



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Eje microbiota-intestino-cerebro en el síndrome del intestino irritable: mecanismos fisiopatológicos y perspectivas terapéuticas

Microbiome-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome: Pathophysiology and Therapeutic Approaches

Wilfor Diaz Fernandez¹ , Vanessa Pamela Salolin Vargas² , Huber Said Padilla-Zambrano³ , Maria Susana Cerino-Penalosa³ , Mauricio Alejandro Saldaña Ruiz⁴ , Cadman Leggett¹

¹ Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

² Facultad de Medicina, Universidad Westhill, Ciudad de México, México.

³ Department of Emergency Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Recibido: 09/02/2026

Aprobado: 27/05/2026

En línea:

Contribución de los autores

WDF: Conceptualización, metodología, redacción, administración y supervisión del proyecto. VPSV, HSPZ, MASR, MSCP: Redacción del borrador inicial. CL: Edición y revisión del manuscrito, aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Citar como

Diaz Fernandez W, Salolin Vargas VP, Padilla-Zambrano HS, Cerino-Penalosa MS, Saldaña Ruiz MA, Leggett C. Eje microbiota-intestino-cerebro en el síndrome del intestino irritable: mecanismos fisiopatológicos y perspectivas terapéuticas. Rev Gastroenterol Peru. 2026;46(2). doi: 10.47892/rgp.2026.462.2230.

RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional de alta prevalencia global, caracterizado por dolor abdominal crónico, distensión y alteraciones del hábito intestinal, con un impacto sustancial sobre la calidad de vida y los sistemas de salud. En los últimos años, la microbiota intestinal ha emergido como un componente central en su fisiopatología. Los pacientes con SII presentan alteraciones en la diversidad y composición microbiana —conocidas como disbiosis— que varían según el subtipo clínico: predominio diarreico, estreñimiento o mixto. Estas alteraciones se asocian con disfunción de la barrera epitelial intestinal, inflamación de bajo grado mediada por mastocitos y citocinas proinflamatorias, perturbaciones en la fermentación y producción de gases, y disregulación del eje microbiota-intestino-cerebro, un sistema de comunicación multidireccional que integra el sistema nervioso central, el sistema nervioso entérico y la microbiota. Los metabolitos microbianos —como los ácidos grasos de cadena corta, la serotonina, la triptamina y la histamina— participan activamente en la modulación de la motilidad, la sensibilidad visceral y la respuesta neuroinmune. Ante este panorama, han surgido estrategias terapéuticas dirigidas a modular la microbiota, entre ellas probióticos, prebióticos, simbióticos, la dieta baja en oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles, la rifaximina y el trasplante de microbiota fecal, con resultados alentadores aunque heterogéneos. Terapias emergentes como los postbióticos y la fagoterapia abren nuevas perspectivas. Esta revisión analiza los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la disbiosis con el SII y evalúa las principales intervenciones terapéuticas dirigidas a la microbiota.

Palabras clave: Síndrome del Intestino Irritable; Microbiota; Eje Cerebro-Intestino; Disbiosis (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a highly prevalent functional gastrointestinal disorder characterized by chronic abdominal pain, bloating, and altered bowel habits, with a substantial impact on quality of life and healthcare systems. In recent years, the gut microbiota has emerged as a central component in its pathophysiology. Patients with IBS exhibit alterations in microbial diversity and composition —known as dysbiosis— that vary according to clinical subtype: diarrhea-predominant, constipation-predominant, or mixed. These alterations are associated with intestinal epithelial barrier dysfunction, low-grade inflammation mediated by mast cells and proinflammatory cytokines, disturbances in fermentation and gas production, and dysregulation of the microbiota-gut-brain axis, a multidirectional communication system integrating the central nervous system, the enteric nervous system, and the gut microbiota. Microbial metabolites —including short-chain fatty acids, serotonin, tryptamine, and histamine— actively participate in the modulation of motility, visceral sensitivity, and neuroimmunoendocrine responses. In this context, microbiota-targeted therapeutic strategies have emerged, including probiotics, prebiotics, synbiotics, a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet, rifaximin, and fecal microbiota transplantation, showing promising but heterogeneous results. Emerging therapies such as postbiotics and phage therapy open new perspectives. This review analyzes the pathophysiological mechanisms linking dysbiosis to IBS and evaluates the main microbiota-directed therapeutic interventions.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome; Microbiota; Brain-Gut Axis; Dysbiosis (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Wilfor Diaz Fernandez

E-mail: wilform.d@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es una de las patologías digestivas más prevalentes a nivel global, y se caracteriza por síntomas crónicos y recurrentes, tales como dolor abdominal, distensión y alteraciones del hábito intestinal (diarrea, estreñimiento o ambos), que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁾. Esta entidad tiene un alto impacto en las actividades cotidianas de los pacientes, lo que resulta en una reducción sustancial de su calidad de vida ⁽²⁾. Además, la cronicidad y severidad de los síntomas del SII pueden conducir a un absentismo laboral y a limitaciones en la vida social, generando un impacto negativo en las relaciones personales y profesionales ⁽³⁾. Esto impone una presión considerable a los sistemas de salud, incurriendo en gastos tanto directos como indirectos que ascienden a miles de millones de dólares cada año, atribuibles a la elevada incidencia de consultas médicas, evaluaciones diagnósticas e intervenciones terapéuticas; con lo que se subraya la necesidad de comprender esta condición ⁽⁴⁾.

A pesar de su prevalencia significativa, la etiología del SII continúa siendo un área de investigación en curso, lo que complica la formulación de intervenciones terapéuticas efectivas y dirigidas ^(5, 6). Tradicionalmente, el SII se ha caracterizado como una condición multifactorial en la que interactúan factores psicológicos, genéticos, ambientales y fisiológicos de manera compleja ⁽⁷⁾. No obstante, en los últimos años, la microbiota intestinal (MI) ha sido reconocida como un componente fundamental en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a este trastorno ⁽⁸⁾.

La MI, compuesta por una amplia gama de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal, cumple funciones esenciales en los procesos de digestión, modulación de las respuestas inmunitarias, y preservación de la integridad de la barrera intestinal ⁽⁸⁾.

El desarrollo de la MI se inicia en el momento del parto. En los casos de parto vaginal, prevalecen especies bacterianas como *Lactobacillus* de la microbiota materna, mientras que en los partos por cesárea dominan los microorganismos derivados de la piel o hospitalarios ⁽⁹⁻¹¹⁾. Después del nacimiento, este complejo ecosistema abarca más de 2000 especies bacterianas, predominantemente de los filos Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, y Proteobacteria ^(12,13). En consecuencia, su composición está influenciada tanto por las predisposiciones genéticas como por las variables ambientales, incluyendo los hábitos alimenticios y la ubicación geográfica ^(14,15).

En pacientes con SII, se ha observado alteración de la composición y diversidad de la microbiota, conocida como disbiosis, que se caracteriza por el desequilibrio entre la microbiota beneficiosa y la microbiota oportunista ⁽¹⁶⁾.

La disbiosis se caracteriza por la pérdida de diversidad bacteriana, con proliferación de patógenos oportunistas como bacterias proinflamatorias (Proteobacteria, Firmicutes)

y reducción de especies beneficiosas (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) ^(17,18). Un ejemplo de este desbalance ocurre durante la colitis pseudomembranosa, cuando existe un predominio de *Clostridium difficile* tras el uso de antibióticos de amplio espectro o inmunosupresión ⁽¹⁹⁾; o como también ocurre posterior un episodio de gastroenteritis, que provoca un SII postinfeccioso con niveles alterados de Bacteroidetes y Clostridia ⁽²⁰⁾. En un metaanálisis por Mishima *et al*, se observó que los pacientes con SII tenían niveles más altos de *Escherichia coli* y enterobacterias fecales; y niveles más bajos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fecales ⁽²¹⁾. Según Barandouzi *et al*, pacientes con SII poseen un menor número de Bacteroidetes y un mayor número de Firmicutes en comparación con pacientes sin SII ⁽²²⁾. Por otro lado, la gravedad de los síntomas del SII también se ha asociado negativamente con la densidad de la microbiota ⁽²³⁾. Estos cambios tienen el potencial de instigar una cascada de respuestas fisiopatológicas como el desarrollo de inflamación de bajo grado, permeación intestinal (denominada "intestino permeable") y las modificaciones en la intercomunicación entre sistema nervioso central y tracto gastrointestinal (el eje cerebro-intestino) ⁽²⁴⁾.

El creciente interés académico por la microbiota intestinal ha precipitado la formulación de novedosas modalidades terapéuticas dirigidas a la modulación de su composición y funcionalidad, que engloban probióticos, prebióticos, una dieta caracterizada por bajos niveles de oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAPs), así como el trasplante de microbiota fecal (FMT); los cuales han mostrado resultados alentadores en el manejo del síndrome del intestino irritable (SII) ^(25,26). A pesar de esto, el manejo del síndrome del intestino irritable (SII) continúa planteando un importante dilema clínico, lo que se suma a la ausencia de biomarcadores, heterogeneidad sintomatológica ⁽²⁷⁾, respuestas inadecuadas a terapéuticas convencionales, lo que se destaca la necesidad de investigación en este ámbito para establecer pautas concluyentes ⁽²⁸⁾.

El objetivo de esta revisión es analizar el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología del SII, explorar los mecanismos mediante los cuales la disbiosis contribuye a sus manifestaciones clínicas y revisar las principales opciones terapéuticas dirigidas a la modulación de la microbiota.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa y estructurada de la literatura utilizando las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO. Se emplearon los términos "microbiota", "síndrome de intestino irritable", "disbiosis" y "eje cerebro-intestinal", junto con sus equivalentes en inglés y combinados mediante operadores booleanos. Se consideraron publicaciones desde el inicio de cada base de datos hasta agosto de 2025, con énfasis en revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos u observacionales en seres

humanos, complementados con estudios experimentales en modelos animales cuando aportaban información relevante a los mecanismos fisiopatológicos.

Los registros obtenidos se gestionaron con una plataforma electrónica de apoyo al cribado bibliográfico, que permitió la detección de duplicados y la selección de artículos potencialmente elegibles a partir del título y el resumen, seguida de revisión a texto completo. La información extraída de los estudios incluidos se organizó de manera temática en secciones predefinidas (alteraciones de la microbiota, mecanismos fisiopatológicos, terapias dirigidas y desafíos futuros), con el objetivo de facilitar la síntesis crítica y la comprensión global del papel de la microbiota intestinal en el síndrome de intestino irritable.

Alteraciones de la microbiota en el síndrome del intestino irritable

Las alteraciones en la microbiota pueden clasificarse en tres categorías: disbiosis estructural (alteraciones en la composición bacteriana), funcional (cambios en el metabolismo microbiano) o transitoria (inducida, por ejemplo, por antibióticos o infecciones). Dichas alteraciones pueden influir directamente sobre la motilidad intestinal, la sensibilidad visceral, y en la permeabilidad epitelial. Estas alteraciones representan tanto la pérdida de microorganismos como la expansión de especies potencialmente patógenas^(25,26).

Evidencia y mecanismos de disbiosis en el SII

Se ha demostrado que los pacientes con SII presentan una reducción en la diversidad microbiana (diversidad alfa), junto con una mayor inestabilidad y heterogeneidad en la composición bacteriana (diversidad beta)⁽²⁹⁾. La microbiota fecal representa principalmente la población intestinal mientras que la microbiota de la mucosa intestinal, al estar en contacto directo con el epitelio, puede tener una mayor influencia sobre la inmunidad local y la integridad de la barrera intestinal⁽²⁹⁾.

En cuanto a la diversidad alfa, los pacientes con SII (especialmente con el subtipo SII-D) presentan de forma consistente una menor cantidad y uniformidad microbiana; lo que refleja comunidades menos equilibradas y potencialmente más susceptibles a perturbaciones^(30,31). Los hallazgos en poblaciones pediátricas han resultado menos concluyentes que en los adultos, posiblemente debido a factores como maduración inmunológica y tamaño muestral reducido⁽³²⁾.

La diversidad beta (que evalúa las diferencias interindividuales en la composición microbiana) ha revelado patrones comunitarios significativamente distintos entre pacientes con SII y controles sanos⁽³³⁾. Estos hallazgos han sido corroborados mediante análisis de ordenación multivariada basados en métricas como Bray-Curtis y Aitchison^(34,35). Aunque el grado de separación suele ser modesto, la dirección de los cambios apunta a una mayor heterogeneidad interindividual en el SII⁽³⁵⁾.

A nivel taxonómico, se han descrito alteraciones tanto en niveles superiores como en niveles específicos (género, especie). Por ejemplo, un estudio ha demostrado una disminución de bacterias antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium spp.*, junto con un aumento de bacterias proinflamatorias como *Enterobacteriaceae* y *Streptococcus spp.* en pacientes con SII^(32,34,36). Además, otro estudio ha reportado una sobreexpresión de genes bacterianos asociados a la fermentación de carbohidratos (como los fructanos), y una reducción en la producción de metabolitos clave como butirato y riboflavina⁽³⁷⁾. Así mismo, la actividad transcripcional y metabólica de la microbiota también se encuentra alterada: los pacientes con SII presentan una mayor expresión de enzimas relacionadas con la vía del succinato y la fermentación de carbohidratos, lo que podría contribuir a síntomas como distensión abdominal y dolor^(37,38). Estas funciones alteradas también se han correlacionado con niveles elevados de metabolitos como la tiramina⁽³⁸⁾. En conjunto, estos hallazgos sugieren que las alteraciones microbianas trascienden su composición, impactando funciones metabólicas clave con implicancias fisiopatológicas directas.

Microorganismos diferencialmente abundantes en el SII

El estudio de bacterias y su proporción relativa en pacientes con SII ha permitido esclarecer mecanismos implicados en la inflamación crónica de bajo grado, la fermentación atípica de nutrientes y la alteración de la integridad de la barrera epitelial intestinal^(29,32). Las bacterias disminuidas suelen asociarse con funciones protectoras, como la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la modulación de la respuesta inmune y la integridad de la mucosa intestinal^(30,33). Por el contrario, las bacterias aumentadas tienden a participar en procesos fermentativos excesivos, generación de endotoxinas y activación de rutas proinflamatorias^(32,33) (Tabla 1). Estas alteraciones podrían contribuir directamente a síntomas cardinales del SII, como distensión, diarrea, estreñimiento, hipersensibilidad visceral y dolor abdominal⁽³²⁾.

Tabla 1. Taxones microbianos afectados en síndrome de intestino irritable

Taxones disminuidos	Taxones aumentados
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> (incluyendo <i>E. coli</i>)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Klebsiella</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium rectale</i>	<i>Fusicatenibacter</i>
<i>Subdoligranulum</i>	<i>Bacteroides dorei</i>
<i>Anaerostipes</i>	<i>Veillonella</i>
<i>Dialister</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>Roseburia</i>	<i>Shigella</i>
<i>Coprococcus</i>	<i>Lysobacter</i>
<i>Alistipes</i>	<i>Parabacteroides distasonis</i>
<i>Akkermansia spp.</i>	<i>Desulfovibrio</i>
<i>Fusobacterium</i>	

Estas alteraciones reflejan una disbiosis caracterizada por la pérdida de funciones protectoras y un aumento de señales inflamatorias y fermentativas ^(32,33). Por ejemplo, en modelos murinos que recibieron trasplantes fecales provenientes de pacientes con SII se ha observado una mayor activación del eje microbiota-intestino-cerebro, evidenciada por un incremento de la sensibilidad visceral y la aparición de conductas similares a la ansiedad, lo que respalda el papel potencialmente causal de la microbiota alterada en la generación de los síntomas característicos del SII ⁽³⁷⁾.

Perfil microbiológico según subtipo clínico de SII

SII con predominio de diarrea (SII-D): se ha descrito un aumento de Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Streptococcus y Klebsiella, junto con una disminución de Faecalibacterium, Bifidobacterium y Akkermansia. Este patrón microbiano sugiere un entorno con intensa actividad inflamatoria y fermentativa, potencialmente implicado en el incremento de la motilidad intestinal y del volumen de las heces. Asimismo, se ha asociado con una mayor permeabilidad epitelial y con la activación de la respuesta inmune local; sin embargo, la naturaleza causal de estas asociaciones aún debe confirmarse mediante estudios experimentales ^(32,33).

SII con predominio de estreñimiento (SII-C): se ha identificado un mayor predominio de Methanobrevibacter smithii y Clostridium spp., lo que apunta a una microbiota con elevada capacidad metanogénica. La producción de metano se ha vinculado con la disminución de la velocidad del tránsito intestinal en estudios clínicos y modelos preclínicos, lo que respalda su posible participación en los mecanismos fisiopatológicos del SII-C. La reducción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como Roseburia y Coprococcus, podría contribuir adicionalmente a la alteración de la motilidad y la sensibilidad intestinal ^(32,34).

SII mixto (SII-M): este subtipo presenta un perfil híbrido que comparte características de SII-D y SII-C. La coexistencia de bacterias con funciones potencialmente opuestas podría explicar, al menos en parte, la variabilidad de los síntomas observados. Se ha descrito una reducción en la abundancia de Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae y Methanobacteriaceae, junto con un incremento de Odoribacter y Leuconostoc, lo que sugiere una disbiosis compleja posiblemente modulada por factores externos y por el estado clínico individual del paciente ^(31,34).

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la importancia de considerar el perfil microbiológico individual en el abordaje diagnóstico y terapéutico del SII, y apoyan el desarrollo de estrategias de medicina personalizada, tales como la administración selectiva de probióticos, las intervenciones dietéticas específicas y las terapias antimicrobianas dirigidas ^(32,33 36,37).

Eje cerebro intestino

Un componente fundamental en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable (SII) es el eje microbiota-intestino-cerebro, un sistema de comunicación multidireccional que integra el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE) y la microbiota intestinal ⁽³⁸⁾. El sistema nervioso autónomo regula múltiples funciones gastrointestinales que influyen en la composición y la actividad de la microbiota, incluyendo la motilidad intestinal, la secreción de hormonas digestivas y la permeabilidad de la mucosa (Figura 1) ⁽³⁹⁾.

De igual forma, el sistema neuroendocrino puede interactuar directamente con la microbiota mediante la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores, en un proceso regulado por el SNC ⁽⁴⁰⁾. Por otro lado, se ha evidenciado que la microbiota intestinal puede inducir

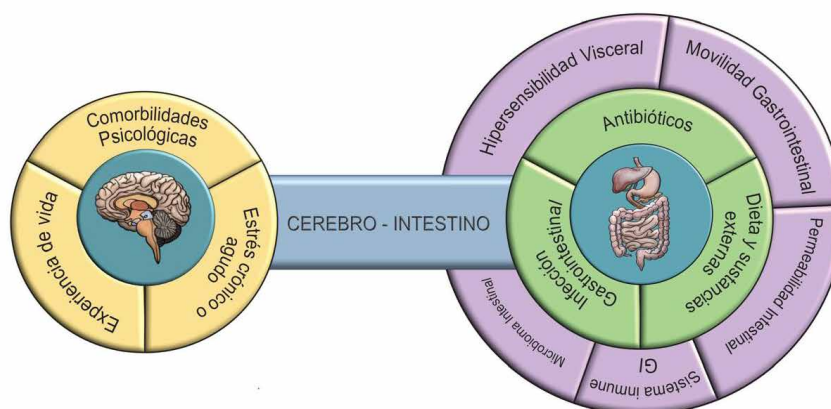


Figura 1. Modelo bidireccional del eje cerebro intestinal.

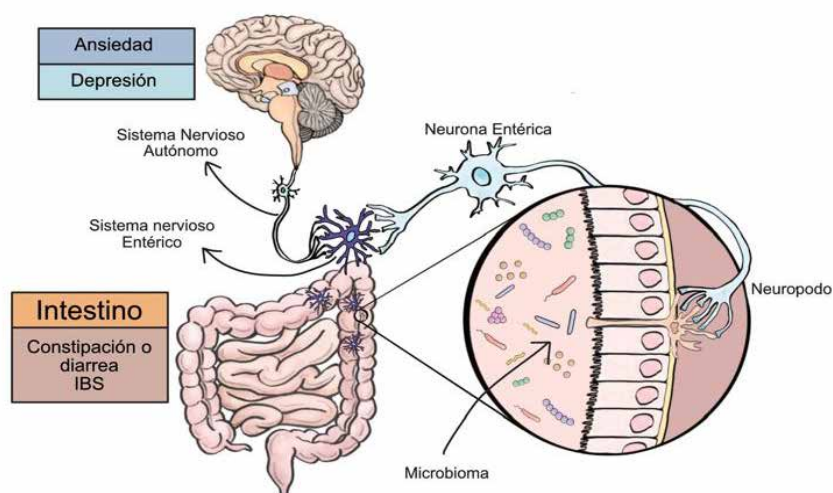


Figura 2. Representación gráfica de la interacción directa de la microbiota y el sistema neuroendocrino.

disfunción inmune e inflamación a nivel intestinal a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que repercute en el funcionamiento del SNC y configura un circuito de interacción compleja y bidireccional entre la microbiota y el sistema nervioso (Figura 2) ⁽⁴¹⁾.

Metabolitos microbianos que interactúan con el eje cerebral

La microbiota produce metabolitos que se postula desempeñan un papel crucial en la modulación de procesos fisiológicos tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso entérico (SNE), los cuales posteriormente pueden influir en la aparición de síntomas vinculados al síndrome del intestino irritable (SII).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producto de fermentación bacteriana de fibras dietéticas, asumen una función crucial en la modulación de la secreción, motilidad intestinal, y señalización neuro-intestinal mediante la activación de receptores de ácidos grasos libres (FFAR2,

FFAR3) presentes en células enteroendocrinas, células enterocromafines, células epiteliales, células inmunes, así como neuronas dentro de los sistemas nerviosos entérico e intrínseco ⁽⁴²⁾. Reigstad *et al.* mencionan que ciertos taxones bacterianos facilitan la síntesis de AGCC, los que a su vez potencian directamente la vía biosintética de serotonina dentro de las células enterocromafines ⁽⁴³⁾. Este neurotransmisor ejerce sus efectos sobre los receptores neuronales situados en el sistema nervioso entérico, modulando con ello diversas funciones fisiológicas, incluyendo la motilidad intestinal; además, durante las etapas de desarrollo, impacta significativamente los procesos de diferenciación neuronal y maduración ⁽⁴³⁾.

Algunas poblaciones de la microbiota exhiben la actividad enzimática de la triptófano descarboxilasa por medio de activación de TAAR1 en células enterocromafines, que cataliza la conversión del triptófano, el aminoácido precursor de la serotonina, en triptamina. Este proceso bioquímico promueve la secreción de fluidos intestinales y regula la motilidad gastrointestinal. (Tabla 2) ⁽⁴⁴⁾.

Tabla 2. Metabolitos microbianos y su papel en el eje intestino-cerebro en el SII

Metabolito	Bacterias productoras	Mecanismo de acción	Efecto en SII
Ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato)	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Coprococcus</i>	Activación de FFAR2/FFAR3; estimulación de síntesis de 5-HT; fortalecimiento de barrera epitelial; efectos antiinflamatorios	Niveles séricos elevados en SII-D; reducción asociada a disbiosis
Serotonina (5-HT)	Modulada por <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Lactobacillus</i>	Regulación de motilidad, secreción, sensibilidad visceral; señalización al SNC vía nervio vago	Niveles aumentados en SII-D; reducción de SERT en mucosa
Triptamina	<i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Clostridium sporogenes</i>	Activación de TAAR1 en células enterocromafines; estimulación de biosíntesis de 5-HT	Aumentados en SII-D; contribuyen a diarrea y tránsito acelerado
Histamina	<i>Lactobacillus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Activación de receptores H1-H4; modulación de inflamación y sensibilidad visceral	Niveles elevados en algunos pacientes con SII

Activación inmunológica: inflamación de bajo grado, activación de mastocitos y liberación de citoquinas

La inflamación crónica de bajo grado representa un componente crítico de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al SII, como lo demuestran los análisis histopatológicos de biopsias de la mucosa intestinal que se obtienen de individuos diagnosticados con la afección. Se ha planteado que las alteraciones en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal podrían iniciar o perpetuar este estado inflamatorio ⁽⁴⁵⁾. Además, las citocinas cumplen un papel fundamental como reguladores de las respuestas inflamatorias intestinales. Ciertas citocinas antiinflamatorias, como la interleucina-10 (IL-10), se asocian con un riesgo reducido de desarrollar SII, mientras que las citocinas proinflamatorias, (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa), entre otras; se han relacionado con la patogénesis del SII. Las citocinas más significativamente correlacionadas con el SII son IL-6, IL-8 y TNF- α . En diversas investigaciones, se han observado niveles elevados de IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- α , junto con niveles disminuidos de IL-10, en pacientes con SII en comparación con sujetos control sanos ⁽⁴⁵⁾.

Entre las células inmunitarias involucradas, los mastocitos destacan por su elevada presencia en la mucosa gastrointestinal y su participación en los mecanismos fisiopatológicos del SII ⁽⁴⁶⁾. Diversos estudios han reportado un incremento significativo en el número de mastocitos en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos, tanto en intestino delgado como en intestino grueso ⁽⁴⁷⁾.

La hipersensibilidad visceral -uno de los hallazgos característicos del SII- se ha vinculado estrechamente con la activación de mastocitos y la liberación de sus mediadores bioactivos ⁽⁴⁸⁾. Esta relación se ve reforzada por la proximidad anatómica entre mastocitos y terminaciones nerviosas sensoriales en la lámina propia ⁽⁴⁹⁾, lo que permite que mediadores como la histamina y las proteasas actúen directamente sobre neuronas aferentes, favoreciendo la sensibilización periférica y la percepción exacerbada del dolor visceral ⁽⁴⁷⁾.

Disfunción de la barrera intestinal

Un hallazgo frecuente en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) es el aumento de la permeabilidad intestinal, asociado con alteraciones en la integridad de las uniones estrechas del epitelio intestinal ⁽⁵⁰⁾. La disrupción de esta barrera epitelial facilita el paso de antígenos lumenales, lo que puede inducir la activación del sistema inmune de la mucosa y contribuir a la aparición de síntomas gastrointestinales ⁽⁵⁰⁾. Diversos estudios han demostrado una asociación positiva entre la pérdida de la función de barrera intestinal por medio de la disminución de uniones estrechas con presencia e intensidad de los síntomas clínicos en pacientes con SII, lo que refuerza el papel de la disfunción epitelial como un mecanismo fisiopatológico clave en este trastorno ⁽⁵¹⁾.

Fermentación y producción de gases

La dieta, los procesos de fermentación y la producción de gases han sido identificados como factores relevantes en

la etiología del SII ⁽⁵²⁾. En particular, se ha observado que una dieta rica en carbohidratos fermentables de cadena corta, conocidos como FODMAPs, se asocia con una mayor producción de gases como hidrógeno y metano, en comparación con una dieta baja en FODMAPs ⁽⁵³⁾. Aunque los AGCC han sido propuestos inicialmente como posibles inductores de síntomas, debido a su capacidad para incrementar la carga osmótica y favorecer la aparición de diarrea, se sugiere que también pueden ejercer efectos beneficiosos al mejorar la integridad de la barrera intestinal y modular respuestas inflamatorias ⁽⁵⁴⁾.

La síntesis de metano, por el contrario, se ha correlacionado predominantemente con el SII-E. La investigación empírica ha indicado que los individuos que exhiben un tránsito intestinal lento demuestran niveles elevados de metano en ensayos clínicos ^(54,55). No obstante, el mecanismo bioquímico exacto a través del cual el metano influye en la motilidad intestinal queda por clarificar de manera integral ⁽⁵⁶⁾.

Otro metabolito relevante es el sulfuro de hidrógeno (H₂S), derivado de la fermentación proteica por parte de ciertas bacterias. Este compuesto ha demostrado efectos citotóxicos sobre las células epiteliales intestinales y, en condiciones inflamatorias, puede transformarse en tiosulfato y posteriormente oxidarse a tetrationato, contribuyendo al desequilibrio redox de la mucosa ⁽⁵⁴⁾.

Terapias dirigidas a la microbiota en el SII

Probióticos, prebióticos y simbióticos

Numerosos estudios han evaluado la eficacia de los probióticos en el tratamiento del SII, destacando que sus efectos terapéuticos dependen en gran medida de la cepa específica administrada. Entre las más estudiadas se encuentran cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* y *Clostridium* ^(57,58).

Bifidobacterium, cepa *B. infantis* 35624 ha demostrado eficacia significativa en mujeres con SII, con mejoría en dolor abdominal, distensión, urgencia y satisfacción con el hábito intestinal. La tasa de respuesta global al tratamiento alcanzó el 62% en comparación con el 42% del grupo placebo ($p < 0,02$) ⁽⁵⁹⁾. Asimismo, *B. bifidum* MIMBb75, tanto en su formulación viable como inactivada por calor, mostró reducciones significativas en la puntuación global de síntomas y mejoras en la calidad de vida. La cepa inactivada alcanzó una tasa de respuesta del 34% frente al 19% con placebo ($p = 0,0007$) ^(58,59).

Respecto a *Lactobacillus*, múltiples cepas han sido investigadas. *L. plantarum* 299V mostró eficacia para aliviar el dolor abdominal (100% vs. 55%; $p = 0,0012$) y mejorar síntomas generales (95% vs. 15%; $p < 0,0001$) ⁽⁵⁷⁾. También se reportaron beneficios con combinaciones de *L. paracasei*, *L. salivarius* y *L. plantarum* (respuesta global del 80,8% vs. 45,8%; $p = 0,009$) ⁽⁵⁸⁾, así como con *L. acidophilus* DDS-1, que mejoró dolor abdominal, consistencia de las heces y calidad de vida ⁽⁶⁰⁾. Otras cepas como *L. casei* rhamnosus

LCR35 y *L. acidophilus* SDC 2012/2013 también mostraron mejoras clínicas en pacientes con SII, especialmente en los subtipos diarreico y mixto ^(61,62).

Finalmente, *Clostridium butyricum*, una bacteria productora de butirato, ha mostrado ser eficaz en pacientes con SII-D. En un ensayo con 200 pacientes, el grupo tratado mostró mejoría significativa en los síntomas globales (-62,1 vs. -40,7; $p=0,038$), calidad de vida ($p=0,032$) y frecuencia de evacuaciones ($p=0,035$), con una tasa de respondedores del 44,8% frente al 30,5% con placebo ($p=0,042$). Además, el análisis de microbiota identificó una reducción significativa de *Clostridium* solo en los pacientes que respondieron al tratamiento, lo que sugiere un posible mecanismo de acción basado en la modulación de ácidos grasos de cadena corta ⁽⁶³⁾.

En conjunto, la evidencia actual respalda el uso de ciertas cepas probióticas como intervenciones seguras y potencialmente eficaces para mejorar síntomas clave del SII, especialmente dolor, distensión y alteraciones del hábito intestinal, siendo necesario considerar la especificidad de cepa, dosis y duración del tratamiento al momento de su indicación.

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos modificó la definición de prebióticos en 2016 a «sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped, lo que confiere beneficios para la salud» ^(64,65). Los prebióticos son sustancias que estimulan preferentemente el crecimiento de un número limitado de bacterias promotoras de la salud en el colon y ejercen beneficios para la salud que pueden incluir efectos beneficiosos sobre el tracto gastrointestinal, las funciones cognitivas, la salud cardiometabólica y la fortaleza ósea.

La fermentación de los prebióticos da lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como el butirato y el propionato, conocidos por sus efectos antiinflamatorios y su eficacia en la atenuación de la colitis ⁽⁶⁶⁾. La especificidad probiótica hacia determinados prebióticos es un factor clave, ya que estos compuestos son aprovechados selectivamente por ciertas bacterias intestinales, entre las que destacan *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes spp.* y *Bilophila spp.*, entre muchas otras especies beneficiosas ⁽⁶⁷⁾. En cambio, fibras como la celulosa presentan una fermentación limitada en el colon y solo unas pocas bacterias pueden metabolizarla. Por lo tanto, la pectina muestra una mayor especificidad hacia ciertas bacterias, posiblemente incluso superior a la de muchos prebióticos actuales como los fructooligosacáridos ⁽⁶⁸⁾.

Los simbióticos se utilizan como suplementos nutricionales y terapéuticos, ya que los efectos sinérgicos de los simbióticos consisten en la selectividad de los prebióticos hacia el metabolismo de los probióticos, lo que garantiza su supervivencia y desarrollo en el tracto gastrointestinal ⁽⁶⁹⁾. Los simbióticos pueden mejorar los efectos de sus componentes. En primer lugar, los

simbióticos complementarios son suplementos en los que los componentes se eligen de manera independiente, siendo cada uno responsable de su efecto particular, en cuyo caso el prebiótico no necesariamente es metabolizado de manera preferencial por la cepa probiótica y podría ser fermentado por la microbiota del huésped ⁽⁷⁰⁾. La otra forma descrita está representada por los simbióticos sinérgicos, en los cuales los prebióticos son específicamente seleccionados como sustrato para las cepas probióticas y están destinados a apoyar su crecimiento ⁽⁷¹⁾.

Rifaximina

La rifaximina, antibiótico no absorbible, está aprobado por la FDA y recomendado por el American College of Gastroenterology (ACG) para el tratamiento de los síntomas globales del SII-D ⁽⁷²⁾. Su eficacia ha sido demostrada en múltiples estudios. En dos ensayos clínicos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (TARGET 1 y TARGET 2), pacientes con SII sin estreñimiento recibieron rifaximina (550 mg tres veces al día durante 2 semanas) vs. placebo.

En ambos ensayos, un mayor porcentaje de pacientes tratados con rifaximina presentó alivio adecuado de los síntomas globales durante las primeras 4 semanas (40,8% vs. 31,2%, $p=0,01$ en TARGET 1; 40,6% vs. 32,2%, $p=0,03$ en TARGET 2), así como mejoría en la distensión abdominal (39,5% vs. 28,7%, $p=0,005$ en TARGET 1; 41,0% vs. 31,9%, $p=0,02$ en TARGET 2) ⁽⁷³⁾.

Asimismo, un ensayo fase 3 evaluó la eficacia de un retratamiento en pacientes con SII-D que presentaron recaída tras una primera respuesta clínica. Aquellos que respondieron inicialmente a un ciclo de 2 semanas con rifaximina y luego recayeron, fueron nuevamente aleatorizados para recibir rifaximina o placebo. La tasa de respuesta fue mucho mayor en el grupo rifaximina (38,1%) en comparación con placebo (31,5%, $p=0,03$), con mejoras también en el dolor abdominal (50,6% vs. 42,2%, $p=0,018$). Estos resultados respaldan el uso seguro y efectivo de rifaximina como tratamiento repetido en pacientes con SII-D ⁽⁷⁴⁾.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia experimental para SII. La hipótesis central del TMF es la restauración de la eubiosis intestinal mediante la transferencia de microbiota de un donante sano, lo que podría modular tanto los síntomas gastrointestinales como las alteraciones del eje intestino-cerebro. Diversos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado el TMF en pacientes con SII, mostrando resultados heterogéneos. En uno de los estudios más recientes ($n=165$), El-Salhy et al. evaluaron el TMF por gastroscopia con dosis de 30 g vs 60 g de heces de un super donante. A las cuatro semanas, los pacientes en el grupo de 60 g alcanzaron una tasa de respuesta del 89,1%, con mejoras significativas en síntomas, fatiga y calidad de vida en comparación con el placebo (23,6%) ⁽⁷⁵⁾. Este efecto clínico positivo se mantuvo a los tres y seis

meses en la mayoría de los respondedores, sin recaídas importantes^(75,76).

El TMF ha demostrado beneficios que trascienden los síntomas gastrointestinales, impactando positivamente manifestaciones extraintestinales. En el estudio REFIT, los pacientes con SII no estreñido tratados con TMF mostraron una reducción significativa en los niveles de fatiga (Odds ratio 4,40) y mejoría en la calidad de vida relacionada con el intestino (OR 3,80) a los seis meses⁽⁷⁷⁾. Otros ensayos refuerzan estos hallazgos en diferentes subtipos de SII, evidenciando que los pacientes con SII grave presentan una probabilidad significativamente mayor de responder al tratamiento en comparación con aquellos que experimentan síntomas de intensidad moderada⁽⁷⁸⁾.

Madsen *et al.*, en un ECR con 52 pacientes que recibieron TMF en cápsulas orales durante 12 días, no observaron mejoría en dolor abdominal, forma ni frecuencia de las heces respecto al grupo placebo⁽⁷⁹⁾. Estos resultados se suman a otros ECR con colonoscopia o cápsulas que reportaron efectos transitorios o resultados neutros a las 12 semanas^(63,80).

La vía de administración del TMF se ha identificado como un determinante clave en su eficacia. La administración por gastroscopia o vía nasoyeyunal permite la entrega proximal del material fecal en el intestino delgado, lo cual se asocia con mayor tasa de engraftment bacteriano y mejores resultados clínicos^(77,78,81,82). En contraste, las cápsulas orales, aunque más seguras y cómodas, han mostrado resultados inconsistentes en varios ECR, con menor eficacia posiblemente atribuida a la degradación en el tránsito gastrointestinal y liberación incompleta^(82,83).

Los estudios que han comparado dosis también sugieren una relación dosis-respuesta. Una dosis única de 60 g se asoció con mayor mejoría clínica que una dosis de 30 g, y los pacientes no respondedores a la primera dosis mostraron tasas de respuesta de hasta el 70% tras una segunda infusión de mayor carga bacteriana^(77,79,81). Además, la utilización de un "super donante", definido como un individuo con microbiota normobiota, alta diversidad bacteriana y sin disbiosis, se ha vinculado a mejores resultados clínicos, lo que ha llevado a algunos autores a considerar el perfil del donante como un biomarcador terapéutico⁽⁷⁸⁾.

A nivel funcional, estudios han documentado un aumento significativo de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato, tras el TMF en pacientes respondedores. Este hallazgo sugiere un cambio metabólico relevante de la microbiota que se correlaciona inversamente con los puntajes de severidad^(82,84).

El perfil de seguridad del TMF en SII ha sido favorable en los ECR revisados. La mayoría de los eventos adversos fueron leves y transitorios, tales como flatulencia, distensión o dolor abdominal leve. No se reportaron infecciones sistémicas ni hospitalizaciones atribuibles al TMF en los estudios controlados^(76,77).

Sin embargo, la literatura externa ha documentado eventos graves aislados. Un reporte del NEJM describió un caso fatal de bacteriemia por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en un paciente inmunocomprometido que recibió TMF sin tamizaje genómico adecuado del donante⁽⁸³⁾. Este evento fue un parteaguas para la creación de recomendaciones internacionales más estrictas respecto al cribado microbiológico y genético de los donantes fecales.

Intervenciones dietéticas: dieta baja en FODMAP, suplementación con fibra

La dieta baja en FODMAP, que implica la restricción temporal de carbohidratos fermentables como fructanos, galacto-oligosacáridos, lactosa, fructosa y polioles, ha sido ampliamente respaldada como una estrategia efectiva para el manejo del síndrome del intestino irritable (SII)⁽⁸³⁾. Esta intervención se basa en reducir el sustrato disponible para la fermentación colónica, disminuyendo la producción de gases y la distensión abdominal en individuos con disbiosis o hipersensibilidad visceral⁽⁸⁵⁾.

Numerosos estudios han demostrado que la dieta baja en FODMAP puede mejorar significativamente el dolor abdominal, la inflamación, la diarrea y la calidad de vida en pacientes con SII, con tasas de respuesta sintomática que alcanzan el 70-80% en ensayos clínicos bien diseñados^(86,87). En un estudio multicéntrico con diseño doble ciego, la fase de eliminación de FODMAPs generó una respuesta clínica en el 80% de los pacientes, pero el 85% de estos presentó recurrencia sintomática durante la fase de reintroducción controlada, especialmente tras el consumo de fructanos y manitol⁽⁸⁷⁾. Estos hallazgos respaldan un abordaje personalizado, en lugar de una restricción universal. Cabe destacar que, aunque intervenciones dietéticas modifican la abundancia de grupos microbianos específicos, la firma bacteriana (perfil de especies) suele mantenerse estable a menos que los cambios sean drásticos, como una transición abrupta de dieta vegana a una rica en grasas y proteínas^(88,89).

Por otro lado, se ha reportado que la adherencia prolongada a una dieta FODMAP estricta puede reducir la abundancia de bacterias benéficas como *Bifidobacterium spp.*, lo que podría tener consecuencias metabólicas o inmunológicas indeseadas si no se realiza una adecuada fase de reintroducción⁽⁸⁸⁾.

La fibra dietética ha sido ampliamente recomendada como intervención inicial para pacientes con síndrome del intestino irritable (SII), especialmente aquellos con predominio de estreñimiento (SII-C). En una revisión sistemática de 17 ensayos clínicos, la fibra soluble (como psyllium) mostró una mejora significativa en síntomas globales del SII (RR: 1,42; IC 95%: 1,08-1,86), mientras que la fibra insoluble no presentó beneficios consistentes y podría incluso exacerbar síntomas como distensión o dolor abdominal. Sin embargo, se necesita mayor investigación para identificar qué tipos, dosis y duración de fibra son más apropiados para cada subtipo de SII.

Terapias futuras: postbióticos, fagoterapia, y modulación de precisión

Las terapias emergentes buscan una modulación más específica de la microbiota intestinal en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII). Entre estas, los postbióticos han generado creciente interés por ofrecer efectos beneficiosos sin requerir microorganismos viables. Se definen como preparaciones de microorganismos inactivos y/o sus componentes que confieren un beneficio clínico al huésped⁽³³⁾. A diferencia de los probióticos, los postbióticos presentan ventajas como mayor estabilidad, menor riesgo de translocación bacteriana y aplicabilidad en pacientes inmunocomprometidos^(33,90).

En un ensayo clínico aleatorizado reciente, tanto la cepa viva *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (ES1) como su versión inactivada por calor (HT-ES1) fueron administradas durante 12 semanas en pacientes con SII-D. Ambas presentaron una reducción significativa en la severidad de los síntomas (IBS-SSS) frente al placebo (-177,6 vs. -60,4 puntos; $p < 0,0001$), así como mejoras en calidad de vida y ansiedad⁽⁹¹⁾. Estos resultados respaldan el potencial clínico de los postbióticos, incluso con efectos comparables a sus contrapartes viables.

Por otro lado, el péptido HM0539, un derivado de *Lactobacillus rhamnosus* GG, demostró efectos protectores sobre la barrera intestinal. En modelos in vitro e in vivo, HM0539 promovió la expresión de proteínas de unión estrecha (ZO-1, ocludina) y mucina (MUC2), y previno el daño inducido por TNF- α y LPS. También redujo la translocación bacteriana en modelos murinos de colitis y sepsis hepática⁽⁹²⁾. Esto sugiere que los componentes activos derivados de probióticos pueden ofrecer efectos terapéuticos similares o superiores sin necesidad de administrar microorganismos vivos.

La fagoterapia, basada en el uso de bacteriófagos para eliminar cepas bacterianas específicas, representa otra vía prometedora para modular selectivamente el microbioma intestinal sin alterar la flora comensal. Aunque su aplicación clínica en el SII está en etapas preliminares, estudios preclínicos respaldan su capacidad para reducir disbiosis e inflamación intestinal, y mejorar la función epitelial⁽⁹³⁾.

Por último, la modulación de precisión del microbioma intestinal, que integra tecnologías ómicas, inteligencia artificial y edición genética, está siendo explorada como estrategia futura para el tratamiento personalizado del SII. Dada su capacidad para actuar como regulador fisiológico e influir en las respuestas inflamatorias y autoinmunes, la posibilidad de modificar su composición mediante técnicas de edición genética, junto con el avance de la secuenciación masiva, ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas. Estos enfoques permitirán identificar desequilibrios específicos en la microbiota del paciente y diseñar intervenciones dirigidas, optimizando la eficacia clínica y reduciendo efectos adversos⁽⁹⁴⁾.

Desafíos y controversias

La relación entre la MI y el SII ha sido objeto de diversos estudios, aunque persisten desafíos metodológicos que dificultan la interpretación de sus hallazgos. Entre estos desafíos se encuentran la variabilidad en las técnicas de secuenciación utilizadas. Según Zhao *et al*, estas diferencias, junto con los tamaños de muestra generalmente pequeños y la influencia de factores de confusión como la dieta, el uso de medicamentos y el estilo de vida, pueden introducir sesgos significativos en los resultados⁽⁹⁵⁾. En consecuencia, estas variaciones metodológicas no sólo dificultan la interpretación de los hallazgos, sino que también complican la comparación directa entre distintos estudios.

Además, según Tap y Simren^(96,97), existen numerosos factores de confusión que pueden alterar la composición de la MI de manera independiente al SII, como la dieta, el uso previo de antibióticos, el estrés psicológico y el nivel de actividad física. Por ejemplo, dietas bajas en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) pueden modificar significativamente la microbiota intestinal, enmascarando o imitando los cambios asociados al SII^(8,36).

De acuerdo al artículo de Distrutti⁽²⁹⁾, no está claro si la disbiosis en pacientes con SII es causa o consecuencia de la enfermedad. Si bien se observa una asociación entre microbiota alterada y SII, no se ha establecido una relación causal definitiva, lo que resalta la necesidad de estudios longitudinales más sólidos.

Los modelos animales son esenciales para estudiar el SII y la MI, aunque sus limitaciones dificultan la investigación directa de estos hallazgos en humanos. Según Distrutti⁽²⁹⁾, muchos modelos animales de SII utilizan ratones o ratas sometidos a estrés, inflamación química o manipulaciones genéticas para inducir síntomas similares a los del SII humano, como hipersensibilidad visceral y alteraciones en la motilidad gastrointestinal⁽²⁹⁾. No obstante, estos modelos no replican la complejidad del SII en humanos, que involucra factores psicosociales, como la interacción con el sistema nervioso central.

Direcciones futuras

Se necesitan nuevas perspectivas de investigación que apunten a estrategias más sofisticadas y específicas para mejorar el diagnóstico, tratamiento y comprensión del SII desde un enfoque microbiológico y sistémico. La mayoría de los estudios disponibles son transversales, lo que limita la capacidad de observar dinámicas reales de la microbiota a lo largo del tiempo. Los estudios longitudinales permitirían entender mejor la evolución de las alteraciones microbianas y su relación temporal con los síntomas clínicos^(95,96). En el ámbito clínico, uno de los avances más esperados es el descubrimiento de biomarcadores basados en la microbiota. Actualmente, el diagnóstico del SII se basa en criterios clínicos Roma IV, sin la disponibilidad de pruebas objetivas^(98,99). La identificación de perfiles microbianos o metabolitos específicos asociados al SII

podría permitir el desarrollo de diagnósticos más rápidos, precisos y personalizados, además de facilitar el monitoreo de la respuesta a tratamientos dirigidos. Estos avances tienen el potencial de transformar el abordaje clínico del SII, integrando pruebas basadas en la microbiota en la rutina médica y promoviendo un manejo más efectivo y centrado en el paciente. Por ejemplo, se ha observado que ciertos subtipos del SII presentan una reducción en la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria con propiedades antiinflamatorias, lo cual podría actuar como un indicador negativo en pacientes con síntomas predominantes de diarrea ⁽⁹⁶⁾.

Asimismo, niveles elevados de metabolitos como el butirato y el propionato en las heces se han relacionado con alteraciones en la motilidad intestinal y la sensibilidad visceral, sugiriendo su utilidad como posibles marcadores funcionales ⁽⁹⁶⁾. Se ha identificado que los niveles séricos -no fecales- de propionato y butirato están aumentados en pacientes con SII con predominio de diarrea, lo que plantea su uso potencial como biomarcadores séricos ⁽¹⁰⁰⁾. Estos hallazgos subrayan el potencial de los biomarcadores microbianos y metabolitos en la mejora del diagnóstico y tratamiento del SII, permitiendo un enfoque más personalizado y eficaz en la atención al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675-1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
2. Cassar GE, Youssef GJ, Knowles S, Moulding R, Austin DW. Health-Related Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(3):E102-E122. doi: 10.1097/SGA.0000000000000530.
3. Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1540-1549. doi: 10.1038/s41395-018-0262-x.
4. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473-486. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8.
5. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
6. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-721.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
7. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6759-73. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6759.
8. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-76. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167.
9. Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease? *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):182-8. doi: 10.1038/pr.2014.173.
10. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008;93(4):236-40. doi: 10.1159/000111102.
11. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):321-31. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.008.
12. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol*. 2019;27(12):997-1010. doi: 10.1016/j.tim.2019.08.001.
13. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
14. Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:2. doi: 10.3389/fcimb.2019.00002.
15. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Diet in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Interaction with Gut Microbiota and Gut Hormones. *Nutrients*. 2019;11(8). doi: 10.3390/nu11081824.
16. Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, Di Stasi LC, Sasaki LY. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(30):4053-60. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4053.
17. Bennet SM, Ohman L, Simrén M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2015;9(3):318-31. doi: 10.5009/gnl14344.
18. Chang C, Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):3-15. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.001.
19. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006;145(10):758-64. doi: 10.7326/0003-4819-145-10-200611210-00008.
20. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737-45. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
21. Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8664. doi: 10.3390/ijms21228664.
22. Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med*. 2021;11(1). doi: 10.3390/jpm11010035.
23. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):G52-G62. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2016.
24. Hong SN, Rhee PL. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2470-81. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2470.
25. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):252-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.
26. Halkjaer SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Gunther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-15. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434.
27. Kim JH, Lin E, Pimentel M. Biomarkers of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(1):20-6. doi: 10.5056/jnm16135.
28. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, et al. New therapeutic perspectives in irritable

- bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6593-627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
29. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, *et al.* Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2019;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
 30. Duan R, Zhu S, Wang B, Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(2):e00012. doi: 10.14309/ctg.0000000000000012.
 31. Zhuang X, Tian X, Li L, Zeng Z, Chen M, Xiong L. Fecal Microbiota Alterations Associated With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol.* 2018;9:1600. doi: 10.3389/fmicb.2018.01600.
 32. Aggeletopoulou I, Triantos C. Microbiome Shifts and Their Impact on Gut Physiology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22). doi: 10.3390/ijms252212395.
 33. Kim GH, Lee K, Shim JO. Gut Bacterial Dysbiosis in Irritable Bowel Syndrome: a Case-Control Study and a Cross-Cohort Analysis Using Publicly Available Data Sets. *Microbiol Spectr.* 2023;11(1):e0212522. doi: 10.1128/spectrum.02125-22.
 34. Nagamine T. The Role of the Gut Microbiota in Individuals with Irritable Bowel Syndrome: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(11). doi: 10.3390/medicina60111895.
 35. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
 36. Tap J, Derrien M, Tornblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Dore J, *et al.* Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152(1):111-123.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.
 37. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, *et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1792-801. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043.
 38. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450.
 39. Poyet M, Groussin M, Gibbons SM, Avila-Pacheco J, Jiang X, Kearney SM, *et al.* A library of human gut bacterial isolates paired with longitudinal multiomics data enables mechanistic microbiome research. *Nat Med.* 2019;25(9):1442-52. doi: 10.1038/s41591-019-0559-3.
 40. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med.* 2022;73:439-53. doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
 41. Martin CR, Osadchij V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133-48. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
 42. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, *et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012;61(2):364-71. doi: 10.2337/db11-1019.
 43. Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, *et al.* Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:817100. doi: 10.3389/fendo.2022.817100.
 44. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1486-501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
 45. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 2015;29(4):1395-403. doi: 10.1096/fj.14-259598.
 46. Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, Whitaker WR, Till L, Grover M, *et al.* Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):775-785.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.004.
 47. Akiho H, Ihara E, Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010;1(3):97-105. doi: 10.4291/wjgp.v1.i3.97.
 48. Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(2):181-92. doi: 10.5056/jnm15137.
 49. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2031480. doi: 10.1155/2016/2031480.
 50. Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, *et al.* Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(1 Pt 1):71-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.04143.x.
 51. Stead RH, Dixon MF, Bramwell NH, Riddell RH, Bienenstock J. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology.* 1989;97(3):575-85. doi: 10.1016/0016-5085(89)90627-6.
 52. Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(11):686-96. doi: 10.17235/reed.2015.3846/2015.
 53. Cheng X, Ren C, Mei X, Jiang Y, Zhou Y. Gut microbiota and irritable bowel syndrome: status and prospect. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1429133. doi: 10.3389/fmed.2024.1429133.
 54. Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, *et al.* Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):278-87. doi: 10.1038/ajg.2014.427.
 55. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, *et al.* Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(8):1366-73. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06370.x.
 56. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, Park S, Kong Y. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci.* 2006;51(8):1297-301. doi: 10.1007/s10620-006-9104-6.
 57. Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(27):4280-8. doi: 10.3748/wjg.14.4280.
 58. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009;146(1-2):41-6. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.017.
 59. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome.

- Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(10):1143-7. doi: 10.1097/00042737-200110000-00004.
60. Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1123-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x.
 61. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated Bifidobacterium bifidum MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):658-66. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30056-X.
 62. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(2):363. doi: 10.3390/nu12020363.
 63. Dapoigny M, Piche T, Ducrotte P, Linaud B, Cardot JM, Bernalier-Donadille A. Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind study. *World J Gastroenterol.* 2012;18(17):2067-75. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2067.
 64. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, *et al.* Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008;53(10):2714-8. doi: 10.1007/s10620-007-0196-4.
 65. Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, *et al.* The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):2964. doi: 10.1038/s41598-018-21241-z.
 66. Simon E, Calinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients.* 2021;13(6):2112. doi: 10.3390/nu13062112.
 67. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
 68. Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, Troost FJ, Rijkers G, de Bruine A, *et al.* Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. *Clin Nutr.* 2010;29(6):738-44. doi: 10.1016/j.clnu.2010.04.002.
 69. Cantu-Jungles TM, Hamaker BR. New View on Dietary Fiber Selection for Predictable Shifts in Gut Microbiota. *mBio.* 2020;11(1):e02179-19. doi: 10.1128/mBio.02179-19.
 70. Chung WSF, Meijerink M, Zeuner B, Holck J, Louis P, Meyer AS, *et al.* Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon. *FEMS Microbiol Ecol.* 2017;93(11). doi: 10.1093/femsec/fix127.
 71. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(11):687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
 72. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52(12):7577-87. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1.
 73. Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2011;2:373-93. doi: 10.1146/annurev-food-022510-133739.
 74. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.0000000000001036.
 75. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, *et al.* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
 76. Holvoet T, Joossens M, Vazquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2021;160(1):145-157.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.013.
 77. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, *et al.* Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1113-21. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003.
 78. Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, *et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(1):17-24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2.
 79. El-Salhy M, Mazzawi T, Hausken T, Hatlebakk JG. The fecal microbiota transplantation response differs between patients with severe and moderate irritable bowel symptoms. *Scand J Gastroenterol.* 2022;57(9):1036-45. doi: 10.1080/00365521.2022.2064725.
 80. Madsen AMA, Halkjaer SI, Christensen AH, Gunther S, Browne PD, Kallemose T, *et al.* The effect of faecal microbiota transplantation on abdominal pain, stool frequency, and stool form in patients with moderate-to-severe irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(7):761-9. doi: 10.1080/00365521.2021.1915375.
 81. Johnsen PH, Hilpusch F, Valle PC, Goll R. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine.* 2020;51:102562. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.023.
 82. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, *et al.* Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(9):675-85. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30198-0.
 83. El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG. Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients.* 2019;11(6):1415. doi: 10.3390/nu11061415.
 84. El-Salhy M, Valeur J, Hausken T, Gunnar Hatlebakk J. Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(2):e13983. doi: 10.1111/nmo.13983.
 85. El-Salhy M, Winkel R, Casen C, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation.

- Gastroenterology. 2022;163(4):982-994.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.020.
86. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):707-17. doi: 10.1038/ajg.2013.96.
 87. Tunali V, Arslan NC, Ermis BH, Dervis Hakim G, Gundogdu A, Hora M, *et al.* A Multicenter Randomized Controlled Trial of Microbiome-Based Artificial Intelligence-Assisted Personalized Diet vs Low-Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols Diet: A Novel Approach for the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(9):1901-12. doi: 10.14309/ajg.0000000000002862.
 88. Singh P, Chey SW, Nee J, Eswaran S, Dietary Therapy in IBSWG, Lembo A, *et al.* Is a Simplified, Less Restrictive Low FODMAP Diet Possible? Results From a Double-Blind, Pilot Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(2):362-364.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.04.021.
 89. Eswaran S, Jencks KJ, Singh P, Rifkin S, Han-Markey T, Chey WD. All FODMAPs Aren't Created Equal: Results of a Randomized Reintroduction Trial in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(2):351-358.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.047.
 90. Zeraattalab-Motlagh S, Ranjbar M, Mohammadi H, Adibi P. Nutritional Interventions in Adult Patients With Irritable Bowel Syndrome: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *Nutr Rev.* 2025;83(3):e1343-e54. doi: 10.1093/nutrit/nuae107.
 91. Aguilar-Toalá JE, García-Varela R, García HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Córdoba B, *et al.* Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology.* 2018;75:105-14. doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.
 92. Toca MDC, Burgos F, Tabacco O, Vinderola G. Postbiotics: A new member in the biotics family. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310168. doi: 10.5546/aap.2023-10168.eng.
 93. Srivastava S, Basak U, Naghibi M, Vijayakumar V, Parihar R, Patel J, *et al.* A randomized double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of live *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (ES1) and heat-treated *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (HT-ES1) in participants with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2338322. doi: 10.1080/19490976.2024.2338322.
 94. Gao J, Li Y, Wan Y, Hu T, Liu L, Yang S, *et al.* A Novel Postbiotic From *Lactobacillus rhamnosus* GG With a Beneficial Effect on Intestinal Barrier Function. *Front Microbiol.* 2019;10:477. doi: 10.3389/fmicb.2019.00477.
 95. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(37):10400-5. doi: 10.1073/pnas.1601060113.
 96. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene.* 2020;39(26):4925-43. doi: 10.1038/s41388-020-1341-1.
 97. Zhao Y, Zou DW. Gut microbiota and irritable bowel syndrome. *J Dig Dis.* 2023;24(5):312-20. doi: 10.1111/1751-2980.13204.
 98. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(2):133-46. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
 99. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2219-41. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
 100. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.