www.neurogastrolatamreviews.com PERMANYER NeuroGastroLatam Rev. 2022;6(2):94-110

NeuroGastroLatam Reviews

¿Existe relación entre *Helicobacter pylori* y el síndrome de intestino irritable?

Is there any relation between *Helicobacter Pylori* infection and irritable bowel syndrome?

Óscar Teramoto-Matsubara[1]* y Max J. Schmulson[1,2]

[1]Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ABC; [2]Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México, México

RESUMEN

La infección por *Helicobacter pylori* se localiza a nivel gastroduodenal y es causa de úlcera péptica, cáncer gástrico y maltoma. Esta bacteria puede cursar como un simbionte por muchos años y por factores diversos, que bien no se conocen por completo, ya sea del huésped, su ambiente o de la bacteria misma, condicionan el inicio del proceso fisiopatológico que inicia la enfermedad. Estos mecanismos tienen el potencial de favorecer o causar diferentes manifestaciones extragástricas, una de estas a nivel del eje intestino-cerebro y su posible asociación o causalidad con trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) como la dispepsia funcional, la más conocida. Sin embargo, la reacción inflamatoria de bajo grado que produce podría sensibilizar dicho eje intestino-cerebro y producir síntomas en otros órganos, como el síndrome de intestino irritable (SII). Por lo anterior, nuestro objetivo fue revisar las evidencias de la literatura sobre la asociación entre *H. pylori* y el SII, así como los mecanismos fisiopatológicos potenciales de causalidad, evaluando los posibles factores confusores que dificultan el análisis. Los estudios, a pesar de sus limitaciones, han mostrado que la infección por *H. pylori* puede desarrollar factores de virulencia que activan y magnifican la cascada inflamatoria. Estos a su vez se consideran factores que tienen una acción sistémica que lo relacionan con la patogenia de TIIC; no solo la dispepsia funcional, sino además el SII. A pesar de los hallazgos, las investigaciones al respecto deberán continuarse.

Palabra clave: *Helicobacter pylori.* Síndrome de intestino irritable. Eje intestino-cerebro. Trastorno de la interacción intestino-cerebro.

ABSTRACT

Helicobacter pylori infection is located at the gastroduodenal level and can cause of peptic ulcer, gastric cancer and MALT-oma. These bacteria can function as a symbiont for many years and due to diverse factors, which are not completely known, whether from the host, its environment, or from the bacteria itself, begins the pathological process that results in an illness. These mechanisms have the potential to initiate different extra gastric manifestations, one of which is at the level of the gut-brain axis and may be associated with some of the gut-brain interaction disorders (TIIC) such as functional dyspepsia. However, the low-grade inflammatory reaction caused by the bacteria, could sensitize the gut-brain axis and cause symptoms in other organs related to the irritable bowel syndrome (IBS). Therefore, our objective was to review the evidence in the literature on the association between *H. pylori* and IBS, the potential pathophysiological mechanisms of causality, as well as evaluate the possible confounding factors that make this analysis so difficult. Some of the papers,

Correspondencia:
*Óscar Teramoto-Matsubara
E-mail: teramotomd@prodigy.net.mx

NeuroGastroLatam Rev. 2022;6:94-110
Recibido: 09-05-2022
Aceptado: 25-08-2022
DOI: 10.24875/NGL.22000014

2462-7011/© 2022 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

despite their limitations, have shown that *H. pylori* can create virulence factors that activate and magnify the inflammatory cascade. These factors may have systemic effects that could be related to the pathogenesis of TIIC; not only functional dyspepsia but also IBS. Despite the findings, research should continue in this area in the future.

Keywords: *Helicobacter pylori.* Irritable bowel syndrome. Brain-gut axis. Grain-gut interaction disorder.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria microaerófila flagelar cuya forma es de tipo espiral, gramnegativa, que fue descrita desde 1874, y se localiza principalmente a nivel gastroduodenal. Sin embargo, no fue sino hasta 1983 que se reconoció su importancia patogénica en relación con la presencia de úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (maltoma)1. Además, existen datos que la relacionan con la génesis de enfermedades extragastroduodenales, como el esófago de Barrett, cáncer de esófago y enfermedades cardiacas, entre otras. El mecanismo por el cual puede inducir inflamación y ulceración no se conocen con precisión, y este conocimiento es menor cuando se trata de las manifestaciones extragastroduodenales[1]. Desde el punto de vista de los TIIC, se ha relacionado con la dispepsia funcional (DF)[2]. Sin embargo, la presencia de esta bacteria puede permanecer como un simbionte por muchos años (ya que se adquiere en la infancia), sin causar daño o síntomas durante los primeros años. Diversos factores permiten su permanencia en el estómago; asimismo, la activación o presencia de ciertos genes o factores inician el proceso fisiopatológico que conlleva el desarrollo de la enfermedad[3]. Varios de estos mecanismos serán revisados, en especial, aquellos por los cuales *H. pylori* se asocia con manifestaciones extragástricas, una de ellas es la que afecta al eje intestino-cerebro, con lo cual podría desencadenar otros TIIC como el síndrome de intestino irritable (SII).

Como se discutirá adelante, la fisiopatología del SII no ha sido bien esclarecida y existen múltiples factores que se han estudiado. Uno de ellos es el que se desarrolla posterior a una infección intestinal desencadenando el SII-postinfección (SII-PI) o por alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis), los cuales pueden producir inflamación de bajo grado[4]. Sin embargo, la infección por *H. pylori,* una bacteria prevalente, se consideraría una «infección crónica», contrario a las gastroenteritis agudas que pueden desencadenar SII-PI o la misma DF-PI. A pesar de lo anterior, *H. pylori* favorecería cambios fisiológicos y bioquímicos que se describen en el SII. Esta constituye una línea de investigación que no han llegado a una conclusión y se encuentran datos contradictorios sobre asociación y causalidad, tanto en favor como en contra, como se resaltará en los resultados de esta revisión. La mayor parte de las investigaciones se centran en la posible relación de *H. pylori* con TIIC del tubo digestivo alto[5].

La evidencia de que existan manifestaciones extragastroduodenales, a pesar de que *H. pylori* no es invasor y siendo su actividad inflamatoria principal a nivel gastroduodenal, se basa en los siguientes hallazgos:

- Su posible papel en la regulación del sistema nervioso autonómico (SNA)[6].
- Posible asociación con síntomas extradigestivos por afectación del SNA a nivel

cardiovascular, básicamente en el proceso de ateroesclerosis y ciertas arritmias cardiacas[6].
- Su posible papel protector de la enfermedad inflamatoria intestinal, por una interacción neuroendocrina-inmunitaria del eje intestino-cerebro[1].
- Casos de neuropatía axonal tipo Guillian-Barré[7].
- Su potencial papel regulador en la motilidad esofágica y/o gástrica, hipersensibilidad a quimio y mecanorreceptores, funciones endocrinas e inmunitarias, así como alteraciones de la microbiota intestinal[8-10].
- Capacidad de estimular la liberación de diversos neurotransmisores como acetilcolina, noradrenalina, dopamina; neuropéptidos como leptina, grelina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), óxido nítrico, neuropéptido Y, sustancia P, somatostatina y colecistocinina. Además de la sobreproducción de citocinas como las interleucinas (IL) 1, 6 y 8, así como el factor de necrosis tumoral (TNF)[11,12].
- Finalmente, y de interés para nuestra revisión, la sobreposición que existe entre DF y SII, entre otros[13].

Por otra parte, en países asiáticos se ha considerado tradicionalmente que existe una menor prevalencia de SII con respecto al mundo occidental. Esta menor frecuencia se ha atribuido a factores socioculturales que llevan a atribuir el origen de los síntomas abdominales a problemas del tubo digestivo alto[14]. Por ejemplo, en un estudio de Taipéi, en China, el 50% de los pacientes originalmente diagnosticados con DF con base en los criterios de Roma I, en realidad tenían SII puro, ya que los síntomas mejoraban con la evacuación[15]. En otro estudio de Guangzhou en China, la llenura posprandial fue el único predictor independiente de DF en sobreposición con SII de acuerdo con los criterios de Roma III[16]. En general, la mayoría de los pacientes con SII en China e India refieren síntomas del tubo digestivo alto como epigastralgia que mejora con la evacuación, distensión abdominal subjetiva y dispepsia[14]. Estas diferencias podrían estar relacionadas más que con una interpretación sociocultural, con la presencia de infección por *H. pylori* en el tracto gastroduodenal que podría desencadenar síntomas de SII. En contraste, en países latinoamericanos donde la frecuencia de infección por *H. pylori* es tan alta, sería lógico pensar que podría existir una relación entre esta infección crónica y el SII[5].

Por tanto, la posible evidencia directa o indirecta de la relación que existe entre *H. pylori* y su acción a nivel del eje intestino-cerebro nos llevó a realizar esta revisión de las evidencias que han evaluado la relación entre *H. pylori* y el SII, uno de los TIIC más frecuentes.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa del tema, y además nos interesaba identificar los artículos originales que hubiesen investigado la asociación entre *H. pylori* y SII. Para tal efecto, se llevó a cabo una búsqueda en PubMed el día 16 de octubre de 2021, utilizando los términos de búsqueda en inglés, *H. pylori* AND *irritable bowel syndrome,* OR *IBS*. La revisión arrojó un total de 215 artículos, de los cuales 28 fueron artículos originales de investigación. Con base en lo anterior, la presente revisión se dividió en:

- Evidencias de una posible asociación entre *H. pylori* y SII.
- Evidencias en contra de la asociación entre *H. pylori* y SII.
- Mecanismos fisiopatológicos potenciales de *H. pylori* en SII:
  - Infección por *H. pylori* como mecanismo iniciador del SII.
  - *H. pylori* e inflamación de bajo grado en la generación del SII.
  - *H. pylori*, reflejos viscerales y función cognitiva en SII.
  - *H. pylori* y el sistema nervioso autonómico (SNA).
  - Hipersensibilidad visceral.
  - *H. pylori* y motilidad gastrointestinal.
- Evidencia indirecta: el efecto del tratamiento de erradicación de *H. pylori* sobre los síntomas del SII y traslape de síntomas.

A continuación se resumen los hallazgos de la literatura sobre cada uno de estos aspectos.

RESULTADOS

Evidencia sobre la posible asociación entre *H. pylori* y SII

Si bien el papel de *H. pylori* en la génesis de la gastritis y de la enfermedad ulcerosa es bien conocido, no se ha logrado entender su papel en la patogénesis de la DF a pesar de que diversas guías recomiendan su erradicación[17]. Una de las dificultades para evaluar esta asociación es su alta prevalencia en la población, tanto sana como con algún otro trastorno gastrointestinal como la misma DF o el SII. Todo estudio para evaluar una posible asociación con estos trastornos debe controlar diversos factores que puedan afectar el análisis, como serían la situación socioeconómica de los sujetos estudiados, el nivel educativo, la edad o la etnicidad.

Un estudio reportado en el año 2000, por Su et al., en Taiwán, estudió 69 pacientes con SII y síntomas de dispepsia, a los que se les investigó infección por *H. pylori* mediante prueba de aliento, prueba de ureasa o por histología; y se les comparó con un grupo de 52 sujetos controles. Observaron que 33 pacientes (47.8%) fueron positivos para *H. pylori*. Dichos pacientes reportaban síntomas de DF de mayor intensidad (dolor epigástrico y llenura posprandial) que el grupo de pacientes sin *H. pylori* y el grupo control[13]. Se concluyó que los pacientes con SII pueden cursar con síntomas de dispepsia cuando se asocia a la infección por *H. pylori*. Además, otros factores predictores de SII en pacientes ante la presencia de *H. pylori*, fueron el sexo femenino y la mayor percepción de estrés[18].

El grupo de Ford y Moayyedi realizó un estudio longitudinal prolectivo, retrospectivo, de pacientes que habían entrado en un programa de detección y tratamiento de erradicación para *H. pylori*, y seguimiento de dos años[18]. El estudio se llevó a cabo en 1.2 millones de habitantes de una población del norte de Inglaterra. Se seleccionaron 30,000 sujetos de una base de datos de 36 clínicas de atención primaria. Todos los sujetos fueron invitados a realizarse una nueva prueba de ureasa por aliento para detectar *H. pylori*. Solo 8,407 sujetos contestaron a la invitación para participar en el estudio. A estos sujetos se les dio tratamiento de erradicación para *H. pylori* o placebo. Dos años después fueron contactados nuevamente para determinar el

estatus de *H. pylori* y se les aplicó un cuestionario para diagnóstico de SII y DF empleando los criterios de Manning. De ellos, 3,873 (46%) fueron localizados; 3,659 sujetos no presentaban síntomas de SII al ingreso, pero 542 (15%) desarrollaron SII al seguimiento. Mediante un análisis de regresión logística multivariante se encontró que una menor calidad de vida al inicio (razón de momios [RM]: 4.41; intervalo de confianza (IC) del 99%: 2.92-6.65), y síntomas de dispepsia al ingreso (RM: 1.77; IC 99%: 1.56-2.94) fueron factores de riesgo para desarrollar SII. Del total de los sujetos que habían reportado síntomas de SII al inicio en conjunto con aquellos que desarrollaron SII a los dos años (n = 651), solo 113 (17%) solicitaron una consulta con su médico por síntomas dispepsia o *H. pylori.* Y aunque los autores descartaron una posible relación entre *H. pylori* y SII, debido a que la población de estudio inicial solo incluyó pacientes con *H. pylori*, en su análisis se encontró una mayor correlación de síntomas de dispepsia en aquellos que persistían con *H. pylori* y SII. Lo anterior sugiere que la presencia de síntomas de dispepsia y *H. pylori* podrían estar relacionada con SII.

Un estudio de cohortes en Taiwán, por Liang et al., comparó 2,669 sujetos con diagnóstico inicial de infección por *H. pylori* vs. una cohorte de 10,676 sujetos controles pareados por edad y sexo, sin infección por *H. pylori,* entre los años 2000 y 2013. Reportaron que la incidencia acumulada de SII fue mayor en pacientes con infección por *H. pylori* (prueba de log-rank, $p < 0.001$ por el método de Kaplan-Meier), y esto también fue mayor al descartar factores confusores (tasa ajustada de riesgo: 3.108; $p < 0.001$). Por último, el riesgo de SII disminuyó después del tratamiento de erradicación de *H. pylori* (tasa ajustada de riesgo: 0.464; $p = 0.037$), mientras que lo opuesto ocurrió si no se había dado tratamiento de erradicación (tasa ajustada de riesgo: 4.16; $p < 0.001$). Sin embargo, una de las limitantes de este trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo[19].

Evidencias en contra de la asociación entre *H. pylori* y síndrome del intestino irritable

Un estudio prospectivo para analizar la epidemiología de DF y SII realizado por Zhao et al. en cinco regiones de China utilizó el cuestionario validado de Roma II, y al 20% de los respondedores se les aplicó el cuestionario corto de calidad de vida (CV) SF36[20]. A los sujetos reclutados en Shanghái se les invitó a realizarse de forma adicional una esofagogastroduodenoscopia y pruebas de sangre. De 18,000 adultos invitados, 16,091 completaron los cuestionarios, con una tasa de respuesta del 89.4%. De ellos, 387 (2.4%) llenaron criterios para DF y 735 (4.6%) para SII. En cuanto a la CV, el cuestionario SF36 mostró que los pacientes tenían una calificación menor en 5 puntos que sus controles sanos. Específicamente en la cohorte de Shanghái, de 3,153 que respondieron los cuestionarios, 1,030 sujetos aceptaron realizarse un estudio de esofagogastroduodenoscopia (32.7%), encontrando que entre aquellos con DF y/o SII, ninguno presentó alguna lesión endoscópica como esofagitis, enfermedad ácido-péptica o comprobación de infección por *H. pylori* por histología. Por una parte concluyeron que la prevalencia de DF y SII en China era menor a la reportado en los países occidentales. Y en cuanto a la asociación con *H. pylori*, solo se limitaron a determinar su papel en los síntomas que presentaban los pacientes a los que se realizó una

endoscopia. Ante esto la menor presencia de *H. pylori*, aunado a la menor prevalencia de DF y SII, sugieren que no es posible determinar la asociación entre *H. pylori* y SII.

Uno de los primeros estudios que trató de evaluar la seropositividad de *H. pylori* con la presencia de síntomas gastrointestinales fue realizado por el grupo de Agréus en una pequeña población sueca llamada Osthammar, que tiene 21,338 habitantes[21]. En una selección del 9% de sujetos de la población, se aplicaron dos cuestionarios enviados por correo. De 1,290 sujetos elegibles, 1,260 entraron al estudio y de estos se seleccionó una muestra aleatorizada de 50 sujetos con DF, 50 con SII, y 50 sujetos asintomáticos a los que se les realizó la prueba serológica para *H. pylori*. Solo el 38% resultó positivo para *H. pylori*, el 33% de aquellos son síntomas de DF y el 33% de quienes reportaron síntomas de SII; en contraste con el 48% de los sujetos asintomáticos. De esta forma, concluyeron que en esta muestra pequeña no existía relación entre la presencia de *H. pylori* y síntomas gastrointestinales[21]. Por lo tanto, la ausencia de síntomas en presencia de datos de inflamación o daño en la mucosa gástrica nos lleva a buscar otros parámetros que nos permitan evaluar en forma más adecuada la patogenicidad de *H. pylori*.

Al desconocer la patogénesis del SII, no se podría descartar el posible papel de la infección por *H. pylori* en esta entidad, y debe ser estudiado. Para esto, el grupo de Kawamura en el *Shimane Institute of Health Science*, en Japón, propuso revisar inicialmente la prevalencia existente entre estas dos entidades. Realizó un estudio en una población de 2,500 sujetos que acudían a una clínica para sus estudios de chequeo, realizándoles un cuestionario para evaluar la presencia de SII. Adicionalmente realizaron búsqueda de anticuerpos IgG contra *H. pylori* y ultrasonido abdominal. De 2,500 sujetos, en 2,263 no se encontró anormalidad en las variables evaluadas. El 6.5% (147 sujetos) presentó síntomas de SII, prevalencia menor a la de *H. pylori* (27.2%)[22]. Por lo anterior concluyeron que no podía existir una relación patogénica entre el SII y la infección por *H. pylori*[23]. La crítica a este estudio es la falta de rigor para efectuar el diagnóstico del SII, en donde a pesar de que existían los criterios de Roma II en esa época, los autores solo refieren de la presencia de «algún síntoma de síndrome de intestino irritable». Y, finalmente, de la infección por *H. pylori*, en especial tomando en cuenta que la determinación de anticuerpos séricos no es el mejor método para hacer el diagnóstico, además de carecer de la presencia de cambios histopatológicos a nivel gástrico.

Es posible que la falta de asociación entre *H. pylori* y SII en los estudios anteriores se deba a la gran heterogeneidad de los estudios y tamaños de muestra pequeñas[24,25].

Mecanismos fisiopatológicos potenciales de *H. pylori* en síndrome del intestino irritable

Si se toma en cuenta que en el mundo *H. pylori* afecta a más del 50% de la población, y solo del 1 al 15% de este grupo desarrolla una patología gastroduodenal, incluyendo úlcera péptica, cáncer gástrico o maltoma, debemos entender que la probabilidad de asociación o causalidad de dicha infección con otras patologías

extragastroduodenales presenta una serie de limitantes. Entre estas se pueden considerar que la infección está en el 33% de aquellos con síntomas de DF. Además, son estudios con muestras pequeñas que podrían no resaltar una posible relación entre la presencia de *H. pylori* y síntomas gastrointestinales, con diversas variables que podrían modificar el análisis como son el tiempo de evolución de la infección, factores predisponentes y detonantes para activar los genes de virulencia de *H. pylori*, entre otros. Y a pesar de estos datos es importante destacar los posibles nexos que existe entre la infección de *H. pylori* con el SII y una patología extragastroduodenal (Fig. 1) (Tabla 1).

Infección por *H. pylori* como mecanismo iniciador del síndrome del intestino irritable

Como se mencionó previamente, el SII-PI y la DF-PI son ejemplos de TIIC que se desencadenan luego de haber padecido alguna infección gastrointestinal[3]. El riesgo es cuatro veces mayor si la gastroenteritis ocurrió en los últimos 12 meses, y si bien las bacterias, especialmente las infecciones por *Campylobacter jejuni* han sido las más estudiadas, algunos estudios sugieren que el SII es más probable posterior a una parasitosis o por protozoarios, datos que deben ser analizados con cautela[26]. Al parecer el fenotipo del TIIC que se presenta depende en parte del sitio de afección gastrointestinal; es decir, si se trata de una infección del tubo digestivo proximal (p. ej., gastroenteritis), es más probable que posteriormente se desencadene una DF-PI, mientras que si es distal (p. ej., enterocolitis infecciosa), es mas probable que se desarrolle posteriormente un SII-PI[27-29]. Más aún, en pacientes con DF en general se ha identificado un aumento de infiltración por eosinófilos a nivel gastroduodenal, y en menor cantidad de mastocitos y macrófagos, mientras que a nivel ielocolónico, la presencia de una microinflamación compuesta por mastocitos y linfocitos CD3 está más relacionada con trastornos como el SII[27-29]. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el fenotipo del TIIC posterior a una infección (TIIC-PI), depende de la localización de esta. Sin embargo, esto aplica para infecciones gastrointestinales agudas, en contraste con infecciones crónicas las producidas por *H. pylori* o *Blastocystis* spp.

En este sentido, un estudio realizado en Italia en el año 2000 por el grupo de Grazioli et al. llevó a cabo un estudio observacional para determinar si existía alguna relación entre DF y SII con *Giardia lamblia* en 137 pacientes atendidos en una clínica ambulatoria en un periodo de dos años. A los pacientes se les realizaron diferentes estudios de laboratorio y gabinete, así como análisis para investigar la presencia de *H. pylori* mediante biopsias duodenales por gastroduodenoscopia, y a los mayores de 45 años se les efectuó adicionalmente colonoscopia. En este grupo, 100 (73%) pacientes cumplieron criterios para SII y 62 (45%) para DF según criterios de Roma II, 33 (24%) presentaron dispepsia orgánica y 75 (55%) intolerancia a la lactosa. Sin embargo, solo 9 (6.5%) de los pacientes fueron positivos para *G. lamblia*, la cual se asoció con infección por *H. pylori* (χ^2 6.632; RM: 12.4; IC 95%: 1.5-68.1) Esta asociación entre la presencia de *G. lamblia* y *H. pylori* deberá ser estudiada por la posible coincidencia de factores de riesgo y mecanismos patogénicos para SII y DF[30].

Así mismo, El-Badry et al. reportaron que la coinfección de *Blastocystis* spp. con *H. pylori* ocurrió hasta en el 72.7%[31]. Sin embargo, los pacientes

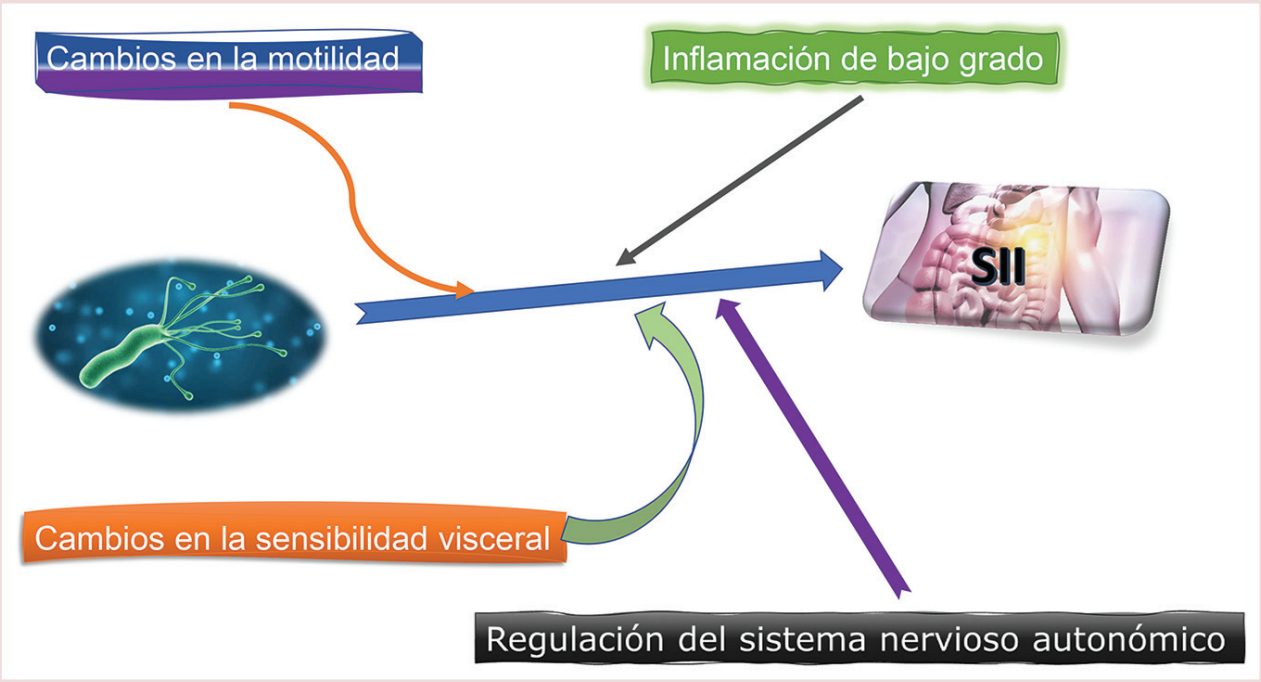

Figura 1. Mecanismos relacionados con *Helicobacter pylori* que potencialmente pueden contribuir a la génesis de los síntomas del síndrome de intestino irritable.

con SII negativos para *Blastocystis* spp. presentaban infección por *H. pylori*, con la diferencia de que síntomas tales como flatulencia eran más frecuentes en pacientes con la presencia de los dos microorganismos. Una limitante de este estudio es que se trataba de una muestra es pequeña, por lo cual se requiere corroborar si los cambios por la coinfección pueden desencadenar mayores alteraciones en la microbiota y si pueden relacionarse con mayores efectos proinflamatorios.

H. pylori e inflamación de bajo grado en la generación del síndrome del intestino irritable

H. pylori es una bacteria con potencial patogénico que puede causar inflamación y daño primariamente por la producción de toxinas que activan a la cascada inflamatoria, alterar la integridad epitelial y poder perpetuar esta inflamación. En ocasiones este daño agudo puede causar úlcera gastroduodenal, pero su forma crónica puede tener consecuencias como el desarrollo de cáncer o maltoma, como se ha mencionado previamente. Sin embargo, para poder expresar una característica especial, desde síntomas por hipersensibilidad visceral hasta una transformación maligna como adenocarcinoma o linfoma, deben existir factores propios de la bacteria en cuanto a su virulencia, como son el gen del antígeno A asociado a la citotoxina (Cag A) o el gen de su toxina vacuolizante (VacA). Adicionalmente, otros factores deben estar presentes como son la predisposición

genética relacionada con el polimorfismo de citocinas y factores ambientales como la dieta o el área geográfica en que vive el huésped, los cuales están aún en investigación[2].

En Japón se habla de que la DF relacionada con *H. pylori* debe ser un subtipo que debe ser reconocido, ya que mientras en el mundo occidental se reporta que la erradicación de la bacteria logra una mejoría clínica en cerca del 10% de estos pacientes, en países asiáticos este porcentaje es mucho mayor. Una explicación al respecto es que el paciente con DF por *H. pylori* presenta un polimorfismo de nucleótido simple del gen de la proteína activadora de neutrófilos A (NapA) en la serina de la posición 70 (sert70), el cual se ha relacionado con la activación de neutrófilos a nivel de la mucosa gástrica. El infiltrado inflamatorio ocurre en la capa muscular, en donde se encuentran las células intersticiales de Cajal, sugiriendo que esto puede causar un trastorno de la motilidad gástrica, sin poder excluir que esto pudiera ocurrir a otros niveles del tubo digestivo, incluso en el intestino delgado distal y colon, produciendo trastornos como el SII, lo que debe ser investigado con mayor profundidad[32].

La infección por *H. pylori* y el SII se relacionan con mecanismos patogénicos que son similares tales como un aumento en marcadores inflamatorios y activación de mastocitos, entre otros. En el caso de *H. pylori*, la VacA y la NapA son estimuladores de mastocitos. Es decir, las toxinas y antígenos que produce esta bacteria pueden iniciar diversos procesos como son la vacuolización celular, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico, con lo que se inicia el estrés oxidativo. Esto es reconocido por el sistema inmunitario y activa la regulación transcripcional de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. La activación del sistema inmunitario ocurre también por medio del eje intestino-cerebro, que activa diferentes hormonas como la gastrina y colecistocinina, entre otras, con lo que se afecta la actividad del músculo liso intestinal, causando diarrea y dolor abdominal, entre otros síntomas[33,34].

Tomando en cuenta que en la fisiopatología del SII se ha reconocido a la inflamación de bajo grado, existe la posibilidad de que *H. pylori* desencadene cambios inflamatorios que pueden afectar a distancia, causando inflamación de bajo grado por medio de sus factores de virulencia como son el CagA y la VacA. En especial, existe evidencias de que la VacA puede causar vacuolización de células epiteliales colónicas y aumento en la permeabilidad de la mucosa. Una de las investigaciones que trataron de evaluar esta posible relación fue la reportada por Yakoob et al. en Pakistán, donde evaluaron ciertos alelos de las citotoxinas (s1 y s2) en pacientes con SII con predominio de diarrea (SII-D), diagnosticado con los criterios de Roma III[35]. Fue un estudio comparativo de 170 pacientes con SII-D y 160 controles. A todos se les realizó gastroscopia y colonoscopia con toma de biopsias para extracción de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de *H. pylori* utilizando el ADN ribosomal 16S, CagA y VacA con sus alelos s1 y s2. *H. pylori* resultó positivo en 116 (68%) pacientes con SII-D y en 88 (55%) de los controles ($p = 0.01$); el CagA en 73 (63%) vs. 42 (48%) ($p = 0.03$); mientras que VacA s1 fue positivo en 61 (53%) vs. 32 (36%) ($p = 0.02$), y CagA s1 en 39 (34%) vs. 13 (15%) ($p = 0.002$), respectivamente. Lo anterior apoya la teoría

de que factores inflamatorios mediados por la infección por *H. pylori* a nivel gastroduodenal pueden desencadenar alteraciones fisiopatológicas a distancia que desencadenen síntomas del SII.

H. pylori, reflejos viscerales y función cognitiva en síndrome del intestino irritable

El eje intestino-cerebro integra la fisiología y coordinación que existe entre el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, sistema nervioso entérico y SNA, así como su relación con los sistemas endocrinos e inmunitarios, para que el aparato gastrointestinal realice su función y logre adaptarse a los diferentes estímulos ambientales, en donde se incluye a la microbiota. Se tiene conocimiento de que *H. pylori* logra afectar este eje, cuya comunicación es bilateral, ascendente-descendente, y viceversa, con lo cual tiene repercusión en las funciones cognitivas, sensoriales, apetito y respuesta inmunitaria, por medio de diversos mecanismos, algunos de los cuales se conocen en forma parcial o indirecta[36].

En el estudio de Gerards et al. en Alemania, se estudiaron 31 pacientes con SII, 23 con prueba de aliento a *H. pylori* negativo y 8 positivos; los cuales fueron comparados con un grupo control de 12 sujetos sanos con prueba de aliento negativa para *H. pylori*. Llamó la atención la diferencia encontrada en pacientes con SII y *H. pylori,* en donde al efectuar una prueba de barostato rectal se observó que con menor presión de distensión los pacientes con la infección presentaron sensación más temprana y dolor abdominal. Lo anterior sugiere que de alguna forma esta bacteria puede modular la respuesta del «reflejo rectovisceral», cuya explicación puede estar en relación con el reflejo «gastrocólico», el cual es una respuesta fisiológica que comprende dos fases: la primera es mediada por mecanorreceptores en la región antral, y la segunda, una fase quimiorreceptora mediada por el contenido nutricional, que se desencadena a nivel del intestino delgado. El reflejo gastrocólico es mediado por vías neuronales colinérgicas en su fase aguda, mientras que en una fase tardía está mediado por los quimiorreceptores intestinales que activan vías serotoninérgicas. El mecanismo por el cual *H. pylori* podría causar cambios sobre la motilidad, y por lo tanto sobre el reflejo gastrocólico, no es claro, sin embargo puede estar en relación con diversos factores como son la variabilidad de la virulencia de la cepa infectante y la respuesta inmunitaria que logra iniciar el huésped, en donde se liberan citocinas proinflamatorias como la IL-1β, que es lo que se ha reportado en pacientes con DF[37,38].

Un concepto que analizar es si la presencia de inflamación microscópica a nivel de la mucosa puede modificar las funciones sensoriales y motoras. Se han reportado cambios en motilidad gástrica y neuroplasticidad en vías aferentes que pueden condicionar hipersensibilidad visceral mediadas por la infección por *H. pylori*, por lo cual el interrogante es si estas se relacionan no solo con DF, sino también con el SII[39].

Desafortunadamente, existen diversos estudios que presentan hallazgos que no logran vincular la infección por *H. pylori* con la génesis o la sintomatología de TIIC, como es la sensación de distensión gástrica en la DF, o mejoría de los síntomas con la terapia de erradicación[40,41]. Por otra parte, el tratamiento de erradicación para *H. pylori* también es un

factor confusor al momento de discriminar el efecto que pudiera existir por el uso de antibióticos sobre la disbiosis que acompaña al paciente con SII[42].

Un factor que siempre se ha involucrado en diversas enfermedades es el estrés, en especial en los TIIC. Este estrés se define como una amenaza aguda o crónica a la homeostasis, la cual se traduce con efectos fisiológicos, bioquímicos y psicológicos de corto o largo plazo, y en este caso, a nivel gastrointestinal. Es decir, los cambios se reflejan a nivel del eje microbiota-intestino-cerebro, desencadenando modificaciones en la fisiología digestiva, tales como la motilidad, percepción visceral, secreción intestinal, permeabilidad de la mucosa, capacidad regenerativa de la mucosa y su flujo sanguíneo, y por último, en la microbiota. Al respecto, los mastocitos son una de las células efectoras que traducen las señales para poder liberar neurotransmisores y citocinas proinflamatorias[9].

El estrés en los pacientes con *H. pylori* desencadena una serie de factores que logran afectar los mecanismos de defensa, y que por un lado predisponen al desarrollo de la enfermedad ácido-péptica como son cambios en la secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo de la mucosa, disminución de la secreción de bicarbonato, difusión retrógrada de ácido, menor capacidad de restitución y regeneración celular; pero por otra parte pueden llevar a cambios en la motilidad. Todos los anteriores están relacionados en gran parte con alteraciones en la modulación de neuropéptidos como es el CGRP, entre otros, y que pueden tener efecto en otros niveles del tubo digestivo, como en el colon, desencadenando síntomas del SII[9].

H. PYLORI Y EL SISTEMA NERVIOSO AUTONÓMICO

El SNA es uno de los elementos más importantes del eje intestino-cerebro y regula la mayor parte de las funciones vitales. Los pacientes con *H. pylori* tienen modificación en la actividad del SNA, como por ejemplo en pacientes con dolor torácico de origen no cardiaco y pacientes con variabilidad mayor de la frecuencia cardiaca[5,43,44]. Se ha visto que existe un desequilibrio simpático y parasimpático que mejora con el tratamiento de erradicación de *H. pylori*, ya que la infección de la mucosa gástrica por esta bacteria induce una respuesta inmunitaria de células T *helper* 1 y producción de citocinas proinflamatorias que van a tener un efecto local disminuyendo el tono simpático y colinérgico y aumento a nivel sistémico[45,46]. Esto debido a que los linfocitos T *helper* o ayudadores tipo 1 y las citocinas proinflamatorias tienen la propiedad de disminuir en forma local el tono simpático y parasimpático, pero lo aumentan sistémicamente. Lo anterior tiene un efecto regulador sobre la respuesta inflamatoria a nivel esofágico y gástrico[45].

El eje intestino-cerebro regula la actividad refleja visceral, tanto en forma local como en la secreción gástrica o pancreática, motilidad intestinal y sensibilidad visceral, pero además sobre una serie de reflejos como es el cardioesofágico o gastrocardiaco, que son responsables del espasmo de la arteria coronaria, disminución del umbral al dolor, que puede explicar la hiperalgesia gastroesofágica, así como los cambios a nivel de motilidad intestinal y sus reflejos; es decir, que afecta al tubo digestivo en toda su extensión y podría desencadenar síntomas del SII[5,36,47,48].

Hipersensibilidad visceral

La hipersensibilidad visceral es el mecanismo fisiopatológico de los TIIC en donde *H. pylori* puede tener algún efecto mediante su interacción con el eje intestino-cerebro, como se ha mencionado anteriormente[49]. Esta acción está mediada por liberación de hormonas y neurotransmisores y la activación de algunos procesos inflamatorios, los cuales inducen también cambios en la motilidad gastrointestinal y cambios de neuroplasticidad en vías neurales aferentes que pueden iniciar la hiperalgesia visceral[46]. En investigaciones en modelos animales y en humanos se ha reportado aumento en la percepción visceral por estimulación de mecanorreceptores, que puede estar en relación con un aumento en la actividad vagal y de la sustancia P[10], así como un menor umbral a la distensión en pacientes con DF[50]. Además, se ha visto que existe aumento en el CGRP, que se ha relacionado con la sensibilización de las vías neurológicas aferentes, y cuyos cambios también son similares a los que se encuentran a nivel intestinal. En resumen, *H. pylori* favorece cambios en los sistemas de control antinociceptivo. De hecho, en la DF se ha reportado que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* logra la resolución de síntomas a largo plazo, en comparación con pacientes controles. Sin embargo, esto ha sido más reportado en Asia que en países occidentales[51]. Estas diferencias podrían estar en relación con otros factores concomitantes como sería las comorbilidades psicológicas que pueden coexistir en estos pacientes.

Los hallazgos anteriores se han tratado de extrapolar al SII para relacionar a la infección por *H. pylori* con la hipersensibilidad visceral del SII, y cuyos mecanismos son similares a los de la DF[13,38]. Dicha relación estaría mediada por el SNA mediante una mayor actividad simpática y parasimpática.

Gerards et al. investigaron el posible papel de *H. pylori* con la hipersensibilidad visceral valorada mediante barostato rectal en pacientes con SII. Treinta y un pacientes con colonoscopia normal, a los que se investigó infección por *H. pylori* por medio de la prueba de aliento con urea marcada con C, fueron comparados con un grupo control. De 9 pacientes con una prueba positiva con el barostato (hipersensibilidad visceral), 8 fueron positivos para *H. pylori*, mientras que todos aquellos que no reportaron dolor con el barostato (sin hipersensibilidad visceral) fueron negativos para *H. pylori* ($p < 0.001$)[38]. Así mismo, el dolor rectal o la urgencia se desencadenaron con un menor umbral presión en estos pacientes. Los datos anteriores sugieren una relación entre la infección por *H. pylori* y la hipersensibilidad visceral en SII; sin embargo este fue un estudio en grupo pequeño de pacientes que requiere ser reproducido y verificar si la erradicación de la infección revierte la hipersensibilidad.

H. pylori y motilidad gastrointestinal

El papel que juega *H. pylori* sobre la motilidad del tubo digestivo puede ser producto de una actividad directa local de la bacteria, o por medio de un intermediario, ya sea el SNA o un mediador neuroendocrino como un aumento en la gastrina, disminución en la producción de colecistocinina, o en la secreción de grelina y somatostatina[52]. Estas hormonas afectan la acomodación gástrica y el vaciamiento gástrico, que inicialmente

tiene un papel en la génesis de los síntomas de DF[53]. Desafortunadamente, existe en la literatura muchos reportes contradictorios que no demuestran o verifican esta información, y que pueden estar modificados por factores diversos como son el uso de otros medicamentos o la misma DF, por ejemplo[34,41]. Así mismo, se desconoce si *H. pylori* podría afectar la motilidad del tubo digestivo distal, desencadenando alteraciones que generen síntomas del SII.

EVIDENCIA INDIRECTA: EL EFECTO DEL TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI* SOBRE LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE Y TRASLAPE DE SÍNTOMAS

En el metaanálisis de Xiong et al. se evaluó el efecto del tratamiento de erradicación de *H. pylori* sobre la evolución clínica del SII. Se incluyeron diez estudios con 655 pacientes con SII e infección por *H. pylori*, de los cuales 385 recibieron tratamiento de erradicación contra 270 controles que no recibieron tratamiento. Utilizando un modelo de efectos aleatorios para calcular la RM, la cual fue de 2.87 (IC 95%: 1.74-4.72; $p < 0.0001$), se concluyó que el tratamiento de erradicación exitosa contra *H. pylori* era también efectiva para mejorar la evolución clínica del SII[33]. Los autores sugieren que se requieren más investigaciones para determinar el mecanismo por el cual la erradicación de *H. pylori* produciría mejoría de los síntomas del SII[33].

Por otra parte, un factor limitante en el SII con respecto al tratamiento con antibióticos para erradicar *H. pylori* es que puede generar disbiosis por disminución en la abundancia de *Escherichia coli*, y aumento de cepas que se consideran más patogénicas como *Klebsiella* spp. y otras enterobacterias. Lo anterior sin considerar los potenciales efectos sobre el metaboloma o en los procesos de microinflamación que se han descrito en el SII, por lo que se requieren más investigaciones. Otro factor patogénico conocido en el SII y que debe ser analizado es el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO). No se puede descartar que el tratamiento antibiótico para la erradicación de *H. pylori* pueda modificar el SIBO y por consiguiente mejorar los síntomas del SII[33,54].

Además, también se ha utilizado probióticos para reducir los efectos secundarios del tratamiento de erradicación de *H. pylori*, e incluso para mejorar la tasa de erradicación o suprimir el crecimiento de esta bacteria[55]. Incluso los probióticos utilizados en el tratamiento de *H. pylori* podrían por sí mismos modular la disbiosis propia del SII y por consiguiente mejorar los síntomas de este TIIC[56].

Sin embargo, en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con SII-D y *H. pylori*, no se ha demostrado que la erradicación de dicha bacteria logre mejorar la sintomatología de este trastorno intestinal. Por ejemplo, Xiong et al. realizaron un estudio retrospectivo en ocho hospitales, comparando 502 pacientes con SII-D mediante criterios de Roma III y 206 sujetos controles, para evaluar los cambios clínicos observados posterior a la erradicación de *H. pylori*[40]. No se encontró mejoría global, o en síntomas de dolor abdominal, distensión abdominal, cambios del hábito intestinal y/o características de las heces. Sin embargo, la metodología, la muestra y las

Tabla 1. Resumen de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con *Helicobacter pylori* que pueden contribuir contribuyen a la génesis del síndrome de intestino irritable

Mecanismo	Efecto	Factores secundarios asociados
Inflamación de bajo grado	Activación de mastocitos y marcadores inflamatorios	Estrés oxidativo que activa citocinas proinflamatorias y quimiocinas
	Gen Cag A y/o VacA y/o proteína activadora de neutrófilos A	Vacuolización celular, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico. Vacuolización de células epiteliales colónicas y aumento en la permeabilidad de la mucosa
Regulación del sistema nervioso autonómico	Desequilibrio simpático y parasimpático que mejora con el tratamiento de erradicación de *H. pylori*	Respuesta inmunitaria de células T *helper* 1 y producción de citocinas con efecto local disminuyendo el tono simpático y colinérgico y aumento a nivel sistémico
Eje cerebro-intestino -microbiota	Liberación de neurotransmisores	Acetilcolina, noradrenalina, dopamina, neuropéptidos como la leptina, grelina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, óxido nítrico, neuropéptido Y, sustancia P, somatostatina y colecistocinina
	Activa hormonas como la gastrina, colecistocinina	Afecta la actividad del músculo liso intestinal
Hipersensibilidad visceral	VacA causa vacuolización de células epiteliales colónicas y aumenta permeabilidad de la mucosa	Activación de mastocitos y marcadores inflamatorios como citocinas e interleucinas
	Modifica la respuesta del «reflejo rectovisceral»	
Factores que afectan la motilidad	Alteración en la expresión del péptido relacionado con el gen de la calcitonina: motilidad, permeabilidad mucosa	Sensibilización de las vías neurológicas aferentes y cambios en los sistemas de control antinociceptivo
Mecanismos mixtos	Disbiosis	Uso de medicamentos
	Trastorno de tipo postinfección	Infección por *Giardia lamblia y Blastocystis hominis*, entre otros

mediciones no parecen estar muy claras en el estudio para poder definir una asociación real[57].

En estudios sobre el papel de la trimebutina para el control de la hipersensibilidad visceral realizados por Kountouras et al.[58,59], o el uso de inhibidores de bomba de protones por Bortoli et al.[60] en pacientes con sobreposición de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), DF y SII, se ha logrado control sintomático y de la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, Kountouras et al. reportaron que en pacientes con DF y SII que recibieron tratamiento para *H. pylori*, presentaron una mejor respuesta a la trimebutina y al inhibidor de bomba de protones, en especial si se lograba la erradicación. Es posible que el efecto antiinflamatorio producto de la erradicación de *H. pylori* explique en parte la mejoría de los síntomas del SII, aunque esto debe ser verificado en estudios posteriores[61].

CONCLUSIÓN

Los estudios de la asociación entre *H. pylori* y el SII son contradictorios debido en gran medida a problemas metodológicos, muestras pequeñas y la complejidad misma para evaluar el efecto de *H. pylori* en el eje intestino-cerebro. La limitante existente para concluir una asociación o causalidad se debe a la heterogeneidad en las variables

estudiadas, la falta de criterios diagnósticos consensuados para SII, o de cuestionarios validados. Debido a que la infección por *H. pylori* es crónica presentan diversos factores que pueden confundir los resultados que existen hoy día, como son edad, sexo, tabaquismo u otras enfermedades concomitantes.

Por otra parte, en varios estudios la presencia de *H. pylori* se determinaba por medio de diagnósticos serológicos que no permiten discriminar entre una infección activa o previa. Además, son pocos los estudios que buscaban la presencia de la toxina CagA, la cual es uno de los factores de virulencia relacionados con la activación de la cascada inflamatoria, y que podría considerarse como el factor que vincule *H. pylori* con la patogenia de los TIIC como el SII. Sin embargo, el mismo tratamiento de erradicación puede modificar la composición de la microbiota existente en los pacientes con SII y por lo tanto podría mejorar la disbiosis del SII y en consecuencia, los síntomas.

Considerando lo anterior, un análisis que debe ser prioritario es el de los mecanismos responsables por los cuales *H. pylori* modifica la actividad del eje intestino-cerebro. La evidencia indirecta sugiere que los efectos neurotóxicos que tiene la bacteria pueden impactar sobre el eje intestino-cerebro por medio de procesos inflamatorios neurogénicos, o por deficiencia de ciertos elementos, por cambios funcionales o morfológicos, desencadenando síntomas del SII, los cuales parecen revertir cuando se erradica la bacteria. Aunque ciertamente, el mecanismo real por el que ocurre requiere de mayor estudio.

Si en algún momento se logra corroborar la relación causal de la infección por *H. pylori* con patologías extragastroduodenales, será necesario cambiar las políticas en salud pública y las guías de atención con el fin de ajustar los algoritmos de diagnóstico y tratamiento.

FINANCIAMIENTO

Max Schmulson está financiado por la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

CONFLICTO DE INTERESES

Max Schmulson ha recibido apoyo para la investigación de Alfasigma México y Ferrer Centroamérica; ha servido como consultor para Alfasigma, Gemelli Biotech Inc., Medicamenta Ecuatoriana S.A., Promed Praga; ha sido ponente para Alfasigma, Armstrong, Carnot, Ferrer, Medicamenta Ecuatoriana S.A., Medix, Tecnofarma Colombia y Tecnofarma Perú.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guslandi M, Raffuele S. Helicobacter pylori infection in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2003;98(11):2570–1.
2. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. Helicobacter pylori: Clinical management. Curr Opin Gastroenterol. 2012;28(6):608–14.
3. Marteau P, Chaput U. Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders. Dig Dis. 2011;29(2):166–71.
4. Shariati A, Fallah F, Pormohammad A, Taghipour A, Safari H, chirani A salami, et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome. J Cell Physiol. 2019;234(6):8550–69.
5. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology [Internet]. 2021;160(1):99-114.e3. Available from: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014
6. Budzyński J, Kłopocka M, Bujak R, Swiątkowski M, Pulkowski G, Sinkiewicz W. Autonomic nervous function in Helicobacter pylori-infected patients with atypical chest pain studied by analysis of heart rate variability. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(5):451–7.
7. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Polyzos SA, Katsinelos P, Anastasiadou K, et al. Helicobacter pylori might be a potential therapeutic target in epilepsy. Med Hypotheses. 2011;76(5):763.
8. Bercik P, Verdú EF, Foster JA, Lu J, Scharringa A, Kean I, et al. Role of gut-brain axis in persistent abnormal feeding behavior in mice following eradication of Helicobacter pylori infection. Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol. 2009;296(3):587-95.
9. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011;62(6):591-9.
10. Berčík P, De Giorgio R, Blennerhassett P, Verdú EF, Barbara G, Collins SM. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2002;123(4):1205-15.
11. Lagunes-Servin H, Torres J, Maldonado-Bernal C, Pérez-Rodríguez M, Huerta-Yépez S, Madrazo de la Garza A, et al. Toll-like receptors and cytokines are upregulated during helicobacter pylori infection in children. Helicobacter. 2013;18(6):423-32.
12. Rahimi HR, Rasouli M, Jamshidzadeh A, Farshad S, Firoozi MS, Taghavi AR, et al. New immunological investigations on Helicobacter pylori-induced gastric ulcer in patients. Microbiol Immunol. 2013;57(6):455-62.
13. Su YC, Wang WM, Wang SY, Lu SN, Chen LT, Wu DC, et al. The association between Helicobacter pylori infection and functional dyspepsia in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2000;95(8):1900-5.
14. Gwee K, Lu C, Ghoshal UC. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia : Something old, something new, something borrowed. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:1601-7.
15. Lu C, Lang H, Chang F, Chen C, Luo J, Wang S, et al. Prevalence and health/social impacts of functional dyspepsia in Taiwan : A study based on the Rome Criteria Questionnaire Survey assisted by endoscopic exclusion among a physical check-up population. Scand J Gastroenterol. 2005;40(201):402-11.
16. Wei X, Chen M, Wang J. [The epidemiology of irritable bowel syndrome and functional constipation of Guangzhou residents]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2001;40(8):517-20.
17. Koletzko L, Macke L, Schulz C, Malfertheiner P. Helicobacter pylori eradication in dyspepsia: New evidence for symptomatic benefit. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2019;40-41:101637.
18. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: A 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. Am J Gastroenterol. 2008;103(5):1229-39.
19. Liang CM, Hsu CH, Chung CH, Chen CY, Wang LY, Hsu S Der, et al. Risk for irritable bowel syndrome in patients with helicobacter pylori infection: A nationwide population-based study cohort study in Taiwan. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(10).
20. Zhao Y, Zou D, Wang R, Ma X, Yan X, Man X, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome in China: A population-based endoscopy study of prevalence and impact. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(4):562-72.
21. Agréus L, Engstrand L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Helicobacter pylori seropositivity among swedish adults with and without abdominal symptoms: A population-based epidemiologic study. Scand J Gastroenterol. 1995;30(8):752-7.
22. Horiuchi S, Nakano R, Nakano A, Hishiya N, Uno K. Prevalence of Helicobacter pylori among residents and their environments in the Nara prefecture, Japan. J Infect Public Health. 2021;14(2):271-5.
23. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Yuki M, Ono M, Kinoshita Y. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population. Am J Gastroenterol. 2001;96(6):1946.
24. Li C, Shuai Y, Zhou X, Chen H. Association between Helicobacter pylori infection and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(50):e22975.
25. Kim YA, Cho YJ, Kwak SG. Association between Helicobacter pylori infection and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. Int J Env Res Public Heal. 2020;17(7):1-10.
26. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, 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):1042-54.
27. Talley NJ, Holtmann G. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: what can epidemiology tell us about etiology? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12(7):633-5.
28. Grover M, Camilleri M, Smith K, Linden DR, Farrugia G. Postinfectious irritable bowel syndrome: Mechanisms related to pathogens. Neurogastroenterol Motil. 2014;26(2):156-67.
29. Spiller R. Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: Different symptoms but similar risk factors. Gastroenterology. 2010;138(5):1660-3.
30. Grazioli B, Matera G, Laratta C, Schipani G, Guarnieri G, Spiniello E, et al. Giardia lamblia infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: A prospective study. World J Gastroenterol. 2006;12(12):1941-4.
31. El-Badry AA, Abd El Wahab WM, Hamdy DA, Aboud A. Blastocystis subtypes isolated from irritable bowel syndrome patients and co-infection with Helicobacter pylori. Parasitol Res. 2018;117(1):127-37.
32. Sugiyama T, Shiotani A. The cutting edge research of functional gastrointestinal disorders in Japan: Review on JGA Core Symposium 2018-2020. Digestion. 2021;102(1):6-11.
33. Xiong Y, Liu L, Zhou X, Wen Y, Wang R. Anti-Helicobacter pylori treatment can effectively improve the clinical remission rates of irritable bowel syndrome: a controlled clinical trial meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1857.
34. Cui N, Luo H, Xia H, Chen W, Yu G. Influence of helicobacter pylori infection on gastrointesti nal hormone and colon motility of rats. Am J Med Sci. 2016;351(5):520-4.
35. Yakoob J, Abbas Z, Naz S, Islam M, Jafri W. Virulence markers of Helicobacter pylori in patients with diarrhoea-dominant irritable bowel syndrome. Br J Biomed Sci. 2012;69(1):6-10.
36. Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol. 2014;20(18):5212-25.
37. El-Omar EM. The importance of interleukin 1 β in Helicobacter pylori associated disease. Gut. 2001;48(6):743-7.

38. Gerards C, Leodolter A, Glasbrenner B, Malfertheiner P. H. pylori infection and visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. Dig Dis. 2001;19(2):170-3.
39. Ng QX, Foo NX, Loke W, Koh YQ, Min Seah VJ, Sen Soh AY, et al. Is there an association between Helicobacter pylori infection and irritable bowel syndrome? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2019;9327(37):5702-10.
40. Xiong F, Xiong M, Ma Z, Huang S, Li A, Liu S. Lack of association found between Helicobacter pylori infection and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A multicenter retrospective study. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016(3059201):1-7.
41. Mearin F, De Ribot X, Balboa A, Salas A, Varas MJ, Cucala M, et al. Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? Gut. 1995;37(1):47-51.
42. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. Gut. 2016;65(11):1906-15.
43. Budzynski J, Klopocka M. El efecto de la infección por Helicobacter pylori sobre el sistema nervioso autónomo en los trastornos funcionales del tubo digestivo. Salud(i)Ciencia. 2007;15(7):1080-4.
44. Katoh K, Nomura M, Nakaya Y, Iga A, Nada T, Hiasa A, et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of Helicobacter pylori in patients with chronic duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther Suppl. 2002;16(2):180-6.
45. Shahabi S, Rasmi Y, Jazani NH, Hassan ZM. Protective effects of Helicobacter pylori against gastroesophageal reflux disease may be due to a neuroimmunological anti-inflammatory mechanism. Immunol Cell Biol. 2008;86(2):175-8.
46. Stanghellini V, Barbara G, De Giorgio R, Tosetti C, Cogliandro R, Cogliandro L, et al. Review article: Helicobacter pylori, mucosal inflammation and symptom perception - New insights into an old hypothesis. Aliment Pharmacol Ther Suppl. 2001;15(1):28-32.
47. Tougas G, Spaziani R, Hollerbach S, Djuric V, Pang C, Upton ARM, et al. Cardiac autonomic function and oesophageal acid sensitivity in patients with non-cardiac chest pain. Gut. 2001;49(5):706-12.
48. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Cardioesophageal reflex: A mechanism for "linked angina" in patients with angiographically proven coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1996;27(7):1621-8.
49. Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: Pathogenesis and management of functional dyspepsia. J Gastroenterol. 2012;47(8):862-71.
50. Mönnikes H, van der Voort IR, Wollenberg B, Heymann-Mönnikes I, Tebbe JJ, Alt W, et al. Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. Digestion. 2005;71(2):111-23.
51. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):5-8.
52. Konturek JW, Stoll R, Menzel J, Konturek M, Konturek SJ, Domschke W. Eradication of Helicobacter pylori restores the inhibitory effect of cholecystokinin on gastric motility in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol. 2001;36(3):241-6.
53. Chiloiro M, Russo F, Riezzo G, Leoci C, Clemente C, Messa C, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on gastric emptying and gastrointestinal hormones in dyspeptic and healthy subjects. Dig Dis Sci. 2001;46(1):46-53.
54. Konrad P, Chojnacki J, Gasiorowska A, Rudnicki C, Kaczka A, Chojnacki C. Therapeutic efficacy of amoxicillin and rifaximin in patients with small intestinal bacterial overgrowth and Helicobacter pylori infection. Prz Gastroenterol. 2018;13(3):213-7.
55. Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress Helicobacter pylori load and modify immune response and intestinal microbiota in the Helicobacter pylori-infected children. Helicobacter. 2012;17(4):297-304.
56. Engstrand L, Lindberg M. Helicobacter pylori and the gastric microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(1):39-45.
57. Talebi Bezmin Abadi A. Comment on "Lack of association found between Helicobacter pylori infection and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A multicenter retrospective study". Gastroenterol Res Pract. 2016;2016(8).
58. Kountouras J, Gavalas E, Doulberis M, Polyzos SA, Papaefthymiou A, Touloumtzi M, et al. The effect of trimebutine and/or helicobacter pylori eradication on the gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, and functional dyspepsia overlapping disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2019;25(3):473-4.
59. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. Hepatogastroentrology. 2002;49(43):193-7.
60. De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Common overlapping gastrointestinal disorders. Ann Gastroenterol. 2018;31(6):639-48.
61. Kountouras J, Doulberis M, Papaefthimiou A, Polyzos SA. Gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome and functional dyspepsia as overlapping conditions: Focus on effect of trimebutine. Ann Gastroenterol. 2019;32(3):318.