

DIARREA POSCOLECISTECTOMÍA, ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

RUBÉN GUILLERMO JARAMILLO S¹, JAMES MILTON YURGAKY S², WILLIAM OTERO REGIN³

¹ Médico Especialista Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Médico Especialista en Medicina Interna, Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Endocrinólogo, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

³ Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Clínica Fundadores. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Rubén Guillermo Jaramillo Salamanca. Carrera 30 No. 45-03. Facultad de Medicina, Edificio 471. Departamento de Medicina Interna, oficina 510. Universidad Nacional Colombia.

Sede Bogotá. Teléfonos: (57) 3168341478; 57 (1) 3165000 extensión 15012/15011: rgjaramillos@unal.edu.co; rujaramillo@hotmail.com

Recibido: 22 Marzo 2017 Aceptado: 15 Junio 2017

RESUMEN

La colelitiasis es una enfermedad muy prevalente en la población general. El tratamiento de la colelitiasis, cuando se torna sintomática, es fundamentalmente quirúrgico. Una de sus complicaciones es la diarrea pos-colecistectomía que se define como la presencia de 3 o más deposiciones diarreicas por día por más de cuatro semanas en pacientes con el antecedente de colecistectomía, en ausencia de otra causa que explique la sintomatología. Debido a la incidencia reportada en la literatura alrededor del 15%, esta revisión presenta la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, clasificación y tratamiento de esta patología. Adicionalmente se plantea una nueva clasificación de la patología que se correlacione con la fisiopatología.

Palabras clave: colelitiasis, colecistitis, colecistectomía laparoscópica, diarrea, mala-absorción ácidos biliares.

POSTCHOLECYSTECTOMY DIARRHEA, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH

ABSTRACT

Cholelithiasis is a highly prevalent disease in general population. Treatment of cholelithiasis when it becomes symptomatic is fundamentally surgical. One of its complications is postcholecystectomy diarrhea that is defined as the presence of 3 or more watery depositions for a period longer than 4 weeks in patients with the surgical background in the absence of another cause that explains symptoms. Due to incidence reported in literature of 15%, this review presents epidemiology, physiopathology, diagnosis, classification and treatment of this disease. Additionally, a new classification of the pathology is proposed that correlates with the physiopathology.

Keywords: gallstones, cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, diarrhea, bile acid malabsorption.

POSTCHOLECYSTECTOMY DIARRHEA, APLICAÇÃO DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

RESUMO

A colelitíase é uma doença altamente prevalente na população em geral. O tratamento da colelitíase quando se torna sintomático é fundamentalmente cirúrgico. Uma das suas complicações é a diarreia pós-colecistectomia que é definida como a presença de 3 ou mais deposições aquosas por um período superior a 4 semanas em pacientes com fundo cirúrgico na ausência de outra causa que explica sintomas. Devido à incidência relatada na literatura de 15%, esta revisão apresenta epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, classificação e tratamento desta doença. Além disso, propõe-se uma nova classificação da patologia que se correlaciona com a fisiopatologia.

Palavras-chave: cálculos biliares, colecistite, colecistectomia laparoscópica, diarreia, malabsorção do ácido biliar.

Introducción

La colelitiasis es una patología muy frecuente, su tratamiento consiste en la resección quirúrgica de la vesícula biliar. En los pacientes en quienes se realiza este procedimiento quirúrgico se ha descrito la aparición de diarrea crónica con una incidencia alrededor del 15%. Esta revisión presenta la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, clasificación y tratamiento de la diarrea pos-colecistectomía junto con la propuesta de una nueva clasificación centrada en la fisiopatología. Para la revisión se utilizó la base de datos Pubmed y se seleccionaron las publicaciones de mayor relevancia en inglés y español relacionadas con el tema. Se utilizaron los siguientes términos MESH (chronic diarrhea, cholecystectomy, bile acids and salts) y operadores booleanos (AND, OR). Búsqueda que arrojó 895 resultados. Adicionalmente se hizo una búsqueda manual de la bibliografía referenciada en los artículos inicialmente elegidos que permitiera ampliar los conceptos.

Epidemiología

La colelitiasis ha acompañado al hombre desde sus orígenes, siendo documentada en biopsias realizadas a momias egipcias de más de 3500 años de antigüedad (1,2) En Estados Unidos (EUA), del 10-15% de la población adulta tiene colelitiasis, constituyéndose así en la enfermedad biliar más frecuente(2). En el 2004, el costo de esta entidad en EUA, fue 6.400 millones de dólares (3). En Suramérica, su prevalencia no se conoce con exactitud. Sin embargo, en Perú y Chile se ha encontrado que del 13.5% y 35.2% de la población respectivamente, la padecen (1,4). En EUA, cada año se realizan 700.000 colecistectomías, siendo la intervención quirúrgica electiva más frecuentemente reali-

zada (2,5). Una de las complicaciones de la colecistectomía, es la diarrea crónica (5) y la descripción de la misma data de más de 50 años (6).

La definición clínica de la diarrea pos-colecistectomía, es la presencia de 3 o más deposiciones diarreas al día durante más de cuatro semanas, en ausencia de otra etiología (7) Su incidencia se estima entre el 12 y 17% (7). En un estudio con 98 pacientes, se describió una mayor asociación en pacientes con edad menor a 50 años, índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m² e intolerancia a los alimentos (7). La concomitancia de género masculino, obesidad y tener menos de 50 años, confiere un riesgo 26,1 veces de padecer la entidad (8).

Fisiopatología

Dentro de las alteraciones encontradas están el aumento del tránsito oro-cecal, secundario a los ácidos biliares y además mala-absorción de las mismas (8-10). Los ácidos biliares (AB) en el colon actúan sobre receptores específicos para ellos, tipo 1, localizados en las células enterocromafines. Al interactuar con esas estructuras, inducen la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT), que al actuar sobre el receptor 4 (5-HT₄), induce la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, aumentando el peristaltismo (9) which regulate motility and secretion. \nMethods \nWe analyzed gastrointestinal and colon transit, as well as defecation frequency and water content, in wild-type, knockout, and transgenic mice (trg5-wt, tgr5-ko, and tgr5-tg, respectively, con disminución del tránsito colónico (7)22 patients 4 years after elective cholecystectomy, 14 patients with post-cholecystectomy diarrhea, 5 patients with acute infectious diarrhea (disease controls. Ver figura 1.

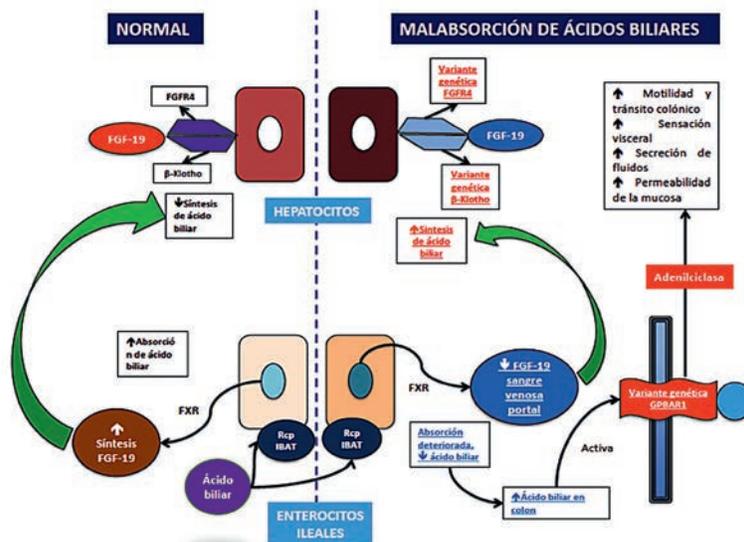


Figura 1. Fisiopatología mala-absorción de ácidos biliares – adaptada de (Camilleri, 2015)

FGF-19 – factor de crecimiento fibroblástico 19; FGFR4 – receptor de membrana del hepatocito FGF tipo 4; FXR – receptor farnesoide X; IBAT – transportador de ácidos biliares ileal; GPBAR1 – receptor 1 de ácidos biliares acoplado a proteína G

Los AB tienen la capacidad de solubilizar los ácidos grasos y monoglicéridos (producto de los triglicéridos) permitiendo su absorción (10). Los AB primarios, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, se conjugan con glicina y taurina que aumentan su hidrosolubilidad y su secreción biliar (11). Los AB secundarios, como el ácido desoxicólico y el ácido litocólico, son generados a partir de los AB primarios por modificaciones realizadas por las bacterias, esto aumenta su absorción pasiva a nivel colon (12–14). La circulación enterohepática de AB fue descrita hace más de 40 años (15,16). El 95% de los AB primarios se reabsorben a nivel del íleon distal por el transportador apical activo dependiente de sodio de AB (ASBT) y regresan al hígado a través de la circulación portal (16,17). El 5% restante se elimina por las heces y se restituye por la síntesis hepática *de novo*, la cual es de aproximadamente 500 mg por día (18). La enzima colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1), integrante del citocromo P450, es la encargada de convertir el colesterol en 7 α -hidroxi-colesterol y es la principal reguladora del primer paso de la síntesis de AB. El receptor del hígado X y el receptor farnesoide X (FXR) están relacionados con la activación e inhibición de la CYP7A1, respectivamente (19). En los enterocitos del íleon, la unión de los AB con el FXR lleva a inducción transcripcional del factor de crecimiento del fibroblasto 19 (FGF19); la unión del FGF19 al receptor de membrana del hepatocito FGF tipo 4 (FGFR4) y su correceptor Klotho β , activa vías intracelulares que disminuyen la expresión de CYP7A1 (11,20), esto es un ejemplo claro de retroalimentación negativa hígado-íleon. Se ha encontrado en distintos estudios, que explican el posible mecanismo de mala-absorción de AB, niveles bajos de FGF19 en pacientes con mala-absorción idiopática de AB e inversión de la relación FGF19 y 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (C4), este último es un indicador de la síntesis de AB (21,22).

Clasificación

La clasificación clásica de la mala-absorción de AB se divide en tipo I (secundaria a disfunción del íleon), tipo II (idiopática o primaria con íleon normal) y tipo III (miscelánea o trastornos no relacionados con el íleon que alteran la absorción o la motilidad intestinal) (11,23,24). En una revisión reciente añaden una posible cuarta cate-

goría en la que describen el aumento de la síntesis de AB causado por la metformina (17) 25% to 50% of patients with functional diarrhea or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). La mala-absorción de AB pos-colecistectomía, se clasifica dentro del tipo 3; que incluye además la pancreatitis crónica, enfermedad celíaca, sobre-crecimiento bacteriano del intestino delgado y enteritis pos-radioterapia (25).

Se plantea en esta revisión una nueva clasificación, centrada en la fisiopatología, cambiando la tipo II por la tipo IV para destacar que su causa es desconocida y dejar en las otras categorías las etiologías conocidas, siendo la metformina la tercera categoría por ser la más recientemente descrita.

Esta clasificación se muestra en la tabla 1 y a continuación se presenta su explicación:

- Tipo I en la que se encuentran alteraciones en los receptores y factores de transcripción de los AB.
- Tipo II compromiso de la mucosa del íleon distal.
- Tipo III aumento de las concentraciones de AB:
 - Tipo IIIa por aumento de su síntesis.
 - Tipo IIIb por aumento de su aporte.
- Tipo IV idiopática, en la que no se encuentra la causa.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la entidad, debe establecerse el antecedente claro de colecistectomía, la duración de la diarrea superior a 4 semanas e interrogar para descartar otras posibles causas de diarrea crónica tales como medicamentos (metformina, etc), diarrea de tipo colítico, la cual se sospecha clínicamente cuando hay diarrea con sangre y moco, así como también otras causas de diarrea crónica, después de un adecuado enfoque clínico y endoscopia digestiva alta (con biopsias del bulbo y segunda porción duodenal) y colonoscopia con biopsias del colon y del íleon, aunque no se encuentren alteraciones macroscópicas (26–29).

La demostración de mala-absorción de AB es difícil y clásicamente se han utilizado dos exámenes: la medición AB en materia fecal de 24 horas y el test respiratorio con glicocolato marcado con ^{14}C . En esta prueba se ingiere el glicocolato marcado con ^{14}C con una co-

Tabla 1. Propuesta nueva clasificación diarrea por mala-absorción de ácidos biliares

Tipos – definición	Ejemplos
Tipo I – primaria	Alteraciones en ABST, >síntesis FGF19, variante FGFR4, correceptor Klotho o GPBAR1
Tipo II – compromiso íleon distal	Enfermedad de Crohn, resección íleon, enteritis inducida por radiación
Tipo III – aumento concentraciones AB	
Tipo IIIa – aumento síntesis	Metformina
Tipo IIIb – aumento aporte	Colecistectomía, enfermedad celíaca, diabetes mellitus, pancreatitis crónica, sobre-crecimiento bacteriano
Tipo IV – idiopática	No se encuentra la causa

AB – ácidos biliares; ASBT – transportador apical activo dependiente de sodio de ácidos biliares; FGF19 – factor de crecimiento del fibroblasto 19; FGFR4 – receptor de membrana del hepatocito FGF tipo 4; GPBAR1 – receptor 1 de ácidos biliares unido a proteína G

mida estándar, las bacterias rompen el enlace entre la glicina y el ácido cólico, se absorbe la glicina ¹⁴C y se metaboliza a nivel hepático con la posterior exhalación de ¹⁴CO₂, en el test de aliento se evalúa cada hora por seis horas (30). La otra prueba es la evaluación del glicocolato marcado con ¹⁴C en la materia fecal de 24 horas, la cual se recolecta y se realiza combustión para crear ¹⁴CO₂ (30). Ambos estudios son dispendiosos y exponen al paciente a radiación (31).

Otra prueba utilizada es la medición del ácido homotaurocólico marcado con selenio 75 (Se75HCAT), un AB sintético que emite radiaciones gamma (9). Este AB se absorbe y recircula por la circulación enterohepática (32). Con la prueba, se compara la emisión de radiaciones gamma inicial y a los siete días, se calcula el porcentaje de retención corporal, que permite graduar la severidad de la mala-absorción de Se75HCAT: 10-<15% leve, 5-<10% moderada y <5% severa (23).

El rendimiento de este método en pacientes con diarrea crónica de cualquier origen es alto; la presencia de colecistectomía previa, resección del íleon o del colon derecho secundario a enfermedad de Crohn, así como el síndrome de intestino irritable incrementan de forma significativa la capacidad de este método diagnóstico para documentar mala-absorción de AB (33–35).

En la literatura se han descrito pruebas para evidenciar la mala-absorción de AB con la medición directa o indirecta de AB (17)25% to 50% of patients with functional diarrhea or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D. Uno de los métodos directos, es la medición de C4 en sangre que tiene una sensibilidad del 90%, especificidad del 79%, valor predictivo positivo 74% y valor predictivo negativo del 98% al compararlo con la prueba de Se75HCAT, recalando la importancia de la utilidad como una prueba de tamización para mala-absorción de AB por su alto valor predictivo negativo (36). Aunque se debe estandarizar el momento de la toma de la prueba ya que presenta variabilidad diurna (37).

El FGF19 es un indicador indirecto de mala-absorción de AB, adicionalmente la relación inversa con los niveles de C4 ha sido descrita (21) y validada al compararla con la prueba de Se75HCAT (38) y los niveles de C4, todavía requiere estudios adicionales para su validación. Sin embargo, en la actualidad estas pruebas no están disponibles en la práctica clínica diaria, por lo cual, se considera que una excelente estrategia es hacer una prueba terapéutica, administrando medicamentos secuestradores de AB en pacientes con el antecedente de colecistectomía y el contexto clínico apropiado dada la imposibilidad de objetivar la mala-absorción de AB (30).

Tratamiento

Dieta

El aumento del consumo de grasa en pacientes con enfermedad de Crohn aumentó la excreción fecal de AB (39). Una dieta baja en grasas con el aporte de triglicéridos de cadenas medianas puede ser apropiada para pacientes con síntomas severos por mala-absorción de AB que se presenten con diarrea y esteatorrea (40).

Secuestradores de AB

Los secuestradores de AB se unen a los AB cargados negativamente en el intestino delgado (18), previene su recirculación entero-hepática y aumenta su eliminación fecal hasta 3 veces el valor normal (41) possibly through signaling pathways involving farnesoid X receptor (FXR). La dosis de los secuestradores de AB que se presentan para el colestipol y colesevelam son las indicadas para el tratamiento de hiperlipidemia ya que no hay dosis descrita para mala-absorción de ácidos biliares. Ver tabla 2 para posología de secuestradores de AB.

Tabla 2. Posología secuestradores ácidos biliares (11).

Medicamento	Posología
Colestiramina	Inicial 4 g día – titular según respuesta hasta 4 g 6 veces al día
Colestipol*	2-16 g día – dosis única o dividida
Colesevelam*	6 tabletas de 625 mg día (3 tabletas dos veces al día) 1 paquete 3,75 g día (1 paquete 1,875 g dos veces al día)

* No hay dosis descrita para mala-absorción de ácidos biliares – dosis indicada para el tratamiento de hiperlipidemia

- Colestiramina

Este medicamento, reduce predominantemente los AB secundarios y altera la relación glicina-aurina de los AB conjugados con predominio de la forma conjugada con glicina, esta forma permite una mayor absorción pasiva (42). Es un medicamento que es seguro pero con regular adherencia debido a su poca palatabilidad (43) y las molestias gastrointestinales frecuentes son el estreñimiento, dolor abdominal y náuseas (18). Además puede alterar la absorción de grasas, vitaminas liposolubles y minerales que aunque no está recomendado el suplemento de vitaminas liposolubles, es prudente la vigilancia del tiempo de protrombina, niveles de vitamina A y E con cierta frecuencia en pacientes con esta terapia de forma prolongada (44). En la serie con mayor cantidad de pacientes se observó mejoría en la frecuencia y consistencia de las deposiciones en el 71% de los pacientes independiente del tipo de mala-absorción de AB o su severidad (23).

Todos los secuestradores de AB tienen la posibilidad de unirse a otros medicamentos, se describe la unión con levotiroxina, warfarina, penicilina G, fenobarbital, ciclosporina y los anticonceptivos orales (11). Por lo tanto, la recomendación es administrar los secuestradores de AB una hora antes o 4-6 horas después de haber

administrado alguno de los medicamentos mencionados previamente (45). La colestiramina puede elevar los niveles de triglicéridos por lo que se debe tener precaución en los pacientes con hipertrigliceridemia (46).

La colestiramina es la opción terapéutica con mayor evidencia, demostrando mejoría de la sintomatología en la mayoría de los pacientes con mala-absorción de AB y comparado con el resto de las opciones presentadas es más barata (47).

- Colestipol

Tiene el mismo mecanismo de acción que la colestiramina y es una alternativa para aquellos pacientes que no toleren dicha medicación, no es absorbido en la circulación sistémica por lo tanto no requiere ajuste en falla renal o enfermedad hepática crónica; en pacientes con síndrome de intestino irritable y mala-absorción de AB se ha demostrado una mejoría sintomática global superior al 50% evaluada entre la semana 5 y 8 de terapia (48,49) No se han realizados estudios del uso del colestipol como única terapia (47).

- Colesevelam

Al igual que el colestipol son la opción a la colestiramina en caso de intolerancia. A pesar de que ambos tienen su efecto y mecanismo de acción en la luz intes-

tinal, no han sido asociados con lesiones significativas de la mucosa intestinal; hasta la fecha se puede afirmar que se trata de medicamentos seguros y efectivos para el tratamiento de diarrea crónica en pacientes con mala-absorción de AB con mejor palatabilidad, en especial el colesevelam (50). En un estudio con 15 pacientes como primera línea, el colesevelam logró una mejoría de los síntomas en un 87% (51). Como segunda línea posterior a la administración de colestiramina la mejoría fue del 57% (47). No hay ensayos clínicos controlados grandes del uso del colesevelam y además su costo es más elevado, condiciones que limitan su uso (47,52).

Agonistas de FXR

Estos medicamentos se están investigando en la actualidad. En fase experimental se están desarrollando agonistas de FXR que han mostrado cierta respuesta clínica (53,54). El ácido obeticolico ha sido evaluado en pequeños grupos de pacientes; después de 2 semanas de tratamiento en pacientes con diarrea crónica secundaria a mala-absorción de AB, se redujo la frecuencia de las deposiciones y el índice de diarrea en un 14% y 34%, respectivamente; el tratamiento con ácido obeticolico también documentó reducción de los valores séricos de colesterol y triglicéridos en pacientes tratados con secuestradores de AB (55).

Conclusiones

La diarrea pos-colecistectomía es una enfermedad con una incidencia en aumento debido a la gran prevalencia de la colelitiasis además de la gran difusión del manejo quirúrgico con la colecistectomía laparoscópica. Se ha encontrado evidencia dentro de la fisiopatología de esta enfermedad la gran importancia de la mala-absorción de ácidos biliares, por lo que el enfoque diagnóstico y terapéutico se debe centrar en la confirmación y posible manejo con secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina. Se propone una nueva clasificación de la diarrea por mala-absorción de ácidos biliares centrada en la fisiopatología y basada en la evidencia actual.

Financiación

Los costos de la revisión fueron asumidos en su totalidad por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno

Referencias

1. Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):981-96.
2. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. mayo de 2005;7(2):132-40.
3. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part I: Overall and Upper Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology*. febrero de 2009;136(2):376-86.
4. León-Barúa R. Diarrea crónica postcolecistectomía. *Rev Gastroenterol Perú*. enero de 2013;33(1):82-4.
5. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of Gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. junio de 2010;39(2):157-69.
6. Sherlock S. *Diseases of the liver and biliary system*. 4.ª ed. Oxford: Blackwell Science; 1968.
7. Fort JM, Azpiroz F, Casellas F, Andreu J, Malagelada JR. Bowel habit after cholecystectomy: physiological changes and clinical implications. *Gastroenterology*. septiembre de 1996;111(3):617-22.
8. Fisher M, Spilias DC, Tong LK. Diarrhoea After Laparoscopic Cholecystectomy: Incidence and Main Determinants. *ANZ J Surg*. 1 de junio de 2008;78(6):482-6.
9. 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*. Enero de 2013;144(1):145-54.
10. Hofmann AF, Small DM. Detergent properties of bile salts: correlation with physiological function. *Annu Rev Med*. 1967;18:333-76.
11. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. noviembre de 2013;27(11):653-9.
12. Ridlon JM, Kang D-J, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. 1 de febrero de 2006;47(2):241-59.
13. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jännti S, Marschall H-U, 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*. 5 de febrero de 2013;17(2):225-35.
14. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. octubre de 2013;11(10):1270-1275.e1.
15. Small DM, Dowling RH, Redinger RN. The enterohepatic circulation of bile salts. *Arch Intern Med*. octubre de 1972;130(4):552-73.
16. Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleraic enteropathy. *Gastroenterology*. abril de 1967;52(4):752-7.
17. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis,

- and therapy. *Gut Liver*. 23 de mayo de 2015;9(3):332-9.
18. Out C, Groen AK, Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol*. febrero de 2012;23(1):43-55.
 19. Lu TT, Makishima M, Repa JJ, Schoonjans K, Kerr TA, Auwerx J, et al. Molecular Basis for Feedback Regulation of Bile Acid Synthesis by Nuclear Receptors. *Mol Cell*. septiembre de 2000;6(3):507-15.
 20. Zweers SJLB, Booij KAC, Komuta M, Roskams T, Gouma DJ, Jansen PLM, et al. The human gallbladder secretes fibroblast growth factor 19 into bile: Towards defining the role of fibroblast growth factor 19 in the enterobiliary tract. *Hepatology*. 1 de febrero de 2012;55(2):575-83.
 21. Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A New Mechanism for Bile Acid Diarrhea: Defective Feedback Inhibition of Bile Acid Biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2009;7(11):1189-94.
 22. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio I, Bondar O, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. septiembre de 2012;10(9):1009-1015.e3.
 23. Borghede MK, Schlütter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine ((75) SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med*. diciembre de 2011;22(6):e137-140.
 24. McJunkin B, Fromm H, Sarva RP, Amin P. Factors in the mechanism of diarrhea in bile acid malabsorption: Fecal pH—A key determinant. *Gastroenterology*. 1 de junio de 1981;80(6):1454-64.
 25. Walters JRF, Appleby RN. Editorial: colesvelam effects on faecal bile acids in IBS with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. Abril de 2015;41(7):696-7.
 26. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2014;29(1):6-25.
 27. Corazzari ES. Pathophysiological approach to chronic diarrhoea. *Intern Emerg Med*. octubre de 2012;7 Suppl 3:S251-254.
 28. Schiller LR. Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. octubre de 2012;26(5):551-62.
 29. Steffer KJ, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. septiembre de 2012;41(3):539-60.
 30. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, Saenger A. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. octubre de 2013;11(10):1232-9.
 31. Fromm H, Hofmann AF. Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet Lond Engl*. 18 de septiembre de 1971;2(7725):621-5.
 32. Merrick MV, Eastwood MA, Anderson JR, Ross HM. Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT). *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. febrero de 1982;23(2):126-30.
 33. 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 Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. noviembre de 2012;24(11):983-e538.
 34. Shivaji UN, Chowdhury FU, Ford AC. Letter: bile acid diarrhoea is not a rare cause of diarrhoea in secondary care. *Aliment Pharmacol Ther*. julio de 2014;40(2):216.
 35. 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 Winch Engl*. diciembre de 2013;17(61):1-236.
 36. Sauter GH, Münzing W, von Ritter C, Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in serum. *Dig Dis Sci*. enero de 1999;44(1):14-9.
 37. Gälman C, Arvidsson I, Angelin B, Rudling M. Monitoring hepatic cholesterol 7alpha-hydroxylase activity by assay of the stable bile acid intermediate 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in peripheral blood. *J Lipid Res*. abril de 2003;44(4):859-66.
 38. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, Johnston IM, Nolan JD, Srinivas M, et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. *Aliment Pharmacol Ther*. octubre de 2013;38(8):967-76.
 39. Koga T, Nishida T, Miwa H, Yamamoto M, Kaku K, Yao T, et al. Effects of dietary butter fat on fecal bile acid excretion in patients with Crohn's disease on elemental diet. *Dig Dis Sci*. noviembre de 1984;29(11):994-9.
 40. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol*. febrero de 2007;10(1):28-33.
 41. Herrema H, Meissner M, van Dijk TH, Brufau G, Boverhof R, Oosterveer MH, et al. Bile salt sequestration induces hepatic de novo lipogenesis through farnesoid X receptor and liver X receptor alpha-controlled metabolic pathways in mice. *Hepatology Baltim Md*. marzo de 2010;51(3):806-16.
 42. Garbutt JT, Kenney TJ. Effect of cholestyramine on bile acid metabolism in normal man. *J Clin Invest*. 1 de noviembre de 1972;51(11):2781-9.
 43. Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol*. enero de 2013;58(1):155-68.
 44. West RJ, Lloyd JK. The effect of cholestyramine on intestinal absorption. *Gut*. febrero de 1975;16(2):93-8.
 45. Walters JRF, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Ther Adv Gastroenterol*. noviembre de 2010;3(6):349-57.
 46. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J*. marzo de 2006;99(3):257-73.

47. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* mayo de 2014;39(9):923-39.
48. Stotzer P-O, Abrahamsson H, Bajor A, Sadik R. Effect of Cholestyramine on Gastrointestinal Transit in Patients with Idiopathic Bile Acid Diarrhea: A Prospective, Open-Label Study. *Neuroenterology.* 2013;2:1-5.
49. 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.* enero de 2015;64(1):84-92.
50. Arnold MA, Swanson BJ, Crowder CD, Frankel WL, Lam-Himlin D, Singhi AD, et al. Colesevelam and colestipol: novel medication resins in the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol.* noviembre de 2014;38(11):1530-7.
51. Wedlake L, Thomas K, Lalji A, Anagnostopoulos C, Andreyev HJN. Effectiveness and tolerability of colesevelam hydrochloride for bile-acid malabsorption in patients with cancer: a retrospective chart review and patient questionnaire. *Clin Ther.* noviembre de 2009;31(11):2549-58.
52. Smith MJ, Cherian P, Raju GS, Dawson BF, Mahon S, Bardhan KD. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond.* octubre de 2000;34(5):448-51.
53. Zhang JH, Nolan JD, Kennie SL, Johnston IM, Dew T, Dixon PH, et al. Potent stimulation of fibroblast growth factor 19 expression in the human ileum by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 15 de mayo de 2013;304(10):G940-948.
54. Mroz MS, Keating N, Ward JB, Sarker R, Amu S, Aviello G, et al. Farnesoid X receptor agonists attenuate colonic epithelial secretory function and prevent experimental diarrhoea in vivo. *Gut.* mayo de 2014;63(5):808-17.
55. Walters JRF, 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.* enero de 2015;41(1):54-64.