

# ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA DIARREA CRÓNICA EN ADULTOS

V.A. Jiménez-García, F. Argüelles-Arias, I. Carmona-Soria, A. Caunedo-Álvarez, M. Romero-Gómez

Unidad Intercentro de Digestivo. Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Rocío. Sevilla.

## Resumen

La diarrea crónica es motivo de consulta relativamente frecuente y dado que es una patología compleja requiere un abordaje diagnóstico estructurado. Por el aspecto de las heces se puede clasificar en tres grupos: acuosa, grasa e inflamatoria. Las causas pueden ser múltiples, pero el primer paso en el diagnóstico es realizar una adecuada historia clínica para determinar si se trata de un problema funcional u orgánico, y tratar de identificar aquellos pacientes con datos de alarma que requieran ser estudiados y diagnosticados de forma preferente.

**Palabras clave:** Diarrea crónica, trastornos funcionales, organicidad.

## Definición, Fisiopatología y Clasificación

Se define a la diarrea como el aumento del volumen y/ o frecuencia de las deposiciones, una disminución en su consistencia o una combinación de ambas, que es por otro lado, lo más frecuente<sup>1, 2</sup>. También se ha definido a la diarrea como el aumento en el volumen o en el peso de las evacuaciones (>200g o más de 200mL en 24 horas) con una dieta occidental. Respecto a la cronicidad de la diarrea, la mayoría de los autores describen que si esta es mayor a 4 semanas, se debe considerar como crónica. Tiene una prevalencia aproximada del 5% en la población occidental<sup>3, 4</sup>.

Las causas más comunes de diarrea crónica son trastornos funcionales digestivos, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópicas, malabsorción intestinal, infecciones bacterianas y/o parasitarias (más frecuentes en los países en vías de desarrollo), espreue tropical, enteropatías medicamentosas, etc.<sup>5, 6</sup>.

La fisiopatología de la diarrea crónica es variable y un mismo factor suele causar síntomas mediante diversos mecanismos fisiopatológicos. En términos generales la diarrea implica la existencia de una alteración en el transporte de agua en el intestino. Normalmente en el intestino se produce tanto absorción como secreción de agua y la diarrea puede surgir tanto por una disminución en la absorción como por un aumento de la secreción.

Para fines prácticos y por el aspecto de las heces, clasificaremos a la diarrea en tres grupos: **acuosa, grasa** (que guarda relación con maldigestión o malabsorción) e **inflamatoria** (hemática)<sup>4</sup> (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la diarrea crónica de acuerdo a las características clínicas.

Acuosa	Osmótica
	Secretora
	Hipermotilidad
Grasa	Mixta
	Maladigestión
Hemática	Malabsorción
	Inflamatoria
	Infecciosa
	Tumoral

### CORRESPONDENCIA

Victoria Alejandra Jiménez García  
drajimenezg@hotmail.com

1. La **diarrea acuosa** puede producirse por 3 mecanismos: osmótico, secretor y motor:

- La **diarrea osmótica** se produce por la ingesta de un soluto no absorbible y osmóticamente activo que retiene fluido dentro de la luz intestinal, reduciendo con ello la absorción de agua y aumentando el contenido líquido intestinal<sup>4</sup>. Aquí se incluyen las intolerancias /deficiencias de disacaridasas (lactosa, sorbitol, fructosa) o la ingestión de compuestos como laxantes y antiácidos que contengan magnesio, fosfatos o sulfatos. Característicamente y muy importante en la práctica clínica tener en cuenta que la diarrea osmótica cede con el ayuno o al evitar la ingesta del soluto que la provoca, a diferencia de la diarrea secretora que típicamente continua (aunque en menor volumen) después del ayuno<sup>7</sup>.

- La **diarrea secretora**, como su nombre indica, se produce por una mayor secreción de líquido y electrolitos hacia la luz intestinal que supera la capacidad de absorción intestinal a través de la activación del AMP-cíclico. El ejemplo clásico es la gastroenteritis asociada a enterotoxinas bacterianas<sup>8</sup> aunque también puede deberse a la acción de sustancias hormonales (tumores neuroendocrinos) y como ya hemos mencionado antes, a diferencia de la osmótica, la diarrea secretora no guarda relación con la ingesta y puede persistir durante las 24 horas del día. No obstante, el método exacto para diferenciar entre diarrea acuosa secretora y osmótica es la determinación de la brecha osmótica en heces fecales que se calcula al sustraer a 290 mOsm/kg el doble de la suma del sodio y de potasio medidos en una muestra de heces (290-2 [Na+ + K+]). Una brecha mayor de 125 mOsm/kg sugiere un componente osmótico mientras que una menor a 50 mOsm/kg típica a la diarrea secretora<sup>5</sup>. Como es sabido, este método es poco utilizado en la práctica diaria.

- La **diarrea motora** por hipermotilidad suele ser de naturaleza funcional, según algunos autores supone el 50% de las diarreas crónicas y la mayoría se encuadran en el síndrome de intestino irritable (SII)<sup>9, 10</sup> se asocia a un tránsito intestinal rápido y disminuye el tiempo para digestión y absorción de nutrientes; además de los trastornos funcionales puede ser secundaria a trastornos endocrinos (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo). Cuando se debe a hipomotilidad intestinal es generalmente por condiciones clínicas que favorezcan la sobrepoblación bacteriana (diabetes mellitus, esclerodermia, etc).

2. La **diarrea grasa** se define como aquella con un contenido graso mayor a 14 grs/día y como hemos mencionado previamente guarda relación con maldigestión o malabsorción. Característicamente las heces suelen flotar en el agua, además son brillantes y espumosas, sin embargo los datos clínicos “per se” no son útiles para identificar con “absoluta” certeza grasa en las heces; por ello el estudio de primera elección es el examen coprológico, que además de identificar parásitos o huevecillos aporta datos importantes para el diagnóstico como azúcares reductores, ácidos grasos y grasa neutra, sangre oculta y la medición del pH. Otros métodos diagnósticos son la cuantificación de grasa en heces (prueba ideal de diagnóstico, pero poco utilizada en la práctica clínica) o la de carotenos en sangre<sup>5</sup>. La causa más frecuente de maldigestión es la pancreatitis crónica por insuficiencia pancreática, mientras que la malabsorción se debe más frecuentemente a enteropatía del intestino delgado (enfermedad celiaca, linfoma

intestinal, enfermedad de Whipple, etc) o a trastornos del transporte. En estos casos se recomienda realizar la cuantificación de D-xilosa en orina o en sangre, pues una D-xilosa baja sugiere que el trastorno se encuentra en la pared intestinal y por tanto se requiere de una biopsia intestinal en tanto que si la cuantificación de D-xilosa es normal se sugiere entonces digestión deficiente y se debe excluir enfermedad pancreática<sup>11</sup>.

3. La **diarrea inflamatoria**, se produce por un proceso inflamatorio generalmente originado por lesiones de la mucosa, dando por consecuencia una disminución de la superficie de absorción. Las deposiciones se caracterizan por tener moco y restos hemáticos macro o microscópicos así como por la presencia de leucocitos<sup>12</sup>; los ejemplos más representativos son la enfermedad inflamatoria intestinal (EII: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y las infecciones intestinales enteroinvasivas (más frecuentes en países en vías de desarrollo), una causa menos frecuente pero posible es la diarrea inflamatoria secundaria a patología tumoral.

Finalmente, y como ya se ha mencionado previamente, hay que tener en cuenta que una misma entidad puede producir diarrea por múltiples mecanismos fisiopatológicos que se traducen en un aumento de secreción hidroelectrolítica y de la motilidad intestinal.

## Abordaje diagnóstico

Las posibilidades diagnósticas son muchas y para que el abordaje sea práctico, debe estar basado inicial y primordialmente en distinguir entre pacientes con diarrea de probable origen funcional o de origen orgánico. Los datos que nos pueden orientar para este primer paso se basan fundamentalmente en una buena historia clínica:

- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y neoplasias.
- Antecedentes personales de diabetes mellitus, patología tiroidea, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo, cirugías previas, hospitalizaciones, tratamientos previos (radioterapia).
- Viajes recientes, profesión (guarderías, centros de día, contacto con animales, etc.) y fármacos (Tabla 2)<sup>13</sup>.
- Sospecha de enfermedades infecciosas (proctitis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Clamidia*, Sífilis, *Amebas*); así mismo la promiscuidad sexual aumenta el riesgo de infección por VIH que puede ser una causa de diarrea crónica “per se” o por gérmenes oportunistas (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Citomegalovirus*, *Micobacterium avium*).
- Trastornos alimenticios, consumo de cafeína o lácteos, uso de productos que contienen sorbitol y edulcorantes, alcoholismo, etc.

Respecto a la diarrea crónica en sí, es importante obtener la mayor información posible:

- Tiempo de evolución de la diarrea, inicio (súbito o gradual),

Tabla 2. Fármacos asociados a diarrea crónica.

Acción	Tipo de agente	Fármacos
Cardiovascular	Antiarrítmicos	Digital, Procainamida, Quinidina
	Antihipertensivos	IECAs, ARA-II, B-Bloqueantes, Hidralazina, Metildopa
	Reductores de colesterol	Colestiramina, Fibratos, Gemfibrozilo, Estatinas
	Diuréticos	Acetazolamida, Furosemida
Sistema Nervioso Central	Ansiolíticos	Alprazolam
	Antiparkinsonianos	Levodopa
	Otros	Anticolinérgicos, Fluoxetina, Litio
Endocrino	Agentes hipoglicemiantes	Metformina
	Terapia sustitutiva	Levotiroxina
Gastrointestinal	Antiulcerosos y antiácidos	Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> , Antiácidos con Mg, Misoprostol, IBPs
	Ácidos biliares	Ursodesoxicólico y Quenodesoxicólico
	Laxantes	Catárticos, Lactulosa, Sorbitol
	Fármacos para EII	5-ASA
Musculoesquelético	AINEs	Ibuprofeno, Naproxeno,
	Fármacos para gota	Colchicina
Otros	Antibióticos	Amoxicilina Clavulánico, Ampicilina, Cefalosporinas, Clindamicina, Neomicina, Tetraciclina

número de deposiciones en 24 horas, periodicidad, horario, volumen y aspecto de las heces.

- Dolor abdominal, síntomas ano-rectales.
- Pérdida de peso (>10% del peso habitual), fiebre, artralgias, sangrado (melenas, hematoquecia, rectorragia).
- Factores agravantes y estrés.

Así mismo, estas características nos pueden orientar hacia el sitio que se encuentra afectado: las afecciones del colon distal suelen cursar con urgencia, pujo, tenesmo y heces escasas, y si hay un proceso inflamatorio de la mucosa se acompañan además de sangre; la presencia de moco con las heces en escasa cantidad no suele ser relevante, sin embargo, grandes cantidades de mucosidad pueden observarse en los grandes adenomas vellosos de rectosigma. En la diarrea originada en el intestino delgado las heces son más abundantes y se asocian generalmente a distensión, dolor tipo cólico periumbilical, borborigmos y flatulencia. Cuando

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Roma III del síndrome de intestino irritable.

Dolor o molestia* abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses relacionado con 2 o más de los siguientes:
(1) Mejoría con la defecación
(2) Comienzo coincidente con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
(3) Comienzo coincidente con un cambio en la consistencia de las deposiciones
* Como molestia se entiende una sensación desagradable que no se describe como dolor
* Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico

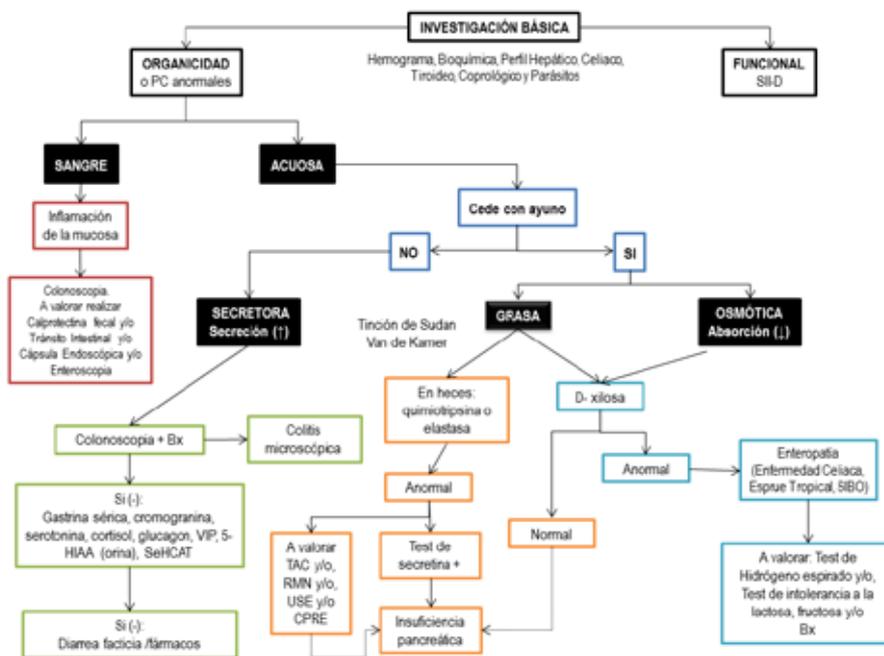
se trata de deficiencia en la absorción intestinal suele haber esteatorrea y presentarse en el postprandio. En algunos casos puede ser útil hacer una prueba de ayuno de 48 horas con el paciente hospitalizado.

Muy importante es detectar aquellos síntomas “de alarma” que pudieran estar en relación a un proceso neofornativo o patología que requiera atención inmediata como son síndrome constitucional, fiebre persistente, deposiciones con sangre, adenopatías, interferencia con el sueño, etc. En los sujetos sin datos de alarma, se recomienda aplicar los criterios de Roma III cuya especificidad es del 74%<sup>5, 14</sup>. (Tabla 3).

Después de una adecuada historia clínica el paso a seguir es realizar una analítica de sangre, que inicialmente debe incluir las siguientes determinaciones: hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), bioquímica general, iones séricos, albúmina, colesterol, función renal y hepática, metabolismo del hierro y función tiroidea, tiempo de protrombina y en algunos casos conviene de inicio solicitar determinar inmunoglobulinas y Ac antitransglutaminasa tisular<sup>15</sup>.

Tras el estudio analítico es fundamental realizar coprocultivo y estudio copro-parasitológico, así como determinación de toxina de *Clostridium difficile*, sobre todo si hay antecedentes de consumo antibiótico. Así mismo se debe realizar el estudio microscópico de las heces para valorar la existencia de leucocitos, sangre o grasa (tinción con Sudán). Se ha descrito en la literatura que algunos pacientes presentan cuadros residuales de diarrea crónica tras una diarrea infecciosa y algunos otros desarrollan SII “postinfeccioso”, que en realidad lo que persiste en ellos es un sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)<sup>16</sup>. Otra determinación que puede realizarse es la calprotectina fecal, que tiene especial utilidad en el diagnóstico diferencial de la diarrea inflamatoria, de manera que cuando no existe componente inflamatorio en la mucosa intestinal, los valores suelen ser normales<sup>17-19</sup>.

Cuando precise se puede realizar un estudio más exhaustivo: determinar presencia de laxantes en heces, peso de las heces, iones, pH y grasa total (Van de Kamer); como previamente hemos mencionado, se puede determinar el gap o brecha osmótica para determinar si se trata de diarrea osmótica (brecha > 125mOsm/kg) o secretora (<50mOsm/kg)<sup>5</sup>.



SII-D: Síndrome de Intestino Irritable predominio Diarrea; PC: pruebas complementarias; Bx: Biopsia. VIP: Péptido intestinal vasoactivo. HIAA: ácido 5-hidroxindolacético; SeHCAT: 75Se-homotaurocolato, TAC: Tomografía Axial Computarizada, RMN: Resonancia Magnética; USE: Ultrasonografía Endoscópica; CPRE: Colangiopancreatografía Endoscópica; SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano

Figura 1

Algoritmo abordaje diagnóstico de la diarrea crónica.

Tras los hallazgos clínicos y analíticos podemos determinar si se trata de un paciente con diarrea crónica funcional o diarrea crónica con criterios de organicidad y dependiendo de ello, se decidirá el paso a seguir.

El ejemplo clásico de diarrea funcional es el Síndrome de Intestino Irritable predominio diarrea (SII-D), que se diagnostica en base a los Criterios de Roma III establecidos en 2006 y se trata básicamente de un diagnóstico de exclusión<sup>13</sup>; dependiendo las series, se ha descrito que afecta a un 10% de la población y predomina en el sexo femenino. Las deposiciones suelen ser semilíquidas o blandas, a veces con mucosidad, de predominio matutino o posprandial y característicamente respeta el sueño nocturno, no hay afectación del estado general y los pacientes pueden referir sensación de evacuación incompleta. Dado el carácter funcional, estos cuadros empeoran ante situaciones estresantes. El diagnóstico diferencial es amplio y debe realizarse con patologías que pueden dar un cuadro clínico similar como son: intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca, colitis microscópica y malabsorción de sales biliares, entre otras.

Dentro de la diarrea crónica con criterios de organicidad podemos encontrar diversas patologías causales, las que con mayor frecuencia se presentan son diarrea inflamatoria, diarrea infecciosa, enfermedad celiaca, diarrea asociada a fármacos y colitis microscópica, entre otras, para lo cual será necesario ampliar el estudio diagnóstico (Figura 1).

Si se objetiva sangre en las heces, podemos como primer paso considerar que se trata de una diarrea inflamatoria, que se

caracteriza además por cursar con heces líquidas o semilíquidas, moco y a veces pus, fiebre, urgencia, tenesmo y dolor abdominal. En estos casos y previo estudio microbiológico que descarte proceso infeccioso, los estudios endoscópicos son de elección pues permiten detectar lesiones que sugieran EII, cáncer, etc y permiten además la toma de biopsias. También puede tratarse de una diarrea infecciosa; las bacterias causales más frecuentes son *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* y *Campylobacter*. Como ya se ha mencionado previamente, la toma de antibióticos en los 60-90 días anteriores al inicio de la diarrea obliga a descartar infección por *Clostridium Difficile*. Los parásitos más habituales son *Giardia lamblia* y *Amoebas*, que deben buscarse en pacientes que hayan hecho viajes recientes a lugares endémicos. Por otro lado, las infecciones por virus u hongos son infrecuentes en el individuo inmunocompetente, no así en el paciente inmunocomprometido. Menos frecuentemente la diarrea crónica puede ser causada por Tuberculosis intestinal y Enfermedad de Whipple. En la diarrea infecciosa las deposiciones suelen ir acompañadas de dolor abdominal, pujo, tenesmo, restos hemáticos y fiebre; característicamente en la diarrea por giardiasis puede haber meteorismo y deposiciones “explosivas”.

Por otro lado, a grandes rasgos y con fines prácticos, si la diarrea es acuosa y no cede con el ayuno, entonces puede tratarse de una diarrea secretora teniendo que descartar colitis microscópica, tumores intestinales, diarrea facticia y fármacos entre otras; sin embargo si la diarrea cede con el ayuno nos encontramos ante una diarrea osmótica en la que habría que descartar enteropatía por gluten, malabsorción de carbohidratos y sobrecrecimiento bacteriano entre otras. Si la diarrea cede con el ayuno y además tiene característicamente esteatorrea o lentería,

se trata de diarrea grasa, teniendo que descartar síndrome de absorción intestinal deficiente (SAID) que puede ser secundario a un problema de digestión (insuficiencia pancreática o hepática) o de absorción (enteropatía o trastornos de transporte).

A continuación se describen brevemente aquellas entidades que, por su frecuencia, hay que descartar ante un paciente con diarrea crónica:

- Malabsorción de azúcares (lactosa, fructosa y sorbitol) que además suele cursar con dolor abdominal y/o meteorismo. El diagnóstico se puede realizar de diferentes formas si bien, el más extendido es el test de hidrógeno espirado, que mide hidrógeno en el aire espirado que se produce por la fermentación bacteriana, generalmente en el colon, de los sustratos en estudio<sup>11</sup>.
- Colitis microscópica. Se caracteriza en la mayoría de las veces por diarrea acuosa que en algunos casos no respeta el sueño nocturno, con dolor y pérdida de peso, y también se puede acompañar de incontinencia fecal. Puede estar asociada a la toma de ciertos fármacos, los que mayormente se han asociado a colitis microscópica son los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los AINEs entre otros<sup>20</sup>. Es más frecuente en el sexo femenino a partir de los 50 años, aunque también puede presentarse en personas jóvenes. Al existir clínicamente datos de alarma está indicado realizar colonoscopia en estos pacientes<sup>21</sup>. La mucosa del colon es normal y ante la sospecha de esta entidad deben tomarse biopsias escalonadas que permiten establecer el diagnóstico de colitis microscópica (colágena o linfocítica)<sup>22</sup>.
- Diarrea asociada a fármacos. En la **Figura 2** se describen los fármacos que con mayor frecuencia pueden causar diarrea crónica. De forma característica suele existir una relación temporal causa-efecto, aunque puede ocurrir de forma diferida en un tratamiento crónico<sup>23</sup>. El mecanismo por el cual los fármacos pueden ocasionarla es por aumento de la motilidad, efecto osmótico o secretor, o mixto; así mismo el consumo crónico de ciertos fármacos puede conducir a alteraciones histológicas como colitis microscópica y ocasionar además diarrea crónica<sup>24</sup>.
- Enfermedad celiaca. Tiene un amplio espectro clínico, con manifestaciones intra y extraintestinales, causada por la exposición al gluten en la dieta en personas genéticamente predispuestas y que endoscópicamente se objetiva por atrofia de las vellosidades intestinales secundaria a una inflamación crónica, que en estadios avanzados cursa con diarrea crónica y un síndrome malabsortivo, sin embargo la mayoría de los pacientes cursan con formas asintomáticas o con síntomas inespecíficos que hacen difícil en ocasiones el diagnóstico, es más, se ha descrito que alrededor del 5% de los pacientes con síntomas digestivos de SII-D, presentan en realidad enfermedad celiaca<sup>25</sup>. El diagnóstico debe basarse en las características clínicas, histología y positividad para anticuerpos antitransglutaminasa tisular (IgA-IgG) que tienen cerca del 95% de especificidad y sensibilidad cuando existe una atrofia severa de vellosidades (Marsh IIIc); por otro lado la positividad del estudio genético HLA/DQ2/HLA-DQ8 puede apoyar el diagnóstico<sup>26, 27</sup>.

- Malabsorción de sales biliares. El diagnóstico se basa en la medición directa de ácidos biliares en heces de forma natural o marcados con C14, así como mediante el examen de retención abdominal de 75Se-homotaurocolato (SeHCAT). También puede observarse malabsorción de ácidos biliares tras colecistectomía o alteraciones que afecten el íleon terminal (resección ileal, enfermedad de Crohn, enteritis por radiación, infección por *Yersinia* o *Mycobacterium tuberculosis*, etc.). En cualquier caso, los pacientes mejoran notablemente con colestiramina, de hecho, se ha planteado que una prueba terapéutica con colestiramina puede ser una alternativa para realizar el diagnóstico cuando no se dispone de SeHCAT, lo que puede ocurrir en muchos hospitales<sup>11, 28</sup>. Las heces suelen ser voluminosas, líquidas y brillantes, puede haber flatulencia y borborismos con deposiciones explosivas. Además de la malabsorción de sales biliares, también puede haber malabsorción intestinal secundaria al consumo crónico de alcohol con lesión pancreática en que sería necesario realizar además un TAC de abdomen o RMN para estudio de la estructura pancreática.
- Tumores neuroendocrinos. Los más frecuentes son el vipoma, gastrinoma, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y carcinoide. En ocasiones cursan con diarrea acuosa profusa (> 1 litro/día) por tumores que secretan hormonas estimulantes de agua y electrolitos en la luz intestinal. Son necesarias pruebas de imagen ante la sospecha como TAC, RMN, gammagrafía con octreótido o cápsula endoscópica<sup>29, 30</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 734-737
2. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004; 127: 287-293
3. Sandhu DK, Surawicz C. Update on chronic diarrhea: a run-through for the clinician. Curr Gastroenterol Rep 2012; 14: 421-7.
4. Pérez-Carnero A. Chronic diarrhea in adults: a diagnostic challenge. Galicia Clin 2013; 74 (4): 152-155
5. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Icaza-Chávez E, Nogueira de Rojas JR, Peláez-Luna M, Rivera-Ramos JF. Guía de diagnóstico y tratamiento de la diarrea crónica. Rev Gastroenterol Mex 2010; 75 (2): 223-230
6. Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. N Eng J Med 2006; 355:236-9
7. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. Gut 2003; 52: v1-v15
8. Kaiser L, Surawicz CM. Infectious causes of chronic diarrhea. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012; 26:563-71.
9. Mearin F, Badía X, Balboa A, Baro E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. Scand J Gastroenterol 2001; 36:1155-61.

10. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651-658. 17.
11. Fan X, Sellin JH. Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Therp* 2009; 29: 1069-1077.
12. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician* 2011; 84 (10):1119-26.
13. Holt PR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 427
14. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006 130:1480-91.
15. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (3): 186-190
16. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279-86.
17. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012; 45:552-5.
18. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.
19. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-169.
20. Nyhlin N, Bohr J, Eriksson S, Tysk C. Microscopic colitis: a common and an easily overlooked cause of chronic diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2008; 19:181-6.
21. Fernández-Bañares F, Esteve M, Espinós JC, Rosinach M, Forné M, Salas A, et al. Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:324-30
22. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, Wickbom A, Eriksson S. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:7280-7288.
23. Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 333-52
24. Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced, factitious, & idiopathic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26:633-48.
25. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. *Br Med Bull* 2008; 88: 157-170.
26. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis* 2010;42:28-32
27. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:695-9
28. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46:170-175
29. Wei H, Huan-Min W. Refractory diarrhea: A paraneoplastic syndrome of neuroblastoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7929-7932
30. Kunz PL. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1855-1863