Completament líquida

A més, en funció del tipus predominant de la forma (aparença) de la femta, la SII se subdividirà en 4 subtipus:

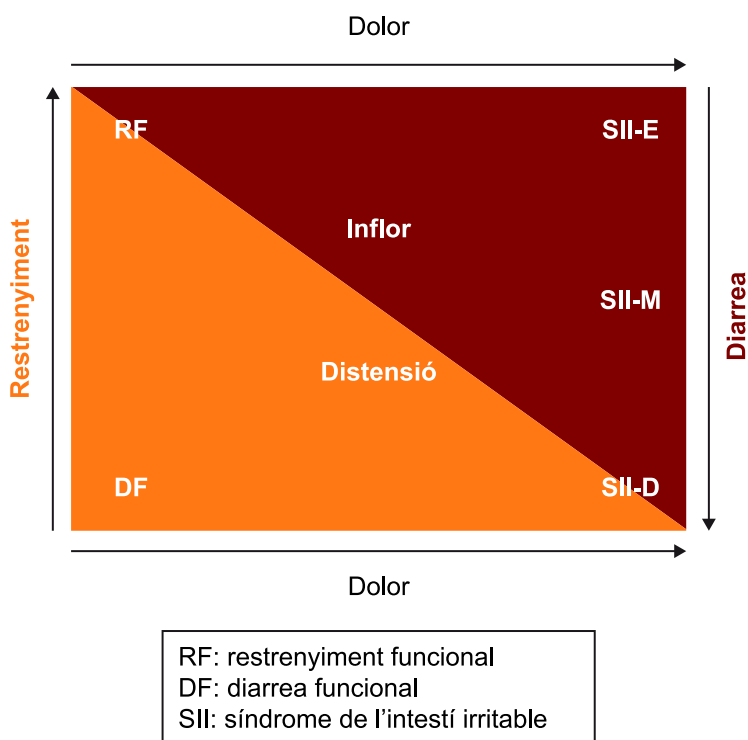
- SII amb predomini de restrenyiment (SII-C): $> \frac{1}{4}$ (25%) de deposicions amb femta tipus 1 o 2 de Bristol, i $< \frac{1}{4}$ (25%) amb femta tipus 6 o 7 de Bristol.
- SII amb predomini de diarrea (SII-D): $> \frac{1}{4}$ (25%) de deposicions amb femta tipus 6 o 7 de Bristol, i $< \frac{1}{4}$ (25%) amb femta tipus 1 o 2 de Bristol.
- SII amb hàbit deposicional mixt (SII-M): $> \frac{1}{4}$ (25%) de deposicions amb femta tipus 1 o 2 de Bristol, i $> \frac{1}{4}$ (25%) amb femta tipus 6 o 7 de Bristol.
- SII inclassificable (SII-I): pacients que compleixen criteris de la SII, però els seus hàbits intestinals no permeten classificar-los amb precisió en un dels tres grups anteriors.

Valoració pràctica del pacient

En l'exercici pràctic diari no cal, ni segurament convé, aplicar criteris diagnòstics estrictes per a valorar els pacients amb sospita de la SII.

No obstant això, sí que és convenient fer una anamnesi el més estructurada possible per a valorar correctament el pacient i, així, poder enfocar millor el procés diagnòstic i el tractament. Caldria valorar quatre nivells de símptomes:

a) Síntomes abdominals propis de la SII. Hem de preguntar pel dolor, pel canvi en el ritme deposicional i per la sensació d'inflor o la distensió abdominal, ja que són els tres símptomes fonamentals de la SII. El consens de Roma IV proposa un espectre de trastorns funcionals digestius, amb major o menor intensitat dels símptomes, que permet classificar el nostre pacient en un concepte més ampli que va des de la SII amb els subtipus bàsics fins a l'estrenyiment funcional o la diarrea funcional sense la SII, quan les alteracions en l'hàbit deposicional es produeixen en absència de dolor abdominal.



b) Altres símptomes digestius freqüentment associats a la SII. Inclouen símptomes intestinals, com ara el moc a les deposicions, dificultat per a evacuar, urgència defecatòria, sensació d'evacuació incompleta i altres símptomes digestius com la piroisi, el dolor epigàstric, la sacietat precoç, la plenitud postprandial o les nàusees.

c) Síntomes extraintestinals associats a la SII. Inclouen la fibromiàlgia, la síndrome de fatiga crònica, el dolor pelvià crònic, les alteracions temporomandibulars, la cefalea, la lumbàlgia i les cervicàlgies, les palpitations, el dolor toràcic, els fogots, la sudoració, la poliúria i altres trastorns de la micció, ansietat, depressió, sensació d'ofec, etc.

d) Absència de símptomes i de signes d'alarma. Inclouen la pèrdua de pes no intencionada, rectorràgia no associada a hemorroides ni a fissura anal, diarrea nocturna, febre, història familiar de càncer colorectal, malaltia inflamatòria intestinal o malaltia celíaca.

La presència de símptomes digestius (per exemple, símptomes dispètics) associats als símptomes típics de la SII i a diversos símptomes extradigestius característics, com ara la fatiga, la fibromiàlgia, etc. en absència de signes d'alarma, són molt característics de la SII.

4. Diagnòstic

Tot i que la primera idea dels criteris diagnòstics de Roma va ser que aquests permetessin establir un diagnòstic positiu de la SII sense necessitat de la realització de proves complementàries, la veritat és que, tal com es reconeix en l'última versió dels criteris de Roma (Roma IV), en molts casos, i de manera molt especial en els pacients que tenen predomini de diarrea, cal excloure altres processos abans d'establir el diagnòstic de la SII. Així, doncs, el procediment diagnòstic varia en funció del tipus predominant d'alteració en l'hàbit intestinal.

4.1. Estudi del pacient amb predomini de restrenyiment

Es farà una colonoscòpia en casos de debut tardà (> 45-50 anys) quan es presentin símptomes d'alarma, incloent-hi antecedents familiars de risc, i quan el pacient tingui símptomes persistents que no responen al tractament.

Es valorarà fer un estudi de la defecació (manometria anorectal, test d'expulsió del bol o defecografia) en cas de sospita de restrenyiment associat a un trastorn de la defecació.

La realització d'analítiques només serà necessària quan se sospiti que hi ha algun trastorn específic, com ara l'hipotiroïdisme o alteracions electrolítiques que puguin produir restrenyiment.

4.2. Pacient amb predomini de diarrea

En aquest cas, caldrà fer una analítica que inclogui un hemograma complet, PCR, serologia de la malaltia celíaca i hormones tiroïdals, així com coprocul·tius i determinació de paràsits en femta. També es pot indicar una calprotectina fecal si se sospita un procés inflamatori del còlon.

A més, quan el pacient presenti una diarrea important amb mala resposta al tractament, caldrà fer una colonoscòpia amb biòpsies seriades de còlon per a descartar una colitis microscòpica.

En casos refractaris, pot convenir ampliar l'estudi del pacient amb biòpsies duodenals i estudi genètic de la celiaquia, realitzar un estudi de la malabsorció de sals biliars mitjançant test de SeHCAT, o fer un test de prova amb resincolestiramina si el test no està disponible, i fer un test d'alè de malabsorció de sucres com ara la lactosa o la fructosa i el sorbitol.

Estudi del pacient amb diarrea crònica

- Hemograma i PCR
- Serologia de malaltia celíaca
- Valorar estudi d'hormones tiroïdals
- Coprocultius i paràsits en femta
- Calprotectina fecal
- Colonoscòpia (si és diarrea persistent o debut tardà)
- Ampliació d'estudi de celiaquia si hi ha sospita o mala resposta
- Estudi de malabsorció de sals biliars o tractament empíric
- Estudi de malabsorció de sucres

Indicacions de la colonoscòpia

- Presència de signes o símptomes d'alarma
- Història familiar de càncer colorectal
- Diarrea crònica aquosa
- > 6-10 deposicions diàries o diarrea persistent que no respon a teràpia empírica

En pacients amb predomini de diarrea caldrà excloure altres causes de diarrea abans d'establir el diagnòstic de la SII-D.

Una vegada excloses altres causes dels símptomes, no cal fer nous estudis tret que apareguin canvis rellevants en la clínica del pacient.

5. Maneig de la SII

A causa que la SII és un trastorn heterogeni i multifactorial sense una causa coneguda, no hi ha un tractament universal eficaç, per la qual cosa el tractament haurà d'individualitzar-se per a cada pacient.

El punt més important del tractament consisteix, justament, a explicar al pacient la naturalesa del seu trastorn, advertir-lo del curs natural de la malaltia, intentar reconèixer els factors desencadenants dels símptomes, i dotar-lo d'unes eines senzilles que l'ajudin a manejar els períodes simptomàtics.

A causa de la naturalesa benigna del trastorn, el maneig de la SII ha d'evitar mesures terapèutiques que puguin ser nocives per a la salut del subjecte, tot identificant i corregint els mals hàbits, especialment relacionats amb dietes restrictives no controlades que el pacient hagi pogut adquirir.

5.1. Dieta i estil de vida

Molts pacients van al metge amb la idea que determinats aliments són els causants de les molèsties, ja que sovint aquestes s'exacerben amb la ingesta. D'entre les moltes intervencions dietètiques que s'han fet al llarg dels anys, les fibres són, sens dubte, les que s'han utilitzat amb més freqüència. No obstant això, no s'ha demostrat que les fibres siguin beneficioses per al tractament de la SII en general. Fins i tot s'ha vist que les fibres no solubles poden empitjorar el dolor abdominal en els pacients, per la qual cosa la recomanació es restringeix a l'ús de fibres solubles per al tractament dels canvis en la forma de la femta.

En els últims anys, diferents estudis han demostrat que una dieta baixa en fibres i sucres fermentables (FODMAP) és beneficiosa per al control simptomàtic. No obstant això, aquestes dietes són altament restrictives, per la qual cosa l'ús hauria de ser controlat estrictament per un nutricionista i reservar-les per a pacients amb símptomes greus, és a dir, amb gran afectació de la qualitat de vida.

Les dietes sense gluten també s'han mostrat efectives per al control simptomàtic en un subgrup de pacients amb la SII. No obstant això, no és clar si el causant de la millora és l'exclusió del gluten o d'altres proteïnes contingudes al blat.

En general, una anamnesi en profunditat acostuma a revelar que els aliments que un dia són perfectament tolerats poden produir símptomes un altre dia, per la qual cosa en la majoria de pacients uns consells dietètics senzills, com ara menjar en horaris regulars evitant el consum excessiu de productes fermentables i excitants com el cafè, associats a un exercici físic regular, són suficients per a la majoria de pacients amb la SII. De fet, s'ha reportat que una dieta senzilla, com la recomanada per la NICE (http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/sindrome_colon_irritable_-_generica.pdf), és igual d'efectiva que una dieta baixa en FODMAP per al control dels símptomes.

Només s'indicaran dietes restrictives quan la relació risc-benefici de la dieta sobre la qualitat de vida i la salut del pacient es vegi clarament afavorida.

5.2. Tractaments farmacològics

El tractament farmacològic pot enfocar-se en diferents aspectes del trastorn:

- Tractament dels canvis en l'hàbit deposicional
- Tractament del dolor abdominal
- Tractaments específics per a la SII
- Tractaments que actuen sobre la microbiota intestinal

5.2.1. Tractament dels canvis en l'hàbit deposicional

S'utilitzen els mateixos fàrmacs que per al tractament del restrenyiment o de la diarrea, segons correspongui. Això inclou fibres solubles, laxants osmòtics o laxants estimulants per al restrenyiment, i fibres, resincolestiramina o loperamida per a la diarrea.

5.2.2. Tractament del dolor abdominal

Els fàrmacs espasmolítics han mostrat eficàcia en el tractament del dolor i són fàrmacs de primera elecció. A continuació, els fàrmacs antidepressius també han mostrat eficàcia en diverses metanàlisis. Depenent de l'hàbit deposicional predominant es recomanen els antidepressius tricíclics (indicats principalment en la SII-D) o els inhibidors selectius de recaptació de serotonina (indicats principalment en la SII-C).

5.2.3. Tractaments específics per a la SII

L'únic fàrmac comercialitzat que té indicació específica aprovada a Europa és la linaclotida per a la SII-C, ja que actua augmentant la secreció intestinal i disminuint la sensibilitat visceral característica dels pacients. L'eluxadolina,

un fàrmac que actua sobre receptors opioides en el pla perifèric, també ha estat aprovada per al tractament de la SII-D, però de moment no ha estat comercialitzada en la majoria de països. Tots dos fàrmacs han mostrat eficàcia en estudis multicèntrics fase 3.

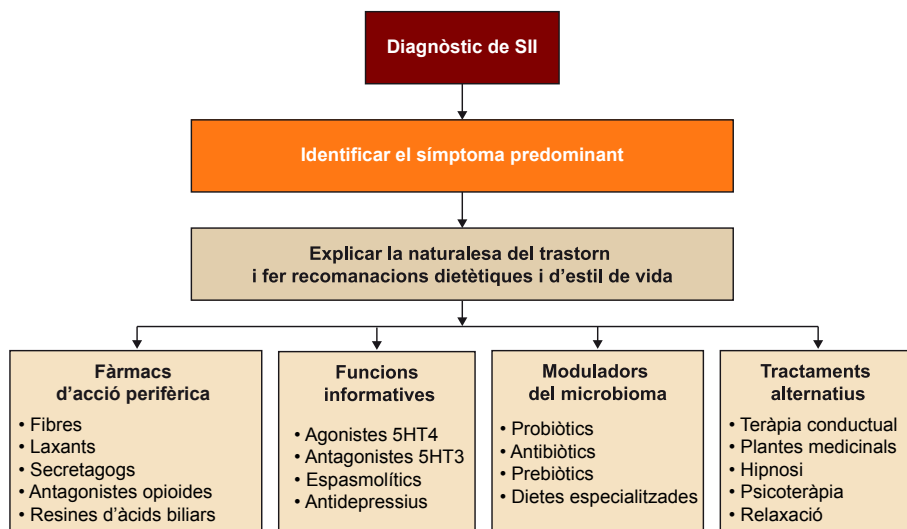
5.2.4. Tractaments que actuen sobre la microbiota intestinal

La rifaximina és un antibiòtic que ha mostrat ser superior al placebo en diversos estudis, i que també pot utilitzar-se per a combatre la distensió abdominal. D'altra banda, els probiòtics s'han mostrat lleugerament superiors al placebo en les metanàlisis, però es desconeixen les soques i la quantitat de bacteris de cada soca que són recomanables en cada cas, per la qual cosa cal esperar futurs estudis per a poder establir un consell basat en prova sobre la seva recomanació. Estudis recents mostren que els prebiòtics també poden ser beneficiosos per al tractament d'aquests pacients.

5.3. Altres tractaments

En aquest apartat incloem tractaments psicoteràpics, teràpia conductual o hipnosi que s'han mostrat efectius en les metanàlisis, si bé la majoria d'estudis no són controlats o s'han fet en cohorts molt petites de pacients. Teràpies alternatives com ara les plantes medicinals també s'han reportat com a beneficioses.

Proposta de tractament del consens Roma IV



Resum

La SII és un trastorn crònic multifactorial molt prevalent que s'associa, sovint, a símptomes extraintestinals i extradigestius, i que precisa un tractament individualitzat que comença per l'explicació al pacient de la naturalesa del seu trastorn, i que té com a finalitat dotar el pacient d'eines que li permetin el maneig dels símptomes i la no interferència dels mateixos en les activitats diàries.

Bibliografia

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

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

Ford, A. C.; Moayyedi, P.; Lacy, B. E.; Lembo, A. J.; Saito, Y. A.; Schiller, L. R. i altres (2014). «American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation» [en línia]. *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. i altres (2014). «Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis» [en línia]. *Am J Gastroenterol* (vol. 9, núm. 109, pàg. 1.350-1.065, *quiz* 1.366). [Data de consulta: 3 de febrer 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. i altres (2014). «Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis» [en línia]. *Am J Gastroenterol* (vol. 10, núm. 109, pàg. 1.547-1.561 i 1.562). [Data de consulta: 3 de febrer 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. i altres (2016). «Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea» [en línia]. *N Engl J Med* (vol. 3, núm. 374, pàg. 242-253). <http://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmoa1505180>

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

Lovell, R. M.; Ford, A. C. (2012). «Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis» [en línia]. *Clin Gastroenterol Hepatol* (vol. 7, núm. 10, pàg. 712-721 i 724). [Data de consulta: 11 d'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. i altres (2016). «Bowel disorders». A: D. A. Drossman; L. Chang; W. D. Chey; J. Kellow; J. Tack; W. E. Whitehead i altres (ed.). *ROME IV, Functional Gastrointestinal Disorders-Disorders of gut-brain interactions* (4a. ed., pàg. 967-1.058). Raleigh, NC: The Rome Foundation.

Mearin, F.; Ciriza, C.; Mínguez, M.; Rei, E.; Mascort, J. J.; Peña E. i altres (2017). «Guía de práctica clínica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. (Parte 2 de 2)» [en línia]. *Semer - Med Fam* (vol. 2, núm. 43, pàg. 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. i altres (2013). «Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints» [en línia]. *Aliment Pharmacol Ther* (vol. 1, núm. 37, pàg. 49-61). [Data de consulta: 3 de febrer de 2017]. <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12123>

