

## Malabsorción idiopática de ácidos biliares como causa de diarrea crónica en el adulto

Ana Bertha Irineo Cabrales,<sup>1,2</sup> Carlos Alfredo Zambada Sentíes,<sup>2</sup> Jaime Alberto Sánchez Cuén,<sup>1,2</sup> Gregorio Bernal Magaña<sup>1</sup>

### RESUMEN

Los síntomas intestinales, como la diarrea, pueden producirse cuando hay exceso de ácidos biliares en el colon. A esta afección se le conoce como malabsorción de ácidos biliares y se ha estudiado con el mejor método de diagnóstico, el SeHCAT (*selenium homocholic acid taurine*), que no está disponible en muchos países como en Estados Unidos y México. Una serie de estudios muestran pruebas anormales de SeHCAT hasta en 30% de los pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea o diarrea funcional, con una prevalencia estimada en la población de alrededor de 1%. Actualmente se sugiere que la malabsorción de ácidos biliares aumenta su producción debido a un trastorno en la retroalimentación negativa por la hormona ileal factor de crecimiento fibroblástico (FGF19). La teoría establece que la absorción de los ácidos biliares en los enterocitos del íleon no genera concentraciones apropiadas de FGF19. El tratamiento actual se basa en crear uniones superiores de ácidos biliares para reducir sus acciones secretoras usando colestiramina y, recientemente, colesevelam. Éste tiene ventajas potenciales que merecen una investigación más a fondo en los ensayos dirigidos a pacientes con diarrea por malabsorción de ácidos biliares. En este artículo se revisa la fisiopatología de la diarrea crónica por malabsorción de ácidos biliares, su diagnóstico y las alternativas terapéuticas.

**Palabras claves:** ácidos biliares, colestiramina, colesevelam, factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF19), diarrea crónica, síndrome de intestino irritable, SeHCAT.

<sup>1</sup> Servicio de medicina interna, Hospital Regional del ISSSTE, Culiacán, Sinaloa, México

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Departamento de posgrado, Universidad Autónoma de Sinaloa, México.

Correspondencia: Dra. Ana Bertha Irineo Cabrales. Boulevard Leyva Solano 531 Oriente, colonia Centro, CP 80000, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: febrero, 2013.

Aceptado: abril, 2013.

Este artículo debe citarse como: Irineo-Cabrales AB, Zambada-Sentíes CA, Sánchez-Cuén JA, Bernal-Magaña G. Malabsorción idiopática de ácidos biliares como causa de diarrea crónica en el adulto. Rev Esp Méd Quir 2013;18:158-162.

### ABSTRACT

The intestinal symptoms, such as diarrhea, can occur when excess bile acids are present in the colon. This condition is known as bile acid malabsorption and has been studied with the best method of diagnosis, SeHCAT (Selenium Acid Homocholic Taurine), which is not available in many countries, such as USA and Mexico. A number of studies show abnormal tests SeHCAT up to 30% of patients diagnosed as irritable bowel syndrome or diarrhea-predominant functional diarrhea, with an estimated prevalence in the population of about 1%. Currently, it is suggested that bile acid malabsorption results in an increased production due to a disorder in the negative feedback ileal hormone fibroblast growth factor (FGF19). The theory states that the absorption of bile acids in the ileum enterocytes fail to generate appropriate levels of FGF19. Current treatment is based on creating superior bile acid unions to reduce their secretory actions, using colestyramine, more recently, colesevelam. The colesevelam has potential advantages that merit further investigation in trials to patients with diarrhea bile acid malabsorption. This article reviews the pathophysiology chronic diarrhea bile acid malabsorption, diagnosis and therapeutic alternatives.

**Key words:** bile acids, colestyramine, colesevelam, fibroblast growth factor 19 (FGF19), chronic diarrhea, irritable bowel syndrome, SeHCAT.

Los ácidos (sales) biliares son producidos exclusivamente por el hígado. La acetilCoA por acción de la enzima hidroximetil glutamil CoA reductasa (HMG CoA reductasa) se convierte en colesterol; éste es hidrolizado por acción de otra enzima, la hidroxilasa 7 alfa, transformándolo en ácidos biliares primarios, en ácido quénico (o quenodesoxicólico) y en ácido cólico. Estos ácidos biliares primarios se conjugan con las proteínas glicina y taurina y son excretados por la bilis. En el intestino delgado los ácidos biliares primarios son desconjugados y deshidroxilados por acción bacteriana, y convertidos en ácidos biliares secundarios: el ácido quénico a litocólico y el ácido

cólico a desoxicólico. De éstos, una pequeña cantidad se elimina con las heces y la mayor parte se reabsorbe en el íleon terminal llegando nuevamente al hepatocito de donde partieron; aquí de nuevo se conjugan y excretan por la bilis para reiniciar el ciclo enterohepático de los ácidos biliares, un ciclo herméticamente cerrado y en concentraciones constantes, puesto que una pequeña cantidad perdida por la heces es sintetizada nuevamente por el hepatocito.

De este modo, la concentración de ácidos biliares en la circulación enterohepática es la que regula la síntesis por retroalimentación. Así, cuando la concentración de ácidos biliares se reduce, aumenta su síntesis y cuando aumenta la concentración, se reduce.

La principal función de los ácidos biliares es promover la absorción de los lípidos en el intestino delgado. Después de la formación de micelas, primer paso en la absorción de los lípidos, los ácidos biliares se reabsorben casi en su totalidad (95%) en el íleon terminal y el resto (5%) se elimina por las heces. Las membranas celulares intestinales son impermeables a los ácidos biliares conjugados primarios (quénico y cólico) y éstos son muy grandes para pasar las uniones estrechas (*tight junction*) del aparato intestinal. La alta eficacia en la conservación de los ácidos biliares, que es responsable de su acumulación y reciclaje, depende de una absorción activa mediada principalmente por transportadores apicales localizados en los enterocitos del íleon terminal y por absorción pasiva. Ésta no sería posible sin la desconjugación de los ácidos biliares primarios efectuada por las bacterias del intestino delgado distal y del colon. La absorción activa y pasiva de los ácidos biliares en el íleon permite una absorción de 95% de éstos.

En el colon, los ácidos biliares secundarios, principalmente el ácido desoxicólico, estimulan la secreción de agua y de electrolitos, inhiben la reabsorción de sodio, aumentan la motilidad intestinal y acortan el tiempo de tránsito colónico y, por tanto, se produce diarrea, además de otros síntomas gastrointestinales, como distensión abdominal, urgencia e incontinencia fecal.

A este cuadro clínico, que se distingue principalmente por diarrea crónica, se le denominaba *diarrea colegénica* o *enteropatía colerética*, y en 1967 Alan Hofmann la describió por primera vez.<sup>1</sup>

Actualmente se le conoce como malabsorción de ácidos biliares debido a falla en el transporte activo de los ácidos biliares en el último metro del íleon. Se han descrito tres tipos de malabsorción de ácidos biliares.<sup>2</sup>

*Tipo 1:* seguida de resección ileal, enfermedad o derivación del íleon terminal.

*Tipo 2:* malabsorción idiopática primaria.

*Tipo 3:* asociada con colecistectomía, cirugía por úlcera péptica, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca y diabetes mellitus.

También se ha asociado con ileitis por radiación pélvica en tumores, principalmente, ginecológicos y urológicos.<sup>3</sup> El síntoma principal es la diarrea crónica intermitente.

Para Fraccia y colaboradores,<sup>4</sup> la diarrea crónica intermitente dura más de seis meses y la definen como el aumento anormal en las defecaciones, de más de 20 por semana y con peso húmedo de más de 600 g/72 horas.

Chan y colaboradores<sup>5</sup> definen a la diarrea crónica con uno o más de los siguientes síntomas durante más de 25% del tiempo en los últimos tres meses.

1. Tres o más evacuaciones al día.
2. Heces aguadas o líquidas.
3. Incontinencia fecal (urgencia para defecar).

Además, ausencia de los siguientes criterios de Roma III para el síndrome de intestino irritable:<sup>6</sup>

1. Dolor abdominal frecuente asociado con dos o más de las siguientes características: *a)* alivio del dolor con las evacuaciones; *b)* aumento o disminución del número de las evacuaciones al iniciar el dolor; *c)* ablandamiento o endurecimiento de las heces al iniciar el dolor.

## MECANISMOS DE LA DIARREA POR MALABSORCIÓN IDIOPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Obviamente no existen cambios histológicos en el íleon. En algunos pacientes inicia con una infección gastrointestinal,<sup>7</sup> pero no hay asociación clara con agentes infecciosos o cambios en las células inflamatorias.

Diversas fuentes apoyan el hecho de que no hay un defecto genético en el transportador biliar apical dependiente de sodio.<sup>8</sup>

Un aumento en la frecuencia del número de ciclos de cuatro a seis en 24 h resulta en mayor pérdida de ácidos

biliares por las heces. También se ha observado que la malabsorción de ácidos biliares puede resultar de un tránsito intestinal acelerado, quizá debido al aumento en la secreción ileal.<sup>8,9</sup>

Walters y colaboradores<sup>10</sup> encontraron que la malabsorción provoca la producción excesiva de ácidos biliares debido a un trastorno en la retroalimentación negativa por la hormona ileal factor de crecimiento fibroblástico (FGF19). La teoría establece que la absorción de los ácidos biliares en los enterocitos del íleon no genera las concentraciones apropiadas de FGF19.

El descubrimiento de la participación del FGF19, primero en la circulación enterohepática de los ácidos biliares y después en su participación en la aparición de la diarrea idiopática por ácidos biliares, parece uno de los mayores avances en este terreno.<sup>11</sup> Recientemente se demostró que el FGF19 en los humanos, y su equivalente FGF15 en los ratones, es un regulador de la síntesis de ácidos biliares en el hígado.<sup>12</sup>

El FGF19 humano varía durante el día con las comidas, acorde con su papel en la retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares.<sup>13</sup> Sin embargo, los pacientes con diarrea por malabsorción de ácidos biliares y con concentraciones bajas de FGF19 en ayuno no responden con el incremento de las concentraciones de FGF19 después de las comidas.

### Diagnóstico

El escenario clínico es un paciente masculino de 57 años de edad sin antecedentes de importancia, alcoholismo negativo, con diarrea crónica-intermitente, distensión abdominal, retortijones y urgencia-incontinencia fecal de aproximadamente dos años de evolución, de origen inexplicable, ya que no se había sometido a ningún tipo de radioterapia abdominal ni resección intestinal de cualquier tipo; el coprocultivo, los anticuerpos anti-endomesio, PANCA, ASCA, la prueba de hidrógeno en el aliento, los estudios de absorción de vitamina B<sub>12</sub>, el ultrasonido abdominal e intestinal, el estudio del colon por enema baritado, tránsito intestinal, la colonoscopia con múltiples biopsias y biopsia retrógrada del íleon terminal y la esofagogastroduodenoscopia con biopsia duodenal y yeyunal fueron completamente normales.

Ante tal escenario clínico, se descartó malabsorción idiopática de ácidos biliares. El aumento de los ácidos

biliares en las heces demuestra que son los responsables de la diarrea crónica, pero no se acostumbra hacerlo porque el procedimiento es desagradable.

Afortunadamente, existe la prueba SeHCAT (*selenium homocholic acid taurine*), que fue descrita por primera vez por Boyd y colaboradores, en 1981.<sup>14</sup> Según su autor, puede realizarse en cualquier departamento de medicina nuclear que posea una gamma-cámara.

El SeHCAT experimenta los mismos pasos de la circulación enterohepática de los ácidos biliares naturales y, por tanto, puede seguirse su rastro, su retención y pérdida. La medida habitual es la fracción retenida a los siete días; la manera más simple es calcular los valores obtenidos inmediatamente después de ingerir la cápsula de SeHCAT y repetir el scan después de una semana. El valor normal a los siete días para la retención del SeHCAT es por arriba de 15% (el equivalente a 95% de absorción normal de ácidos biliares), los pacientes que tienen una retención por debajo de 10% tienen alta probabilidad de éxito del tratamiento.

A pesar de la alta eficacia (en pacientes con resección ileal como patrón de referencia, la sensibilidad es de 79% y la especificidad de 90%) y seguridad del SeHCAT, muchos gastroenterólogos no la solicitan;<sup>15</sup> aunado al hecho de que en muchos países no se ha autorizado, como en Estados Unidos, lo que ha dificultado el reconocimiento de que la malabsorción de ácidos biliares es causa frecuente de diarrea crónica en el adulto.

Ante estas dificultades, autores de gran prestigio en el área, como Alan Hofmann,<sup>11</sup> consideran que un simple ensayo terapéutico con colestiramina o colesevelam debe ser suficiente para establecer el diagnóstico, si el paciente responde satisfactoriamente.

### PREVALENCIA

El uso de SeHCAT permite estimar la prevalencia de la diarrea crónica por malabsorción de ácidos biliares. En 304 pacientes del grupo de Rothertham se reportó menos de 10% de retención del SeHCAT en 36 (97%) de 37 pacientes con enfermedad de Crohn sin resección ileal; 15 (54%) de 26 pacientes con cirugía gástrica o colecistectomía; y en 65 (33%) de 197 pacientes en quienes no había podido establecerse el origen de la diarrea crónica

y que se habían clasificado como síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea<sup>16</sup> resultó que la causa fue la malabsorción idiopática de ácidos biliares.

Recientemente, Wedlake y colaboradores<sup>17</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de estudios que habían estimado la prevalencia de malabsorción idiopática de ácidos biliares usando SeHCAT en pacientes con diarrea crónica diagnosticados como síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. En 18 estudios (15 prolectivos) efectuados con 1,223 pacientes, se reportaron valores de retención de SeHCAT de menos de 15% en 163 (26%) de 618 pacientes; de menos de 10% en 339 (32%) de 1,073 pacientes y de menos de 5% en 43 (10%) de 429 pacientes.

Con estos datos puede estimarse la prevalencia poblacional de diarrea por ácidos biliares. De los 60 millones de habitantes en el Reino Unido (en 2007), aproximadamente 10% (6 millones) estaba en tratamiento por síndrome de intestino irritable. Un tercio de éstos tenía síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (2 millones) y en un tercio de éstos se debía a malabsorción idiopática de ácidos biliares, esto es 666,666 de 60,000,000 que era la población del Reino Unido; aproximadamente, 1% de prevalencia de diarrea crónica por malabsorción de ácidos biliares. Esto significa que en el Reino Unido la prevalencia de diarrea crónica por malabsorción de ácidos biliares es mayor que la prevalencia de enfermedad de Crohn, que es de 0.2%, y de colitis ulcerativa (0.3%) y aproximadamente la misma prevalencia de la enfermedad celiaca. Por tanto, es un mito pensar que es una causa rara de síndrome de intestino irritable.<sup>18</sup>

## TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento de la diarrea crónica por ácidos biliares ha sido la resina de intercambio iónico (colestiramina) que se une a los ácidos biliares con gran afinidad. La colestiramina se ha administrado durante muchos años como tratamiento contra la diarrea debida a resección ileal.<sup>19</sup>

Hasta antes de las estatinas, la colestiramina se utilizó para tratar la hipercolesterolemia porque actúa como un secuestrador de la bilis en el intestino, lo que aumenta la conversión del colesterol en ácidos biliares en el hí-

gado. Su administración a paciente con diarrea crónica consiste en prevenir que los ácidos biliares estimulen la secreción en el colon. Los pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea que tienen entre 10 y 15% de retención de SeHCAT tienen 70% de éxito cuando se les trata con colestiramina; los pacientes que tienen entre 5 y 10% tienen 80% de éxito; y los que tienen menos de 5% de retención tienen 96% de éxito.

Las tasas tan altas de respuesta a la colestiramina han propiciado su administración a pacientes con sospecha de diarrea por ácidos biliares.<sup>20</sup> Aunque ésta es una conducta totalmente pragmática, en países como Estados Unidos y México, en los que la prueba de SeHCAT no está disponible, puede conducir a que los pacientes no acaten el tratamiento por no haberse establecido un diagnóstico certero, aunado al hecho de que la colestiramina, que sólo existe en forma de polvo, es prácticamente “intomable” por más líquido que se use en su dilución.<sup>21</sup> Más de la mitad de los pacientes que tomaron colestiramina para el tratamiento de hiperlipidemias suspendieron el tratamiento en el primer año<sup>22</sup> y hallazgos similares se han descrito en el seguimiento de pacientes tratados por malabsorción idiopática de ácidos biliares.<sup>23</sup> La diarrea desaparece, las heces se vuelven más sólidas, menos frecuentes y desaparece la incontinencia y urgencia fecal, pero puede aparecer estreñimiento, distensión abdominal, retortijones o náuseas, lo que obliga a ajustar la dosis hasta encontrar la mejor tolerada. Se recomienda iniciar con 2 g (cada sobre contiene 4 g) dos veces al día y aumentar gradualmente, sin pasar de 24 g diarios; generalmente es suficiente un sobre (4 g) con cada comida, diluido con cualquier tipo de líquido no gaseoso. A pesar de haberse usado por más de 40 años, aún no se sabe cuál es la dosis más eficaz y cuándo es más efectiva, en ayuno, con las comidas o al acostarse.

Una manera de administrarse es en tabletas con capa entérica diseñadas para desintegrarse en el colon; esta forma farmacéutica ha demostrado muy buena tolerancia, pero no está comercializada.<sup>24</sup> Una posible solución es rellenar cápsulas con el polvo de colestiramina, el inconveniente es que el paciente debe tomarse aproximadamente 18 cápsulas, que son el equivalente a un sobre, dos o tres veces al día o más. Afortunadamente existe otro secuestrador de ácidos biliares, el colesevelam en

tabletas, prescrito en un principio para el tratamiento de las hiperlipidemias; tiene gran afinidad para unirse con los ácidos biliares y sólo se requieren entre 1.25 y 3.75 g al día, esto es de una a seis tabletas (cada tableta contiene 625 mg de colessevelam).<sup>25</sup> Desafortunadamente, no está disponible en México.

Todos los secuestradores de ácidos biliares son capaces de unirse a otros compuestos, por lo que es recomendable que si el paciente está tomando otros medicamentos, lo haga una hora antes o cuatro a seis horas después de su ingestión. Es posible que puedan ocurrir deficiencias en vitaminas liposolubles como la A, la D, la E y la K, por lo que se recomienda una revisión periódica.

## REFERENCIAS

- Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleraic enteropathy. *Gastroenterology* 1967;52:752-757.
- Williams AJK, et al. Idiopathic bile acid malabsorption a review of clinical presentation, diagnosis, and response to treatment. *Gut* 1991;32:1004-1006.
- Andreyev J. Gastrointestinal symptoms alter pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007;8:1007-1017.
- Fracchia M, et al. Biliary lipid composition in idiopathic bile acid malabsorption. *Gut* 1998;43:812-816.
- Chan JY, et al. Risk factors for chronic diarrhea in the community in the absence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1060-1075.
- Longstreth GF, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1481.
- Niaz SK, et al. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption. *J Roy Coll Phys Lond* 1997;31:53-56.
- Bajor A, et al. Indirect evidence for increased mechanosensitivity of yeyunal secretomotor neurons in patients with idiopathic bile acid malabsorption. *Acta Physiol (Oxf)* 2009;197:128-137.
- Sadik R, et al. Accelerated regional bowel transit and overweight shown in idiopathic bile acid malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2004;99:711-718.
- Walter JRF, et al. Managing bile acid diarrhea. *Ther Adv Gastroenterol* 2010;3:349-357.
- Hofmann AF. Chronic diarrhea caused by idiopathic bile acid malabsorption: an explanation at last. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:461-464.
- Jung D, et al. FXR agonist and FGF15 reduce fecal bile acid excretion in a mouse model of bile acid malabsorption. *J Lipid Res* 2007;49:2693-2700.
- Lundasen T, et al. Circulating intestinal fibroblast growth factor 19 has a pronounced diurnal variation and modulates hepatic bile acid synthesis in man. *J Intern Med* 2006;260:530-536.
- Boyd GS, et al. Se-75 labeled bile acid analogs, new radiopharmaceuticals for investigating the enterohepatic circulation. *J Nucl Med* 1981;22:720-725.
- Khalid U, et al. Bile acid malabsorption: a forgotten diagnosis? *Clin Medicine* 2010;10:124-126.
- Smith MJ, et al. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:448-451.
- Wedlake L, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption (I-BAM) as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome (IBS). *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-717.
- Spiller RC, Thompson WG. Bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010;105:775-785.
- Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N Engl J Med* 1969;281:397-402.
- Westergaard H. Bile acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:28-33.
- Ford GA, et al. Use of the SeHCAT test in the investigation of diarrhoea. *Postgrad Med J* 1992;68:272-276.
- Hiatt JG, et al. Discontinuation rates of cholesterol lowering medications: implications for primary care. *Am JH Manag Care* 1999;5:437-444.
- Rossel P, et al. Prognosis of adult-onset idiopathic bile acid malabsorption. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:587-590.
- Jacobsen O, et al. Effect of enterocoated cholestyramine in bowel habit after ileal resection: a double blind crossover study. *Br Med J* 1985;290:1315-1318.
- Wedlake L, et al. A 4-year experience colessevelam hydrochloride: a new treatment for bile acid malabsorption? *Gut* 2009;50:A117.