



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Intestino irritable: una enfermedad orgánica en 2026

Irritable bowel syndrome: an organic disease

Jose Augusto Urrego¹, Hernando Marulanda², Juan Sebastián Frías³, Hugo Cedrón⁴,
Jorge Espinoza-Ríos⁵, Lina Otero⁶, William Otero^{1,6}

¹ Departamento de gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Departamento de gastroenterología, Hospital Central de la Policía, Bogotá, Colombia.

³ Departamento de gastroenterología, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Departamento de gastroenterología, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.

⁵ Departamento de gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁶ Unidad de gastroenterología y endoscopia digestiva, Centro de gastroenterología, Bogotá, Colombia.

Recibido: 20/04/2026

Arbitrado por pares

Aprobado: 05/06/2026

En línea: 25/06/2026

Contribución de los autores

WO: concibió la idea central. WO, JAU: elaboraron el manuscrito inicial, el cual fue revisado, y complementado por el resto de los autores. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito y estuvieron de acuerdo con la versión final del mismo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Citar como

Urrego JA, Marulanda H, Frías JS, Cedrón H, Espinoza JL, Otero L, et al. Intestino irritable: una enfermedad orgánica en 2026. Rev Gastroenterol Peru. 2026;46(2):159-74. doi: 10.47892/rgp.2026.462.2262.

RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un desorden de la interacción del eje intestino-cerebro caracterizado por dolor abdominal y alteración en la forma y/o frecuencia de las deposiciones. El concepto previo de este síndrome como un "trastorno funcional" ha sido a menudo interpretado erróneamente como "lo contrario a orgánico" o "netamente psicológico", estigmatizándolo e incluso deslegitimándolo. La evidencia soporta que, por el contrario, este síndrome tiene una base orgánica subyacente mediada por la compleja interacción de múltiples alteraciones fisiopatológicas medibles y cuantificables. Entre estas alteraciones destacan la predisposición genética, alteraciones de la microbiota intestinal, hipersensibilidad visceral, anomalías en el procesamiento central del dolor, anomalías en la motilidad gastrointestinal, alteraciones en la función de barrera intestinal e influencias ambientales. En conjunto, todos estos elementos se integran a través del modelo del eje intestino-cerebro, en el cual forman múltiples bucles de retroalimentación positiva que inician, exacerban y perpetúan las manifestaciones del SII. En esta revisión discutimos a profundidad las alteraciones fisiopatológicas subyacentes al SII para recordar y concientizar al personal de salud sobre la naturaleza orgánica de este síndrome. Además, resumimos a la luz de estas alteraciones los abordajes terapéuticos modernos y sus limitaciones.

Palabras clave: Síndrome del Intestino Irritable; Eje Cerebro-Intestino; Microbioma Gastrointestinal; Motilidad Gastrointestinal; Función de la Barrera Intestinal (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a disorder of gut-brain axis interaction characterized by abdominal pain and alterations in stool form and/or frequency. The previous concept of a "functional disorder" has often been misinterpreted as "the opposite of organic" or "purely psychological," leading to stigmatization and even delegitimization of this condition. However, evidence supports that IBS has an underlying organic basis mediated by the complex interaction of multiple measurable and quantifiable pathophysiological alterations. These alterations include genetic predisposition, changes in the intestinal microbiota, visceral hypersensitivity, abnormalities in central pain processing, gastrointestinal motility disturbances, impaired intestinal barrier function, and environmental influences. Together, these elements are integrated through the gut-brain axis model, in which they form multiple positive feedback loops that initiate, exacerbate, and perpetuate IBS manifestations. In this review, we discuss in depth the underlying pathophysiological alterations of IBS to remind and raise awareness among healthcare professionals about the organic nature of this syndrome. Additionally, we summarize modern therapeutic approaches and their limitations in light of these organic alterations.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome; Brain-Gut Axis; Gastrointestinal Microbiome; Gastrointestinal Motility; Intestinal Barrier Function (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Jose Augusto Urrego Díaz

E-mail: joaurregodi@unal.edu.co

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un desorden complejo de la interacción intestino-cerebro, caracterizado por dolor abdominal y anomalías en la forma y/o frecuencia de las deposiciones⁽¹⁻³⁾. Su prevalencia oscila entre 5% y 20% según los criterios y métodos utilizados⁽⁴⁻⁶⁾. Es más frecuente en mujeres, en poblaciones más jóvenes, en países de ingresos medios o bajos, como Latinoamérica, y en personas sometidas a estrés psicológico, con trastornos de ansiedad o trastornos depresivos^(4,5,7). Además, se ha descrito que el antecedente familiar y las infecciones gastrointestinales (GI) aumentan su riesgo⁽⁷⁻⁹⁾. El SII representa un alto costo para los sistemas de salud, con costos directos anuales por paciente de entre 632 y 741 dólares en un estudio en Reino Unido⁽¹⁰⁾. Adicionalmente hay costos indirectos derivados del ausentismo laboral, reportado en el 29% de los empleados con SII, y el presentismo, entendido como disminución en el rendimiento laboral no obstante su presencia en el trabajo, presente en el 82% de los pacientes⁽¹¹⁾.

Clásicamente el manejo del SII incluye algunas medidas generales incluida la dieta, ejercicio y manejo médico basado en fibra, laxantes, antidiarreicos, antiespasmódicos, probióticos, antibióticos, neuromoduladores, y psicoterapia para casos refractarios^(6,12,13). Esta diversidad de intervenciones está dirigida a controlar síntomas inespecíficos, de manera similar a utilizar antipiréticos cuando hay fiebre pero se desconoce su origen. Además, la mayoría de estas intervenciones tienen una baja o muy baja calidad de la evidencia, así como una fuerza débil en las recomendaciones de guías de práctica clínica que siguen la metodología GRADE, que es sistema estandarizado para evaluar la calidad (certeza) de la evidencia y clasificar la fuerza de las recomendaciones de manera sistemática y transparente⁽¹⁴⁾. Incluso, algunas de estas intervenciones son altamente controversiales.

Parte del problema de la definición de este síndrome, de los estudios que evalúan su epidemiología e impacto, e incluso de la consecución de una terapia adecuada, es el desconocimiento del origen de la enfermedad y sus mecanismos fisiopatológicos, lo cual ha impedido realizar estudios dirigidos a esas posibles alteraciones. Peor aún, la falta de este conocimiento la convierte en una enfermedad cargada de estigma, atribuida con frecuencia a problemas psicológicos e incluso deslegitimada por la población general y por el propio personal de salud⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Muchos han interpretado erróneamente el concepto de "trastorno funcional" como "lo contrario a orgánico" o "un paciente sano con una enfermedad imaginaria", cuando en realidad significa trastorno de la función y en ningún momento una enfermedad psicológica. De ahí que en los últimos consensos de Roma se desaconseje el término "Funcional" y en su lugar se denomine "trastorno de la interacción del eje intestino cerebro"⁽²⁾. Teniendo en cuenta lo anterior, decidimos realizar la presente revisión narrativa centrada en la fisiopatología del SII y llamar la atención sobre la evidencia de las alteraciones orgánicas subyacentes a las manifestaciones clínicas clásicas

DEFINICIÓN

Actualmente el SII de intestino irritable se entiende como un desorden en la interacción intestino cerebro⁽⁶⁾, definido por dolor o disconfort abdominal recurrente asociado con cambios en los hábitos intestinales (constipación, diarrea o una mezcla de constipación y diarrea), con inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico y síntomas presentes durante los últimos 3 meses⁽²⁾.

Ante la ausencia de un estándar de oro, desde la década de los 90s se iniciaron los criterios diagnósticos de una gran multiplicidad de síntomas GI previamente agrupados dentro del concepto "desórdenes gastrointestinales funcionales"⁽¹⁸⁾. Producto de este consenso surgieron los que hoy se conocen como criterios Roma, con su primera versión publicada en 1994, en la cual, entre otras, se establecieron los primeros criterios diagnósticos que pasarían a definir al SII⁽¹⁹⁾. Tras múltiples versiones posteriores hoy se cuenta con los criterios Roma V, divulgados en el año 2026⁽²⁾. Según este último consenso, se considera SII cuando existe dolor o disconfort abdominal recurrente, no continuo, en promedio al menos 3 días al mes por los últimos 3 meses, con dos o más de los siguientes: 1) relacionado con la defecación, 2) asociado con cambios en la frecuencia de las deposiciones, 3) asociado con cambios en la apariencia de las deposiciones. A su vez, este síndrome se clasifica según el hábito intestinal predominante de acuerdo a la escala de Bristol⁽²⁰⁾ (Figura 1), de la siguiente manera:

1. SII con constipación (SII-C): >25% de las deposiciones son Bristol 1 o 2 y <25% de las deposiciones son Bristol 6 o 7.
2. SII con diarrea (SII-D): >25% de las deposiciones son Bristol 6 o 7 y <25% de las deposiciones son Bristol 1 o 2.
3. SII mixto (SII-M): >25% de las deposiciones son Bristol 1 o 2 y >25% de las deposiciones son Bristol 6 o 7.
4. SII no clasificado (SII-U): Los hábitos intestinales no pueden ser adecuadamente categorizados en alguno de los tres grupos anteriores.

FISIOPATOLOGÍA

El SII es una enfermedad de origen multifactorial, que involucra anomalías de la motilidad GI, hipersensibilidad visceral (HV), alteraciones en la microbiota intestinal (MI), alteraciones en la función de barrera intestinal, predisposición genética, cambios hormonales, influencias ambientales y anomalías en el procesamiento central del dolor^(6,21,22). La compleja combinación de esas alteraciones finalmente se traducirá en los síntomas clásicamente conocidos. Similar a cualquier otra entidad o síndrome es necesario entender las alteraciones subyacentes y la forma en que interactúan, para generar los síntomas y con base en esto iniciar un manejo dirigido a la etiología.



Figura 1. Escala de heces de Bristol. Tomado y modificado de Corsetti M, et al. (2).

Predisposición genética

Estudios genéticos en SII han encontrado más de 60 genes candidatos asociados (22). Estos genes tienen diferentes funciones, como el metabolismo de la serotonina, la activación inmune, vías de señalización de neuropéptidos, nocicepción, síntesis de ácidos biliares y secreción intestinal (23,24).

Algunos candidatos son genes involucrados en el adecuado funcionamiento de la barrera intestinal, como los genes de las Claudinas, OCLN y TJP, relacionados con las uniones estrechas, o los genes CDH1 y F11RR, relacionados con moléculas de adhesión epitelial (25-28). Así mismo, el gen SCN5A, que codifica canales de Na de expresión GI y está relacionado con la motilidad GI, podría estar relacionado (29). Otro ejemplo interesante son los polimorfismos que afectan la neurotransmisión de serotonina, en especial del transportador de recaptación de serotonina (SERT), cuya función regula la motilidad, secreción y sensibilidad visceral mediante este neurotransmisor intestinal (30-32). Estos y otros genes asociados al SII inducen alteraciones que ayudan a explicar biológicamente diversos síntomas de los pacientes con SII, reforzando el concepto de que el SII es, en efecto, una enfermedad orgánica.

Si bien la mayoría de estudios que han encontrado estas asociaciones derivan de evidencia indirecta o son de casos

y controles, con p significativas, pero sin alcanzar el nivel de significancia de los estudios genómicos amplios (GWAS) (23), sí se cuenta con GWAS que evidencian asociaciones genéticas con un alto nivel de significancia. Por ejemplo, un GWAS encontró seis loci de susceptibilidad a SII, cuatro de los cuales están también vinculados a desórdenes de ansiedad y depresión (33). De forma interesante, análisis adicionales sugirieron que estos genes afectan vías patogénicas compartidas, en lugar de representar síntomas GI secundarios a trastornos mentales (33). También destaca el locus 9q31.2, cuyos genes están involucrados en la regulación del transporte iónico transmembrana, la síntesis de sucrasa-isomaltasa y la función del sistema nervioso autónomo, vías por las cuales puede influir en el SII (34,35). Además, hay GWAS que han identificado múltiples loci de riesgo para SII relacionados con genes inmunes en la región HLA o con genes involucrados en la síntesis de moléculas de adhesión neuronal (36).

Alteraciones de la microbiota intestinal

El tracto GI normal humano contiene más de 1000 especies diferentes de microorganismos, con alrededor de 130 géneros diferentes (37, 38). Esta MI comensal está compuesta principalmente por *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) y *Actinobacteria* (3%) (39). En condiciones normales, su adecuado equilibrio modula

señales moleculares y metabolitos que mantienen la homeostasis intestinal y del sistema inmune mucoso⁽⁴⁰⁾. La disbiosis de la MI se observa con frecuencia en pacientes con SII y se caracteriza por alteración en la abundancia de bacterias específicas y por un desbalance entre las bacterias beneficiosas y las patógenas^(41,42). Incluso cambios sutiles en este equilibrio pueden producir cambios inflamatorios, estrés oxidativo, aumento en la permeabilidad intestinal y aumento en la traslocación bacteriana⁽⁴⁰⁾, mecanismos que parecen subyacer en la fisiopatología del SII.

En los pacientes con SII se han descrito diversas anomalías concretas, si bien de forma inconsistente⁽⁴³⁾. Entre los hallazgos reportados se incluyen incrementos en taxones específicos a distintos niveles, como las especies *Ruminococcus gnavus* y *Escherichia coli*, el género *Enterobacter*, la familia *Lachnospiraceae* y el filo *Firmicutes*, en particular la clase *Clostridia* y la orden *Clostridiales*⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Por el contrario, se ha descrito disminución en los niveles de *Barnesiella intestinihominis*, *Coprococcus catus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, así como en los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y en taxones de mayor nivel pertenecientes al filo *Bacteroidetes*, como la clase *Bacteroidia* y el orden *Bacteroidales*^(41,44-47). Adicionalmente, se han descrito cambios metabólicos y transcricionales en la MI en pacientes con SII, que varían entre pacientes con SII-D y SII-C⁽⁴⁸⁾.

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos que enlazan la disbiosis con el SII. Por ejemplo, las alteraciones de la MI afectan la integridad epitelial y la inmunidad mucosa⁽⁴⁹⁾. Algunos casos representativos de esto son los de *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques* y *Akkermansia muciniphil*, que desgradan la capa de mucina, disminuyendo su espesor^(44,50). Esto produce inflamación de bajo grado y aumento en la permeabilidad intestinal, lo que, a su vez, sensibiliza al sistema nervioso entérico (SNE)⁽⁵¹⁾. Así mismo, algunas especies modulan directamente la neurotransmisión del SNE, como *Bifidobacterium dentium*, que aumenta los niveles intestinales de serotonina y la expresión de sus receptores, además de producir GABA, o *Bifidobacterium adolescentis*, que también produce GABA⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Otros ejemplos incluyen a *Methanobrevibacter smithii*, que mediante la producción de metano disminuye el tránsito intestinal y se asocia fuertemente a SII-C⁽⁵⁵⁾, o las bacterias productoras de sulfuro de hidrógeno, que altera directamente la contractilidad del músculo liso intestinal⁽⁵⁶⁾. Además, los propios lipopolisacáridos o flagelina, expresados por bacterias como *E. coli*, *Clostridium* o *Bacteroides*, son ligandos de los Toll-like receptors⁽⁵⁷⁾, lo que promueve la activación de cascadas de inflamación⁽⁵⁸⁾. Esto media la inflamación de bajo grado crónica, que es de hecho una característica distintiva del SII⁽⁵⁹⁾.

Estos y otros ejemplos sostienen la noción actual de que las alteraciones en la MI influyen en el SII mediante efectos en el eje intestino-cerebro, activación del sistema inmune, inflamación mucosa, aumento en la permeabilidad intestinal, cambios en la motilidad intestinal, entre otros mecanismos⁽⁵¹⁾.

Hipersensibilidad visceral

La HV es un componente presente tanto en SII-D como en SII-C^(22,60,61). La inflamación mucosa, la actividad neuroendocrina alterada y los procesos metabólicos intraluminales contribuyen a esta alteración⁽⁶²⁾. Estos pacientes tienen, por ejemplo, mayor sensibilidad a la distensión rectal y a la administración rectal de capsaicina cuando se comparan con controles sanos⁽⁶³⁾. Así mismo, se ha encontrado que estos pacientes tienen más de 3 veces el número de fibras nerviosas inmunoreactivas al receptor de capsaicina TRPV1 en biopsias colónicas que controles sanos, así como más fibras nerviosas totales y más fibras inmunoreactivas a la sustancia P⁽⁶⁴⁾. También se han descrito mayores concentraciones de células enterocromafines (EC) y de serotonina, su producto, en el colon de pacientes con SII, comparado con controles sanos^(65,66). Ese exceso de serotonina puede disparar hiperalgesia visceral en aferentes neuronales⁽⁶⁷⁾. Otros fenómenos que reflejan HV han sido descritos en pacientes con SII. Tal es el caso de la producción por las células epiteliales intestinales de ATP, glutamato, BDNF, entre otras, que activan las terminales nerviosas aferentes⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Además, las células gliales entéricas sintetizan NGF (Nerve Growth Factor), sustancia P y PGE2, mediadores que estimulan directamente las terminales nerviosas aferentes y cuya producción aumenta durante la inflamación⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

La inflamación crónica contribuye a la HV. Diversos estudios han encontrado mayores niveles de mastocitos intestinales en pacientes con SII⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Ultra estructuralmente, esas células tienen una gran cercanía a las fibras nerviosas sensitivas, de modo que al desgranularse las estimulan^(78,79). Un meta-análisis encontró elevaciones de mastocitos colónicos similares en SII-D y en SII-C⁽⁸⁰⁾. También se han descrito mayores niveles de otras células inflamatorias, como linfocitos CD3+ y CD4+, macrófagos y células dendríticas, en el intestino de pacientes con SII⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. Esta inflamación de bajo grado promueve la HV tanto por la sensibilización directa de los terminales nerviosos aferentes por las citoquinas inflamatorias, como por la promoción de la translocación de sustancias a través de la barrera intestinal por las mismas citoquinas^(41,83).

La disbiosis intestinal, previamente descrita, también contribuye a la HV del SII de diferentes maneras⁽⁴²⁾. Por un lado, los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) aumentan con la concentración de las bacterias productoras, como algunas especies de *Prevotella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Estos SCFA estimulan las aferencias viscerales a través de varios mecanismos directos e indirectos^(41,87). Por el otro, existe evidencia de que la disbiosis de los pacientes con SII aumenta la expresión y activación del mecanosensor Piezo2, probablemente a través de sus metabolitos⁽⁸⁸⁾. Este mecanosensor aumenta la excitabilidad de las neuronas aferentes, contribuyendo a la HV^(89,90). Así mismo, algunas bacterias tienen la capacidad de producir dopamina, un neurotransmisor que ha demostrado modulación de la señal nociceptiva visceral e influencia en la sensibilización central al dolor^(91,92). Si bien ha sido inconsistente, se han

encontrado alteraciones de la señalización de dopamina en pacientes con SII^(93,94).

Anormalidades en el procesamiento central del dolor

Existen mecanismos centrales que amplifican también la HV, si bien se reconoce que el disparador de ésta es a menudo periférico⁽⁴¹⁾. Existe evidencia de la participación del tres estructuras este nivel: el asta dorsal de la médula espinal, el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) y la corteza cingulada anterior (CCA). La primera actúa como el primer nivel central de procesamiento.

Estas neuronas presentan hiperexcitabilidad tras estímulos crónicos, lo que la sensibiliza y, eventualmente, da paso a una independencia parcial de dicha hiperexcitabilidad^(95,96). Por su parte, el PVN amplifica la HV a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) mediado por CRF, que aumenta la liberación de glucocorticoides, favoreciendo la inflamación visceral en un círculo vicioso⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. Además, el PVN forma parte de múltiples circuitos que integran estrés, emoción y dolor, circuitos que al desregularse por estas señales, con predominio de señales excitatorias, contribuyen a la HV⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾. Finalmente, la CCA integra la percepción sensorial del dolor con su componente emocional. Esta área tiene una mayor actividad en pacientes con SII y su estimulación ha demostrado aumentar la sensibilidad nociceptiva⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Esta estructura hace parte de múltiples circuitos que muestran fenómenos de plasticidad sináptica que pueden amplificar y perpetuar la HV⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Anormalidades de la motilidad gastrointestinal

Las alteraciones de la motilidad GI son un hallazgo característico del SII. Su origen, mantenimiento y amplificación en el tiempo están mediadas por diversos mecanismos que interactúan entre sí. Dentro de ellos destacan la inflamación crónica de bajo grado, los SCFA, la desregulación de la señalización por serotonina y las alteraciones en los ácidos biliares (ABs)^(80,109-111).

El aumento de mastocitos reportado en SII, por ejemplo, tiene efectos sobre la motilidad GI, pues la histamina, la triptasa y otras proteasas, que liberan estas células, la regulan^(60,80). Además, varias citoquinas y mediadores relacionados con la inflamación intestinal modifican la motilidad GI a través de mecanismos directos e indirectos por vías neuronales u hormonales⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾.

Por su parte, los SCFA, principalmente acetato, propionato y butirato, son producidos por ciertas bacterias intestinales y sus alteraciones se han descrito en SII^(116,117). Estos metabolitos modulan la motilidad GI a través de varios mecanismos, incluyendo efectos directos en neuronas del SNE, regulación de las células intersticiales de Cajal y modulación de la señalización de serotonina⁽¹¹⁰⁾.

Además, la desregulación de la serotonina tiene también una importante función en las anomalías de la motilidad GI características del SII. El 90% de la serotonina

corporal se encuentra en las células enterocromafines del aparato digestivo y, entre otras, promueve el tránsito intestinal⁽¹¹¹⁾. Tanto su exceso como su defecto contribuyen a los síntomas del SII-D y del SII-C, respectivamente^(1,111). Varios estudios han descrito cambios relacionados con este sistema en pacientes con SII, como alteración en el número de células enterocromafines⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾, en la recaptación o liberación de la serotonina⁽¹²¹⁾, o en los receptores de este neurotransmisor^(122,123).

Finalmente, las alteraciones en los niveles de ABs intestinales, su composición y su reabsorción intestinal también se han descrito en SII. Estas alteraciones están mediadas por desregulaciones del eje ileo-hepático de control de la secreción biliar hepática⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾, así como por la disbiosis del SII⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾. Esto juega un rol altamente relevante en SII pues, dentro de otras funciones, los ABs promueven la motilidad intestinal⁽¹³⁰⁻¹³²⁾. Se ha encontrado que un cuarto de los pacientes con SII-D tienen malabsorción de ácidos biliares⁽¹⁰⁹⁾. Además, 15% de los pacientes con SII-C tienen niveles disminuidos de ácidos biliares fecales⁽¹³³⁾. Aún más, no sólo los niveles sino que el perfil de ácidos biliares fecales y séricos varía entre pacientes con SII-D, SII-C y sanos^(134,135).

Alteraciones en la función de barrera intestinal

La barrera epitelial intestinal está compuesta por las células epiteliales GI, sus uniones intercelulares, el moco, péptidos y otros productos de ese epitelio, así como por la MI comensal y mediadores inmunes locales⁽¹³⁶⁾. Su función es actuar como una barrera selectiva que permite la homeostasis alimentaria e inmune. Se ha descrito ampliamente que disfunciones en la barrera epitelial intestinal favorecen la permeabilidad y pueden contribuir a las alteraciones defecatorias y al dolor del SII, en particular en el SII-D⁽¹³⁷⁾, si bien evidencia reciente indica que este aumento en la permeabilidad también afecta hasta el 25% de los pacientes con SII-C⁽¹⁾. En pacientes con SII-D, por ejemplo, se han encontrado anomalías estructurales en el complejo de unión apical del epitelio yeyunal, incluyendo condensación del citoesqueleto asociado a las uniones celulares y aumento de la distancia intercelular apical⁽¹³⁸⁾. Así mismo, los pacientes con SII muestran expresión reducida de proteínas de unión estrecha (claudina-3 y claudina-5) y aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-2 y TNF- α) a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, desde el duodeno hasta el colon sigmoide⁽¹³⁹⁾. Globalmente, la disfunción de la barrera intestinal promueve la exposición al contenido intestinal, tanto de microorganismos y sus productos como de antígenos dietarios, lo que promueve inflamación de bajo grado y sensibiliza al SNE^(51,58,140,141).

Éste es otro escenario en el que la mayor concentración de mastocitos intestinales en SII contribuye a su fisiopatología⁽⁸⁰⁾, dado que los mediadores que producen estas células aumentan la permeabilidad mucosa al modular, por ejemplo, múltiples proteínas de unión celular^(79,142,143). Así mismo, la inflamación crónica de bajo grado influida por múltiples células y citoquinas

inflamatorias, ampliamente presente en SII, favorece la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, una mayor translocación de sustancias y microorganismos⁽⁸³⁾.

La disbiosis también favorece la disfunción de la barrera intestinal por varios mecanismos. Por ejemplo, algunas bacterias producen adelgazamiento de la capa mucosa mediante la degradación de su mucina^(44,50), mientras que otras parecen modificar directamente las propiedades físicas de esa capa mucosa⁽¹⁴⁴⁾. Además, algunos microorganismos modulan la permeabilidad epitelial al afectar la expresión y organización de las uniones estrechas mediante efectos sobre proteínas como claudinas y occludinas⁽¹⁴⁰⁾.

Del mismo modo, el estrés amplifica los procesos de disfunción epitelial. Por ejemplo, la actividad del eje HPA lleva a un aumento en el cortisol circulante. Esta hormona tiene efectos directos sobre las uniones estrechas y además promueve la activación mucosa inmune^(145,146). Así mismo, el CRH, también mediador del eje HPA, también parece aumentar la permeabilidad intestinal^(147,148). Además, la respuesta simpática al estrés promueve la secreción de neurotransmisores por neuronas entéricas, como VIP o sustancia P, que también aumentan la permeabilidad⁽¹⁴⁶⁾.

Influencias ambientales

Múltiples factores ambientales se han asociado al desarrollo de SII con una fuerza de la asociación en general baja a moderada. Una revisión sistemática reciente encontró que la contaminación aérea, la contaminación del agua y exposiciones en hogar como a ciertas mascotas se asociaban a SII⁽¹⁴⁹⁾. En otro estudio se identificaron 4 factores modificables positivamente asociados al SII: consumo de cigarrillo, sedentarismo, insomnio y una mayor adiposidad visceral⁽¹⁵⁰⁾. Estas exposiciones probablemente medien un mayor riesgo de SII mediante mecanismos previamente discutidos, como alteraciones en la MI o la promoción de inflamación mucosa^(149,151-154). Además, la exposición a ciertos microbios puede afectar el equilibrio inmune GI, favoreciendo el desarrollo del SII. Esto lo demuestra claramente el SII posinfeccioso (SII-PI), una entidad ampliamente descrita⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. Aún más, durante la pandemia por SARS-CoV-2 la infección por este virus se vinculó a cambios en la MI y a síntomas similares al SII que podían persistir por varios meses^(158,159).

De igual manera, algunos estudios han sugerido que ciertos alimentos y tipos de dieta modifican el riesgo de SII. Por ejemplo, dietas ricas en alimentos ultraprocesados, en alimentos con azúcar añadida, en grasas saturadas y trans y en carnes rojas, típicas de la dieta occidental, se han asociado a un mayor riesgo de SII⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾. Por el contrario, dietas ricas en fibras, legumbres, proteínas vegetales y fermentados, así como la dieta mediterránea, se han asociado a un menor riesgo de SII^(163,164). Además, la mejoría sintomática descrita con la dieta baja en FODMAP (oligo, di y monosacáridos fermentables y polioles) refuerza la influencia del tipo de alimentos ingeridos en el

desarrollo y mantenimiento de este síndrome⁽¹⁶⁵⁾. Al igual que con otros factores ambientales, el tipo de dieta parece influir en el SII mediante su efecto en la MI, la HV, la barrera epitelial y la activación inmune⁽¹⁶⁶⁾.

El estrés psicológico además ha sido ampliamente vinculado al desarrollo de SII en cohortes en individuos previamente sanos^(167,168). Así mismo, factores psicológicos como el grado de autoeficacia psicológica o las estrategias de afrontamiento se han asociado con la severidad de los síntomas del SII⁽¹⁶⁹⁾. Evidencia clínica y experimental ha sugerido que este estrés psicológico impacta en la HV, la MI, la motilidad GI, la permeabilidad epitelial y el grado de inflamación mucosa, probablemente mediante vías neuroendocrinas como el eje HPA o el sistema simpático^(146,170,171).

SII post infeccioso

El SII-PI es un subtipo específico de SII que se desarrolla después de un episodio agudo de gastroenteritis infecciosa, y es un perfecto modelo de la organicidad subyacente al SII⁽¹⁷²⁻¹⁷⁵⁾.

Aproximadamente 10-21% de los pacientes que sufren una infección GI aguda desarrollarán síntomas persistentes de SII, incluso después de que la infección se haya resuelto y el patógeno haya sido eliminado⁽¹⁷²⁻¹⁷⁵⁾. El SII-PI puede ocurrir después de infecciones bacterianas (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*), virales (Norwalk) o parasitarias (*Giardia*, *Cryptosporidium*). Las infecciones parasitarias tienen mayor riesgo, con 41,9% de pacientes desarrollando SII, comparado con 13,8% tras infecciones bacterianas^(172,174). El riesgo de desarrollar SII es 4,2 veces mayor en individuos expuestos a estos patógenos comparado con personas no expuestas^(172,175). Los principales factores de riesgo incluyen sexo femenino, duración prolongada de la enfermedad inicial, gravedad de la infección, exposición a antibióticos y factores psicológicos como ansiedad, depresión y somatización⁽¹⁷²⁻¹⁷⁶⁾.

Con respecto a la fisiopatología de esta entidad, es similar a lo mencionado previamente, con mecanismos que incluyen alteraciones persistentes en la MI, aumento de la permeabilidad intestinal, activación inmune crónica con infiltración de células T y mastocitos, liberación de citoquinas, y cambios en la función neuromuscular, que pueden durar años después de la infección inicial⁽¹⁷⁵⁾. Se ha encontrado en seguimientos de hasta 2 años que la señalización neuronal ha permanecido sensibilizada después de la infección en pacientes con SII-PI⁽¹⁷⁵⁾.

Estudios comparativos entre SII-PI y SII idiopático demostraron niveles significativamente elevados de quimiocinas quimiotácticas en ambos grupos: proteína quimiotáctica de monocitos-1 (CCL2), proteína inflamatoria de macrófagos-1β (CCL4) y CXCL16, con perfiles inmunológicos similares entre ambos, sugiriendo vías patogénicas comunes⁽¹⁷⁷⁾. También se han descrito marcadores de activación inmune en

mucosa identificados en biopsias intestinales. Un estudio en pacientes post-disentería bacilar encontró expresión significativamente mayor de IL-1 β mRNA en mucosa de íleon terminal y rectosigmoides en SII-PI ($p < 0,01$)⁽¹⁷⁸⁾. El recuento de mastocitos en mucosa del íleon terminal fue significativamente elevado tanto en SII-PI (11,19 \pm 2,83) como en SII no-PI (10,78 \pm 1,23) comparado con controles (6,05 \pm 0,51, $p < 0,01$). Además, se observó aumento en la densidad de fibras nerviosas positivas para enolasa neuronal específica, sustancia P y serotonina, formando agrupaciones alrededor de mastocitos. Analizados en conjunto lo previamente mencionados, los pacientes con SII-PI presentan bases biológicas medibles, especialmente inmunológicas e inflamatorias y hay elevación de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α , IL-6 e IFN- γ , que aparecen significativamente aumentados en sangre, lo que sugiere un estado inflamatorio sistémico asociado a la enfermedad, como se ha visto en SII en general⁽⁵⁹⁾.

Biomarcadores en SII

En esta entidad hay biomarcadores serológicos, inmunológicos y fecales que reflejan inflamación persistente de bajo grado y alteraciones inmunológicas. Las citocinas proinflamatorias elevadas (TNF- α , IL-6, IFN- γ) y el aumento de células inmunes en la mucosa (mastocitos, linfocitos T) caracterizan el perfil inmunológico del SII. Un metaanálisis reciente de 124 estudios con identificó que los principales discriminadores séricos entre SII y controles sanos fueron TNF- α , IL-6 e IFN- γ ⁽¹⁷⁹⁾.

Para el subtipo SII-D específicamente, la IL-6 mostró la mayor elevación. En relación con anticuerpos como biomarcadores en SII, los anti- toxina distensora citoletal (CdtB) y anti-vinculina son los biomarcadores más específicos para SII-D^(177,178,180). Un estudio multicéntrico con 2,375 pacientes demostró que los niveles de anti-CdtB fueron significativamente más altos en pacientes con SII-D comparados con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y controles sanos. Con un punto de corte de densidad óptica (DO) $\geq 2,80$, el anti-CdtB mostró especificidad del 91,6%, sensibilidad del 43,7% y razón de verosimilitud de 5,2 para distinguir SII-D de EII⁽¹⁸⁰⁾.

Por su parte, los anti-vinculina, con una DO $\geq 1,68$, presentaron una especificidad de 83,8%, sensibilidad de 32,6% y razón de verosimilitud de 2,0. Ambas pruebas fueron menos específicas para diferenciar SII de enfermedad celíaca⁽¹⁸⁰⁾. Un hallazgo importante es que estos biomarcadores no discriminan efectivamente entre subgrupos de trastornos funcionales gastrointestinales. Esto se demostró en un estudio europeo que encontró que la tasa de positividad para cualquiera de anti-CdtB o anti-vinculina fue paradójicamente mayor en SII-C (76,9%) comparado con SII-D (40,0%), dispepsia funcional (60%) y controles sanos (63,6%)⁽¹⁸¹⁾.

Sin embargo, los niveles de anti-vinculina fueron significativamente más altos en el subtipo SII-D que en otros subtipos, y tanto anti-CdtB como anti-vinculina estuvieron

significativamente elevados en SII-C y SII-D comparados con controles sanos. Por su parte, un análisis de subtipos de SII mostró un gradiente estadísticamente significativo de positividad desde SII-D (58,1%) a SII-M (44,0%), SII-C (26,7%) y controles (16,3%) ($p < 0,001$), sugiriendo que estos anticuerpos son útiles para diagnosticar SII-M y SII-D, pero no SII-C⁽¹⁸²⁾. Diferencias en la población, los umbrales y definiciones de positividad explicarían la diferencia en la tasa de positividad entre ambos estudios, pero en general permiten concluir que estos anticuerpos sí tienen señal fisiopatológica real, sobre todo en SII-D/M, pero no son buenos discriminadores universales entre trastornos de la interacción intestino-cerebro^(181,182).

También se ha encontrado que marcadores fecales como la calprotectina o el valerato varían entre pacientes con y sin SII. Los niveles de valerato fecal, un ácido graso de cadena corta producido por la MI, son menores en SII versus controles⁽¹⁷⁹⁾. Por su parte, la calprotectina está significativamente elevada en pacientes con SII comparados con controles sanos, aunque los niveles permanecen significativamente más bajos que en enfermedades con mayor compromiso orgánico inflamatorio como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo que la hace útil para el diagnóstico diferencial⁽¹⁷⁹⁾. De hecho, la calprotectina fecal es el biomarcador más recomendado por guías internacionales para excluir EII en pacientes con SII-D, con valor predictivo negativo $>99\%$ cuando es $\leq 40-50 \mu\text{g/g}$ ^(174,183-185). Es importante destacar que calprotectina fecal $>50 \mu\text{g/g}$ no es diagnóstica de EII, y que niveles normales o elevados no descartan ni confirman SII, ya que SII es un diagnóstico clínico⁽¹⁸³⁾.

Por otro lado, la proteína C reactiva (PCR) es un marcador serológico que es menos sensible y específica que la calprotectina fecal. Un metaanálisis encontró que PCR $\leq 0,5 \text{ mg/dL}$ produce una probabilidad del 1% de EII con buena precisión, pero una velocidad de sedimentación globular elevada no pudo discriminar entre grupos de pacientes⁽¹⁸⁶⁾. Las guías AGA y canadienses recomiendan contra la medición rutinaria de PCR en pacientes con SII^(186,187).

De lo anterior puede concluirse que existen biomarcadores biológicos con una señal fisiopatológica claramente demostrada en SII, lo que refuerza su naturaleza orgánica. Sin embargo, si bien algunos de estos tienen utilidad clínica, no existe un único biomarcador definitivo a la fecha y por el momento el diagnóstico del SII no puede basarse en un solo marcador; probablemente se necesitará un conjunto (panel) de biomarcadores para mejorar la precisión diagnóstica. En el futuro, estos biomarcadores podrían ayudar a refinar el diagnóstico e incluso a clasificar subtipos del SII, lo que podría facilitar tratamientos más personalizados⁽⁵⁹⁾.

Modelo integrador: el eje intestino-cerebro

Los anteriores elementos se integran teóricamente a través del eje intestino-cerebro. Este eje vincula el tracto GI con el

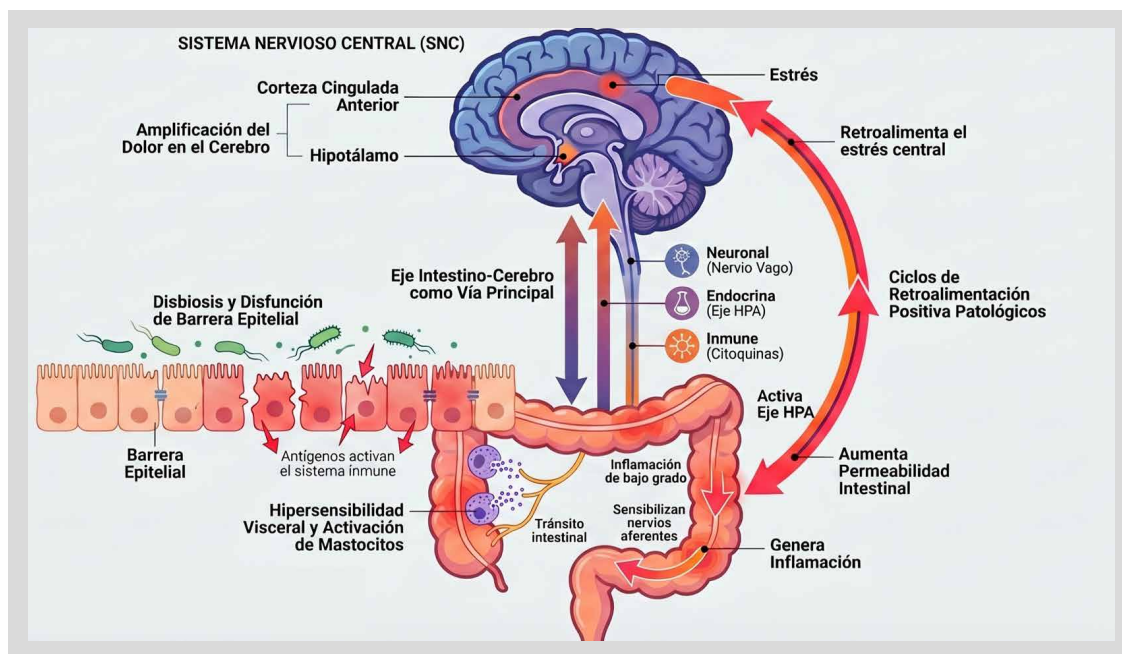


Figura 2. Fisiopatología del SII en el modelo integrador del eje intestino-cerebro. Realizado con ayuda del software de inteligencia artificial NotebookLM.

sistema nervioso central (SNC) mediante una comunicación bidireccional entre ambos por múltiples vías ⁽¹⁸⁸⁾. En un sentido más amplio, abarca varias regiones cerebrales y de la médula espinal, el SNE, el tracto GI en su totalidad, incluyendo su epitelio y su sistema inmune, así como la MI. Esta comunicación está mediada principalmente por vías neuronales ⁽¹⁸⁹⁾, como el vago y aferencias y eferencias viscerales espinales, vías endocrinas ⁽¹⁹⁰⁾, como el eje HPA o la actividad de hormonas como la grelina o leptina, y vías inmunes ⁽¹⁹¹⁻¹⁹³⁾, que mediante citoquinas, quimioquinas y otros mediadores inmunes transmiten información entre tracto GI y SNC. Esto permite entender la disfunción de este eje como la causa subyacente integradora de todas las alteraciones fisiopatológicas descritas en el SII. De ahí deriva entonces la estrecha interrelación entre cada una de estas alteraciones, que al interactuar entre sí terminan desencadenando, perpetuando y empeorando los síntomas y hallazgos característicos de este síndrome, llevando al desarrollo potencial de circuitos de retroalimentación positiva patológicos. En la Figura 2 se resume el modelo integrador del eje intestino-cerebro.

MANEJO

Si bien no es el objetivo central del presente artículo, la discusión previa de la fisiopatología del SII permite entender las estrategias terapéuticas evaluadas y, en particular, explica su baja eficacia. Por un lado, al abordar síntomas específicos de pacientes con SII sin erradicar el problema de raíz, no se detienen los procesos fisiopatológicos subyacentes, de forma similar a tratar la

fiebre con acetaminofén sin tratar la causa subyacente. Por el otro, por ser terapias que no permiten frenar e incluso revertir esos círculos de retroalimentación positiva patológicos descritos, es poco probable que ofrezcan un control completo de este síndrome. Finalmente, puede que existan grupos de pacientes en los cuales primen unas alteraciones fisiopatológicas sobre otras, escenario en el cual un manejo más individualizado podría mejorar sus desenlaces, alternativa poco explorada. Por esa razón, haremos un breve resumen del estado actual del manejo del SII.

La mayoría de las intervenciones farmacológicas para el SII tienen evidencia de calidad baja a moderada y recomendaciones débiles, con una notable excepción. Las guías de la American Gastroenterological Association de 2022 contienen solo una recomendación fuerte con evidencia de alta calidad: el uso de linaclotida sobre placebo en SII-C ⁽¹⁹⁴⁾. Para el resto de las intervenciones farmacológicas, la situación es la siguiente: En SII-C, aunque linaclotida tiene evidencia de alta calidad, otros secretagogos intestinales como lubiprostone, plecanatida y tenapanor tienen evidencia de calidad moderada y reciben recomendaciones condicionales (débiles) en las guías AGA ⁽¹⁹⁴⁾. Los antidepresivos tricíclicos también tienen recomendaciones condicionales basadas en evidencia de calidad moderada. En SII-D, todos los medicamentos aprobados (alosetron, eluxadolina, rifaximin, tricíclicos, etc) reciben recomendaciones condicionales en las guías AGA, no recomendaciones fuertes ^(195,196). Aunque los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que todos son superiores al placebo, la calidad de la evidencia es

moderada⁽¹⁹⁷⁾. Con respecto a las terapias de primera línea, los laxantes, antidiarreicos y antiespasmódicos tienen evidencia particularmente limitada. La mayoría de los ensayos son antiguos, con metodología subóptima y selección heterogénea de pacientes⁽¹⁷⁵⁾. Para loperamida, la evidencia es de "muy baja calidad"⁽¹⁹⁶⁾. Los antiespasmódicos mostraron eficacia en metaanálisis, pero los estudios no cumplen con las recomendaciones actuales de la FDA⁽¹⁷⁵⁾. Con respecto a los antidepressivos tricíclicos, un metaanálisis de 12 ensayos clínicos mostró eficacia, pero "la calidad de los ensayos fue baja"⁽¹⁷⁵⁾.

Las intervenciones no farmacológicas con mejor evidencia para el síndrome de intestino irritable son la dieta baja en FODMAPs y las terapias conductuales cerebro-intestino, específicamente la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la hipnoterapia dirigida al intestino. Aunque la calidad de la evidencia también presenta limitaciones, estas intervenciones tienen bases de evidencia más robustas que muchos tratamientos farmacológicos. La dieta baja en FODMAPs es actualmente la opción dietética con mayor evidencia para el SII⁽¹⁹⁸⁾. Un metaanálisis en red de 13 ensayos clínicos aleatorizados con 944 pacientes encontró que la dieta baja en FODMAPs ocupó el primer lugar para todos los desenlaces estudiados, incluyendo síntomas globales, dolor abdominal, distensión y hábito intestinal⁽¹⁹⁹⁾. Comparada con la dieta habitual, redujo significativamente el riesgo de no mejorar los síntomas globales (RR 0,67; IC 95% 0,48-0,91). La AGA la considera "la opción de tratamiento dietético con mayor evidencia" para pacientes con SII, especialmente SII-D⁽¹⁹⁸⁾. Sin embargo, es importante notar que la mayoría de los ensayos fueron considerados de alto riesgo de sesgo⁽¹⁷⁴⁾. Un metaanálisis tipo umbrella de 2024 concluyó que la dieta baja en FODMAPs mejora significativamente los síntomas según el IBS-SSS (IBS Severity Score System) (RR 1,42; IC 95% 1,02-1,97), pero la certeza de la evidencia fue baja⁽²⁰⁰⁾. Con respecto a las terapias conductuales cerebro-intestino, un metaanálisis en red de 2025 que incluyó 67 ensayos clínicos aleatorizados con 7,441 participantes encontró que varias terapias conductuales son eficaces para los síntomas globales del SII⁽²⁰¹⁾. Las terapias que mostraron eficacia fueron la TCC de contacto mínimo: RR 0,55 (IC 95% 0,39-0,76), automanejo de la enfermedad por teléfono: RR 0,57 (IC 95% 0,41-0,80), psicoterapia dinámica: RR 0,59 (IC 95% 0,43-0,80), TCC presencial: RR 0,65 (IC 95% 0,53-0,80), hipnoterapia dirigida al intestino: RR 0,79 (IC 95% 0,66-0,95). Las guías del American College of Gastroenterology destacan que las terapias dirigidas al eje cerebro-intestino, particularmente la TCC y la hipnoterapia dirigida al intestino, tienen evidencia de nivel 1 para eficacia y durabilidad⁽¹⁷⁴⁾. Un metaanálisis específico sobre dolor abdominal encontró que la TCC de contacto mínimo, la terapia conductual multicomponente presencial y la hipnoterapia dirigida al intestino fueron eficaces específicamente para este síntoma⁽²⁰²⁾. No obstante, la evidencia publicada tiene limitaciones ya que todas las comparaciones directas e indirectas en el metaanálisis en red de terapias conductuales fueron calificadas como de confianza baja o muy baja, debido en

parte al sesgo de publicación y al riesgo de sesgo de los ensayos incluidos⁽²⁰¹⁾. Ningún ensayo fue considerado de bajo riesgo de sesgo en todos los dominios.

CONCLUSIONES

La evidencia actual demuestra que el SII presenta múltiples alteraciones orgánicas y biológicas, desafiando la concepción tradicional de que es puramente "funcional" o psicológico. Aunque por definición no hay cambios estructurales macroscópicos que expliquen el SII, estudios recientes han identificado inflamación de bajo grado, activación inmune, alteraciones de la permeabilidad intestinal, disbiosis del microbioma, HV, cambios moleculares específicos, entre otras alteraciones que demuestran su naturaleza orgánica. Entre otras anomalías, se han demostrado alteraciones histológicas ultraestructurales y de la barrera epitelial, infiltración aumentada de células inmunes en la mucosa intestinal, incluyendo mastocitos, linfocitos intraepiteliales, células T CD3+ y células CD25+, y alteraciones en la MI con disminución de algunos taxones y aumento de otros. Así mismo, se han encontrado biomarcadores séricos y fecales que demuestran "huellas o firmas" biológicas claras en los sistemas inmune, microbioma y nervioso entérico de pacientes con SII. Todas estas alteraciones presentan hallazgos consistentes, coherentes y reproducibles a través de varios modelos animales e in-vitro y estudios humanos, con amplio respaldo, incluyendo múltiples metaanálisis al respecto.

Existen cambios bidireccionales cerebro-intestino, siendo éste el eje integrador de todos los procesos fisiopatológicos subyacentes, además permitiendo entender cómo estos procesos se retroalimentan entre sí en círculos de retroalimentación positiva patológicos. Estudios epidemiológicos independientes sugieren que en el 50% de los casos, la disfunción intestinal ocurre primero y el malestar psicológico sigue después, apoyando la hipótesis de que un subconjunto de pacientes tiene un proceso de enfermedad que comienza y es impulsado principalmente por el tracto gastrointestinal. Esto representa un cambio de paradigma desde la visión tradicional del SII como trastorno principalmente psicológico hacia uno con patología intestinal primaria identificable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aggeltopoulou I, Papantoniou K, Pastras P, Triantos C. Unraveling the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome: Mechanisms and Insights. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10598. doi: 10.3390/ijms262110598.
2. Corsetti M, Shin A, Lacy BE, Cash BD, Simrén M, Schmulson MJ, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2026;170(6):1261-1282. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.003.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393-1407. e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
4. Ballena-Caicedo J, Valladolid-Sandoval LAM, Zuzunaga-Montoya FE, Vera-Ponce VJ. Global Prevalence of Irritable

- Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Res.* 2025;18(6):308-21. doi: 10.14740/gr2095.
5. Pontet Y, Olano C. [Irritable bowel syndrome prevalence in Latin America]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2021;41(3):144-9.
 6. Black CJ, Ford AC. An evidence-based update on the diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2025;19(3):227-42. doi: 10.1080/17474124.2025.2455586.
 7. Arnaout AY, Nerabani Y, Douba Z, Kassem LH, Arnaout K, Shabouk MB, *et al.* The prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome (PRIBS study) among adults in low- and middle-income countries: A multicenter cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023;6(10):e1592. doi: 10.1002/hsr2.1592.
 8. Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, Griffith J, Patel R, Boxrud D, *et al.* Characteristics and Risk Factors of Post-Infection Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Enteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1855-1863.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.033.
 9. Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut.* 2015;64(2):215-21. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305705.
 10. Goodoory VC, Ng CE, Black CJ, Ford AC. Direct healthcare costs of Rome IV or Rome III-defined irritable bowel syndrome in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(1):110-120. doi: 10.1111/apt.16939.
 11. Goodoory VC, Ng CE, Black CJ, Ford AC. Impact of Rome IV irritable bowel syndrome on work and activities of daily living. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(5):844-56. doi: 10.1111/apt.17132.
 12. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Schmulson M, García-Zermeño KR, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez R, *et al.* Pharmacologic treatment of irritable bowel syndrome. Position statement of the Asociación Mexicana de Gastroenterología, 2024. *Rev Gastroenterol Mex.* 2025;90(1):77-110. doi: 10.1016/j.rgmxn.2024.10.009.
 13. Choi Y, Youn YH, Kang SJ, Shin JE, Cho YS, Jung YS, *et al.* 2025 Seoul Consensus on Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2025;31(2):133-69. doi: 10.5056/jnm25007.
 14. Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, *et al.* A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2016;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017.
 15. Hearn M, Whorwell PJ, Vasant DH. Stigma and irritable bowel syndrome: a taboo subject? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):607-15. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30348-6.
 16. Sun S, Chen J, Li H, Lou Y, Chen L, Lv B. Patients' perspectives on irritable bowel syndrome: a qualitative analysis based on social media in China. *Qual Life Res.* 2023;1-11. doi: 10.1007/s11136-023-03417-x.
 17. Sahoo S, Padhy SK. Cross-cultural and psychological issues in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(10):1679-1685. doi: 10.1111/jgh.13773.
 18. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int.* 1990;3:159-172.
 19. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, Thompson WG, Corazzari E, Whitehead WE, editors. *The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment: a multinational consensus.* Boston: Little, Brown; 1994.
 20. Ferreira AI, Garrido M, Castro-Poças F. Irritable Bowel Syndrome: News from an Old Disorder. *GE Port J Gastroenterol.* 2020;27(4):255-68. doi: 10.1159/000503757.
 21. 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.
 22. Alam M, Abbas K, Khan M, Saini RS, Faraz M. Irritable Bowel Syndrome: Clinical Manifestations, Pathological Insights, Diagnostic Methods and Effective Management Strategies. *SN Compr Clin Med.* 2026;8(1):78. doi: 10.1007/s42399-026-02317-8.
 23. Henström M, D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3:7. doi: 10.1186/s40348-016-0038-6.
 24. Saito YA. The Role of Genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(1):45-67. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.011.
 25. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2471. doi: 10.3390/ijms24032471.
 26. Ivashkin V, Poluektov Y, Kogan E, Shifrin O, Sheptulin A, Kovaleva A, *et al.* Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252930. doi: 10.1371/journal.pone.0252930.
 27. Hanning N, Edwinston AL, Ceuleers H, Peters SA, De Man JG, Hassett LC, *et al.* Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:1756284821993586. doi: 10.1177/1756284821993586.
 28. Chopyk DM, Kumar P, Raeman R, Liu Y, Smith T, Anania FA. Dysregulation of junctional adhesion molecule-A contributes to ethanol-induced barrier disruption in intestinal epithelial cell monolayers. *Physiol Rep.* 2017;5(23):e13541. doi: 10.14814/phy2.13541.
 29. Strega PR, Mazzone A, Bernard CE, Neshatian L, Gibbons SJ, Saito YA, *et al.* Irritable bowel syndrome patients have SCN5A channelopathies that lead to decreased Nav1.5 current and mechanosensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;314(4):G494-503. doi: 10.1152/ajpgi.00016.2017.
 30. Gao J, Xiong T, Grabauskas G, Owyang C. Mucosal Serotonin Reuptake Transporter Expression in Irritable Bowel Syndrome Is Modulated by Gut Microbiota Via Mast Cell-Prostaglandin E2. *Gastroenterology.* 2022;162(7):1962-1974.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2022.02.016.
 31. Grozić A, Coker K, Dussik CM, Sabir MS, Sabir Z, Bradley A, *et al.* Identification of putative transcriptomic biomarkers in irritable bowel syndrome (IBS): Differential gene expression and regulation of TPH1 and SERT by vitamin D. *PLOS ONE.* 2022;17(10):e0275683. doi: 10.1371/journal.pone.0275683.
 32. Aggeletopoulou I, Triantos C. Microbiome Shifts and Their Impact on Gut Physiology in Irritable Bowel Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(22). doi: 10.3390/ijms252212395.
 33. Eijsbouts C, Zheng T, Kennedy NA, Bonfiglio F, Anderson CA, Moutsianas L, *et al.* Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. *Nat Genet.* 2021;53(11):1543-52. doi: 10.1038/s41588-021-00950-8.
 34. Zamfir-Taranu A, Löscher BS, Franke A, Bonfiglio F, Ohlsson B, D'Amato M. Sucrase-isomaltase hypomorphic variant Val15Phe affects the response to a sucrose challenge test in patients with IBS. *Gut.* 2025;75(3):e336393. doi: 10.1136/gutjnl-2025-336393.

35. Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K, Hadizadeh F, Bujanda L, Bresso F, et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155(1):168-79. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.064.
36. Camilleri M, Zhernakova A, Bozzarelli I, D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome: shifting gear via biobank-scale studies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(11):689-702. doi: 10.1038/s41575-022-00662-2.
37. Rosenberg E. Diversity of bacteria within the human gut and its contribution to the functional unity of holobionts. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):134. doi: 10.1038/s41522-024-00580-y.
38. Rajlić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
39. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
40. Shaikh SD, Sun N, Canakis A, Park WY, Weber HC. Irritable Bowel Syndrome and the Gut Microbiome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2023;12(7):2558. doi: 10.3390/jcm12072558.
41. Tang W, Wang J, Wang W, Xue J, Wang Y, Jiang F, et al. Reviewing the Peripheral and Central Mechanisms of Visceral Hypersensitivity in Intestinal Disorders. *Int J Med Sci*. 2026;23(3):1121-1143. doi: 10.7150/ijms.126361.
42. Gomma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019-40. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.
43. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):28-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000523.
44. Jeffery IB, Das A, O'Herlihy E, Coughlan S, Cisek K, Moore M, et al. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1016-1028.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.301.
45. 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.
46. Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(4):565-86. doi: 10.1016/j.jand.2019.05.015.
47. Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):331-7. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
48. Jacobs JP, Lagishetty V, Hauer MC, Labus JS, Dong TS, Toma R, et al. Multi-omics profiles of the intestinal microbiome in irritable bowel syndrome and its bowel habit subtypes. *Microbiome*. 2023;11:5. doi: 10.1186/s40168-022-01450-5.
49. 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.
50. Schaus SR, Vasconcelos Pereira G, Luis AS, Madlambayan E, Terrapon N, Ostrowski MP, et al. *Ruminococcus torques* is a keystone degrader of intestinal mucin glycoprotein, releasing oligosaccharides used by *Bacteroides thetaiotaomicron*. 15(8):e00039-24. doi: 10.1128/mbio.00039-24.
51. Aggeletopoulou I, Triantos C. Microbiome Shifts and Their Impact on Gut Physiology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12395. doi: 10.3390/ijms252212395.
52. Luck B, Horvath TD, Engevik KA, Ruan W, Haidacher SJ, Hoch KM, et al. Neurotransmitter Profiles Are Altered in the Gut and Brain of Mice Mono-Associated with *Bifidobacterium dentium*. *Biomolecules*. 2021;11(8):1091. doi: 10.3390/biom11081091.
53. Engevik MA, Luck B, Visuthranukul C, Ihekweazu FD, Engevik AC, Shi Z, et al. Human-Derived *Bifidobacterium dentium* Modulates the Mammalian Serotonergic System and Gut-Brain Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(1):221-248. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.08.002.
54. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep*. 2020;10(1):14112. doi: 10.1038/s41598-020-70986-z.
55. Ghoshal U, Shukla R, Srivastava D, Ghoshal UC. Irritable Bowel Syndrome, Particularly the Constipation-Predominant Form, Involves an Increase in Methanobrevibacter smithii, Which Is Associated with Higher Methane Production. *Gut Liver*. 2016;10(6):932-8. doi: 10.5009/gnl15588.
56. Linden DR. Hydrogen sulfide signaling in the gastrointestinal tract. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(5):818-30. doi: 10.1089/ars.2013.5312.
57. Chen L, Zhang L, Hua H, Liu L, Mao Y, Wang R. Interactions between toll-like receptors signaling pathway and gut microbiota in host homeostasis. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(7):e1356. doi: 10.1002/iid3.1356.
58. Li X, Yuan Q, Huang H, Wang L. Gut microbiota in irritable bowel syndrome: a narrative review of mechanisms and microbiome-based therapies. *Front Immunol*. 2025;16:1695321. doi: 10.3389/fimmu.2025.1695321.
59. Burns GL, Roberts F, Wark JA, Fowler S, Jones MP, Duncanson K, et al. Serological and faecal markers of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2026;126:106198. doi: 10.1016/j.ebiom.2026.106198.
60. Hasler WL, Grabauskas G, Singh P, Owyang C. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(7):e14339. doi: 10.1111/nmo.14339.
61. Singh P, Sayuk GS, Rosenbaum DP, Edelstein S, Kozuka K, Chang L. An Overview of the Effects of Tenapanor on Visceral Hypersensitivity in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Constipation. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2024;17:87-96. doi: 10.2147/CEG.S454526.
62. Mujagic Z, Jonkers DM a. E, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, Weerts ZZRM, et al. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12). doi: 10.1111/nmo.13137.
63. van Wanrooij SJM, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, Mondelaers S, Kollmann P, et al. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):99-109. doi: 10.1038/ajg.2013.371.
64. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JRF, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*. 2008;57(7):923-9. doi: 10.1136/gut.2007.138982.
65. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in

- human disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19 Suppl 2:25-31. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.00965.x.
66. Spiller R, Jenkins D, Thornley J, Hebden J, Wright T, Skinner M, *et al.* Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000;47(6):804-11. doi: 10.1136/gut.47.6.804.
 67. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dothel G, Zecchi L, Bellacosa L, *et al.* Mechanisms Underlying Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):308-15. doi: 10.1007/s11894-011-0195-7.
 68. Keating C, Pelegrin P, Martínez CM, Grundy D. P2X7 receptor-dependent intestinal afferent hypersensitivity in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Immunol.* 2011;187(3):1467-74. doi: 10.4049/jimmunol.1100423.
 69. Petrushenko OA, Stratiievskia AO, Petrushenko MO, Lukyanetz EA. Resensitization of TRPV1 channels after the P2 receptor activation in sensory neurons of spinal ganglia in rats. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1192780. doi: 10.3389/fncel.2023.1192780.
 70. Deiteren A, van der Linden L, de Wit A, Ceuleers H, Buckinx R, Timmermans JP, *et al.* P2X3 Receptors Mediate Visceral Hypersensitivity during Acute Chemically-Induced Colitis and in the Post-Inflammatory Phase via Different Mechanisms of Sensitization. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123810. doi: 10.1371/journal.pone.0123810.
 71. Meng MY, Paine LW, Sagnat D, Bello I, Oldroyd S, Javid F, *et al.* TRPV4 stimulates colonic afferents through mucosal release of ATP and glutamate. *Br J Pharmacol.* 2025;182(6):1324-40. doi: 10.1111/bph.17408.
 72. Morales-Soto W, Gonzales J, Jackson WF, Gulbransen BD. Enteric glia promote visceral hypersensitivity during inflammation through intercellular signaling with gut nociceptors. *Sci Signal.* 2023;16(812):eadg1668. doi: 10.1126/scisignal.adg1668.
 73. Fujikawa Y, Tominaga K. Enhanced neuron-glia network in the submucosa and increased neuron outgrowth into the mucosa are associated with distinctive expressions of neuronal factors in the colon of rat IBS model. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(9):e14595. doi: 10.1111/nmo.14595.
 74. Seguela L, Gulbransen BD. Enteric glial biology, intercellular signalling and roles in gastrointestinal disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(8):571-87. doi: 10.1038/s41575-021-00423-7.
 75. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, *et al.* Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
 76. Robles A, Perez Ingles D, Myneedu K, Deoker A, Sarosiek I, Zuckerman MJ, *et al.* Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(12):e13718. doi: 10.1111/nmo.13718.
 77. Burns G, Carroll G, Mathe A, Horvat J, Foster P, Walker MM, *et al.* Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):429-36. doi: 10.1038/s41395-018-0377-0.
 78. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, *et al.* Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26-37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
 79. Grabauskas G, Wu X, Gao J, Li JY, Turgeon DK, Owyang C. Prostaglandin E2, Produced by Mast Cells in Colon Tissues from Patients with Irritable Bowel Syndrome, Contributes to Visceral Hypersensitivity in Mice. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2195-2207.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.022.
 80. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, *et al.* Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility.* 2018;30(1):e13192. doi: 10.1111/nmo.13192.
 81. Xia Y, Hu HZ, Liu S, Ren J, Zafirov DH, Wood JD. IL-1 β and IL-6 excite neurons and suppress nicotinic and noradrenergic neurotransmission in guinea pig enteric nervous system. *J Clin Invest.* 1999;103(9):1309-16. doi: 10.1172/JCI5823.
 82. Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity.* 2017;46(6):910-26. doi: 10.1016/j.immuni.2017.05.011.
 83. Ye B, Fu Z, Zhou X, Wang S, Ouyang L, Chen Z, *et al.* Low-Grade Inflammation: Pathophysiological Mechanisms and Drug Targets in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *JIR.* 2026;19:1-22. doi: 10.2147/JIR.S578822.
 84. Shin AS, Xing Y, Waseem MR, Siwiec R, James-Stevenson T, Rogers N, *et al.* Microbiota and short chain fatty acid relationships underlie clinical heterogeneity and identify key microbial targets in irritable bowel syndrome (IBS). *Sci Rep.* 2025;15(1):35375. doi: 10.1038/s41598-025-19363-2.
 85. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(5):512-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x.
 86. Sun QH, Liu ZJ, Zhang L, Wei H, Song LJ, Zhu SW, *et al.* Sex-based differences in fecal short-chain fatty acid and gut microbiota in irritable bowel syndrome patients. *J Dig Dis.* 2021;22(5):246-55. doi: 10.1111/1751-2980.12988.
 87. Takeda M, Sashide Y, Utugi S. Neurophysiological Basis of Short-Chain Fatty Acid Action in Pain Modulation: Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2025;26(16):8082. doi: 10.3390/ijms26168082.
 88. Zheng H, Chen Y, Lu S, Liu Z, Ma Y, Zhang C, *et al.* Mechanosensory Piezo2 regulated by gut microbiota participates in the development of visceral hypersensitivity and intestinal dysmotility. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2497399. doi: 10.1080/19490976.2025.2497399.
 89. Sánchez-Carranza O, Chakrabarti S, Kühnemund J, Schwaller F, Bégay V, García-Contreras JA, *et al.* Piezo2 voltage-block regulates mechanical pain sensitivity. *Brain.* 2024;147(10):3487-500. doi: 10.1093/brain/awae227.
 90. Jia Z, Ikeda R, Ling J, Viatchenko-Karpinski V, Gu JG. Regulation of Piezo2 Mechanotransduction by Static Plasma Membrane Tension in Primary Afferent Neurons. *J Biol Chem.* 2016;291(17):9087-104. doi: 10.1074/jbc.M115.692384.
 91. Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry.* 2023;28(4):1451-65. doi: 10.1038/s41380-023-01972-w.
 92. Gros M, Gros B, Mesonero JE, Latorre E. Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3429. doi: 10.3390/jcm10153429.
 93. Keshteli AH, Madsen KL, Mandal R, Boeckxstaens GE, Bercik P, De Palma G, *et al.* Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):723-32. doi: 10.1111/apt.15141.
 94. Chojnacki C, Błońska A, Kaczka A, Chojnacki J, Stępień A, Gašiorowska A. Evaluation of serotonin and dopamine

- secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(11):711-3. doi: 10.20452/pamw.4364.
95. Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral Pain. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:261-84. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114525.
 96. Chang X, Zhang H, Chen S. Neural circuits regulating visceral pain. *Commun Biol*. 2024;7(1):457. doi: 10.1038/s42003-024-06148-y.
 97. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, *et al*. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*. 2016;6(2):603-21. doi: 10.1002/cphy.c150015.
 98. Huang S, Chen B, Song Z, Tang H, Hua R, Zhang Y. Unraveling the role of Epac1-SOCS3 signaling in the development of neonatal-CRD-induced visceral hypersensitivity in rats. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(9):1393-408. doi: 10.1111/cns.13880.
 99. Zhang G, Yu L, Chen ZY, Zhu JS, Hua R, Qin X, *et al*. Activation of corticotropin-releasing factor neurons and microglia in paraventricular nucleus precipitates visceral hypersensitivity induced by colorectal distension in rats. *Brain Behav Immun*. 2016;55:93-104. doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.022.
 100. Li MG, Qu ST, Yu Y, Xu Z, Zhang FC, Li YC, *et al*. Upregulation of NR2A in Glutamatergic VTA Neurons Contributes to Chronic Visceral Pain in Male Mice. *Neurosci Bull*. 2025;41(12):2113-26. doi: 10.1007/s12264-025-01402-7.
 101. Ji NN, Kang J, Hua R, Zhang YM. Involvement of dopamine system in the regulation of the brain corticotropin-releasing hormone in paraventricular nucleus in a rat model of chronic visceral pain. *Neurol Res*. 2018;40(8):650-7. doi: 10.1080/01616412.2018.1460702.
 102. Li YC, Wang Q, Li MG, Hu SF, Xu GY. A paraventricular hypothalamic nucleus input to ventral of lateral septal nucleus controls chronic visceral pain. *Pain*. 2023;164(3):625-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002750.
 103. Cao Z, Wu X, Chen S, Fan J, Zhang R, Owyang C, *et al*. Anterior cingulate cortex modulates visceral pain as measured by visceromotor responses in viscerally hypersensitive rats. *Gastroenterology*. 2008;134(2):535-43. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.057.
 104. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, *et al*. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*. 2000;118(5):842-8. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70170-3.
 105. Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging Brain Mechanisms in Chronic Visceral Pain. *Pain*. 2015;156(0 1):550-63. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000106.
 106. Li Y. Synaptic Plasticity and Synchrony in the Anterior Cingulate Cortex Circuitry: A Neural Network Approach to Causality of Chronic Visceral Pain and Associated Cognitive Deficits. *Adv Neurobiol*. 2018;21:219-45. doi: 10.1007/978-3-319-94593-4_8.
 107. Xu QY, Zhang HL, Du H, Li YC, Ji FH, Li R, *et al*. Identification of a Glutamatergic Claustrum-Anterior Cingulate Cortex Circuit for Visceral Pain Processing. *J Neurosci*. 2022;42(43):8154-68. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0779-22.2022.
 108. Xiao Y, Xie L, Xu QY, Chen L, Chen H, Xu GY, *et al*. Transcranial direct current stimulation relieves visceral hypersensitivity via normalizing GluN2B expression and neural activity in anterior cingulate cortex. *J Neurophysiol*. 2021;125(5):1787-97. doi: 10.1152/jn.00025.2021.
 109. Aziz I, Mumtaz S, Bholah H, Chowdhury FU, Sanders DS, Ford AC. High Prevalence of Idiopathic Bile Acid Diarrhea Among Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Based on Rome III Criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1650-1655.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.03.002.
 110. Liu SH, Yang XF, Liang L, Song BB, Song XM, Yang YJ, *et al*. Regulatory mechanisms of the gut microbiota-short chain fatty acids signaling axis in slow transit constipation and progress in multi-target interventions. *Front Microbiol*. 2025;16:1689597. doi: 10.3389/fmicb.2025.1689597.
 111. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(8):473-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.105.
 112. Akiho H, Tokita Y, Nakamura K, Satoh K, Nishiyama M, Tsuchiya N, *et al*. Involvement of Interleukin-17A-Induced Hypercontractility of Intestinal Smooth Muscle Cells in Persistent Gut Motor Dysfunction. *PLOS ONE*. 2014;9(5):e92960. doi: 10.1371/journal.pone.0092960.
 113. Casado-Bedmar M, Keita ÁV. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820910630. doi: 10.1177/1756284820910630.
 114. Aubé AC, Blottière HM, Scarpignato C, Cherbut C, Rozé C, Galmiche JP. Inhibition of acetylcholine induced intestinal motility by interleukin 1 beta in the rat. *Gut*. 1996;39(3):470-4. doi: 10.1136/gut.39.3.470.
 115. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-9. doi: 10.2147/JIR.S174982.
 116. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
 117. Ju X, Jiang Z, Ma J, Yang D. Changes in Fecal Short-Chain Fatty Acids in IBS Patients and Effects of Different Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024;16(11):1727. doi: 10.3390/nu16111727.
 118. Sadeghi A, Biglari M, Nasser Moghaddam S. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review. *Middle East J Dig Dis*. 2019;11(2):69-75. doi: 10.15171/mejdd.2019.130.
 119. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1651-9. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.028.
 120. Tao E, Zhu Z, Hu C, Long G, Chen B, Guo R, *et al*. Potential Roles of Enterochromaffin Cells in Early Life Stress-Induced Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:837166. doi: 10.3389/fncel.2022.837166.
 121. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-Hydroxytryptamine Signaling in Patients With Constipation- and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130(1):34-43. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.031.
 122. Fritz N, Berens S, Dong Y, Martínez C, Schmitteckert S, Houghton LA, *et al*. The serotonin receptor 3E variant is a risk factor for female IBS-D. *J Mol Med*. 2022;100(11):1617-27. doi: 10.1007/s00109-022-02244-w.
 123. Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C, Giuffrida P, Fiorentino M, Altamari A, *et al*. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(6):G439-47. doi: 10.1152/ajpgi.00368.2015.
 124. Camilleri M, Nurko S. Bile Acid Diarrhea in Adults and Adolescents. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(4):e14287. doi: 10.1111/nmo.14287.
 125. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Guicciardi ME, Burton D, McKinzie S, *et al*. A Klotho β variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome

- with diarrhea. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1934-42. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.063.
126. Camilleri M, Nurko S. Bile Acid Diarrhea in Adults and Adolescents. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(4):e14287. doi: 10.1111/nmo.14287.
 127. Zhan K, Zheng H, Li J, Wu H, Qin S, Luo L, *et al.* Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3828249. doi: 10.1155/2020/3828249.
 128. Dior M, Delagrèverie H, Duboc H, Jouet P, Coffin B, Brot L, *et al.* Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016;28(9):1330-40. doi: 10.1111/nmo.12829.
 129. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, *et al.* Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):513-20. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01893.x.
 130. Chang DS, Soni KG, Preidis GA. Smooth muscle contractile responses to bile acids in mouse ileum require TGR5 but not ASBT. *Front Neurol*. 2024;15:1334319. doi: 10.3389/fneur.2024.1334319.
 131. Keely SJ, Urso A, Ilyaskin AV, Korbmacher C, Bunnett NW, Poole DP, *et al.* Contributions of bile acids to gastrointestinal physiology as receptor agonists and modifiers of ion channels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(2):G201-22. doi: 10.1152/ajpgi.00125.2021.
 132. Kim NH, Park JH, Park JS, Jung YH. The Effect of Deoxycholic Acid on Secretion and Motility in the Rat and Guinea Pig Large Intestine. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):606-15. doi: 10.5056/jnm16201.
 133. Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Donato L, Lueke A, Camilleri M. Bile Acid Deficiency in Subgroup of Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation Based on Biomarkers in Serum and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):522-7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.039.
 134. Min YW, Rezaie A, Pimentel M. Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(4):549-61. doi: 10.5056/jnm22129.
 135. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio I, Bondar O, *et al.* Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1009-1015.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.006.
 136. Sun N, Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Bu X, *et al.* The epithelial barrier theory and its associated diseases. *Allergy*. 2024;79(12):3192-237. doi: 10.1111/all.16318.
 137. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(7):G775-785. doi: 10.1152/ajpgi.00155.2012.
 138. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, *et al.* Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160-8. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
 139. Ivashkin V, Poluektov Y, Kogan E, Shifrin O, Sheptulin A, Kovaleva A, *et al.* Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252930. doi: 10.1371/journal.pone.0252930.
 140. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scalfaferrri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-93. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w.
 141. Valitutti F, Mennini M, Monacelli G, Fagiolari G, Piccirillo M, Di Nardo G, *et al.* Intestinal permeability, food antigens and the microbiome: a multifaceted perspective. *Front Allergy*. 2025;5. doi: 10.3389/falgy.2024.1505834.
 142. Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, *et al.* The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):736-46. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
 143. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, *et al.* Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160-8. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
 144. Jakobsson HE, Rodríguez-Piñeiro AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, *et al.* The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep*. 2015;16(2):164-77. doi: 10.15252/embr.201439263.
 145. Xu J, Wang B, Ao H. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1448750. doi: 10.3389/fendo.2025.1448750.
 146. Molotla-Torres DE, Guzmán-Mejía F, Godínez-Victoria M, Drago-Serrano ME. Role of Stress on Driving the Intestinal Paracellular Permeability. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023;45(11):9284. doi: 10.3390/cimb45110581.
 147. Schol J, Huang IH, Balsiger L, Tóth J, Van den Houde K, Verheyden A, *et al.* The effect of corticotropin-release hormone on duodenal permeability and immune activation in healthy volunteers in a double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2025;328(5):G457-64. doi: 10.1152/ajpgi.00130.2024.
 148. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, *et al.* Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
 149. Ng QX, Yaow CYL, Moo JR, Koo SWK, Loo EXL, Siah KTH. A systematic review of the association between environmental risk factors and the development of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(9):1780-7. doi: 10.1111/jgh.16587.
 150. Chen Y, Yang H, Song J, Chen W, Liu K, Liu B, *et al.* Associations of modifiable factors with risk of irritable bowel syndrome. *Front Nutr*. 2024;11:1362615. doi:10.3389/fnut.2024.1362615.
 151. Van Pee T, Hogervorst J, Dockx Y, Witters K, Thijs S, Wang C, *et al.* Accumulation of Black Carbon Particles in Placenta, Cord Blood, and Childhood Urine in Association with the Intestinal Microbiome Diversity and Composition in Four-to Six-Year-Old Children in the ENVIRONAGE Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2023;131(1):017010. doi: 10.1289/EHP11257.
 152. Liu T, Chen X, Xu Y, Wu W, Tang W, Chen Z, *et al.* Gut microbiota partially mediates the effects of fine particulate matter on type 2 diabetes: Evidence from a population-based epidemiological study. *Environment International*. 2019;130:104882. doi: 10.1016/j.envint.2019.05.076.
 153. Sommer AJ, Peters A, Rommel M, Cyrus J, Grallert H, Haller D, *et al.* A randomization-based causal inference framework for uncovering environmental exposure effects on human gut microbiota. *PLoS Computational Biology*. 2022;18(5):e1010044. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010044.

154. Estevinho MM, Midya V, Cohen-Mekelburg S, Allin KH, Fumery M, Pinho SS, *et al*. Emerging role of environmental pollutants in inflammatory bowel disease risk, outcomes and underlying mechanisms. *Gut*. 2025;74(3):477-86. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332523.
155. Berumen A, Edwinson AL, Grover M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):445-461. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.007.
156. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345-9. doi: 10.2147/JIR.S174982.
157. Sadeghi A, Biglari M, Nasser Moghaddam S. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review. *Middle East J Dig Dis*. 2019;11(2):69-75. doi: 10.15171/mejdd.2019.130.
158. Zhang F, Lau RI, Liu Q, Su Q, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(5):323-37. doi: 10.1038/s41575-022-00698-4.
159. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, Bandera A, Consonni D, Vecchi M, *et al*. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14187. doi: 10.1111/nmo.14187.
160. Wu S, Yang Z, Liu S, Zhang Q, Zhang S, Zhu S. Ultra-Processed Food Consumption and Long-Term Risk of Irritable Bowel Syndrome: A Large-Scale Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(7):1497-1507.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.040.
161. Wu S, Yang Z, Liu S, Zhang Q, Zhang S, Zhu S. Sugar-Sweetened Beverages, Artificially Sweetened Beverages and Sugar Forms With Long-Term Risk of Irritable Bowel Syndrome: A Large-Scale Prospective Cohort Study. *Food Sci Nutr*. 2025;13(3):e70094. doi: 10.1002/fsn3.70094.
162. Li L, Ran Y, Zhuang Y, Xu Y, Wang L, Chen L, *et al*. Proinflammatory Diet Increases the Risk of Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Study of 129,408 UK Biobank Participants and Mendelian Randomization Analysis. *Dig Dis Sci*. 2024;69(11):4140-51. doi: 10.1007/s10620-024-08638-9.
163. Li Y, Liu S, Zhang Q, Zhang S, Wu S. Dietary index for gut microbiota and risk of incident irritable bowel syndrome: a large-scale prospective cohort study. *Nutr J*. 2025;24(1):157. doi: 10.1186/s12937-025-01224-3.
164. Baghdadi G, Feyzpour M, Shahrokhi SA, Amiri R, Rahimlou M. The association between the Mediterranean Diet and the prime diet quality score and new-diagnosed irritable bowel syndrome: a matched case-control study. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1529374. doi: 10.3389/fmed.2025.1529374.
165. van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2021;60(6):3505-22. doi: 10.1007/s00394-020-02473-0.
166. Jayasinghe M, Karunanayake V, Mohtashim A, Caldera D, Mendis P, Prathiraja O, *et al*. The Role of Diet in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(2):e54244. doi: 10.7759/cureus.54244.
167. Zhou Y, Liu S, Xie S, Zhang Q, Zhang S, Zhu S, *et al*. Long-term risk of irritable bowel syndrome associated with adverse childhood and adulthood experiences: a large-scale prospective cohort study. *Transl Psychiatry*. 2026;16(1):70. doi: 10.1038/s41398-026-03833-w.
168. Nicholl BI, Halder SL, Macfarlane GJ, Thompson DG, O'Brien S, Musleh M, *et al*. Psychosocial risk markers for new onset irritable bowel syndrome - Results of a large prospective population-based study. *Pain*. 2008;137(1):147-55. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.029.
169. Hashempour B, Ansari FK, Asadiof F, Naeim M. Psychological self-efficacy and coping styles as mediators between perceived stress and IBS symptom severity: a cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025;87(11):7074-9. doi: 10.1097/MS9.0000000000003876.
170. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14126-31. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
171. Bertollo AG, Santos CF, Bagatini MD, Ignácio ZM. Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression. *Front Neurosci*. 2025;19:1541075. doi: 10.3389/fnins.2025.1541075.
172. Klem F, Wadhwa A, Prokop L, Sundt W, Farrugia G, Camilleri M, *et al*. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-1054.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
173. Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, Griffith J, Patel R, Boxrud D, *et al*. Characteristics and Risk Factors of Post-Infection Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Enteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1855-1863.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.033.
174. 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.
175. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. 2020;396(10263):1675-88. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
176. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-88. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074.
177. Darkoh C, Comer L, Zewdie G, Harold S, Snyder N, DuPont HL. Chemotactic Chemokines Are Important in the Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One*. 2014;9(3):e93144. doi: 10.1371/journal.pone.0093144.
178. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004;53(8):1096-101. doi: 10.1136/gut.2003.021154.
179. Burns GL, Roberts F, Wark JA, Fowler S, Jones MP, Duncanson K, *et al*. Serological and faecal markers of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2026;126:106198. doi: 10.1016/j.ebiom.2026.106198.
180. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, *et al*. Development and Validation of a Biomarker for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Human Subjects. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126438. doi: 10.1371/journal.pone.0126438.
181. Vasapolli R, Schulz C, Schweden M, Casèn C, Kirubakaran GT, Kirste KH, *et al*. Gut microbiota profiles and the role of anti-CdtB and anti-vinculin antibodies in patients with functional gastrointestinal disorders (FGID). *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(12):e13666. doi: 10.1111/eci.13666.
182. Rezaie A, Park SC, Morales W, Marsh E, Lembo A, Kim JH, *et al*. Assessment of Anti-vinculin and Anti-cytolethal Distending Toxin B Antibodies in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1480-5. doi: 10.1007/s10620-017-4585-z.
183. Hung KW, Leiman DA, Kaza A, Watson R, Chang L, Maratt JK, *et al*. AGA Institute Quality Indicator Development for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2025;168(3):612-622.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2024.11.003.
184. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the

- Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):851-4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
185. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA*. 2023;330(10):951-65. doi: 10.1001/jama.2023.15389.
 186. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6.
 187. Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(2):139-48. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30212-0.
 188. Zhang H, Luan J, He L, Pan X, Zhang H, Li Y, *et al.* Role of the gut-brain axis in neurological diseases: Molecular connections and therapeutic implications (Review). *Int J Mol Med*. 2025;56(5):192. doi: 10.3892/ijmm.2025.5633.
 189. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2018;17(4):28-32.
 190. Stasi C, Bellini M, Gambaccini D, Duranti E, de Bortoli N, Fani B, *et al.* Neuroendocrine Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome Patients: A Pilot Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(3):428-34. doi: 10.5056/jnm16155.
 191. Konsman JP. Cytokines in the Brain and Neuroinflammation: We Didn't Starve the Fire! *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2):140. doi: 10.3390/ph15020140.
 192. Köhler A, Delbauve S, Smout J, Torres D, Flamand V. Very early-life exposure to microbiota-induced TNF drives the maturation of neonatal pre-cDC1. *Gut*. 2021;70(3):511-21. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319700.
 193. Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*. 2021;374(6571):1087-92. doi: 10.1126/science.abi6087.
 194. Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelberg JJ. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology*. 2022;163(1):118-36. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.016.
 195. Lembo A, Sultan S, Chang L, Heidelberg JJ, Smalley W, Verne GN. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Gastroenterology*. 2022;163(1):137-51. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.017.
 196. Arnold MJ. Medications for Irritable Bowel Syndrome: Guidelines From the AGA. *afp*. 2023;108(5):527-9.
 197. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, *et al.* Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69(1):74-82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160.
 198. Chey WD, Hashash JG, Manning L, Chang L. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1737-1745.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.248.
 199. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(6):1117-1126. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325214.
 200. Sikaroudi MK, Soltani S, Ghoreishy SM, Ebrahimi Z, Shidfar F, Dehnad A. Effects of a low FODMAP diet on the symptom management of patients with irritable bowel syndrome: a systematic umbrella review with the meta-analysis of clinical trials. *Food Funct*. 2024;15(10):5195-208. doi: 10.1039/D3FO03717G.
 201. Thakur ER, Khasawneh M, Moayyedi P, Black CJ, Ford AC. Efficacy of behavioural therapies for irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(12):1075-1088. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00238-9.
 202. Goodoory VC, Khasawneh M, Thakur ER, Everitt HA, Gudleski GD, Lackner JM, *et al.* Effect of Brain-Gut Behavioral Treatments on Abdominal Pain in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2024;167(5):934-943.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2024.05.010.