Rol de los ácidos biliares en la diarrea crónica funcional y en el síndrome de intestino irritable con diarrea. Una revisión de la literatura

Role of bile acids in functional chronic diarrhoea and irritable bowel syndrome with diarrhoea. Literature review

José Tawil^{1*}, Florencia Vaca¹ y Max Schmulson-Wasserman²

¹Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica, GEDyT SA, Buenos Aires, Argentina; ²Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

RESUMEN

Los ácidos biliares (AB) son sintetizados en el hígado, secretados al intestino para cumplir con la función de la digestión de lípidos y recaptados casi en su totalidad en el íleon distal, conformando el circuito enterohepático. Para ello se requiere de una ingeniería compleja que involucra varias proteínas transportadoras y enzimas, así como a un mecanismo de retroalimentación inhibitoria que controla la síntesis de AB. El defecto en cualquier paso de este mecanismo puede generar una mayor carga de AB en la luz intestinal, produciendo efectos en la secreción, motilidad, en la sensibilidad y permeabilidad intestinal, por lo que su exceso se asocia con la presencia de diarrea crónica y síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D). La presente es una revisión sistemática de la literatura sobre la prevalencia, los mecanismos de generación de síntomas, el diagnóstico y tratamiento de la diarrea por ácidos biliares (DAB) en SII-D y diarrea funcional. En general, la DAB tipo II es la que compromete al SII-D y diarrea funcional y causa aproximadamente el 30% de los casos de SII-D. El diagnóstico se basa principalmente en la prueba de retención de con selenio 75 homotaurocolato (⁷⁵SeHCAT), aunque también resultan de utilidad la medición sérica de 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (una buena prueba de tamizaje), factor de crecimiento de fibroblastos 19 y AB en heces recolectadas durante 48 h. El tratamiento se basa en la dieta baja en grasas y sequestradores de ácidos biliares, especialmente la colestiramina. Incluso, si no se cuenta con los exámenes diagnósticos, se puede realizar una prueba terapéutica con colestiramina. En conclusión, en pacientes con SII-D y diarrea funcional que no responden a tratamiento, se debe considerar la DAB y su tratamiento.

Palabras clave: Diarrea por ácidos biliares. Síndrome de intestino irritable. Diarrea crónica. Malabsorción de ácidos biliares. Colestiramina. Colestipol.

ABSTRACT

Bile acids (BA) are synthesized in the liver, secreted into the intestine to comply with the digestion of lipids, and are almost entirely uptaken in the distal ileum, forming the enterohepatic circuit. This requires complex engineering that

Correspondencia:

*José Tawil

E-mail: drjosetawil@gmail.com

NeuroGastroLatam Rev. 2021;5:27-46

Recibido: 23-02-2021

Aceptado: 15-04-2021

DOI: 10.24875/NGL.21000003

involves various transporter proteins and enzymes, as well as an inhibitory feedback mechanism that controls BA synthesis. The defect in any step of this mechanism can generate a greater load of BA in the intestinal lumen, producing effects on intestinal secretion, motility, sensitivity and permeability, which is why it is associated with chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). This is a narrative review of the literature on the prevalence, the mechanisms of symptom generation, the diagnosis and treatment of bile acid diarrhea (BAD) in IBS-D and Functional Diarrhea. In general, Type II BAD is the one that compromises IBS-D and Functional Diarrhea and causes approximately 30% of IBS-D cases. Diagnosis is based mainly on the $^{75}\text{SeHCAAT}$ retention test, although serum measurement of $7\alpha\text{C}_4$, -a good screening test-, FGF19, and AB in feces collected for 48 hours is also useful. Treatment is based on a low-fat diet and bile acid sequestrants, especially cholestyramine. Even if diagnostic tests are not available, a therapeutic trial with cholestyramine can be performed. In conclusion, in patients with IBS-D and Functional Diarrhea who do not respond to treatment, BAD and its treatment should be considered.

Key words: Bile acid diarrhea. Irritable bowel syndrome. Chronic diarrhea. Bile acid malabsorption. Cholestyramine. Colestipol.

INTRODUCCIÓN

Los ácidos biliares (AB) juegan un rol importante en la regulación de la secreción, la motilidad, permeabilidad y sensibilidad visceral intestinal. Por ello, no ha de llamar la atención que la alteración del circuito enterohepático de los AB, denominada malabsorción de AB (MAB), sea una de las principales causas de diarrea en pacientes con diarrea funcional y síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D), con una prevalencia de alrededor del 25-30%, por lo que su diagnóstico deberá considerarse en cuenta en estos dos escenarios, en especial en los pacientes que no respondan a tratamiento convencional. El método diagnóstico dependerá de la disponibilidad de las pruebas diagnósticas, incluyendo la prueba de medicina nuclear con selenio 75 homotaurocolato ($^{75}\text{SeHCAAT}$), los niveles séricos de 7α -hidroxi-4-colesten-3-ona ($7\alpha\text{C}_4$) o factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) séricos, la determinación de AB en heces de 48 horas, o la prueba terapéutica con secuestradores de AB (SAB). La presente es una revisión narrativa sobre los factores epidemiológicos, mecanismos fisiopatogénicos, pruebas diagnósticas y

tratamiento de la diarrea por AB en pacientes con diarrea funcional o por SII-D.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de los artículos relevantes publicados entre 2010 y 2020 en los buscadores de literatura médica: PubMed, Revisiones Cochrane, Clinical Key, SciELO y ScienceDirect. Para ello se utilizaron en inglés y en español las siguientes palabras clave en diferentes combinaciones: diarrea por ácidos biliares, diarrea crónica, síndrome de intestino irritable con diarrea, colestiramina, colestipol, colesevelam y agonistas de receptor farnesoide X (FXR). Hasta el 25 de diciembre del 2020 se identificaron 87 artículos, de los cuales se incluyeron trabajos originales ($n = 53$), revisiones de temas relacionados ($n = 22$), revisiones sistemáticas y metaanálisis ($n = 7$), guías de sociedades ($n = 3$) y trabajos originales presentados en congresos y publicados en forma de resúmenes ($n = 2$). De estos 87 artículos seleccionados, 17 fueron seleccionados para la descripción de la síntesis y metabolismo de los AB, 14 para la definición y clasificación de la MAB, 33 para el rol de los AB sobre la función

colónica y los mecanismos fisiopatogénicos de la diarrea, 15 focalizados en métodos diagnósticos de la MAB y 12 en el tratamiento.

RESULTADOS

Síntesis, metabolismo y receptores de los ácidos biliares

Los AB son sintetizados y excretados desde el hígado y juegan un rol protagónico facilitando la absorción de las vitaminas liposolubles y favoreciendo la emulsión y digestión de los ácidos grasos de la dieta por medio de la formación de micelas. Además, tanto por acción directa como en su interacción con la microbiota intestinal, regulan la motilidad y la secreción intestinal¹. Los AB primarios son sintetizados en el hígado como ácido cólico (AC) y quenodesoxicólico (AQDC), conjugados mayormente con taurina y en menor proporción con glicina, excretados hacia la vía biliar y almacenados en la vesícula biliar y vaciados hacia la segunda porción del duodeno con la ingesta de alimentos. Esta secreción al duodeno tiene como propósito lograr la digestión y favorecer la absorción de grasas y vitaminas liposolubles². La principal vía (clásica) para el paso de colesterol a 7 α -hidroxi-colesterol es controlada por la enzima 7 α -hidroxilasa colesterol, codificada por el citocromo P450 familia 7 subfamilia a miembro 1 (CYP7A1) y también conocida con el mismo acrónimo, interviniendo la 7 α C4 como intermediaria. El 7 α -OH-colesterol por acción de los citocromos CYP8B1 y CYP27A se transforma en ácido cólico. Existe otra vía alternativa, acídica, que involucra al citocromo CYP27A1 que codifica la enzima esterol-27-hidroxilasa, la síntesis de 27-hidroxi-colesterol, que tras ser hidroxilado por la

oxiesterol-7- α -hidroxilasa codificada por el citocromo P450 (CYP7B1) produce ácido quenodesoxicólico, siendo esta vía la productora del 20% del total de AB³. Mientras que la vía clásica genera tanto AC como AQDC, la vía alternativa genera predominantemente el ácido desoxicólico (ADC).

Los AB primarios son excretados al canalículo biliar por la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) y de allí al intestino delgado³. Una vez en el íleon, el 95% de los AB no micelares se absorben a través de el transportador de la membrana apical del enterocito específico dependiente de Na⁺ apical (IBAT)³. Dentro del enterocito ileal, los AB se unen y estimulan al receptor farnesoide X (FXR) nuclear, el cual transloca al núcleo y allí induce la expresión y secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) o FGF15/19, además de estimular al transportador heterodimérico de solutos orgánicos alfa/beta (OST α/β) y al receptor pequeño heterodimérico SHP³. El SHP y el FGF19 tienen un efecto inhibitorio sobre el IBAT, regulando la absorción de AB hacia el enterocito, mediante una función autocrina y paracrina³. Los AB, además de ingresar al núcleo, son transportados por la proteína de unión de ácidos biliares (IBABP) hacia la membrana basolateral. A través de esta última son vertidos al circuito portal por el transportador OST α/β y viajan por la vena porta junto al FGF19 e ingresan al hepatocito. Los AB ingresan al hepatocito mediante el polipéptido Na⁺-taurocolato (NTCP) y el FGF19 lo hace a través del receptor FGFR4. El FGFR4 junto al FGF19 interactúan con la proteína β -klotho⁴ y regula la síntesis de AB hepático al inhibir la enzima 7 α -hidroxilasa, también conocida como CYP7A1, y así, la vía clásica de síntesis^{3,5}. Este es un circuito funcional

enterohepático que sirve para sintetizar y a su vez regular a los AB. De esta manera el FGF19 regula la síntesis de AB por medio de su acción hepática inhibiendo a la CYP7A1 y la absorción ileal, por la inhibición del IBAT, donde además colabora la acción inhibitoria del SHP sobre la IBAT⁶. La interrupción de este circuito enterohepático de AB resulta en la diarrea por AB³ (Fig. 1).

El 5% de AB no absorbidos son desconjugados en el colon por hidrolasas bacterianas, formando AB secundarios como el desoxicólico (ADC), el litocólico (ALC) y el ursodesoxicólico (AUDC). Estas hidrolasas se encuentran presentes en la mayoría de las especies de bacterias y arqueas intestinales, incluyendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* y *Bacteroides*⁷ (Fig. 2). Al menos la mitad de estos AB secundarios se reabsorben a nivel colónico y la pérdida que se produce por las heces es inferior a 0.5 g/día. El tiempo medio de este circuito enterohepático se encuentra en torno a las 3-4 horas, por lo que al día se produce un total de 4-6 ciclos⁸.

Uno de los receptores más involucrados en la homeostasis de los AB es el ya mencionado FXR, expresado en varios tejidos, pero mayormente en hígado e íleon³. El AQDC es su principal agonista, y en menor medida el AC, el ADC y el ALC. La retroalimentación inhibitoria negativa de los AB sobre el FXR limita la síntesis hepática de los mismos AB³. En contraste, la activación de los receptores FXR incrementan el metabolismo de la insulina y es por ello que en ratones genéticamente *knockout* para FXR, se produce una irregularidad en la síntesis de AB, disbiosis y el desarrollo de esteatohepatitis y cáncer hepático^{9,10}.

La composición de los AB está influenciada por varios factores. El ADC puede incrementarse por dieta rica en grasas, el aumento de anaerobios gram positivos y por la actividad de la 7 α -deshidroxilasa. Dietas con alto contenido de taurina, como legumbres y frutos secos, y alto contenido en grasas, o bajas en fibra, incrementan la cantidad de AB conjugados por taurina¹¹. El aceite de pescado incrementa la síntesis de AB, al menos en varones con hipercolesterolemia¹⁰. Los medicamentos también pueden influir. Los glucocorticoides incrementan la IBAT y la metformina incrementaría el 7 α C4¹².

La microbiota intestinal juega un papel importante, ya que al desconjugar y metabolizar los AB primarios en secundarios generan cambios en la activación y señalización del FXR¹³ y el receptor Takeda 5 acoplado a la proteína G (TGR5)¹⁴. También regula la expresión de FGF15 ileal y de CYP7A1 a nivel hepático por mecanismos dependientes del FXR y regula también la expresión de varias de las enzimas comprometidas en la síntesis de AB, como CYP7A1, CYP7B1 y CYP27A1, no así la CYP8B1¹⁴. En ausencia de bacterias, el reservorio de AB es mayormente de AB primarios¹⁵. El metabolismo microbiano de AB incrementa su diversidad y genera un reservorio más hidrofóbico, lo que facilita su eliminación por las heces.

Efectos generados por los ácidos biliares en el intestino

Los AB inducen la secreción colónica de agua y electrolitos y a la generación de contracciones propagadas de alta amplitud en el

FIGURA 1. Circulación enterohepática de ácidos biliares (AB). Los AB sintetizados en el hígado desde colesterol por medio de la enzima CYP7A1 y liberados al canalículo biliar a través de la bomba exportadora de AB (BSEP) desembocan en el duodeno y circulan por el intestino delgado hasta el íleon distal, donde se reabsorbe el 95%, entrando al enterocito por el transportador apical dependiente de sodio de AB (IBAT). Ya en el enterocito son transportadas a la membrana lateral por la proteína de unión a AB ileal (IBABP), saliendo a la vena porta a través del transportador heterodímero de solutos orgánicos OST α/β para regresar al hepatocito. A su vez, los AB dentro del enterocito se unen al receptor farnesóide X (FXR), activándolo. EL FXR, dentro del núcleo celular induce la expresión y secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 15/19 (FGF15/19), al OST α/β , al llamado pequeño socio heterodimérico (SHP) e inhibe la expresión de IBAT al igual que el mismo SHP y el complejo FGF15/19-FGFR4- (β -kl) klotho, que se encuentra en la membrana basal. El FGF15/19 regresa vía portal y en el hepatocito se une a su receptor (FGFR4)-(β -kl) klotho, que a su vez inhibe la expresión de citocromo P450 familia 7 subfamilia a miembro 1 (CYP7A1), disminuyendo así la síntesis de AB. Los AB que viajan vía porta regresan al hepatocito vía el polipéptido cotransportador Na⁺-taurocolato (NTCP).

FIGURA 2. Modificaciones de los ácidos biliares (AB) generados por la microbiota intestinal en el colon. La microbiota intestinal desconjugaba ácidos biliares primarios (AC y ADC) en ácidos biliares secundarios (ADC, ALC y AUDC), involucrando distintos procesos como la deshidroxilación (llevada a cabo principalmente por eubacterias y *Clostridium*) y la epimerización (por *Eggerthella*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, eubacterias y *Escherichia*).

colon^{6,16}. La proporción de AQDC y ADC en las heces se asocia significativamente con la aceleración del tránsito colónico, especialmente del colon izquierdo, probablemente resultado del aumento de la actividad de la presión fásica o de la respuesta motora secundaria a la secreción colónica⁶.

Los AB producen también disminución de la absorción de sodio y agua al reducir la Na-K ATPasa en colon¹⁷. Además, los AB se absorben pasivamente por difusión y activan al TGR5 activado por AB primarios y secundarios (GPBAR1) en las neuronas entéricas para liberar serotonina y a las neuronas colinérgicas de la submucosa, estimulando las contracciones colónicas, la secreción de cloro y la defecación^{18,19}. Los AB también estimulan a algunos mediadores intracelulares como el AMP cíclico (AMPC)²⁰, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y proteínas de intercambio activadas directamente por calcio y AMPC. Por medio de estos mediadores se

incrementa la secreción de cloro, así como también por la inhibición del intercambio apical Cl^-/OH^- , por un proceso dependiente de calcio²¹. Estudios recientes *in vivo* mostraron que los AB son promotores directos y potentes de la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 y al péptido YY a nivel colónico²¹. Los AB también son reconocidos como reguladores de la función epitelial, tanto en salud como en enfermedad. El ADC inhibe la cicatrización epitelial del colon, efecto mediado por la activación del FXR, mientras que el AUDC promueve la cicatrización epitelial²². La formación de mayor cantidad de AB secundarios en colon, promovidos por dietas ricas en grasas, favorecen la interrupción del ciclo celular, la inflamación y la carcinogénesis²³.

Malabsorción de ácidos biliares

El exceso de AB en la luz intestinal se denomina MAB y se caracteriza por la presencia

TABLA 1. Tipos de malabsorción de ácidos biliares (AB)

Tipo	Denominación	Compromiso
1	Enfermedad ileal	Enfermedad de Crohn (presente en el 88% de los pacientes), resección ileal (90% si es > 100 cm Crohn vs. 11-52% si es Crohn sin resección), ileítis por radiación
2	Idiopática	Se manifiesta como diarrea funcional o SII-D (30% de los pacientes)
3	Malabsorción secundaria	Pancreatitis crónica, colecistectomía (≈ 6% de los pacientes), enfermedad celíaca, colitis microscópica linfocítica (60%), colagenosa (27%)*
4	Incremento en la síntesis de ácidos biliares	Inducida por metformina que inhibe la reabsorción de AB, incrementando su excreción fecal

*Por atrofia de vellosidades, inflamación y depósitos de colágeno en íleon.

SII-D: síndrome de intestino irritable con diarrea.

FIGURA 3. Síntomas por malabsorción de ácidos biliares (AB). La figura muestra en el óvalo central los principales síntomas de la MAB, y lateralmente, algunos síntomas asociados. Estos síntomas son similares a los que se presentan en el síndrome de intestino irritable con diarrea, por lo cual, la MAB debe ser considerada en el diagnóstico diferencial, en especial ante la ausencia de respuesta al tratamiento convencional.

de diarrea, dolor, malestar y distensión abdominal²⁴ (Fig. 3). La MAB afecta aproximadamente al 1% de la población occidental²⁵, sin embargo, existen cuatro tipos de MAB, los cuales se describen en la tabla 1. En un estudio de 190 pacientes con MAB la prevalencia fue del 28.9% del tipo 1, del 33.2% del tipo 2 y del 37.9% del tipo 3²⁶.

La MAB tipo 2, que se considera idiopática o primaria, es la que ocurre en pacientes con diarrea crónica y SII-D y es, por lo tanto, la que nos interesa en la presente revisión. De acuerdo con dos revisiones sistemáticas, el 28-30% de pacientes con SII-D tienen MAB^{27,28}, demostrando incremento en la proporción de AB primarios en heces^{29,30}. En pacientes con

diarrea crónica, la prevalencia de MAB fue del 25-33%³¹.

Por otra parte, según la gravedad de la MAB estimada mediante la prueba de ⁷⁵SeHCAT (ver más adelante), una revisión sistemática de pacientes con diarrea crónica y SII-D evaluados por retención de ⁷⁵SeHCAT mostró un grado severo de MAB en el 10%, moderado en el 32% y leve en el 26%²⁵. Otro estudio reciente encontró una prevalencia de MAB del 38%, la mitad de estos pacientes con MAB moderada; sin encontrar diferencias significativas al comparar el uso de criterios de Roma III o Roma IV³². Los mecanismos de la MAB tipo 2 incluyen alteración en la absorción o mayor síntesis de AB³³, lo que será revisado más adelante.

Además, la MAB tipo 3 nos interesa como diagnóstico diferencial en nuestros pacientes con diarrea funcional o SII-D que han sido colecistectomizados. Entre estos pacientes, del 9.1% que presentó diarrea luego de la cirugía, solo el 6% de los pacientes presentó MAB tipo 3 en uno de los estudios³⁴; aunque se demostró que la prevalencia puede ir disminuyendo (25.2% a la semana y de ellos solo el 5.7% persistía al tercer mes)³⁵. Un metaanálisis de ocho estudios, incluyendo 361 pacientes con antecedentes de colecistectomía y diarrea acuosa crónica, observó que un 70% de ellos tenían diarrea por AB, la mayoría con buena respuesta clínica a la colestiramina³⁶.

Otros factores de riesgo para desarrollar MAB incluyen la hemicolectomía derecha y la resección del íleon terminal²⁰. La obesidad también se ha asociado con el incremento de la síntesis de AB³⁷.

EXCESO DE ÁCIDOS BILIARES EN LA DIARREA FUNCIONAL Y EL SII-D. MECANISMOS DE GENERACIÓN DE LOS SÍNTOMAS

De acuerdo con una encuesta en 100 pacientes (91% mujeres), la diarrea, frecuentemente explosiva y acuosa, es el síntoma más característico de la MAB y está presente en el 80% de los casos. Otros de los síntomas presentes son la urgencia en el 85%, dolor abdominal en el 59%, meteorismo en el 54%, incontinencia ocasional en el 88% y fatiga en al menos el 40%, alterando la calidad de vida de los pacientes³⁸ (Fig. 3).

La MAB es el mecanismo causante en aproximadamente un tercio de los pacientes con diarrea funcional y SII-D³⁹. El SII tiene una prevalencia del 10.1%, utilizando los criterios de Roma III y del 3.8 % utilizando los criterios de Roma IV, y se presenta mayormente en mujeres y menores de 50 años⁴⁰. La fisiopatogenia es aún controvertida y aún no se dispone de un marcador biológico universal⁴¹, aunque se proponen (entre otros biomarcadores) a los anticuerpos contra la toxina B de distensión citoletal, y el exceso de AB en heces, que producen las alteraciones ya antes mencionadas en el colon⁴².

En cuanto a la diarrea crónica funcional, la prevalencia global es del 4.1%⁴¹ y son varios los mecanismos subyacentes que pueden contribuir a esta, como factores ambientales, infecciones previas, factores psicosociales, mecanismos genéticos y alteración de la motilidad⁴¹.

Comparado con voluntarios sanos, los pacientes con SII con MAB demostraron tener

mayor frecuencia de deposiciones, tránsito colónico acelerado e hiposensibilidad rectal⁴³. El incremento de los AB totales fecales, y en especial las de AB primarios, se asoció con el tránsito colónico a 24 y 48 horas, así como el incremento del peso fecal, y en pacientes con SII-D se observó mayor cantidad especialmente de AQDC en heces, incluso en ausencia de MAB^{44,45}, así como una elevación de la concentración fecal total de AB⁴⁶.

Shin, et al. demostraron que los pacientes con SII-D tienen mayor presencia de AB primarios en heces comparado con controles y con pacientes con SII con estreñimiento²³. Un estudio que evaluó el rol del incremento de la síntesis de AB o su excreción fecal en 64 pacientes con SII-D demostró que aquellos con AB total fecal mayor de 2,337 mM en heces de 48 horas, evidenciaron mayor contenido graso y mayor porcentaje de AQDC en heces, mayor permeabilidad intestinal e incremento del tránsito colónico⁴⁶. Estos hallazgos apoyan la noción de que los mecanismos fisiopatogénicos de la diarrea incluyen la esteatorrea, el incremento en la secreción y permeabilidad intestinal y posiblemente a la aceleración del tránsito intestinal⁴⁶. Wei, et al. valoraron las manifestaciones clínicas, sensibilidad visceral mediante la prueba de distensión rectal y AB primarios y secundarios en heces medidos por cromatografía líquida, en 55 pacientes con SII-D y en 28 voluntarios sanos. Observaron una disminución significativa de ALC y AUDC, un incremento significativo de AC y AQDC en los pacientes con SII-D, así como una asociación positiva entre los AB primarios y la frecuencia defecatoria y una asociación negativa con los AB secundarios. El umbral a la primera sensación de distensión rectal correlacionó negativamente

con el AQDC en SII-D comparado con voluntarios sanos⁴⁶. En relación con la sensibilidad visceral, la acción de los AB no es tan clara, ya que así como en los trabajos ya mencionados se observó una disminución de la sensibilidad visceral^{44,47}, un reciente estudio demostró que la estimulación prolongada del colon con AB indujo hipersensibilidad visceral involucrando al eje FXR/NGF/TRPV1 (receptor farnesoide/factor de crecimiento de neuronas/receptor vaniloide 1), por medio de señales nociceptivas de mastocitos de la mucosa colónica⁴⁷.

El exceso de AB en el intestino puede ser el resultado de su menor absorción (defectos en el receptor IBAT o la aceleración del tránsito del intestino delgado) o un exceso en su producción (disminución de la síntesis sérica de FGF19, variaciones genéticas en el gen β -klotho, en la expresión del gen *FXR* o sobreexpresión del TGR5). Si bien la mayoría de los casos de MAB tipo 2 son consecuencia de mutaciones en IBAT, la mayoría de estos pacientes no presentan defectos en la absorción ileal de AB y tal vez sea secundario a una sobreproducción de AB a nivel hepático. Este exceso de síntesis hepática de AB probablemente ocurra como consecuencia de la disminución sérica de FGF19 debida a ciertas variantes genéticas en *FGFR4* y β -klotho⁴⁸, y en el receptor y coreceptor del FGF19, respectivamente, generando aumento en el tránsito del intestino delgado y colon⁴⁹.

Según Pattni, en estos pacientes existe un mecanismo de retroalimentación negativa alterado con reducción de los niveles séricos de FGF19 y con la elevación de la expresión de *CYP7A1*, y el consiguiente aumento en los niveles de 7α C4 que activa la síntesis de AB⁵⁰. Otro mecanismo

fisiopatogénico propuesto en la MAB tipo 2 es la aceleración del tránsito del intestino delgado que haría reducir la posibilidad de que la microbiota intestinal pueda convertir estos AB en secundarios, la consecuente disminución en la absorción de AB vía transportador IBAT, incrementando así su llegada al colon⁵¹.

Otros autores mostraron variaciones genéticas en el receptor colónico GPAR1 o el TGR5 que disminuyen la respuesta a los AB y se les asoció con alteración del tránsito intestinal en pacientes con SII-D^{52,53}. En los últimos años se ha prestado atención a otro de los transportadores ileales, el OST α/β . Una mutación reduciría su expresión, con la consecuente disminución en la absorción de AB⁵⁴. Un reciente estudio realizado comparando 15 pacientes con igual cantidad de voluntarios sanos, observó un incremento en la expresión del ARNm del FXR en el íleon terminal de pacientes con SII. Así mismo, aportó que el AQDC, además de activar al FXR, estimula la liberación de citocinas proinflamatorias⁵⁵. En otro estudio se comparó la expresión genética relacionada con el transporte iónico, la permeabilidad, la activación inmunitaria y las uniones estrechas de la mucosa rectosigmoidea de 47 pacientes con SII-D y 17 voluntarios sanos. Se encontró incrementada la expresión de los genes relacionados con el transporte iónico (proteína PDZD3 y expresión de ARNm de GUC2AB, PD2D3 y PR2Y4) y una disminución de los genes relacionados con la permeabilidad intestinal, independientemente del genotipo, aunque no se halló relación entre el genotipo ni la expresión de ninguno de los genes con los niveles séricos de 7α C4 o FGF19, ni con la excreción fecal de AB⁵⁶.

Como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal también juega un papel

significativo en la patogénesis de la MAB en el SII-D⁵⁷. Se ha observado una alteración en las bacterias transformadoras de AB en heces en pacientes con MAB⁵⁸, así como mayor proporción de *Escherichia Coli* y disminución de *Clostridium leptum* y bifidobacterias en pacientes con SII-D²⁴. Esta disbiosis observada en pacientes con SII-D llevaría a una menor transformación de los AB primarios en secundarios con una correlación positiva con el tipo de evacuaciones según la escala de Bristol y la frecuencia de las deposiciones. Recientemente se compararon muestras de orina y heces de 80 pacientes con SII y 65 controles sin SII. En este estudio se observó que solo los pacientes con MAB severa, presentaron mayor alteración de la microbiota, y que los oligopéptidos y glicerofosfolípidos serían los principales metabolitos predictores de malabsorción⁵⁹. En un estudio en el que se realizó el análisis metagenómico y metabolómico en 290 pacientes con SII-D y 89 voluntarios sanos, se observó que el incremento de clostridiales se asoció positivamente con los niveles de AB en heces y 7α C4 sérico, con disminución de los niveles de FGF19⁶⁰. El rol de los clostridiales en la disminución de la transformación de AB y su importancia en la patogénesis del SII-D necesita ser replicado, pero abre una puerta al tratamiento antibiótico en estos pacientes⁶¹.

En un estudio de 135 pacientes con SII-D postinfeccioso identificaron 25 con SeHCAT < 10%, a los que realizaron un seguimiento promedio de 1.58 años (1-5 años)⁶². El mecanismo involucrado sería el defecto en los transportadores del enterocito en el íleon terminal y disminución de la síntesis de FGF15⁶³. Cabe aclarar que la mayoría de estos pacientes respondieron al tratamiento con colestiramina⁶³.

TABLA 2. Resumen de los mecanismos propuestos para la diarrea por malabsorción de ácidos biliares (MAB) en diarrea funcional (DF) crónica y síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D)

Mecanismos propuestos para MAB en SII-D y DF	Referencias en pediatría
Defectos en FGF19 en la retroalimentación inhibitoria	Pattni, et al., 2012 ⁵⁰
Mutaciones genéticas en ASBT	Pattni, et al., 2012 ⁵⁰ ; Camilleri, et al., 2014 ⁵²
Variaciones genéticas en otras proteínas asociadas con la retroalimentación inhibitoria de AB	Johnston, et al., 2016 ⁴⁹ ; Horikawa, et al., 2019 ⁵⁵ ; Camilleri, et al., 2015 ⁵⁶ ; Zhan, et al., 2020 ⁵⁷
Variaciones genéticas en TGR5 rs11554825	Camilleri, et al., 2014 ⁵³ ; Sultan, et al., 2018 ⁵⁴
Alteraciones en la microbiota intestinal	Vijayvargiya, et al., 2018 ²⁴ ; Horikawa, et al., 2019 ⁵⁵ ; Jeffery, et al., 2020 ⁵⁹ ; Zhao, et al., 2020 ⁶⁰ ; Walters, et al., 2020 ⁶¹ ; Menon, et al., 2020 ⁶²
Tránsito de intestino delgado acelerado	Camilleri, et al., 2014 ⁵²
Postinfeccioso	Carrasco-Labra, et al., 2019 ⁶³

FGF19: factor de crecimiento de fibroblastos 19; AB: ácidos biliares; ASBT: transportador apical de sales biliares dependiente de sodio (*apical sodium-dependent bile acid transporter*); TGR5: receptor Takeda 5 acoplado a la proteína G.

TABLA 3. Pruebas diagnósticas para la malabsorción de ácidos biliares (MAB)

Método diagnóstico	Evaluación	Método aplicado	Valor de corte de MAB
⁷⁵ SeHCAT	Capacidad ileal para reabsorber la retención de AB radiomarcado en día 7 (%)	Cámara gamma	< 5% severa < 10% moderada < 15% leve
7αC4 sérico	Síntesis hepática de AB	Cromatografía líquida	≥ 52.5 ng/ml
FGF19 sérico	Inhibición de la síntesis hepática de AB	ELISA	≤ 61.7 pg/ml
AB totales en heces 24 horas	Excreción total de AB del colon	Cromatografía líquida	≥ 2,337 μmol/48 h

⁷⁵SeHCAT: selenio 75 homotaurocolato; 7αC4: 7 α-hidroxi-4-colesten-3-ona; FGF19: factor de crecimiento de fibroblastos 19; AB: ácidos biliares; ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.

Los mecanismos fisopatogénicos por los que los AB generan diarrea se resumen en la tabla 2.

DIAGNÓSTICO DE LA MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES EN PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA O SII-D

Ante la sospecha de que el exceso de AB en el colon pueda ser la causa de la diarrea funcional o del SII-D, pueden realizarse más de un estudio diagnóstico, tales como la prueba de ⁷⁵SeHCAT, los niveles de 7αC4 en ayuno, FGF19 y la medición de AB en heces,

o bien una prueba terapéutica con SAB⁶³ (Tabla 3).

A continuación, se describe cada una de las pruebas diagnósticas disponibles.

⁷⁵SeHCAT

El ⁷⁵SeHCAT utiliza la administración de un AB sintético (homotaurocolato) marcado con selenio 75, resistente a la degradación bacteriana y no absorbible en intestino delgado. Los niveles son identificados por cámara gamma en el día 1 (a

las tres horas de la ingesta para establecer el basal) y al día 7 (para determinar el porcentaje de los AB radiomarcados retenidos en el intestino y en la vía biliar)¹¹. Como se ha mencionado, esta prueba sirve como medición de la capacidad ileal para reabsorber los AB retenidos en el colon al séptimo día de la ingesta. En caso de que se observe una disminución de la retención de estos AB marcados, se considera que se debe a la pérdida de estos en el colon¹¹. La prueba sirve además para determinar la gravedad de la MAB de acuerdo con los siguientes valores al día 7: severa, < 5% de retención; moderada, < 10%; y leve, < 15%. Su sensibilidad y especificidad estimadas son del 89 y 100%, respectivamente, por lo que es considerada el estándar de oro en el diagnóstico de la MAB¹¹. Utilizando una retención de menos del 10% del marcador a los 7 días, el ⁷⁵SeHCAT muestra rendimiento diagnóstico promedio del 30.8%; el mejor, comparado con el 25.5% de la medición de AB en heces de 48 horas, el 24.8% del FGF19 y el 17.1% de la 7 α C4 sérica¹¹. Los predictores de un ⁷⁵SeHCAT positivo son la hemicolectomía derecha (razón de momios [RM]: 4.88), la colecistectomía (RM: 2.44) y la enfermedad de Crohn (RM: 1.86). Un ⁷⁵SeHCAT positivo predice además una respuesta al tratamiento de la MAB en el 66.7% de los cuadros leves, el 78.6% de los moderados y el 75.9% en los severos⁶⁴. En cuanto a la precisión diagnóstica de la retención de ⁷⁵SeHCAT para predecir la respuesta a la terapia con SAB, una revisión sistemática y análisis de costo-efectividad mostró que, en pacientes con diarrea crónica sin evidencia de patología intestinal y extraintestinal, la sensibilidad y especificidad fue del 85.7 y 100%, respectivamente; mientras que en pacientes con SII-D y pacientes colecistectomizados fue del 95 y 96.2%⁶⁵. El ⁷⁵SeHCAT, además, es una prueba bien tolerada, y no invasiva¹¹.

Las desventajas de la prueba incluyen la necesidad de la administración de un radioisótopo con la consiguiente radiación, cierta infraestructura, necesidad de varias visitas por parte del paciente, alto costo y la falta de disponibilidad en la mayoría de los países del mundo, incluyendo Latinoamérica. De hecho, solo se encuentra en algunos lugares muy especializados de los EE.UU. y Europa. Se considera especialmente útil en el diagnóstico de la MAB tipo 1, ya que evalúa la absorción ileal de AB¹¹.

7 α C4

La medición sérica en ayuno de 7 α C4 en ng/ml por espectrometría líquida es un reflejo de la síntesis hepática de AB⁶⁶. En un reciente estudio en el cual se lo comparó con el ⁷⁵SeHCAT en 26 pacientes con diarrea biliar y 8 pacientes con diarrea de otras causas, el 7 α C4 menor a 15 ng/ml mostró un 85% de valor predictivo negativo (VPN), mientras que el 7 α C4 mayor de 48 ng/ml, un 82% de VPN, considerándolo un estudio útil tanto para el tamizaje como para el diagnóstico de diarrea por AB, incluso en pacientes sin resección intestinal⁶⁷. Comparado con la medición de AB en heces de 48 horas, el valor de corte de 7 α C4 mayor de 52.5 ng/ml mostró una sensibilidad del 29% y especificidad del 83%⁶⁸. Como desventajas, requiere ser tomado en ayuno, muestra una variación diurna, y puede ser afectado por la ingesta de alcohol y la elevación de triglicéridos.

FGF19

El FGF19 sérico, medido en pg/ml, es una proteína que refleja la recaptación de AB por el transportador ileal IBAT, ya que regula la síntesis hepática mediante su efecto inhibitorio.

Esta hormona es liberada por los enterocitos ileales tras la estimulación del receptor nuclear FXR. Su medición evalúa la inhibición por retroalimentación de la síntesis hepática de AB, por lo que su disminución se asocia con el incremento de la síntesis hepática. Se correlaciona de forma inversa con el $7\alpha\text{C4}$ sérico¹¹. La especificidad y sensibilidad de la medición de FGF19 sérico es del 78 y 29% respectivamente, comparados con la medición de AB en heces de 48 horas⁷⁰. Los niveles séricos mayores de 145 pg/ml, correlacionan con la retención del $^{75}\text{SeHCA}$ ⁷⁰. Es una prueba útil para descartar MAB, sin embargo, aún no está recomendada como una prueba de primer orden⁶⁹, y se requieren mayores estudios.

Ácidos biliares en heces de 48 horas

La medición de AB en heces es la evaluación directa del exceso de AB en el colon. Puede cuantificarse cromatográficamente por distintos métodos como espectrometría de gas o líquido, pero son métodos caros y llevan mucho tiempo, ya que requieren de recolección de heces de 48 horas tras la ingesta de una dieta rica en grasas (100 g/día) y no siempre se encuentra disponible²⁷. Por ejemplo, en algunos países de Latinoamérica, como en México, se requiere el envío de las muestras a los EE.UU. para su determinación. A favor de esta prueba se encuentra el hecho de que determina directamente los AB totales e individuales en heces, sin exposición a radiación. Los criterios diagnósticos para MAB son: AB fecales totales mayores de 2,337 $\mu\text{mol}/48$ horas, AB primarios (AC y AQDC) mayores del 10%, o AB fecales totales iguales o mayores de 1,000 $\mu\text{mol}/48$ horas más AB primarios mayores del 4%, comparados con controles

sanos ($< 5\%$)⁷⁰. Debido a la ausencia de disponibilidad de $^{75}\text{SeHCA}$ en la mayoría de los lugares del mundo, los AB fecales totales son la mejor opción para el diagnóstico de MAB, ya que los niveles de AB totales y primarios en heces han demostrado una asociación positiva significativa con el $^{75}\text{SeHCA}$ ⁷⁰. Además, considerando la correlación directa entre la presencia de AB primarios con la frecuencia y consistencia de las heces, en algunos países se utiliza el mayor peso de las heces como marcador de MAB⁷⁰. Un muy reciente estudio comparó la medición de $7\alpha\text{C4}$ sérico combinada con la medición de AB en heces de una sola muestra, comparado con la de AB en heces de 48 horas^{69,70}. Este estudio mostró que la combinación de los resultados de $7\alpha\text{C4}$ mayor de 52.5 ng/ml y AB primarios en heces $> 10\%$ en muestra única fue un predictor significativo de MAB⁷⁰. Faltaría replicar estos resultados en estudios con mayor número de muestras para poder confirmarlo como un método diagnóstico útil en el algoritmo de diarrea crónica o SII-D.

Prueba terapéutica con secuestradores de ácidos biliares

Con relación a la prueba terapéutica con SAB, ha sido recomendada solamente en ausencia de pruebas diagnósticas, ya que esta forma de abordaje no se ha estudiado adecuadamente⁷¹. La realización de una prueba diagnóstica positiva para MAB se asoció con menores gastos en salud en pacientes con diarrea crónica en un centro de referencia del Reino Unido⁷² y en un centro terciario de los EE.UU.⁷³. Las guías de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) sugieren que ante la presencia de diarrea crónica se realicen

TABLA 4. Opciones terapéuticas para la malabsorción de ácidos biliares (MAB)

Tratamiento	Ventajas	Desventajas	Dosis - Horario
Colestiramina	Es el más estudiado y de primera elección en el tratamiento de la MAB Eficaz en un alto porcentaje de pacientes	Efectos secundarios y mala tolerancia Presentación en polvo Puede reducir la biodisponibilidad de otros fármacos y vitaminas liposolubles	2-4 g/día ajustando según respuesta a intervalos semanales, hasta un máximo de 36 g/día
Colestipol	Alternativa en pacientes que no toleran la colestiramina	Falta de estudios a gran escala Gusto desagradable Efectos secundarios similares a los de la colestiramina y disminuye la biodisponibilidad de otros fármacos y vitaminas liposolubles	5 g/día VO, incrementando 5 g cada mes hasta los 30 g/día
Colesevelam	Disponible en tabletas, lo que mejora la tolerancia No afecta a la biodisponibilidad de otros fármacos	Aún no aprobado para el tratamiento No hay estudios a gran escala Tabletas de gran tamaño	3,75 g/día (2 tomas de 1875 mg)
Agonistas del receptor farnesoide X	Ácido obeticólico: mejora la urgencia, dolor abdominal, forma y frecuencia de las heces Tropifexor: retarda el vaciamiento del colon ascendente	No hay estudios a gran escala con ninguno de los agentes	Ácido obeticólico: 25 mg/día Tropifexor: 60 µg/día
Dieta baja en grasas	Mejoría en la consistencia de las heces, urgencia, flatulencia, borborismos y tasa de excreción de AB en heces	No hay estudios a gran escala El grado de adherencia puede ser bajo	Reducción de 1/3 de su ingesta habitual Proporciona un 20% de la energía total de las grasas

AB: ácidos biliares; VO: vía oral.

pruebas para el diagnóstico de diarrea por AB, aunque en caso de no estar disponibles se debe considerar la posibilidad de una prueba terapéutica empírica con SAB. Esta recomendación es condicional y con base en evidencias de baja calidad⁷⁴.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DIARREA CRÓNICA FUNCIONAL Y SII-D POR MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

El tratamiento se basa principalmente en una dieta baja en grasas y en la administración de SAB. Los recientes hallazgos de la importancia del FXR en el metabolismo de los AB ponen cierto entusiasmo en los agonistas de este, así como la modulación de la microbiota

intestinal, otro de los factores involucrados. A continuación, enumeramos las diversas formas de tratamiento para la MAB (Tabla 4):

- Dieta baja en grasas. No son muchos los estudios que en los últimos 10 años han evaluado la utilidad de la dieta baja en grasas en pacientes con MAB. En un estudio en 188 pacientes con diarrea crónica y síntomas compatibles con MAD confirmada por ⁷⁵SeHCAT (35% severa, 18% moderada, 20% leve y 28% en límite), se inició dieta baja en grasas mostrando una significativa reducción en la mayoría de los síntomas asociados a MAB, especialmente dolor abdominal y defecación nocturna, tanto en aquellos pacientes sin o con SAB, pero presentando síntomas residuales⁷⁵. Watson, et al. evaluaron la dieta baja en

grasas (reducción de un tercio de su ingesta habitual, con el objetivo de proporcionar un 20% de la energía total de las grasas) durante 6-8 semanas, en 40 pacientes con síntomas gastrointestinales y retención de $^{75}\text{SeHCAT}$ < 20% (35% severa, 28% limítrofe, 18% moderada y 20% leve) y demostrando una mejoría significativa en urgencia para evacuar, falta de control de deposiciones, flatulencia, borborigmos, dolor abdominal y frecuencia intestinal, independiente de la severidad de la MAB⁷⁶.

– SAB. Los SAB incluyen varios agentes que se describen seguidamente.

- Colestiramina: es el tratamiento de primera línea ante el diagnóstico de MAB. Consiste en resinas poliméricas que se unen a los AB más hidrofóbicos (AQDC y ADC) en el intestino delgado. Se administra por vía oral y su presentación es en forma liofilizada o granulada. Su desventaja es la mala tolerancia, por lo que puede ocasionar náuseas, estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal o distensión, mal sabor, provocando que un 25-30% de pacientes abandone el tratamiento. También puede reducir la disponibilidad de otros fármacos (warfarina, digoxina, betabloqueadores y diuréticos) y de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), y de hecho, se aconseja tomar otros medicamentos, 1 hora antes o 4-6 horas después de la colestiramina. Una revisión sistemática y metaanálisis de ocho estudios que incluyó 361 pacientes con diarrea idiopática y por colecistectomía, mostró un 79% de respuesta en los pacientes en ambos grupos³⁰. Borghede, et al. estudiaron 201 pacientes con MAB, de los cuales 68 eran tipo 2, y de estos, el 75% respondió a la colestiramina⁶⁴. Otro

estudio comparó la eficacia de la colestiramina ($n = 13$) en dosis de 8 g/día comparado con hidroxipropil celulosa ($n = 13$) durante ocho semanas, en pacientes con diarrea acuosa crónica, mostrando una disminución significativa en el número de evacuaciones con colestiramina⁷⁷. Orekoya, et al. revisaron los registros de 264 pacientes con estudios de $^{75}\text{SeHCAT}$, observando que el 53% de los pacientes analizados tenía MAB, siendo el tipo 2 del 45%. El 63% de los pacientes con MAB tuvieron respuesta exitosa a los SAB. La colestiramina resultó la más utilizada, en dosis de 4 a 24 g al día (media de 12 g/día), siendo más efectiva que el colesevelam (56 vs. 40%). Del 44% de pacientes que no mejoraron, casi la mitad fue debido a sus efectos adversos (náuseas, vómitos, flatulencias y dolor abdominal). El 47% de los pacientes que no respondieron a la colestiramina presentaron una respuesta exitosa al colesevelam, sin notificaciones de intolerancia al colesevelam⁷⁸. Un metaanálisis de 23 estudios con colestiramina (801 pacientes) mostró un 70% de pacientes que evidenciaron buena tolerancia y respuesta en el seguimiento, si bien los estudios evaluaron distintos variables de desenlace incluyendo reducción en la frecuencia de las deposiciones solamente (ocho estudios), o combinada con mayor consistencia de las mismas (cinco estudios), mejoría de la calidad de vida (un estudio), síntomas abdominales (un estudio) y mejoría sintomática o cese de la diarrea (ocho estudios). El 30% de los pacientes reportó falla terapéutica y de ellos, el 16% falta de eficacia, el 11% por considerarla intolerable y el resto por falta de

adherencia por otros motivos⁷⁹. De acuerdo con los estudios publicados no habría asociación entre el grado de severidad de la MAB y la respuesta a la colestiramina^{80,81}, aunque una revisión sistemática previa con datos de 15 estudios observó que la colestiramina produjo una respuesta clínica favorable en el 96% de los pacientes con retención de ⁷⁵SeHCAT < 5%, el 80% con retención < 10% y el 70% con < 15%²⁵.

- **Colestipol:** es un quelante de AB más hidrofóbicos y es principalmente utilizado en el tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que secuestra la bilis en el intestino y genera una mayor conversión de colesterol en AB en el hígado. Se administra por vía oral, pero es mal tolerado por sus efectos secundarios gastrointestinales y su presentación en gránulos. Es más efectivo en pacientes que tienen prueba de ⁷⁵SeHCAT con valores < 5%¹⁹. Se vio mejoría en la forma de las heces y en la frecuencia de las evacuaciones¹⁹. Un estudio comparó la respuesta al tratamiento con colestipol en pacientes con SII y MAB, con valores de retención de ⁷⁵SeHCAT < 20% (n = 141) y voluntarios sanos (n = 435) evidenciando mejoría en la gravedad del SII y un alivio sintomático mayor del 50% durante el tratamiento de 6-8 semanas⁴⁵.
- **Colesevelam:** a diferencia de los anteriores tiene preferencia por los AB hidrofílicos, como el AC. Se administra por vía oral en presentación de tabletas, lo que mejora su tolerancia. Tiene una acción más potente, ya que se une a los AB con una afinidad cuatro a seis veces mayor; presenta menos efectos secundarios y aparente ausencia de interacción farmacológica. Un metaanálisis sobre 90 pacientes estudiados en cinco estudios, cuatro de ellos observacionales,

demostró que incrementa moderadamente el tiempo de transporte colónico de 24 horas y mayor consistencia de las heces. Su eficacia como fármaco de primera alternativa fue del 87% y como segunda alternativa ante el fracaso de la colestiramina, del 57%⁸¹. En un estudio de 10 días, no cegado, en el que participaron 12 pacientes con diagnóstico de SII-D con MAB, se utilizó colesevelam en dosis de 1,875 mg dos veces al día (con almuerzo y cena). Se evidenció que el colesevelam aumentó la excreción de AB en materia fecal, generó heces más sólidas y menos evacuaciones por semana, a la par de elevar significativamente el 7αC4 sérico, ya que la mayor pérdida de AB hacia las heces podría estimular la síntesis hepática de AB⁸⁰. En otro estudio realizado en 30 adultos con SII-D con MAB demostrada se administraron 625 mg TID de colesevelam por vía oral en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, durante cuatro semanas, demostrando que el colesevelam mejoró significativamente la excreción total de AB secuestrados y los niveles séricos de 7αC4 y FGF19; también se observó un incremento del ADC en heces. Además, se incrementó la expresión colónica de genes que regulan receptores vinculados con el metabolismo de los AB, como *GPBAR1*, y disminuyeron otros como *NR1H4* y *P2RY4*, aunque no se observaron cambios significativos en la frecuencia o consistencia de las heces, tránsito colónico ni permeabilidad intestinal. Según los autores, esto podría corresponder a la necesidad de ajustar la dosis y, ya desde un punto de vista más farmacológico, a diferencias en las expresiones de genes asociados a los AB, especialmente *FXR* y *GPBAR1*⁸¹. Wong, et al. mostraron que los

efectos del colesevelam sobre el tránsito colónico en pacientes con SII-D está influenciado por variantes genéticas en productos proteicos del FGFR4 y de β -klotho⁸².

Si bien los SAP son el tratamiento de elección en la MAB, una encuesta retrospectiva mostró que el 74% de los pacientes continuaban con diarrea y que el 62% aún debían utilizar algún otro tratamiento antidiarreico, el 64% refirió tener una disminución de la calidad de vida pese a la medicación y el 50% opinó que la diarrea se mantuvo igual o peor desde el diagnóstico⁸³. Un metaanálisis acerca del manejo de la diarrea crónica por AB que incluyó 1,241 pacientes (30 publicaciones) mostró que la colestiramina es el tratamiento más utilizado y con mayor efectividad (70%), seguido del colestipol, también efectivo y mejor tolerado, mientras que el colesevelam fue la tercera alternativa⁸¹. La recientemente publicada Guía de la Sociedad Canadiense de Gastroenterología para el manejo de la diarrea por AB recomienda el uso de colestiramina por sobre el no tratamiento y por sobre otros SAB (ambas con una recomendación condicional basado en un bajo grado de evidencia), recomendando reservar estos últimos para aquellos pacientes que no toleren la colestiramina⁷¹. La misma guía sugiere como conducta de buena práctica que, ante la buena respuesta, se ajuste la dosis de los SAB a la respuesta clínica, así como su uso intermitente, a demanda, con el fin de minimizar efectos adversos⁷¹.

- Agonistas del FXR. Su mecanismo es atenuar la secreción de cloro en el epitelio colónico. El ácido obeticolico es un derivado semisintético del AQDC que se utiliza en dosis de 25 mg vía oral, diariamente. Un estudio comparó la eficacia en 10 pacientes

con diarrea biliar primaria, 10 con diarrea biliar secundaria y 8 con diarrea crónica idiopática (grupo control), logrando una reducción significativa del 7α C4 e incremento del FGF19 séricos en las diarreas biliares primarias, en aquellas secundarias con resecciones ileales cortas, con franca mejoría de la urgencia y el dolor abdominal, frecuencia y forma de las heces e índice de diarrea, tras dos semanas de tratamiento⁸⁴. En otro estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, otro agonista del FXR, el tro-pifexor, a dosis de 60 μ g/día ($n = 10$) fue comparado con placebo ($n = 10$) en pacientes con diarrea primaria por AB, durante 14 días. El agonista FXR incrementó los niveles séricos de FGF19, disminuyó el de 7α -C4, logró una reducción significativa en el pico total de la concentración de AB y un enlentecimiento en el vaciamiento del colon ascendente. A estas dosis no mostró diferencias significativas en las características de las heces ni utilidad de la loperamida⁸⁵.

CONCLUSIONES

El metabolismo de los AB regula la secreción, motilidad, sensibilidad y permeabilidad intestinal. La MAB tipo 2 se asocia con diarrea crónica y SII-D en alrededor de un 30% de los casos, por lo que debe ser considerada en el algoritmo diagnóstico de ambos trastornos, en especial en pacientes sin respuesta a tratamientos convencionales. El diagnóstico de la MAB se basa en la retención de ⁷⁵SeHCAT, considerada la prueba de elección, pero que, sin embargo, no se encuentra disponible universalmente. Otras pruebas incluyen la medición sérica de 7α C4 en ayuno, que se considera una buena prueba de tamizaje, y la

determinación de AB de heces de 48 horas. Ante la falta de estas pruebas diagnósticas, puede utilizarse una prueba diagnóstica con colestiramina. Este SAB es uno de los principales tratamientos en MAB, además de la dieta baja en grasas. En el futuro, la validación más extensa de otras pruebas como el FGF19, la combinación de diversas pruebas diagnósticas y la modulación de la microbiota en el tratamiento deben ser evaluadas.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no contó con ayuda financiera del sector público ni privado.

CONFLICTO DE INTERESES

José Tawil ha sido ponente y consultante para Takeda Argentina, ponente para Craveri, Temis Lostaló, Biocodex y Eczane.

Max Schmulson ha sido ponente para Takeda México, Alfasigma y Ferrer. Ha recibido apoyos para la investigación de Takeda y Alfasigma. Ha colaborado en la elaboración de material educativo para Takeda, Ferrer y Carnot. Además, ha sido consultante para Takeda y Gemelli Biotech.

Florencia Vaca no tiene conflictos de interés que declarar.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personal y animales. El presente artículo es una revisión de la literatura que no incluye experimentos con seres humanos.

Confidencialidad de datos. La presente es una revisión de la literatura y no incluye datos de pacientes ni sujetos de investigación.

Derecho de privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Sheng L, Wan Y-JV. Regulation of bile acid receptor activity. *Liver Res.* 2018;2(4):180-5.
- De Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.* 2013;17:657-69.
- Camilleri M, Vijayvargiya P. The role of bile acids in chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1596-603.
- Pothoff MJ, Kliever SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes.* 2012;26:312-24.
- Bunnett NW. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2014;592:2943-50.
- Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal absorption of bile acids in health and disease. *Compr Physiol.* 2020;10:21-56.
- Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall KB, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013;17:225-35.
- Hegy P, Maléth J, Walters J R, Hofmann AF, Keely SJ. Guts and gall: Bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease. *Physiol Rev.* 2018;98(4):1983-2023.
- Li G, Kong B, Zhu Y, Zhan L, Williams JA, Tawfik O, et al. Small heterodimer partner overexpression partially protects against liver tumor development in farnesoid X receptor knockout mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;272:299-305.
- Su H, Ma C, Liu J, Li N, Gao M, Huang A, et al. Downregulation of nuclear receptor FXR is associated with multiple malignant clinicopathological characteristics in human hepatocellular carcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303:G1245-G1253.
- Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019 20(4):461-72.
- Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(1):9-61.
- Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50.
- Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, Brans B, Roumans KH, Tailleux A, et al. The bile acid chenodeoxycholic increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metabol.* 2015;22:418-26.
- Selwyn FP, Csanaky IL, Zhang Y, Klaassen CD. Importance of large intestine in regulating bile acids and glucagon-like peptide-1 in germ-free mice. *Drug Metab.* 2015;43:1544-56.
- Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: Short and long term effects in the intestine. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:645-64.
- Donato LJ, Lueke A, Kenyon SM, Meeusen JW, Camilleri M. Description of analytical method and clinical utility of measuring serum 7-alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (7aC4) by mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2018;52:106-11.
- Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Carlson P, Busciglio I, Burton B, et al. Analysis of fecal primary bile acids detects increased stool weight and colonic transit in patients with chronic functional diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:922-9.

19. Alemi F, Poole DP, Chiu J, Schoonjans K, Cattaruzza F, Grider JR, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*. 2013;144:145-54.
20. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang D Q-H, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol*. 2017;16(Suppl:s3-105):s4-s14.
21. Christiansen CB, Trammell SAJ, Wewer Albrechtsen NJ, Schoonjans K, Albrechtsen R, Gillum MP, et al. Bile acids drive colonic secretion of glucagon-like-peptide 1 and peptide-YY in rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(5):G574-G584.
22. Mroz MS, Lajczak NK, Goggins BJ, Keely S, Keely SJ. The bile acids, deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, regulate colonic epithelial wound healing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;314(3):G378-G387.
23. Zeng H, Umar S, Rust B, Lazarova D, Bordonaro M. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: A focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1214.
24. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on bile acid malabsorption: Finally ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(3):10.
25. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3:349-57.
26. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Ford AC. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):983-e538.
27. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65:1951-9.
28. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3-11.
29. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Ryks M, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1270-5.
30. 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):513-7.
31. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):707-17.
32. Shiha MG, Ashgar Z, Fraser EM, Kurien M, Aziz I. High prevalence of primary bile acid diarrhoea in patients with functional diarrhoea and irritable bowel syndrome-diarrhoea, based on Rome III and Rome IV criteria. *EclinicalMedicine*. 2020;25:100465.
33. Mottacki N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea - pathogenesis, diagnosis and management. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2016;43(8):884-98.
34. Farahmandfar MR, Chabok M, Alade M, Bouhelal A, Patel B. Post-cholecystectomy diarrhoea: A systematic review. *Surg Sci*. 2012;3:332-338.
35. Yueh TP, Chen FY, Lin TE, Chuang M-T. Diarrhea after laparoscopic cholecystectomy: Associated factors and predictors. *Asian J Surg*. 2014;37:171-7.
36. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, Arau B, Loras C, Esteve M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2019;49(3):242-50.
37. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio E, Bondar O, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1009-15.e3.
38. Bannaga A, Kelman L, O'Connor M, Pitchford C, Walters JRF, Arasaradman RP. How bad is bile acid diarrhoea: An online survey of patient-reported symptoms and outcomes. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000116.
39. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-61.
40. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoyal UC, Imren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders. Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3.
41. Corsetti M, Van Oudenhove L, Tack J. The quest for biomarkers in IBS-where should it lead us? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1669-76.
42. Vijayvargiya P, Camilleri M, Burton D, Busciglio I, Lueke A, Donato LJ. Bile and fat excretion are biomarkers of clinically significant diarrhoea and constipation in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):744-58.
43. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung K-A, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*. 2015;64:84-92.
44. Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Donato L, Zinsmeister AR. Colonic transit and bile acid synthesis or excretion in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea without bile acid malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):720-7.
45. Camilleri M, Busciglio I, Acosta A, Shin A, Carlson P, Burton D, et al. Effect of increased bile acid synthesis or fecal excretion in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1621-30.
46. Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY, Yao SK. Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2020;26(45): 7153-72.
47. Li W-T, Luo Q-Q, Wang B, Chen X, Yan X-J, Qiu H-Y, et al. Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor-nerve growth factor-transient receptor potential vanilloid 1 axis. *The FASEB J*. 2019;33(2):2435-50.
48. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Guicciardi ME, Burton D, McKinzie S, et al. A klotho b variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2011;140:1934-42.
49. Johnston IM, Nolan JD, Pattni SS, Appleby RN, Zhang JH, Kennie SL, et al. Characterizing factors associated with differences in FGF19 blood levels and synthesis in patients with primary bile acid diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:423-32.
50. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, Walters JRF. Fibroblast growth factor 19 and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3(7):e18.
51. Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis and therapy. *Gut Liver*. 2015;9(3):332-9.
52. Camilleri M, Shin A, Busciglio I, Carlson P, Acosta A, Bharucha AE, et al. Genetic variation in GPBAR1 predisposes to quantitative changes in colonic transit and bile acid excretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307:G508-G516.
53. Camilleri M, Klee EW, Shin A, Carlson P, Li Y, Grover M, et al. Irritable bowel syndrome-diarrhea: characterization of genotype by exome sequencing, and phenotypes of bile acid synthesis and colonic transit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306:G13-G26.
54. Sultan M, Rao A, Elpeleg O, Vaz FM, Abu-Libdeh B, Karpen SJ, et al. Organic solute transporter- β (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis. *Hepatology*. 2018;68:590-8.
55. Horikawa T, Oshima T, Li M, Kitayama Y, Eda H, Nakamura K, et al. Chenodeoxycholic acid releases proinflammatory cytokines from small intestinal epithelial cells through the farnesoid X receptor. *Digestion*. 2019;100(4):286-94.
56. Camilleri M, Carlson P, Acosta A, Busciglio I. Colonic mucosal gene expression and genotype in irritable bowel syndrome patients with normal or elevated fecal bile acid excretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(1):G10-G20.
57. 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.

58. Dior M, Delagreviere H, Duboc H, Louet P, Coffin B, Brot L, et al. Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1330-40.
59. 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.
60. Zhao L, Yang W, Chen Y, Huang F, Lu L, Lin C, et al. A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(1):438-50.
61. Walters JR, Marchesi JR. Chronic diarrhea, bile acids and Clostridia. *J Clin Invest.* 2020;130(1):77-9.
62. Menon S, Jones BJM. Postinfective bile acid malabsorption. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(4):308-10.
63. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, Chey WD. AGA technical review on the evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults. *Gastroenterology.* 2019;157(3):859-80.
64. Murray IA, Murray LK, Woolson KL, Sherfi H, Dixon I, Palmer J, et al. Incidence and predictive factors for positive ⁷⁵SeHCAT test: improving the diagnosis of bile acid diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6-7):698-703.
65. Riemsma R, Al M, Corro Ramos I, Deshpande SN, Armstrong N, Lee Y-C, et al. SeHCAT [tauroselcholic (selenium-75) acid] for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013;17(61):1-236.
66. Brydon WG, Culbert P, Kingstone K, Jarvie A, Iacucci M, Tenhage M, et al. An evaluation of the use of serum 7-alpha-hydroxycholestenone as a diagnostic test of bile acid malabsorption causing watery diarrhea. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(6):319-23.
67. Borup C, Wildt S, Rumessen J, Graff J, Bouchelouche PN, Andersen TB, et al. Biochemical diagnosis of bile acid diarrhea: Prospective comparison with the ⁷⁵Seleno-taurohomocholic acid test. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):2086-94.
68. Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P, Lueke A, O'Neill J, Burton D, et al. Performance characteristics of serum C4 and FGF19 measurements to exclude the diagnosis of bile acid diarrhoea in IBS-diarrhoea and functional diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:581-8.
69. Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, Leontiadis GI, Marshall JK, Shaffer EA, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline on the management of bile acid diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:24-41.
70. Vijayvargiya P, Camilleri M, Taylor A, Busciglio I, Loftus Jr. EV, Donato LJ. Combined fasting serum C4 and Primary bile acids from a single stool sample diagnose bile acid diarrhea. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1952-4.e2.
71. Arasradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut.* 2018;67:1380-99.
72. Turner JM, Pattni SS, Appleby RN, Walters JRF. A positive SeHCAT test results in fewer subsequent investigations in patients with chronic diarrhoea. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8:279-83.
73. Vijayvargiya P, Gonzalez Izundegui D, Calderon G, Tawfic S, Batbold S, Camilleri M. Fecal bile acid testing in assessing patients with chronic unexplained diarrhea: Implications for healthcare utilization. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(7):1094-102.
74. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. American Gastroenterological Association Guideline on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157(3):851-4.
75. Jackson A, Lalji A, Kabir M, Muls A, Gee C, Vyoral S, et al. The efficacy of a low-fat diet to manage the symptoms of bile acid malabsorption - outcomes in patients previously treated for cancer. *Clin Med.* 2017;17(5):412-8.
76. Watson L, Lalji A, Bodla S, Muls A, Andreyev HJN, Shaw C. Management of bile acid malabsorption using low-fat dietary interventions: a useful strategy applicable to some patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome? *Clin Med.* 2015;15(6):536-40.
77. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Piqueras M, Ruiz-Cerulla A, Modolell I, Zabana Y, et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1132-40.
78. Orekoya O, McLaughlin J, Leitao E, Johns W, Lal S, Paine P. Quantifying bile acid malabsorption helps predict response and tailor sequestrant therapy. *Clin Med.* 2015;15(3):252-7.
79. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(9):923-39.
80. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR, et al. Effect of colesvelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(5):438-48.
81. Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P, Nair A, Linker Nord S, Ryks M, et al. Effects of colesvelam on bowel symptoms, biomarkers, and colonic mucosal gene expression in patients with bile acid diarrhea in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;8(13):2962-70.e6.
82. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Odunsi-Shiyanbade S, McKinzie S, Busciglio I, et al. Pharmacogenetics of the effects of colesvelam on colonic transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1222-6.
83. Damsgaard B, Dalby HR, Krogh K, Jørgensen SMD, Arveschough AK, Agnholt J, et al. Long-term effect of medical treatment of diarrhoea in 377 patients with SeHCAT scan diagnosed bile acid malabsorption from 2003 to 2016; a retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):951-7.
84. Walters JR, Johnston IM, Nolan JD, Vassie C, Pruzanski ME, Shapiro DA. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:54-64.
85. Camilleri M, Nord SL, Burton D, Oduyebo I, Zhang Y, Chen J, et al. Randomised clinical trial: Significant biochemical and colonic transit effects of the farnesoid X receptor agonist tropifexor in patients with primary bile acid diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):808-20.