

---

# Microbiota, dismotilitat i inflamació

---

PID\_00260154

Dra. Elizabeth Barba Orozco

---

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores

---



**Dra. Elizabeth Barba Orozco**

Es va especialitzar en Medicina Interna i posteriorment en Gastroenterologia, al terme de la residència, durant 1 any, va realitzar un postgrau d'alta especialitat en Motilitat Digestiva. A continuació, va iniciar la seva formació en recerca a la Unitat de Fisiologia i Fisiopatologia Digestiva amb un contracte de l'Institut de Recerca a l'Hospital Vall Hebron (VHIR), que va culminar amb l'obtenció del grau de Doctor en 2015. Posteriorment, va continuar amb la seva activitat investigadora centrada en el maneig de la distensió abdominal funcional i el Sx de ruminació.

Primera edició: febrer 2019  
© Dra. Elizabeth Barba Orozco  
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

<b>Introducció.....</b>	<b>5</b>
<b>Objectius.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Funcions de la microbiota intestinal.....</b>	<b>7</b>
1.1. Funcions metabòliques .....	7
1.2. Funcions tròfiques .....	7
1.3. Funcions protectores .....	8
<b>2. Microbiota intestinal i sistema immune.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Disbiosi: canvis quantitativs i qualitativs en la microbiota..</b>	<b>10</b>
<b>4. Trastorns funcionals digestius postinfecciosos.....</b>	<b>12</b>
4.1. Factors de risc per al desenvolupament de la síndrome d'intestí irritable postinfecciosa .....	12
4.2. Inflamació de baix grau i disfunció intestinal .....	13
<b>5. Estratègies de tractament de la SII-PI.....</b>	<b>14</b>
5.1. Ús de probiòtics en la SII-PI .....	14
5.2. Antibiòtics no absorbibles .....	15
<b>Glossari.....</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>18</b>



## **Introducció**

El terme microflora o microbiota intestinal fa referència a l'ecosistema microbià que colonitza el tracte gastrointestinal.

A partir de l'any 1972, el microbiòleg Thomas Luckey va desenvolupar la teoria que la nostra microecologia és essencial per a comprendre el comportament de la microbiota intestinal com un gran ecosistema en constant moviment que interacciona amb l'intestí i l'individu, i encara que en la teoria inicial va sobreestimar el nombre de bacteris presents a l'intestí en quantificar i suposar, falsament, que els bacteris resideixen a tot el tub digestiu, posteriorment va observar que, en realitat, els bacteris resideixen principalment al còlon per a ajudar en les nombroses funcions digestives.

## Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'aconseguir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Reconèixer les funcions de la microbiota intestinal: metabòliques, tròfiques i de protecció.
- 2.** Reconèixer la interfície microbiota-sistema immunitari.
- 3.** Conèixer el paper que té la disbiosi en els trastorns funcionals com la síndrome d'intestí irritable.
- 4.** Reconèixer clínicament la presència de la síndrome d'intestí irritable postinfecciosa.

## 1. Funcions de la microbiota intestinal

S'estima que la microbiota intestinal, al còlon, està formada per més de 1.000 tipus de cèl·lules microbianes. Els seus genomes combinats (microbioma) contenen més de 5 milions de gens. Els bacteris que colonitzen l'intestí humà han estat ben descrits i pertanyen predominantment a firmicuts, bacteroides i actinobacteris.

Les principals funcions de la microbiota intestinal són metabòliques, tròfiques i de protecció.

### 1.1. Funcions metabòliques

La fermentació de residus no digeribles de la dieta i el moc endogen que es produeix per l'epiteli estan entre les principals funcions de la microbiota del còlon, que donen com a resultat la recuperació de l'energia i la generació de productes nutritius per a la proliferació bacteriana.

Aquestes funcions metabòliques es duen a terme principalment al còlon proximal. La fermentació serveix per a canviar la composició de la microbiota intestinal i la seva activitat, però també contribueix a la modulació de metabòlits bioactius que poden aconseguir la circulació dels àcids grassos de cadena curta (AGDD), com ara acetat, butirat i propionat, i modificar els nivells d'algunes hormones intestinals que participen en l'homeòstasi de la glucosa i l'energia.

Específicament, el butirat i el propionat poden promoure la sacietat. Les alteracions en els nivells de bacteroides i firmicuts s'associen amb l'obesitat.

### 1.2. Funcions tròfiques

Els bacteris intestinals poden controlar la proliferació i la diferenciació de les cèl·lules epitelials.

Els animals criats en condicions d'asèpsia estricta mostren una baixa concentració de cèl·lules limfoides a la mucosa de l'intestí prim, l'estructura dels fol·licles limfoides està atrofiada i la concentració d'immunoglobulines circulants és anormalment baixa, però immediatament després de l'exposició a flora convencional augmenta el nombre de limfòcits de la mucosa, els centres germinals creixen en nombre i grandària, apareixent ràpidament als fol·licles limfoides i la làmina cèl·lules productores d'immunoglobulines, amb un augment en paral·lel de la concentració sèrica d'immunoglobulines.

### 1.3. Funcions protectores

La microbiota impedeix la implantació de bacteris estranys a l'ecosistema per l'efecte de barrera; a més, bloqueja el sobrecreixement de bacteris oportunistes presents a l'intestí, però amb proliferació restringida. En l'efecte barrera participen diferents mecanismes:

- a) *In vitro*; els bacteris competeixen pels llocs d'unió a la vora en raspall de l'epiteli cel·lular.
- b) Els bacteris no patògens poden impedir l'adhesió i la posterior entrada de bacteris enteropatògens a les cèl·lules epitelials.
- c) Els bacteris competeixen per la disponibilitat de nutrients en els nínxols ecològics i inhibeixen el creixement de competidors mitjançant la producció de substàncies antimicrobianes anomenades **bacteriocines**.



## 2. Microbiota intestinal i sistema immune

El tracte gastrointestinal constitueix una interfície molt sensible per al contacte i la comunicació entre l'individu i el medi extern. Per a la perfecta homeòstasi, el sistema ha de distingir clarament entre patògens o patògens potencials, d'una banda, i microbis comensals en simbiosi amb l'amfitrió, de l'altra.

Els patrons moleculars associats a bacteris presents en la microbiota intestinal són reconeguts per diversos receptors, com ara els receptors tipus Toll, que migren als ganglis limfàtics mesentèrics. Allà, els antígens s'uneixen als receptors d'MHC de classe II i són presentats a les cèl·lules T, provocant activació i diferenciació; amb aquest procés, la microbiota gastrointestinal i el sistema immune sistèmic originen la diversitat microbiana involucrada en el desenvolupament i la regulació del sistema immune fora del tracte gastrointestinal.

### 3. Disbiosi: canvis quantitius i qualitius en la microbiota

Anomenem disbiosi a les alteracions de la microbiota intestinal i a la resposta adversa de l'hoste a aquests canvis. La disbiosi s'ha associat a afeccions tan diferents com l'asma, les malalties inflamatòries cròniques, l'obesitat i els trastorns funcionals digestius, encara que la prova de la relació entre la disbiosi i aquestes entitats és actualment molt limitada.

La síndrome d'intestí irritable (SII) és un dels trastorns funcionals digestius més rellevants. Sabem que la composició de la microbiotaluminal i de la mucosa difereix entre pacients amb la SII i els controls sans; la composició, a més, pot variar també d'acord amb el subtipus de la SII.

Les troballes inclouen nivells disminuïts de lactobacils fecals i bifidobacteris, nivells augmentats de bacteris anaerobis facultatius predominantment per estreptococs i *Escherichiacoli* (*E. coli*), un increment de dues vegades en la relació de firmicutes-bacteroidets i recomptes més alts d'organismes anaeròbics (com *Clostridium*).

#### Cas clínic:

Es tracta d'una pacient de 23 anys, estudiant universitària, sense al·lèrgies mèdiques conegudes, exfumadora (va fumar des dels 16 fins als 20 anys), sense altres hàbits tòxics.

#### Antecedents patològics:

Prèviament sana, només explica episodis d'ansietat en època d'exàmens universitaris que no han requerit tractament mèdic; no té malalties cròniques ni intervencions quirúrgiques.

#### Història digestiva prèvia:

Fa sis mesos, va presentar un episodi de gastroenteritis severa, mentre viatjava de vacances per Xile, caracteritzada per febre de fins a 38 °C, amb diarrea amb moc i sang fresca en quantitat escassa, així com vòmits de contingut alimentari que es van autolimitar en 24 hores. Posteriorment, la tolerància oral a líquids va ser correcta, però amb persistència de la diarrea, fins a 8 deposicions al dia i febre de 39 °C durant 5 dies més. A Xile realitzen coprocultiu i estudi de paràsits, i s'observen trofozoïts de giardia en l'examen directe amb solució salina. Es va realitzar tractament amb metronidazole 7 dies, amb resolució de la febre i de la diarrea.

#### Motiu de consulta actual:

Quadre de dolor abdominal localitzat en hipogastri tipus còlic, acompanyat de distensió contínua, però que empitjora amb la ingesta d'aliments, a més d'alternança en l'hàbit defecatori, amb episodis de diarrea caracteritzada per 3 deposicions al dia,

de consistència 7 de Bristol, autolimitades, que alternen amb 1 deposició al dia, de consistència 3 en l'escala de Bristol. Sense febre, cefalea ni altres símptomes acompanyants. Valorada pel metge d'atenció primària, va iniciar tractament empíric amb omeprazol 20 mg cada 12 hores durant 3 mesos, sense millora, per la qual cosa torna a la consulta.

#### Exploració física:

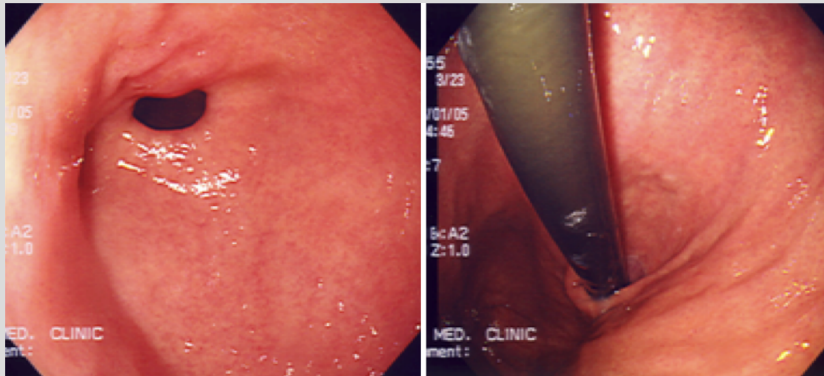
TA 110/60 mmHg, FC 63 x', temp. 36,2 °C

Exploració cardíaca i pulmonar sense alteracions destacables. Abdomen globulós per distensió, timpanisme difús a la percussió, amb dolor lleu a la palpació profunda de forma difusa, sense dades de peritonisme, neurològicament sense dades de focalitat.

#### Estudis realitzats:

Anàlítica general, sense anèmia ni alteració de la funció hepàtica ni renal, coprocultiu i estudi de paràsits negatius.

Inicia tractament simptomàtic amb antiespasmòdics, sense millora clínica. Persisteix el dolor, que li impossibilita fer les activitats quotidianes, per la qual cosa se sol·liciten estudis endoscòpics, en el pla de tub digestiu alt i baix.



Endoscòpia i colonoscòpia digestiva, sense alteracions a la mucosa, es realitzen biòpsies de duodè per a descartar duodenitis per giàrdia, que és negativa.

#### Diagnòstic:

##### Síndrome d'intestí irritable postinfecciosa.

Es va suspendre el tractament amb inhibidors de la bomba de protons; va iniciar tractament amb prebiòtics i probiòtics amb soca de *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, amb millora en l'hàbit intestinal.

## 4. Trastorns funcionals digestius postinfecciosos

Els trastorns funcionals digestius postinfecciosos més ben caracteritzats són la dispèpsia funcional postinfecciosa i la síndrome d'intestí irritable postinfecciosa.

La **síndrome d'intestí irritable postinfecciosa (SII-PI)** es defineix com l'aparició sobtada de símptomes de la SII en pacients que prèviament no complien criteris de Roma IV, que inicien amb clínica de dolor, distensió abdominal i alteracions de l'hàbit defecatori després de presentar un quadre infecció caracteritzat per febre, vòmits i diarrea amb coprocultius o aïllament infecció positius.

La incidència de la SII-PI oscil·la de mitjana entre el 9% i el 15%, però varia en altres estudis entre el 4% i el 36%. Un estudi molt rellevant sobre aquest tema és el de Marshall i altres, l'any 2006, que descriu la incidència de la SII-PI en una cohort de 2.069 subjectes residents a Canadà amb ingesta d'aigua contaminada amb *E. coli* 0157:H7 i *Campilobacter jejuni*, reavaluats dos anys després de l'episodi.

D'acord amb els criteris de Roma I, es va demostrar que la prevalença de la SII en subjectes que havien presentat una gastroenteritis aguda va ser del 36,2%; en el grup amb sospita de gastroenteritis del 25,7%, i en el grup control de tan sols el 10,1% ( $p=0,0001$ ).

Els pacients d'aquesta cohort s'han seguit fins a vuit anys després de l'episodi i la prevalença de la SII va disminuir al 15,4%, però es va mantenir significativament més elevada que en la població control (RM 3,12; 95% CI 1,99-5,04).

### 4.1. Factors de risc per al desenvolupament de la síndrome d'intestí irritable postinfecciosa

El risc global de desenvolupar la SII-PI depèn tant dels factors dels agents infecciosos com de l'hoste; és més freqüent en subjectes joves, després de presentar una gastroenteritis bacteriana; no obstant això, també es pot observar en ancians. És més freqüent en les dones que en els homes.

Altres factors associats a un major risc de desenvolupament de la SII-PI són la presència de febre prolongada (més de 72 hores) durant l'episodi de gastroenteritis i la coexistència d'ansietat i depressió (taula 1). El tabaquisme actiu també augmenta el risc de patir la SII-PI (OR: 4,8; IC 95%: 1,5-15,2). S'associa tant a infeccions bacterianes i víriques com a parasitàries.

En pacients amb enteritis causada per paràsits, la incidència és del 41,9%; associada a infeccions bacterianes és del 13,8%; i d'infecció per virus del grup norovirus del 13%.

En la SII-PI s'ha demostrat que hi ha una susceptibilitat genètica. La SII-PI es relaciona amb dos gens localitzats a la regió del TLR9 (que codifica proteïnes que reconeixen antígens bacterians), un gen a la regió CDH1 (que codifica proteïnes responsables de mantenir les unions intercel·lulars), i un gen per a IL-6.12. Aquests gens codifiquen proteïnes que controlen la barrera epitelial intestinal i la resposta immunitària innata contres les infeccions.

Pel que fa al tractament de l'episodi agut infecciós, i la possible repercussió posterior, no hi ha dades concloents.

**Taula 1. Factors de risc associats a la síndrome d'intestí irritable postinfecciosa**

Factors de l'hoste: dona, edat jove

Severitat de l'episodi de gastroenteritis: diarrea de 2 a 3 setmanes

Febre perllongada: més de 72 hores

Tabaquisme actiu

Susceptibilitat genètica

Trastorns psiquiàtrics: ansietat i depressió

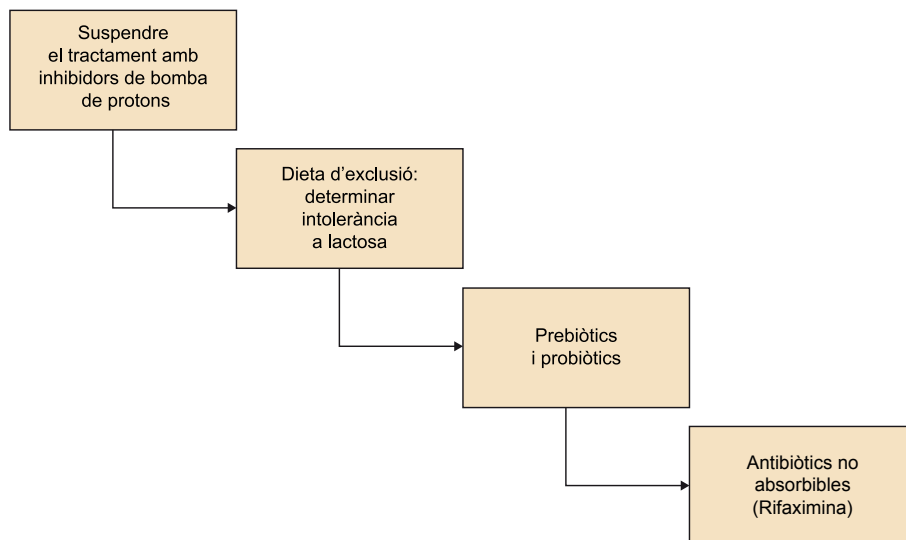
## 4.2. Inflamació de baix grau i disfunció intestinal

Sabem que en la SII-PI apareix una resposta inflamatòria de baix grau persistent que s'associa a l'alliberament de citocines proinflamatòries. En la histologia s'observa una infiltració de mastòcits i eosinòfils en la mucosa de jejú i del còlon, així com elevació dels limfòcits intraepitelials.

La degradació mastocitària i la degradació d'histamina alteren la sensibilitat visceral i la motilitat intestinal. Hi ha també una proliferació de bacteris productors de metà, associats amb un trànsit de còlon més lent.

Es creu que aquesta resposta inflamatòria de baix grau i l'alteració de la microbiota alteren la sensibilitat visceral i la motilitat gastrointestinal a nivell de l'antre, duodè i regió colorectal.

## 5. Estratègies de tractament de la SII-PI



### 5.1. Ús de probiòtics en la SII-PI

La flora intestinal es pot modificar amb el tractament amb probiòtics i prebiòtics. Els prebiòtics són, per definició, ingredients no absorbibles que podrien beneficiar l'hoste en estimular de manera selectiva el creixement i l'activitat d'un o més bacteris al còlon.

**Críteris que han de reunir els probiòtics segons Teitelbaum:**

- Ser d'origen humà.
- No ser patogènics per naturalesa.
- Ser resistents a la destrucció per procediments tecnològics.
- Ser resistents a la destrucció per les secrecions gàstriques i biliars.
- Adherir-se a l'epiteli intestinal.
- Capacitat per a colonitzar el tracte gastrointestinal, fins i tot durant períodes curts.
- Generar substàncies antimicrobianes.
- Modular les respostes immunitàries.
- Influir en activitats metabòliques, com ara la producció de vitamines.

L'acció principal dels probiòtics en la funció del sistema immune és duta a terme per les cèl·lules dendrítiques, les cèl·lules presentadores d'antígens de limfòcits T presents a les mucoses, al teixit limfoide, a la limfa, als ganglis limfàtics, a la melsa i a la sang perifèrica.

El tractament amb probiòtics en la SII-PI s'associa amb una significativa reducció del gènere bacteroides, en un pla semblant al d'un subjecte sa. També reverteix el desequilibri entre les substàncies proinflamatòries i antiinflamatòries, reforça la barrera de la mucosa intestinal, i normalitza la motilitat del tracte digestiu i la sensibilitat visceral.

Els lactobacils i els bifidobacteris són capaços de desconjugar i absorbir els àcids biliars i permeten metabolitzar, de manera normal, els nutrients que arriben al còlon i que contribueixen a la formació de gas; a més, redueixen la malabsorció d'àcids biliars en els pacients amb síndrome d'intestí irritable amb predomini de diarrea.

En la SII-PI, clínicament milloren el dolor abdominal i la flatulència. Les soques que més utilitat han demostrat per al maneig dels símptomes de la SII són *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. caseii*, *L. plantarum*, entre altres.

Els inhibidors de bomba de protons provoquen disbiosi de la flora bacteriana de l'intestí prim, exacerbant la lesió induïda per fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals. Diverses metanàlisis i revisions sistemàtiques han informat que els pacients tractats amb IBP, així com els pacients gastrectomitzats, presenten una major prevalença de sobrecreixement bacterià a l'intestí prim (SIBO). És per això que, en els pacients amb símptomes associats a la SII-PI suspendre el tractament amb omeprazol és una possible estratègia de maneig.

## **5.2. Antibiòtics no absorbibles**

L'ús d'antibiòtics amb baix nivell d'absorció és una opció terapèutica potencial. Especialment, la rifaximina, anàleg semisintètic de la rifamicina, és un antibiòtic oral que té mínima absorció gastrointestinal (0,4%), la qual cosa es vincula amb un efecte local a l'intestí sobre els agents patògens entèrics i amb poc risc d'efectes adversos (< 2%).

Aproximadament un 80% dels pacients amb la SII presenta sobrecreixement bacterià associat a anormalitats en la motilitat de l'intestí prim i a la distensió abdominal. L'ús d'antibiòtics no absorbibles, com ara la rifaximina, està indicat per al maneig de la distensió i de la diarrea.





## Glossari

**disbiosi** *f* Desequilibri en la composició bacteriana d'un nínxol ecològic en comparació del patró considerat normal.

**enterotip** *m* Classificació de la comunitat de la microbiota intestinal humana en tres grups, d'acord amb la diferent composició de l'ecosistema. En l'enterotip 1 predominen els bacteris del gènere bacteroides; en l'enterotip 2 destaquen les del gènere prevotella; i en l'enterotip 3 domina gènere ruminococcus.

**filotip** *m* Grup taxonòmic definit pel grau de similitud entre seqüències d'ADN que codifica per l'ARN ribosòmic 16S, i no per característiques fenotípiques.

**metagenoma** *m* Genoma col·lectiu del conjunt de microorganismes que constitueixen una comunitat ecològica.

**metagenòmica** *f* Estudi del material genètic de les mostres recuperades directament d'un determinat entorn biològic per a conèixer-ne la composició microbiana, evitant la necessitat d'aïllament i de cultiu individual dels seus components.

**microbioma** *m* Nombre total de gens de tots els genomes microbians. Un organisme té dos conjunts, un codifica per als gens dels microorganismes que alberga a l'interior, i l'altre conjunt codifica per al genoma propi de l'organisme.

**microbiota** *f* Presència col·lectiva de microorganismes en una comunitat o en un hàbitat, en aquest cas, l'intestí humà. Actualment, quan parlem de microbiota, només fem esment de la presència de bacteris, arquees i el grup eucaris, que inclou protozoaris i fongs a l'intestí humà. Hi ha un nombre superior a mil espècies, el pes de les quals s'aproxima a 2 Kg.

**simbiosi** *f* Forma d'interacció biològica que fa referència a la relació estreta i persistent entre organismes de diferents espècies. La interacció biològica pot ser: mutualista, quan tots dos membres obtenen benefici; comensal, quan un dels membres de la simbiosi obté benefici sense generar perjudici a l'altre; i parasitària, quan un dels membres de la simbiosi obté benefici en detriment de l'altre.

## Bibliografia

- Abedi, D.; Feizizadeh, S.; Akbari, V. J. D. A.** (2013). «In vitro anti-bacterial and antiadherence effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* on *Escherichia coli*». *Res Pharm Sci.* (vol. 4, núm. 8, pàg. 2).
- Barbara, G.; Grover, M.; Bercik, P.; Corsetti, M.; Ghoshal, U. C.; Ohman, L. R. S. M.** (2019). «Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome». *Gastroenterology*, (vol. 1, núm. 156, pàg. 46-58).
- Diversos autors** (2012). «A framework for human microbiome research». *Nature* (vol. 7.402, núm. 486, pàg. 215-221).
- Fagarasan, S.; Muramatsu, M.; Suzuki, K.; Nagaoka, H.; Hiai, H. H. T.** (2002). «Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora». *Science* (núm. 298, pàg. 1.424-1.427).
- Guarner, F. M. J.** (2003). «Gut flora in health and disease». *Lancet* (núm. 361, pàg. 512-519).
- Guarner, F.** (2007). «Role of intestinal flora in health and disease». *Nutr Hosp.* (vol. 2, núm. 22).
- Haagsma, J. A.; Siersema, P. D.; De Wit, N. J. H. A.** (2010). «Disease burden of post-infectious irritable bowel syndrome in The Netherlands». *Epidemiol Infect.* (núm. 1, pàg. 1.650-1.656).
- Hamer, H. M.; Jonkers, D.; Venema, K.; Vanhoutvin, S.; Troost, F. J. B. R.** (2008). «Review article: the role of butyrate on colonic function». *Aliment Pharmacol Ther.* (núm. 27, pàg. 104-119).
- Human, T.; Project, M.** (2013). «Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome» *Gastroenterology*, (vol. 7.402, núm. 486, pàg. 207-214).
- Kassinen, A.; Krogius-Kurikka, L.; Mäkituokko, H. i altres** (2007). «The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects». *Gastroenterology* (vol. 1, núm. 133, pàg. 24-33).
- Kelly, D. M. I.** (2012). «Microbiome and immunological interactions». *Nutr Rev.* (núm. 70, supl. 18.30).
- Klem, F.; Wadhwa, A.; Prokop, L.; Sundt, W.; Farrugia, G.; Camilleri, M.; Siddharth Singh, M. G.** (2017). «Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome after Infectious Enteritis: a Systematic Review and Meta-analysis». *Lancet* (vol. 11, núm. 4, pàg. 1.042-1.054).
- Kunii, J.; Takahashi, K.; Kasakura, K.; Tsuda, M.; Nakano, K.; Hosono, A. K. S.** (2011). «Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine». *Immunobiology* (núm. 2, pàg. 692-697).
- Luckey, T.** (1972, desembre). «Introduction to intestinal microecology». *Am J Clin Nutr.* (vol. 12, núm. 25, pàg. 1.292-1.294).
- Marshall, J. K.; Thabane, M.; Garg, A. X.; Clark, W. F.; Salvadori, M.; Collins, S. M.** (2006). «Incidence and Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome after a Large Waterborne Outbreak of Bacterial Dysentery». *Gastroenterology* (vol. 2, núm. 131, pàg. 445-450).
- Nifkar, S.; Rahimi, R.; Rahimi, F. i altres** (2008). «Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials». *Dis Col Rect* (núm. 51, pàg. 1.775-1.780).
- Parry, S. D.; Barton, J. R. W. M.** (2005). «Factors associated with the development of post-infectious functional gastrointestinal diseases: does smoking play a role?». *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (vol. 10, núm. 17).
- Pastorelli, L.; De Salvo C.; Mercado, J. R.; Vecchi, M. P. T.** (2012). «Central Role of the Gut Epithelial Barrier in the Pathogenesis of Chronic Intestinal Inflammation». *Lessons Learn from Anim Model Hum Genet Front Immunol.* (núm. 4, pàg. 280).
- Rajilić-Stojanović, M.; Biagi, E.; Heilig, H. G. H. J. i altres** (2011). «Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome». *Gastroenterology* (vol. 5, núm. 141, pàg. 1.792-1.801).

**Reimann, F.; Tolhurst, G. G. F.** (2012). «G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation». *Cell Metab.* (vol. 4, núm. 15).

**Thabane, M.; Kottachchi, D. T. M. J.** (2007). «Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome». *Am J Gastroenterol.* (vol. 4, núm. 26, pàg. 5).

**Thabane, M.; Marshall, J. K.** (2009). «Post-infectious irritable bowel syndrome». *World J Gastroenterol.* (vol. 29, núm. 15, pàg. 3.591-3.596).

**Villani, A. C.; Lemire, M.; Thabane, M. i altres** (2010). «Genetic Risk Factors for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Following a Waterborne Outbreak of Gastroenteritis». *Gastroenterology* (vol. 4, núm. 138, pàg. 1.502-1.513).

**Wall, R.; Ross, R. P.; Ryan, C. A.; Hussey, S.; Murphy, B.; Fitzgerald, G. F. i altres** (2009). «Role of gut microbiota in early infant development». *Clin Med Pediatr.* (núm. 3, pàg. 45-54).

**Zanini, B.; Ricci, C.; Bandera, F.; Caselani, F.; Magni, A.; Laronga, A. M.; Lasf del, B.** (2012). «Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-born viral gastroenteritis outbreak». *Am J Gastroenterol.* (vol. 6, núm. 107, pàg. 891-899).

