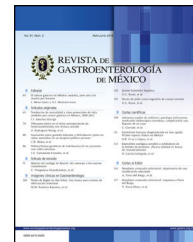




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia en la vida real con el diagnóstico de malabsorción de ácidos biliares (MAAB) utilizando 7-alfa-C4 sérico y ácidos biliares en heces de 48 horas

G. Mendoza-Domínguez^{a,b}, Z.M. Garrido-Santos^{a,b}, C. Lau^c, R. Balbuena^c,
A.D. Santana-Vargas^d y M. Schmulson-Wasserman^{a,e,*}

^a Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental (UME) Dr. Ruy Pérez Tamayo, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México

^b Programa de Estudios Combinados en Medicina (PECEM), Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México

^c Laboratorios Biomédica de Referencia, Ciudad de México, México

^d Departamento de Investigación, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

^e Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Clínica Lomas Altas, Ciudad de México, México

Recibido el 8 de junio de 2024; aceptado el 12 de agosto de 2024

PALABRAS CLAVE

Malabsorción de ácidos biliares;
Diarrea crónica;
Síndrome de intestino irritable con diarrea;
Diarrea funcional;
7αC4

Resumen

Introducción: La malabsorción de ácidos biliares (MAAB) causa el 30% de los casos de síndrome de intestino irritable con diarrea (IBS-D) o diarrea funcional, y el 63.5% de diarrea por colecistectomía. La prueba diagnóstica de referencia es ⁷⁵SeHCAT, no disponible localmente. Alternativamente se ha propuesto la determinación de ácidos biliares primarios (ABP) y totales (ABT) en heces de 48 horas, y 7αC4 sérico como tamizaje.

Objetivo: Evaluar la experiencia con ABP y/o ABT, y determinar si 7αC4 es un buen biomarcador para MAAB en la clínica.

Materiales y métodos: Estudio ambispectivo de pacientes con diarrea crónica. Se consideró MAAB con 7αC4 > 55 ng/ml (costo \$420.00 US); ABP ≥ 9.8%; ABT > 2,337 μmol/48 h, o ABT > 1,000 μmol/48 horas + ABP > 4% (ABT + ABP) (\$405.00 US). Sin embargo, estas deben ser enviadas a EUA para su análisis (total \$825.00 US). Los datos se compararon mediante χ^2 , t de Student y correlaciones mediante Rho de Spearman.

Resultados: Se analizaron 48 pacientes estudiados con 7αC4 (edad: 58.4 ± 16.9, mujeres: 54.2%). Se confirmó MAAB en 12.5% por 7αC4, en 38.9% por ABP, en 5.5% por ABT y en 16.7% con ABP + ABT. Se encontró 7αC4 elevado tanto en aquellos con ABP y/o ABT elevados o normales (correlación con ABT: 0.542, p = 0.020; ABP: -0.127, p = 0.605; ABT + ABP: -0.200; p = 0.426). Finalmente, la MAAB por 7αC4 fue más frecuente en pacientes con (22.7%) vs. sin (3.8%) colecistectomía previa.

* Autor para correspondencia. Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental Dr. Ruy Pérez Tamayo, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Dr. Balmis #148, Col. Doctores, Ciudad de México, México, C.P. 06726.

Correo electrónico: mschmulson@gmail.com (M. Schmulson-Wasserman).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2024.08.006>

0375-0906/© 2024 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: G. Mendoza-Domínguez, Z.M. Garrido-Santos, C. Lau et al., Experiencia en la vida real con el diagnóstico de malabsorción de ácidos biliares (MAAB) utilizando 7-alfa-C4 sérico y ácidos biliares en heces de 48 horas, Revista de Gastroenterología de México, <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2024.08.006>

KEYWORDS

Bile acid
malabsorption;
Chronic diarrhea;
Irritable bowel
syndrome with
diarrhea;
Functional diarrhea;
7 α C4

Conclusiones: Este estudio confirma que 7 α C4 se correlaciona adecuadamente con ABT y es un buen biomarcador para tamizaje de MAAB, ya que puede estar elevado a pesar de ABP/ABT normales. Además, representa un ahorro del 49% en el costo del estudio de MAAB.

© 2024 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Real-world experience with the diagnosis of bile acid malabsorption (BAM) using serum 7-alpha-C4 and 48-hour stool bile acids

Abstract

Introduction: Bile acid malabsorption (BAM) is responsible for 30% of cases of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) or functional diarrhea and 63.5% of cases of diarrhea following cholecystectomy. ⁷⁵SeHCAT is the gold standard diagnostic method but is unavailable in Mexico. Alternatively, primary bile acid (PBA) and total bile acid (TBA) determination in 48 h stools and 7 α C4 measurement have been proposed as screening tests.

Objective: Our aim was to evaluate the experience with PBAs and/or TBAs and to determine whether 7 α C4 is a good screening biomarker for BAM in clinical practice.

Material and methods: An ambispective study of patients with chronic diarrhea was conducted. BAM was considered present with 7 α C4 > 55 ng/mL (cost \$420.00 USD), PBAs $\geq$ 9.8%, TBAs > 2,337 μ mol/48 h, or TBAs > 1,000 μ mol/48 h + PBAs > 4% (TBAs + PBAs) (\$405.00 USD). However, those tests must be shipped to the US for their analysis (total cost \$825.00 USD). Data were compared using the chi-square test and Student's t test, and Spearman's Rho correlations were calculated.

Results: We analyzed 48 patients with 7 α C4 (age: 58.4 $\pm$ 16.9, women: 54.2%). BAM was confirmed by 7 α C4 in 12.5%, by PBAs in 38.9%; by TBAs in 5.5%, and by TBAs + PBAs in 16.7%. We found elevated 7 α C4 in patients with high or normal PBA/TBA levels (correlation with TBAs: 0.542, $P = .020$; PBAs: -0.127 , $P = .605$; TBAs + PBAs: -0.200 , $P = .426$). Lastly, BAM identified by 7 α C4 was more frequent in patients with previous cholecystectomy (22.7%) vs. those without (3.8%).

Conclusions: Our study confirms that 7 α C4 correlates well with TBAs and is a good biomarker for BAM screening because it can be elevated, despite normal PBA/TBA levels. Additionally, it represents a 49% cost savings in BAM investigation.

© 2024 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (también conocida como 7 α -hidroxicolesterol, o 7 α C4) es un intermediario esteroide en la síntesis hepática de los ácidos biliares (AB) a partir del colesterol por la enzima limitante 7 α -hidroxilasa¹. La 7 α C4 se continúa metabolizando para formar los AB primarios (ABP), como el ácido quenodesoxicólico (AQDC) y el ácido cólico (AC)². Estos ABP se conjugan subsecuentemente con taurina o glicina para incrementar su solubilidad y facilitar su secreción a la bilis. Posteriormente, se depositan en la vesícula biliar para ser enviados al duodeno para emulsionar grasas y vitaminas solubles en grasa, ya que son esenciales para su digestión y absorción³. Alrededor de 95% de los AB son reabsorbidos principalmente en el íleon terminal y posteriormente se ligan al receptor nuclear farnesenoide X (FXR), promoviendo la síntesis y liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19). El FGF-19 ingresa a la circulación enterohepática, lo cual lleva a la inhibición de

la enzima limitante 7 α -hidroxilasa, disminuyendo así la síntesis hepática de los AB⁴. El 5% restante de los AB que no se absorben en el íleon llega al colon, donde se deconjugan por medio de hidrolasas de sales biliares bacterianas y bacterias 7 α -hidroxilantes para producir AB secundarios, los cuales estimulan la secreción de líquido e incrementan la permeabilidad de la mucosa y la motilidad del colon, como resultado de varios mecanismos⁵⁻⁷. Por lo tanto, un exceso de AB en el colon puede inducir diarrea, incrementar la inflamación y alterar el microbioma⁸⁻¹⁰.

La prevalencia estimada de malabsorción de ácidos biliares (MAAB) en países occidentales es de alrededor del 1%¹¹. Aproximadamente el 30% de los casos de síndrome de intestino irritable con predominancia de diarrea (SII-D) y/o diarrea funcional, y hasta el 63.5% de casos de diarrea asociados con colecistectomía previa, son a causa de MAAB¹²⁻¹⁶. Esta condición puede surgir a partir de diferentes procesos fisiopatológicos, por lo que la MAAB puede ser clasificada en cuatro tipos diferentes: el tipo 1 resulta de enfermedad de

Tabla 1 Características de los pacientes del estudio

	Investigados con 7αC4 (n = 48)		Colecistectomía previa (n = 22)	
	Frecuencia (%)	Edad en años, media (IC 95%)	Frecuencia (%)	Edad en años, media (IC 95%)
Mujeres	54.2	55.5 (48.2-62.9)	50.0	61.3 (51.1-71.6)
Hombres	45.8	62.7 (56.1-69.3)	40.9	70.7 (60.0-75.3)

íleon (p.ej., enfermedad de Crohn); el tipo 2 es idiopática y se puede presentar en pacientes con SII-D o diarrea funcional, ya que la mayoría de ellos no tienen alteración en la absorción de AB o una enfermedad gastrointestinal clara; el tipo 3 se debe a una malabsorción secundaria no asociada con disfunción de íleon (pancreatitis crónica o colecistectomía), y el tipo 4 es resultado de una síntesis incrementada de AB sin signos claros de reabsorción de los mismos, de los cuales la mayoría de los casos son inducidos por hipertrigliceridemia o uso de metformina¹⁷⁻¹⁹.

La prueba de ácido homotaurocólico al 75% (⁷⁵SeHCAT) de selenio es la prueba de referencia para diagnosticar MAAB, ya que tiene alta sensibilidad y especificidad²⁰⁻²². Esta consiste en una prueba de medicina nuclear con disponibilidad muy limitada en Latinoamérica, e incluso en el resto del mundo, excepto algunos centros académicos muy selectos^{11,17,23}. Se ha propuesto la determinación de los ABP y/o los AB totales (ABT), en combinación con 7αC4 sérica en ayuno, como un método alternativo^{12,15,24}.

Desafortunadamente, estas pruebas no están disponibles fácilmente en México, por lo que las muestras deben enviarse a los Estados Unidos (EUA) para su procesamiento. Además, la recolección de heces de 48 horas es incómoda para los pacientes y es costosa (AB en heces de 48 horas: \$405.00 USD y 7αC4 sérica: \$420.00 USD, para un total de \$825.00 USD). Por otro lado, hemos observado discrepancias en los diagnósticos de MAAB, según AB en heces de 48 horas y 7αC4. Debido a estas limitantes, nuestro objetivo fue evaluar la experiencia con el uso de biomarcadores para MAAB y determinar si 7αC4 es buena por sí sola como marcador de tamizaje en la práctica clínica en México.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio ambispectivo de pacientes con diarrea crónica o distensión abdominal/meteorismo y sospecha de MAAB. Los pacientes se presentaron a consulta en una clínica especializada en motilidad gastrointestinal y trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) en la Ciudad de México. Los registros médicos de los pacientes fueron revisados y separados entre aquellos a quienes se les solicitó 7αC4 sérica posterior a 8 h de ayuno (Prometheus Laboratories, San Diego, CA) y/o AB en heces de 48 h (Mayo Clinic Laboratories, Rochester, MIN). Las muestras fueron recibidas en un laboratorio local que las envió a los EUA para su análisis. Se consideró MAAB cuando 7αC4 fue > 55 ng/ml, ABP ≥ 9.8%, ABT > 2,337 μmol/48 horas, o ABT > 1,000 μmol/48 horas + ABP > 4% (ABT + ABP). La medición de ABT + ABP fue derivada de las medidas individuales de ABT y ABP.

Análisis estadístico

Los datos fueron obtenidos por medio de revisión retrospectiva de los registros de pacientes ambulatorios que fueron previamente analizados en la clínica para diarrea por MAAB, utilizando 7αC4 sérica. Los resultados fueron expresados en porcentajes, medias, medianas e intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y fueron comparados utilizando la prueba chi cuadrada y la t de Student, según fuera apropiado. Las correlaciones entre 7αC4 y los ABP o ABT en heces de 48 h fueron calculadas utilizando la Rho de Spearman. Una p < 0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

Consideraciones éticas

El consentimiento informado no fue requerido, dado que el estudio estuvo basado en un análisis retrospectivo de pacientes previamente estudiados en la clínica y no se realizó intervención experimental alguna, haciendo la aprobación del Comité de Ética innecesaria. Finalmente, no se utilizaron datos o imágenes personales que permitieran identificar a ningún paciente o sujeto, por lo que su consentimiento no fue requerido.

Resultados

Pacientes

Se revisaron los registros de 48 pacientes consecutivos que se sometieron a la prueba con 7αC4. Existió una ligera predominancia de pacientes mujeres, pero los hombres tuvieron un promedio de edad mayor (tabla 1). Veintiún pacientes (mujeres: 7) fueron diagnosticados con SII-D, diarrea funcional u otros TIIC con diarrea concomitante. Otros 29 pacientes (mujeres: 19) presentaron diagnósticos diferentes, como enfermedad celiaca o sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SBID). Además, 22 pacientes (45.8%) habían sido previamente colecistectomizados (tabla 1).

Malabsorción de ácidos biliares (MAAB)

A la par de 7αC4, se determinaron ABP y ABT en heces en 19 y 18 pacientes, respectivamente, utilizando muestras fecales de 48 horas. Once pacientes (22.9%) fueron positivos para MAAB según alguna de las tres metodologías, incluyendo a 7 mujeres (edad: 54.7 ± 19.7 años) y 4 hombres (74.0 ± 3.9 años). La frecuencia de MAAB con base en las tres metodologías investigadas se muestra en la figura 1. Se confirmó MAAB por 7αC4 en 6 de los 48 pacientes (12.5%),

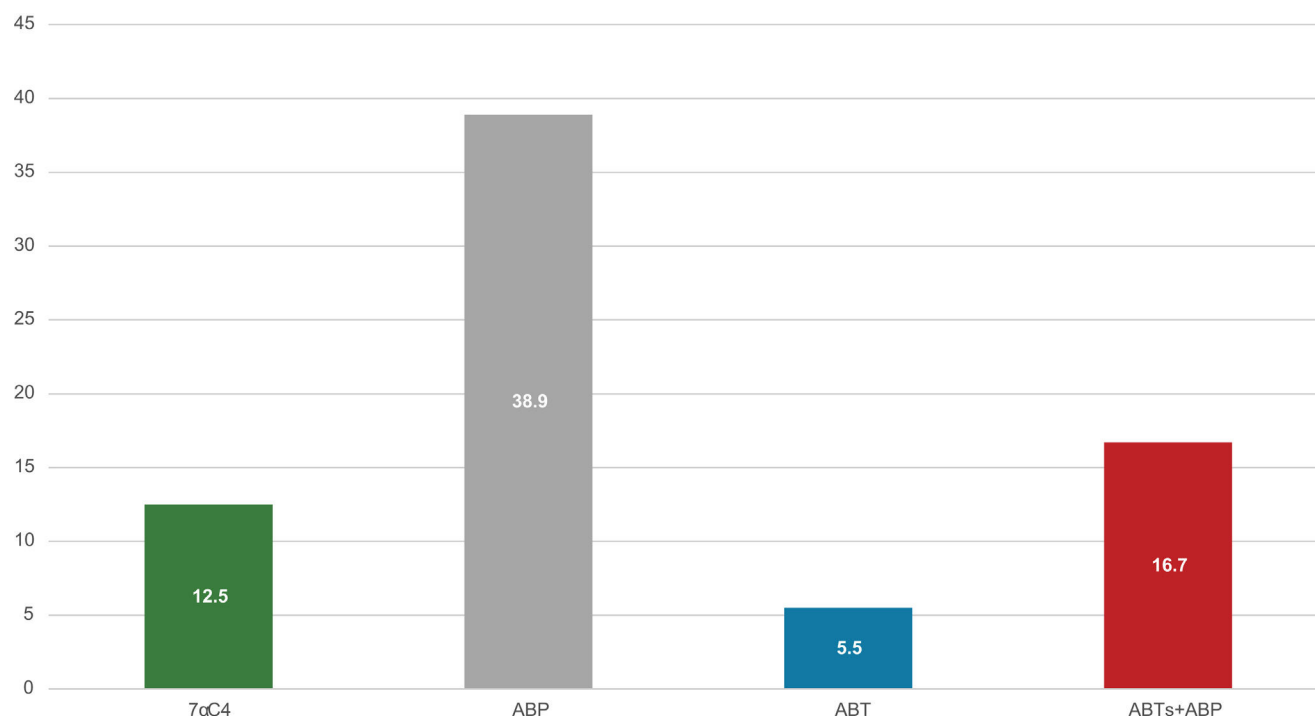


Figura 1 Frecuencia (%) de MAAB, según la prueba utilizada.

MAAB: malabsorción de ácidos biliares; ABP: ácidos biliares primarios (gris); ABT: ácidos biliares totales (azul); ABT + ABP: ácidos biliares totales + ácidos biliares primarios (rojo); 7αC4: 7α-hidroxi-4-colesten-3-ona (verde).

pero la mayor prevalencia se encontró con ABP fecales, en 7 de 18 pacientes (38.9%).

por niveles elevados de 7αC4 tenían otras comorbilidades, y 4 de ellos también tenían colecistectomía previa (tabla 2).

Correlaciones entre 7αC4 y AB en heces de 48 horas

De los 6 pacientes con niveles elevados de 7αC4, 5 también fueron evaluados para ABP y/o ABT, encontrando que la 7αC4 elevada se halló no solo en los 2 pacientes con ABP y/o ABT elevados, sino también en 3 pacientes con niveles normales de ABP o ABT. De tal manera que la 7αC4 mostró una correlación moderada con ABT: 0.542 ($p=0.020$), y correlación negativa con ABP: -0.127 ($p=0.605$) y ABT + ABP: -0.200 ($p=0.426$). Además, evaluar solamente 7αC4, en vez de 7αC4 y muestras fecales de 48 horas para AB resultó en un ahorro económico del 49% con respecto a esas pruebas clínicas.

MAAB en pacientes con colecistectomía y diarrea de origen funcional

La frecuencia de MAAB detectada con 7αC4 fue más alta en pacientes con colecistectomía previa: 5 de 22 pacientes (22.7%), en comparación con quienes no la tenían: solamente uno de 26 pacientes (3.8%), $p=0.049$. Además, de los 21 pacientes con SII-D, diarrea funcional u otros TIIC con diarrea concomitante, solamente uno fue positivo para MAAB según las pruebas utilizadas, para una prevalencia del 4.8% de diarrea por ácidos biliares (DAB) (y este paciente con MAAB, un hombre de 78 años, tenía historia de colecistectomía). También, 5 de los 6 pacientes con MAAB detectada

Discusión

El presente estudio realizado en una clínica especializada en motilidad gastrointestinal y TIIC en la Ciudad de México confirmó que la 7αC4 correlaciona moderadamente con los ABT fecales y que podría estar elevada a pesar de presentar ABP y/o ABT normales, lo cual la hace un biomarcador útil para tamizaje de MAAB. Además, utilizar solamente la prueba de 7αC4, en vez de combinarla con AB en heces de 48 horas, significó un ahorro del 49% en los gastos implicados en investigar la presencia de MAAB.

Nuestros datos sobre la utilidad de la 7αC4 sérica en la práctica clínica tienen sustento en varios estudios. Al comparar el tamizaje para MAAB utilizando biomarcadores séricos y AB en heces de 48 horas, tanto 7αC4 como FGF-19 séricos mostraron valores predictivos negativos y especificidad altos, con 79%/83% y 78%/78%, respectivamente²⁴. Algunos autores han reportado que la efectividad clínica de la prueba de 7αC4 sérica mostró que podía detectar MAAB con un 90% de sensibilidad, un 79% de especificidad, valor predictivo negativo del 98% y valor predictivo positivo del 74%, en comparación con la prueba ⁷⁵SeHCAT; particularmente en casos en los que la vida media restante de este marcador en el cuerpo era ≤ 1.2 días²⁵. El significativo valor predictivo negativo de la prueba 7αC4 aumenta su potencial como herramienta de tamizaje efectiva para descartar MAAB. Esto es particularmente importante al descartar MAAB en pacientes con diarrea funcional o SII-D.

Tabla 2 Comorbilidades que pueden producir diarrea crónica en pacientes con MAAB

Comorbilidad	n	Sexo (H o M): edad (años)	Colecistectomía
SBID	2	H: 69 M: 65	Sí
Esprúe tropical	1	H: 75	Sí
Diabetes tipo 2	1	H: 59	Sí
Enfermedad celiaca	1	H: 76	No

H: hombre; M: mujer; SBID: sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (sospecha clínica con base en la presencia de divertículo duodenal).

En un metaanálisis, Valentin et al.¹² reportaron un rendimiento diagnóstico considerable para $7\alpha\text{C4}$ sérica de 0.171% (IC 95%: 0.134-0.217), en comparación con la prueba de referencia $^{75}\text{SeHCA}$ T, con 0.308% (IC 95%: 0.247-0.377). En otra revisión sistemática realizada por Lyutakov et al.²⁰ encontraron un 87.32% de sensibilidad y un 93.2% de especificidad para la prueba $^{75}\text{SeHCA}$ T para diagnosticar MAAB. Sin embargo, esto fue seguido de un 85.2% de sensibilidad y de un 71.1% de especificidad para $7\alpha\text{C4}$ y de un 66.6% de sensibilidad y de un 79.3% de especificidad para ABT fecales.

A diferencia de la prueba $^{75}\text{SeHCA}$ T, la cual requiere de múltiples visitas y un equipo especializado de medicina nuclear, la prueba $7\alpha\text{C4}$ es una prueba de sangre sencilla que solamente requiere un tiempo estandarizado de recolección de muestra²⁵. No involucra radiación, como con $^{75}\text{SeHCA}$ T, y cuando se evalúa considerando covariantes potenciales, $7\alpha\text{C4}$ ha demostrado ser independiente de edad, sexo o colesterol sérico²⁵. Una desventaja de la prueba de $7\alpha\text{C4}$ es que requiere de una técnica específica (espectrometría de masas en tándem) y de personal especializado para cuantificarla. Otra desventaja es que se pueden presentar falsos positivos o falsos negativos de $7\alpha\text{C4}$ en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes que tomen fármacos que alteran la producción de AB, como las estatinas, o en individuos con un ritmo circadiano alterado, ya que la $7\alpha\text{C4}$ sérica tiene variaciones diurnas²⁶. Por ende, la utilidad de la prueba es aún relativamente limitada, ya que no se sabe si la edad, los estados emocionales o las variables ambientales, como el turno de trabajo o la descompensación por cambio de huso horario, pueden alterar el ritmo circadiano, y en consecuencia la síntesis de AB²⁵. Aunque es poco probable que la $7\alpha\text{C4}$ reemplace a la $^{75}\text{SeHCA}$ T como prueba de referencia, puede ser utilizada como un biomarcador útil inicial para descartar la presencia de MAAB en pacientes con diarrea crónica o meteorismo y/o distensión con sospecha de MAAB. Esto puede representar una mejora para el diagnóstico y los aspectos terapéuticos de la atención al paciente, especialmente al considerar las limitaciones de disponibilidad de la prueba $^{75}\text{SeHCA}$ T y el hecho de que consume demasiado tiempo, es costosa e involucra exposición a radiación²⁷. Por otro lado, encontramos que la medición de excreción de AB fecales por medio de los niveles de ABP y/o ABT puede ser inconveniente, ya que los pacientes no cumplen con ese tipo de pruebas, además de ser difícil de procesar para muchos laboratorios convencionales²⁸. Recientemente, para simplificar la recolección de heces de 48 horas, se ha propuesto una sola medición de AB fecales para diarrea por ácidos biliares (DAB) y SII-D. El porcentaje de ABP en una sola muestra fecal demostró una razón de

momios de 3.06 (IC 95%: 1.35-7.46) para distinguir DAB de SII-D ($p=0.01$), mientras que la diferencia numérica en concentración de ABT fecales fue limítrofe. También existió una correlación significativa de $7\alpha\text{C4}$ sérica con la concentración de ABT (Rho de Spearman: 0.132, $p=0.095$) en una sola muestra de heces. Con esos resultados, los autores sugieren que la medición del porcentaje de ABP podría ser un agregado útil a las mediciones séricas de $7\alpha\text{C4}$ y que debería ser probada en un modelo combinado para diagnosticar DAB²⁹. Aunque la combinación propuesta de $7\alpha\text{C4}$ sérica junto con una sola muestra de heces para mediciones de AB podría eliminar los inconvenientes involucrados en la recolección de heces de 48 horas, aún es una prueba costosa para los pacientes.

En el presente estudio encontramos solamente un caso de MAAB (DAB) en los 21 pacientes con SII-D o diarrea funcional, posiblemente debido a una falta de sospecha clínica de MAAB. De hecho, esto coincide con el estudio de Lupianez-Merly et al.²⁹, el cual discrimina ahora entre DAB y SII-D. Así mismo, Wong et al.³⁰ demostraron que la $7\alpha\text{C4}$ sérica también correlacionaba con las concentraciones de ABT en heces y el peso de heces, lo cual sustenta nuestros hallazgos de la correlación moderada entre $7\alpha\text{C4}$ y niveles de ABT.

Por otra parte, el hecho de que observamos MAAB en dos pacientes con SBID, uno con esprúe tropical y ambos con diabetes mellitus, es indicativo de que la MAAB puede coexistir con otras causas de diarrea crónica o puede estar relacionada con su fisiopatología. Por ejemplo, las bacterias intestinales, principalmente *Clostridiales*, convierten los ABP en AB secundarios, mientras que los AB pueden modular de forma directa, o indirecta, la microbiota intestinal por medio de efectos antimicrobianos y jugar un papel importante en la respuesta inmune innata. De hecho, también se han encontrado niveles elevados de AB séricos no conjugados en pacientes con SBID³¹.

En diabetes mellitus tipo 2 también se han reportado niveles elevados de $7\alpha\text{C4}$ y MAAB, especialmente entre pacientes con neuropatía diabética^{32,33}. Así mismo, la metformina ha sido relacionada con la presencia de MAAB en pacientes con diabetes tipo 2, en quienes se ha observado que la inhibición terapéutica del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBTI) en el íleon terminal reduce los niveles de glucosa, pero también reduce la circulación de AB, lo cual eleva en consecuencia los niveles de $7\alpha\text{C4}$ ³⁴, de tal manera que la MAAB puede contribuir a la diarrea del diabético. Sin embargo, se requiere de más investigación sobre la MAAB en el contexto de diarrea funcional y/o SII-D, ya que la DAB puede constituir una entidad independiente con un tratamiento específico³⁵.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, se realizó en un número pequeño de pacientes, aunque corresponde al total de pacientes que se sometieron a pruebas para MAAB en una clínica en México. Segundo, el pequeño número de pacientes podría explicar por qué identificamos solamente un caso de DAB en los pacientes con diarrea funcional. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MAAB también estaban colecistectomizados, lo cual podría explicar la presencia de DAB. Tercero, no todos los pacientes fueron investigados para $7\alpha\text{C4}$ y AB en heces de 48 horas. Esto fue debido a lo mencionado anteriormente respecto a la limitación logística que implica la recolección de heces de 48 horas y la carga económica para los pacientes. Cuarto, nuestros pacientes provenían del contexto de una clínica privada y podían costear las pruebas de su bolsillo o tenían gastos cubiertos por una aseguradora. Una alternativa a estas costosas pruebas es un ensayo terapéutico con colestiramina, el único tratamiento para DAB disponible en México. Sin embargo, la colestiramina no es bien tolerada por todos los pacientes y en ocasiones es escasa en el mercado mexicano. No obstante, la concordancia de nuestros resultados con los de Wong et al.³⁰ y Lupianez-Merly et al.²⁹ sustenta el uso de la prueba para $7\alpha\text{C4}$ y la implementación de la técnica para su cuantificación en laboratorios clínicos locales, lo que disminuiría el costo del diagnóstico de DAB.

En conclusión, encontramos que la $7\alpha\text{C4}$ sérica es una prueba confiable para el tamizaje de MAAB. A pesar de que es aún una prueba costosa y no está disponible en México, enviar las muestras al extranjero para su cuantificación representa en promedio un ahorro del 49% de los costos en comparación con la prueba combinada con AB en heces de 48 horas. Los datos obtenidos en el presente estudio sugieren que la prueba para $7\alpha\text{C4}$ solo debe ser indicada cuando los pacientes que presenten diarrea crónica compatible con diarrea funcional no respondan a los tratamientos usuales, situación en la que descartar DAB es importante por motivos terapéuticos.

Financiación

MSW recibe fondos de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Conflicto de intereses

GMD, ZMGS y ADS: nada que declarar.

CL y RB: trabajaron en Biomédica de Referencia, el laboratorio clínico que recolectó las muestras para ser enviadas a los Estados Unidos para su análisis.

MSW: está en el consejo consultivo de Daewoong South Korea, Gemelli Biotech Inc, Moksha 8 México y Pro.Med.CS. Praha A.S.; ponente para Alfa Sigma México, Armstrong México, Carnot, Daewoong South Korea, Ferrer México/América Central, Medix México, Megalabs Ecuador, Tecnofarma Colombia/Bolivia; proporciona material educativo para Moksha 8.

Referencias

- Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Res.* 2017;1:3–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.livres.2017.05.001>.
- Camilleri M, Vijayvargiya P. The role of bile acids in chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1596–603, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000696>.
- Bunnett NW. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2014;592:2943–50, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271155>.
- Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: Neurohormonal mechanisms. *J Physiol.* 2014;592:2967–80, <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2014.270892>.
- Mekhjian HS, Phillips SF, Hofmann AF. Colonic absorption of unconjugated bile acids: Perfusion studies in man. *Dig Dis Sci.* 1979;24:545–50, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01489324>.
- Kirwan WO, Smith AN, Mitchell WD, et al. Bile acids and colonic motility in the rabbit and the human. *Gut.* 1975;16:894–902, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.16.11.894>.
- Wingate DL, Krag E, Mekhjian HS, et al. Relationships between Ion and Water movement in the human jejunum, ileum and colon during perfusion with bile acids. *Clin Sci Mol Med.* 1973;45:593–606, <http://dx.doi.org/10.1042/CS0450593>.
- Dior M, Delagrèverie H, Duboc H, et al. Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1330–40, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12829>.
- Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, et al. The proximal colonic motor response to rectal mechanical and chemical stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:443–9, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00194.2001>.
- Camilleri M, Shin A, Busciglio I, et al. Genetic variation in GPBAR1 predisposes to quantitative changes in colonic transit and bile acid excretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307:508–16, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00178.2014>.
- Walters JRF, Pattani SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3:349–57, <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X10377126>.
- Valentin N, Camilleri M, Altayar O, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2016;65:1951–9, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309889>.
- Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:3–11, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13227>.
- Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:242–50, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15099>.
- Liu T, Ma M, Li K, et al. Biomarkers for bile acid malabsorption in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2023;57:451–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001841>.
- Farahmandfar MR, Chabok M, Alade M, et al. Post cholecystectomy diarrhoea — a systematic review. *Surg Sci.* 2012;03:332–8, <http://dx.doi.org/10.4236/ss.2012.36065>.
- Tawil J, Vaca F, Schmulson MJ. Rol de los ácidos biliares en la diarrea crónica funcional y en el síndrome de intestino irritable

- con diarrea. Una revisión de la literatura. *Neurogastro Latam Rev.* 2021;5:27–46, <http://dx.doi.org/10.24875/ngl.21000003>.
18. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, et al. Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B12-absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia.* 1977;13:187–93, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01219698>.
19. Scarpello JHB, Hodgson E, Howlett HC. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1998;15:651–6, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199808\)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199808)15:8<651::AID-DIA628>3.0.CO;2-A).
20. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P, et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: A systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:1–11, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-019-1102-1>.
21. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. 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;30:707–17, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>.
22. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, et al. Use of 23-seleno-25-homocholyltaurine to detect bile acid malabsorption in patients with ileal dysfunction or diarrhea. *Gastroenterology.* 1986;91:1–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90431-2](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(86)90431-2).
23. Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS, et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: Defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1189–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.04.024>.
24. Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P, 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, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14214>.
25. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, et al. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1232–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.029>.
26. Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, et al. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:734–43, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01288.x>.
27. Fani B, Bertani L, Paglianiti I, et al. Pros and cons of the SeHCAT test in bile acid diarrhea: A more appropriate use of an old nuclear medicine technique. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:2097359, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2097359>.
28. Hughes LE, Ford C, Brookes MJ, et al. Bile acid diarrhoea: Current and potential methods of diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2021;58:22–8, <http://dx.doi.org/10.1177/0004563220966139>.
29. Lupianez-Merly C, Dilmaghani S, Busciglio I, et al. Single stool bile acid measurements in bile acid diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea: Relationship to serum measurements of C4 and FGF-19. *Gastroenterology.* 2024;166:S–S1371.
30. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1009–5000, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.006>.
31. Min YW, Rezaie A, Pimentel M. Bile acid and gut microbiota in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28:549–61, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm22129>.
32. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab.* 2011;37:90–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.11.002>.
33. Nakamura T, Imamura K, Kasai F, et al. Fecal excretions of hydroxy fatty acid and bile acid in diabetic diarrheal patients. *J Diabetes Complications.* 1993;7:8–11, [http://dx.doi.org/10.1016/1056-8727\(93\)90017-s](http://dx.doi.org/10.1016/1056-8727(93)90017-s).
34. Nunez DJ, Yao X, Lin J, et al. Glucose and lipid effects of the ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor GSK2330672: Double-blind randomized trials with type 2 diabetes subjects taking metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:654–62, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12656>.
35. Flores V, Martínez-Lozano H, Bighelli F, et al. Prevalence of biliary acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea of functional characteristics: A prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:56, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-021-01637-4>.