
Microbiota, dismotilidad e inflamación

PID_00260148

Dra. Elizabeth Barba Orozco

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dra. Elizabeth Barba Orozco

Se especializó en Medicina Interna y posteriormente en Gastroenterología, al término de la residencia, durante 1 año, realizó un postgrado de alta especialidad en Motilidad Digestiva. A continuación, inició su formación en investigación en la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Digestiva con un contrato del Institut de Recerca en el Hospital Valle Hebron (VHIR), que culminó con la obtención del grado de Doctor en 2015. Posteriormente continuó con su actividad investigadora centrada en el manejo de la distensión abdominal funcional y el Sx de rumiación.

Primera edición: febrero 2019
© Dra. Elizabeth Barba Orozco
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. Funciones de la microbiota intestinal.....	7
1.1. Funciones metabólicas	7
1.2. Funciones tróficas	7
1.3. Funciones protectoras	8
2. Microbiota intestinal y sistema inmune.....	9
3. Disbiosis: cambios cuantitativos y cualitativos en la microbiota.....	10
4. Trastornos funcionales digestivos postinfecciosos.....	12
4.1. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de intestino irritable postinfeccioso	12
4.2. Inflamación de bajo grado y disfunción intestinal	13
5. Estrategias de tratamiento del SII-PI.....	14
5.1. Uso de probióticos en el SII-PI	14
5.2. Antibióticos no absorbibles	15
Glosario.....	17
Bibliografía.....	18

Introducción

El término microflora o microbiota intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal.

Desde el año 1972, el microbiólogo Thomas Luckey desarrolló la teoría de que nuestra microecología es esencial para comprender el comportamiento de la microbiota intestinal, como un gran ecosistema en constante movimiento que interacciona con el intestino y el individuo, y aunque en su teoría inicial sobreestimó el número de bacterias presentes en el intestino al cuantificar y suponer, falsamente, que las bacterias residen en todo el tubo digestivo, posteriormente se observó que, en realidad, las bacterias residen principalmente en el colon para ayudar en sus numerosas funciones digestivas.

Objetivos

Los objetivos que el estudiante ha de alcanzar con el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Reconocer las funciones de la microbiota intestinal: metabólicas, tróficas y de protección.
- 2.** Reconocer la interfaz microbiota-sistema inmune.
- 3.** Conocer el papel que juega la disbiosis en los trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable.
- 4.** Reconocer clínicamente la presencia del síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

1. Funciones de la microbiota intestinal

Se estima que la microbiota intestinal, en el colon, está compuesta por más de 1.000 tipos de células microbianas. Sus genomas combinados (microbioma) contienen más de 5 millones de genes. Las bacterias que colonizan el intestino humano han sido bien descritas y pertenecen predominantemente a Firmicutes, Bacteroides y Actinobacterias.

Las principales funciones de la microbiota intestinal son: metabólicas, tróficas y de protección.

1.1. Funciones metabólicas

La fermentación de residuos no digeribles de la dieta y el moco endógeno que se produce por el epitelio son de las principales funciones de la microbiota del colon, que dan como resultado la recuperación de la energía y la generación de productos nutritivos para la proliferación bacteriana.

Estas funciones metabólicas se llevan a cabo principalmente en el colon proximal. La fermentación sirve para cambiar la composición de la microbiota intestinal y su actividad, pero también contribuye a la modulación de metabolitos bioactivos que pueden alcanzar la circulación de los ácidos grasos de cadena corta (AGDD), como acetato, butirato y propionato, y modificar los niveles de algunas hormonas intestinales que participan en la homeostasis de la glucosa y la energía.

Específicamente, el butirato y el propionato pueden promover la saciedad. Las alteraciones en los niveles de Bacteroides y Firmicutes se asocian con la obesidad.

1.2. Funciones tróficas

Las bacterias intestinales pueden controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.

Los animales criados en condiciones de asepsia estricta muestran una baja concentración de células linfoides en la mucosa del intestino delgado, la estructura de los folículos linfoides está atrofiada y la concentración de inmunoglobulinas circulantes es anormalmente baja, pero inmediatamente después de la exposición a flora convencional, aumenta el número de linfocitos de la mucosa, los centros germinales crecen en número y tamaño, apareciendo

rápidamente en los folículos linfoides y la lámina propia células productoras de inmunoglobulinas, con un aumento en paralelo de la concentración sérica de inmunoglobulinas.

1.3. Funciones protectoras

La microbiota impide la implantación de bacterias extrañas al ecosistema por su efecto de barrera; además, bloquea el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas que están presentes en el intestino, pero con proliferación restringida. En el efecto barrera participan distintos mecanismos:

- a) *In vitro*; las bacterias compiten por los sitios de unión en el borde en cepillo del epitelio celular.
- b) Las bacterias no patógenas pueden impedir la adhesión y la posterior entrada de bacterias enteropatógenas en las células epiteliales.
- c) Las bacterias compiten por la disponibilidad de nutrientes en los nichos ecológicos e inhiben el crecimiento de competidores mediante la producción de sustancias antimicrobianas llamadas **bacteriocinas**.

2. Microbiota intestinal y sistema inmune

El tracto gastrointestinal constituye una interfaz muy sensible para el contacto y la comunicación entre el individuo y el medio externo. Para la perfecta homeostasis, el sistema tiene que distinguir claramente entre patógenos o patógenos potenciales, de un lado, y microbios comensales en simbiosis con el anfitrión, de otro.

Los patrones moleculares asociados a bacterias presentes en la microbiota intestinal son reconocidos por diversos receptores, como los receptores tipo Toll, que migran a los ganglios linfáticos mesentéricos. Allí, los antígenos se unen a los receptores de MHC de clase II y son presentados a las células T, provocando activación y diferenciación; con este proceso, la microbiota gastrointestinal y el sistema inmune sistémico originan la diversidad microbiana involucrada en el desarrollo y regulación del sistema inmune fuera del tracto gastrointestinal.

3. Disbiosis: cambios cuantitativos y cualitativos en la microbiota

Llamamos disbiosis a las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del huésped a estos cambios. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan diferentes como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y los trastornos funcionales digestivos, aunque la evidencia de la relación entre la disbiosis y estas entidades es actualmente muy limitada.

El síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los trastornos funcionales digestivos más relevantes. Sabemos que la composición de la microbiota luminal y mucosa difiere entre pacientes con SII y los controles sanos; la composición, además, puede variar también de acuerdo con el subtipo de SII.

Los hallazgos incluyen niveles disminuidos de lactobacilos fecales y bifidobacterias, niveles aumentados de bacterias anaerobias facultativas predominantemente por estreptococos y Escherichiacoli (*E. coli*), un incremento de dos veces en la relación de Firmicutes/Bacteroidetes y recuentos más altos de organismos anaeróbicos (como *Clostridium*).

Caso clínico:

Se trata de una paciente de 23 años de edad, de ocupación estudiante universitaria, sin alergias médicas conocidas, exfumadora (fumó desde los 16 hasta los 20 años), sin otros hábitos tóxicos.

Antecedentes patológicos:

Previamente sana, solo explica episodios de ansiedad en época de exámenes universitarios, que no han requerido tratamiento médico, no tiene enfermedades crónicas ni intervenciones quirúrgicas.

Historia digestiva previa:

Hace 6 meses, presentó un episodio de gastroenteritis severa mientras viajaba de vacaciones a Chile, caracterizada por fiebre de hasta 38°C, con diarrea con moco y sangre fresca en cantidad escasa, así como vómitos de contenido alimentario, que se autolimitaron en 24 horas. Posteriormente, la tolerancia oral a líquidos fue correcta, pero con persistencia de la diarrea, hasta 8 deposiciones al día y fiebre de 39°C durante 5 días más. En Chile realizan coprocultivo y estudio de parásitos observando trofozoitos de giardia en el examen directo con solución salina. Se realizó tratamiento con metronidazol 7 días, con resolución de la fiebre y la diarrea.

Motivo de consulta actual:

Cuadro de dolor abdominal localizado en hipogastrio tipo cólico, acompañado de distensión continua, pero que empeora con la ingesta de alimentos, además de alterancia en el hábito defecatorio, con episodios de diarrea caracterizada por 3 deposi-

ciones al día, de consistencia 7 de Bristol, autolimitadas, que alternan con 1 deposición al día, de consistencia 3 en la escala de Bristol. Sin fiebre, cefalea, ni otros síntomas acompañantes. Valorada por su médico de atención primaria, inició tratamiento empírico con omeprazol 20 mg cada 12 horas durante 3 meses, sin mejoría, por lo que vuelve a la consulta.

Exploración física:

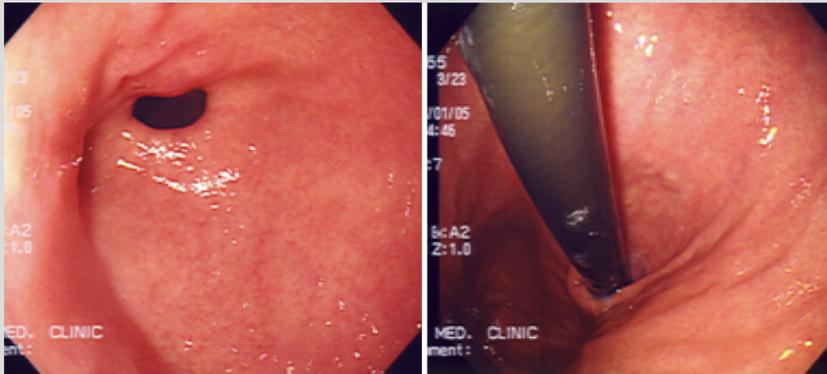
TA 110/60 mmHg, FC 63 x', temp. 36,2°C

Exploración cardiaca y pulmonar sin alteraciones reseñables. Abdomen globuloso por distensión, timpanismo difuso a la percusión, con dolor leve a la palpación profunda de forma difusa, sin datos de peritonismo, neurológicamente sin datos de focalidad.

Estudios realizados:

Análítica general, sin anemia, ni alteración de la función hepática ni renal, coproculativo y estudio de parásitos negativos.

Inicia tratamiento sintomático con antiespasmódicos, sin mejoría clínica. Persiste con dolor, que le imposibilita hacer sus actividades cotidianas, por lo que se solicitan estudios endoscópicos, a nivel de tubo digestivo alto y bajo.



Endoscopia y colonoscopia digestiva, sin alteraciones en la mucosa, se realizan biopsias de duodeno para descartar duodenitis por giardia, que es negativo.

Diagnóstico:

Síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

Se suspendió el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones; inició tratamiento con prebióticos y probióticos con cepa de *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, con mejoría en el hábito intestinal.

4. Trastornos funcionales digestivos postinfecciosos

Los trastornos funcionales digestivos postinfecciosos mejor caracterizados son la dispepsia funcional postinfecciosa y el síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

El **síndrome de intestino irritable postinfeccioso (SII-PI)** se define como la aparición súbita de síntomas de SII en pacientes que previamente no cumplían criterios de Roma IV, que inician con clínica de dolor, distensión abdominal y alteraciones del hábito defecatorio tras presentar un cuadro infeccioso caracterizado por fiebre, vómitos y diarrea con coprocultivos o aislamiento infeccioso positivo.

La incidencia del SII-PI oscila en promedio en el 9-15%, pero varía en otros estudios entre el 4% y el 36%. Un estudio muy relevante al respecto es el de Marshall y otros, en 2006, que describe la incidencia de SII-PI en una cohorte de 2.069 sujetos residentes en Canadá con ingesta de agua contaminada con *E.coli* 0157:H7 y *Campilobacterjejuni*, reevaluados a los dos años después del episodio.

De acuerdo con los criterios de Roma I, se demostró que la prevalencia de SII en sujetos que habían presentado una gastroenteritis aguda fue del 36,2%, en el grupo con sospecha de gastroenteritis del 25,7% y en el grupo control de tan solo el 10,1% ($p=0,0001$).

Los pacientes de esta cohorte se han seguido hasta ocho años después del episodio y la prevalencia de SII disminuyó al 15,4%, pero se mantuvo significativamente más elevada que en la población control (RM 3,12; 95% CI 1,99-5,04).

4.1. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de intestino irritable postinfeccioso

El riesgo global de desarrollar SII-PI depende tanto de los factores de los agentes infecciosos como del huésped; es más frecuente en sujetos jóvenes, después de presentar una gastroenteritis bacteriana; sin embargo, también se puede observar en ancianos. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres.

Otros factores asociados a un mayor riesgo de desarrollo de SII-PI son la presencia de fiebre prolongada (más de 72 horas) durante el episodio de gastroenteritis y la coexistencia de ansiedad y depresión (tabla 1). El tabaquismo activo también aumenta el riesgo de sufrir SII-PI (OR: 4,8; IC 95%: 1,5-15,2). Se asocia tanto a infecciones bacterianas y virales como a parasitarias.

En pacientes con enteritis causada por parásitos la incidencia es del 41,9 %; asociado a infecciones bacterianas es del 13,8 %; y de infección por virus del grupo Norovirus del 13%.

En el SII-PI se ha demostrado que existe una susceptibilidad genética. El SII-PI se relaciona con dos genes localizados en la región del TLR9 (que codifica proteínas que reconocen antígenos bacterianos), un gen en la región CDH1 (que codifica proteínas responsables de mantener las uniones intercelulares), y un gen para IL-6.12. Estos genes codifican proteínas que controlan la barrera epitelial intestinal y la respuesta inmunitaria innata contras las infecciones.

En lo que se refiere al tratamiento del episodio agudo infeccioso, y su posible repercusión posterior, no hay datos concluyentes.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con síndrome de intestino irritable postinfeccioso

Factores del huésped: mujer, edad joven
Severidad del episodio de gastroenteritis: diarrea de 2 a 3 semanas
Fiebre prolongada: más de 72 horas
Tabaquismo activo
Susceptibilidad genética
Trastornos psiquiátricos: ansiedad y depresión

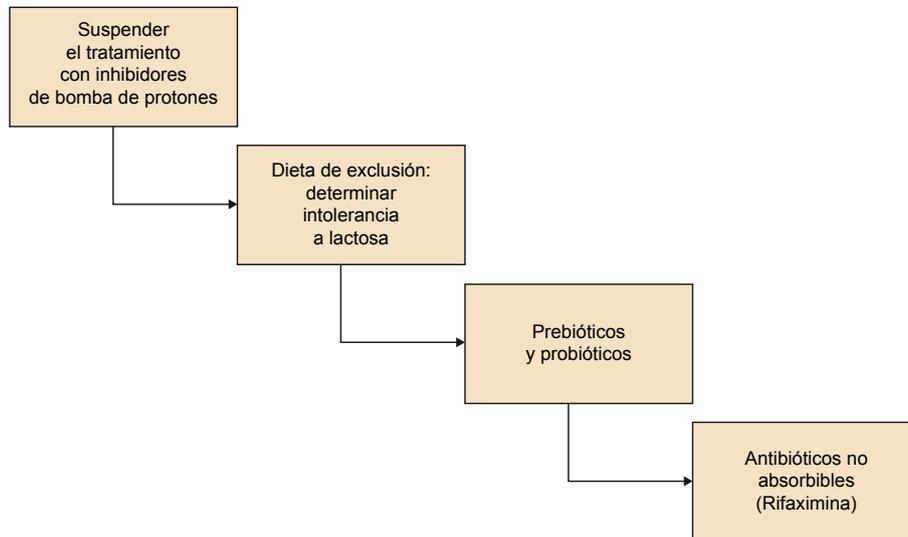
4.2. Inflamación de bajo grado y disfunción intestinal

Sabemos que en el SII-PI aparece una respuesta inflamatoria de bajo grado persistente, que se asocia a la liberación de citoquinas proinflamatorias. En la histología se observa una infiltración de mastocitos y eosinófilos en la mucosa de yeyuno y colon, así como elevación de los linfocitos intraepiteliales.

La degradación mastocitaria y la degradación de histamina alteran la sensibilidad visceral y la motilidad intestinal. Existe también una proliferación de bacterias productoras de metano, asociadas con un tránsito de colon más lento.

Esta respuesta inflamatoria de bajo grado y la alteración de la microbiota se cree que alteran la sensibilidad visceral y la motilidad gastrointestinal a nivel del antro, duodeno y región colorectal.

5. Estrategias de tratamiento del SII-PI



5.1. Uso de probióticos en el SII-PI

La flora intestinal se puede modificar con el tratamiento con probióticos y prebióticos. Los prebióticos son, por definición, ingredientes no absorbibles que podrían beneficiar al huésped al estimular de forma selectiva el crecimiento y la actividad de una o más bacterias en el colon.

Crterios que deben reunir los probióticos según Teitelbaum:

- Ser de origen humano.
- No ser patogénicos por naturaleza.
- Ser resistentes a la destrucción por procedimientos tecnológicos.
- Ser resistentes a la destrucción por las secreciones gástricas y biliares.
- Adherirse al epitelio intestinal.
- Capacidad para colonizar el tracto gastrointestinal, incluso por periodos cortos.
- Generar sustancias antimicrobianas.
- Modular las respuestas inmunitarias.
- Influir en actividades metabólicas como la producción de vitaminas.

La acción principal de los probióticos en la función del sistema inmune es llevada a cabo por las células dendríticas, las células presentadoras de antígenos de linfocitos T presentes en las mucosas, tejido linfoide, linfa, ganglios linfáticos, bazo y en sangre periférica.

El tratamiento con probióticos en el SII-PI se asocia con una significativa reducción del género *Bacteroides*, a un nivel semejante al de un sujeto sano. Revierte el desequilibrio entre las sustancias pro y antiinflamatorias, refuerza la barrera de la mucosa intestinal y normaliza la motilidad del tracto digestivo y la sensibilidad visceral.

Los lactobacilos y las bifidobacterias son capaces de desconjugar y absorber los ácidos biliares y permiten metabolizar, de manera normal, los nutrientes que llegan al colon y que contribuyen a la formación de gas; además, reducen la malabsorción de ácidos biliares en los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea.

En el SII-PI, clínicamente mejoran el dolor abdominal y la flatulencia. Las cepas que más utilidad han demostrado para el manejo de los síntomas del SII son: *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, entre otras.

Los inhibidores de bomba de protones provocan disbiosis de la flora bacteriana del intestino delgado, exacerbando la lesión inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas han informado que los pacientes tratados con IBP, así como los pacientes gastrectomizados, presentan una mayor prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO). Es por ello que, en los pacientes con síntomas asociados a SII-PI, suspender el tratamiento con omeprazol es una posible estrategia de manejo.

5.2. Antibióticos no absorbibles

El uso de antibióticos con bajo nivel de absorción es una opción terapéutica potencial. En especial, la rifaximina, análogo semisintético de la rifamicina, es un antibiótico oral que tiene mínima absorción gastrointestinal (0,4%), lo cual se vincula con un efecto local en el intestino sobre los agentes patógenos enterales y con poco riesgo de efectos adversos (< 2%).

Aproximadamente, un 80% de los pacientes con SII presenta sobrecrecimiento bacteriano, asociado a anomalías en la motilidad del intestino delgado y a la distensión abdominal. El uso de antibióticos no absorbibles, como la rifaximina, está indicado para el manejo de la distensión y la diarrea.

Glosario

disbiosis *f* Desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal.

enterotipo *m* Clasificación de la comunidad de la microbiota intestinal humana en tres grupos, de acuerdo a la distinta composición del ecosistema. En el enterotipo 1 predominan las bacterias del género *Bacteroides*, en el enterotipo 2 destacan las del género *Prevotella* y el enterotipo 3 está dominado por el género *Ruminococcus*.

filotipo *m* Grupo taxonómico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN que codifica para el RNA ribosómico 16S y no por características fenotípicas.

metagenoma *m* Genoma colectivo del conjunto de microorganismos que constituyen una comunidad ecológica.

metagenómica *f* Estudio del material genético de las muestras recuperadas directamente de un determinado entorno biológico para conocer su composición microbiana, evitando la necesidad de aislamiento y cultivo individual de sus componentes.

microbioma *m* Número total de genes de todos los genomas microbianos, esto es, un organismo tiene dos sets, uno codifica para los genes de los microorganismos que alberga en su interior; el otro set codifica para el propio genoma del organismo.

microbiota *f* Presencia colectiva de microorganismos en una comunidad o un hábitat, en este caso, el intestino humano. Actualmente, cuando hablamos de microbiota, solo hacemos mención de la presencia de bacterias, arqueas y el grupo eukaria, que incluye protozoarios y hongos en el intestino humano. Existe un número mayor a mil especies cuyo peso es aproximado de 2 kilogramos.

simbiosis *f* Forma de interacción biológica que hace referencia a la relación estrecha y persistente entre organismos de distintas especies. La interacción biológica puede ser: mutualista, cuando ambos miembros obtienen beneficio; comensal, cuando uno de los miembros de la simbiosis obtiene beneficio sin generar perjuicio al otro; y parasitaria, cuando uno de los miembros de la simbiosis obtiene beneficio en detrimento del otro.

Bibliografía

«A framework for human microbiome research». *Nature* (vol. 7.402, núm. 486, págs. 215-221), 2012. DOI:10.1038/nature11209.A

Abedi, D.; Feizizadeh, S.; Akbari, V. J. D. A. (2013, octubre). «In vitro anti-bacterial and antiadherence effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* on *Escherichia coli*». *Res Pharm Sci.* (vol. 4, núm. 8, pág. 2).

Barbara, G.; Grover, M.; Bercik, P.; Corsetti, M.; Ghoshal, U. C.; Ohman, L. R. S. M. «Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome». *Gastroenterology* (16-5085, 18:34766-34768).

Fagarasan, S.; Muramatsu, M.; Suzuki, K.; Nagaoka, H.; Hiai, H. H. T. (2002, 15 de noviembre). «Critical roles of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora». *Science* (núm. 298, págs. 1.424-1.427).

Guarner, F. M. J. (2003, 8 de febrero). «Gut flora in health and disease». *Lancet* (núm. 361, págs. 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, noviembre). «Disease burden of post-infectious irritable bowel syndrome in The Netherlands». *Epidemiol Infect.* (núm. 1, págs. 1.650-1.656).

Hamer, H. M.; Jonkers, D.; Venema, K.; Vanhoutvin, S.; Troost, F. J. B. R. (2008, 15 de enero). «Review article: the role of butyrate on colonic function». *Aliment Pharmacol Ther.* (núm. 27, págs. 104-119).

Human, T.; Project, M. (2013). «Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome» (vol. 7.402, núm. 486, págs. 207-214). DOI:10.1038/nature11234.Structure.

Kassinen, A.; Krogius-Kurikka, L.; Mäkituokko, H. y otros (2007). «The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects». *Gastroenterology* (vol. 1, núm. 133, págs. 24-33). DOI:10.1053/j.gastro.2007.04.005.

Kelly, D. M. I. (2012, agosto). «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, págs. 1.042-1.054). DOI:10.1016/S2214-109X(16)30265-0. Cost-effectiveness.

Kunii, J.; Takahashi, K.; Kasakura, K.; Tsuda, M.; Nakano, K.; Hosono, A. K. S. (2011, junio). «Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine». *Immunobiology* (núm. 2, págs. 692-697).

Luckey, T. (1972, diciembre). «Introduction to intestinal microecology». *Am J Clin Nutr.* (vol. 12, núm. 25, págs. 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, págs. 445-450). DOI:10.1053/j.gastro.2006.05.053.

Nifkar, S.; Rahimi, R.; Rahimi, F. y otros (2008). «Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials». *Dis Col Rect* (núm. 51, págs. 1.775-1.780).

Parry, S. D.; Barton, J. R. W. M. (2005, octubre). «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, pág. 280).

Rajilić-Stojanović, M.; Biagi, E.; Heilig, H. G. H. J. y otros (2011). «Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable

ble bowel syndrome». *Gastroenterology* (vol. 5, núm. 141, págs. 1.792-1.801). DOI:10.1053/j.gastro.2011.07.043.

Reimann, F.; Tolhurst, G. G. F. (2012, 4 de abril). «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, pág. 5).

Thabane, M.; Marshall, J. K. (2009). «Post-infectious irritable bowel syndrome». *World J Gastroenterol.* (vol. 29, núm. 15, págs. 3.591-3.596). DOI:10.3748/wjg.15.3591.

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

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

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

