

Ácidos biliares: moléculas de señalización

Felipe Neri Piñol Jiménez¹, Virginia Capó de Paz²,
Guillermo Otoya-Moreno³, Sócrates Bautista Martínez⁴

Resumen

Introducción: Los ácidos biliares, moléculas derivadas del colesterol hepático, además de la absorción intestinal de lípidos y vitaminas liposolubles, regulan el metabolismo energético, lipídico, glucídico, proteico y el sistema inmunitario; actividades biológicas que les concede un nuevo paradigma conceptual en la armonía salud-enfermedad. **Objetivo:** Describir las evidencias que homologan a los ácidos biliares como moléculas de señalización. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y crítica desde 1969 hasta 2022, de las evidencias en las bases de datos nacionales e internacionales como PubMed/MedLine, acerca de las actividades biológicas y propiedades físico-químicas de los ácidos biliares que justifican su acción de señalización. **Desarrollo:** La actualización de las actividades biológicas de los ácidos biliares incorpora el concepto de moléculas de señalización en la docencia y la investigación. **Conclusión:** Se brinda a la comunidad científica un nuevo paradigma conceptual, clave en la fisiopatología digestiva y extradigestiva, que define la acción de señalización en la naturaleza molecular de los ácidos biliares y, constituye un eje que transversaliza el equilibrio nutrición-metabolismo-microbiota intestinal y del sistema inmunitario.

Palabras clave: ácidos biliares; molécula de señalización; receptores nucleares; transportadores biliares; actividad biológica

INTRODUCCIÓN

Todo el conocimiento alcanzado acerca de los ácidos biliares es aún considerado un tema de ciencia joven. A finales de la última década del siglo XX, resurge a nivel mundial el interés por los ácidos biliares. Y la descripción de sus actividades biológicas, a principios del siglo XXI, se reporta uno de los avances bioquímicos y fisiológicos más importantes. (1)

Al interactuar los ácidos biliares con los receptores nucleares y transportadores celulares, expresan una secuencia de acciones vinculadas a las propiedades

físico-químicas (anfipáticas, detergentes, estado hidrofílico o hidrofóbico), su conjugación, o no, (glicina o taurina), su síntesis (primarios o secundarios), y al transporte (hepático o intestinal), entre otras. (2) Estas propiedades justifican sus actividades pleiotrópicas (la absorción intestinal de grasas y de vitaminas liposolubles, el control de los metabolismos energético, lipídico, glucémico, proteico, del colesterol y del sistema inmunitario), así como sus actividades órgano específicas del corazón, los pulmones, los riñones, el sistema nervioso, etc. (3,4)

Los estudios sobre las actividades biológicas y el metabolismo de los ácidos biliares, actualmente basados en el concepto biomolecular, evidencian que estos, según sus concentraciones, actúan como ligandos endógenos sobre los receptores nucleares y transportadores, para lograr el control homeostático, protector del organismo de sus efectos tóxicos y carcinogénicos, por medio de la activación de los programas de transcripción a nivel celular.

1. Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Gastroenterología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor e Investigador Titular. Miembro Titular de la Sociedad Cubana de Gastroenterología. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-8875>. Correspondencia: fpinol@infomed.sld.cu

2. Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Anatomía Patológica. Profesor e Investigador Titular. Miembro de la Sociedad Cubana de Anatomía Patológica. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

3. Doctor en Medicina. Especialista en Gastroenterología. Pasado Presidente de la Sociedad de Gastroenterología del Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-8767>

4. Especialista en Gastroenterología. Pasado Presidente de la Sociedad de Gastroenterología de la República Dominicana. Miembro de la Sección de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0082-4643>

activación de los programas de transcripción a nivel celular. Este nuevo concepto, además de haber permitido la descripción de dichas propiedades, ofrece una visión holística de su evolución, que devela una nueva cualidad en la naturaleza de estas moléculas, con la descripción de su acción de señalización. (5-7)

También ha sido reportado en temas actuales de investigaciones, relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), la microbiota intestinal (disbiosis), la esteatohepatitis no alcohólica, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y renales, entre otros desórdenes metabólicos. Además, cómo esta regulación de síntesis puede ser afectada por la edad, la dieta y la presencia de diferentes situaciones anormales como la cirugía bariátrica. (8)

El objetivo principal del artículo es ofrecer a la comunidad científica los antecedentes que marcan pauta en la evolución del conocimiento en la clínica, terapéutica y epidemiología de los ácidos biliares, que los hace merecedores del término moléculas de señalización.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática, crítica, en idioma español e inglés, de las evidencias en las bases de datos nacionales e internacionales como PubMed/MedLine, relacionada con los ácidos biliares, sus propiedades físico-químicas, actividades biológicas, y homeostasis. Como criterios de selección se utilizaron: un índice de materia médica y las palabras clave: ácidos biliares, moléculas de señalización y metabolitos del colesterol.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ácidos Biliares

En 1969, K.W. Heaton señaló la importancia de mantener los ácidos biliares en su lugar para conservar la integridad del sistema hepatointestinal. (9) Entre finales de la década del siglo pasado y principios del 2002, comenzó a describirse cómo el control en la homeostasis impide su acción tóxica sobre la mucosa intestinal y son identificados los receptores nucleares y transportadores. (10, 11) En el 2008, se publicó en Londres el libro *"Bile Acid: Toxicology and Bioactivity"*, donde se compilan los resultados de las investigaciones de Gareth Jenkins y Laura J. Hardie. (12) Estas evidencias

aportaron los pilares para la actualización al marco conceptual del sistema hepatointestinal, la actividad biológica y los efectos tóxicos de los ácidos biliares en el ser humano. (2)

Características estructurales

Los ácidos biliares poseen un cuerpo esteroide lipofílico compuesto por 24 átomos de carbono, hidroxilados en una o más posiciones, y una cadena lateral que termina como un ácido carboxílico, que los convierte en moléculas anfipáticas. (12)

Síntesis

Desde su primera descripción se reportan como derivados del destino metabólico final del colesterol hepático, que a través de una secuencia de reacciones bioquímicas (denominadas ruta clásica o neutral y, alternativa o ácida), catalizadas por 17 enzimas, se sintetizan los ácidos biliares (50 %), los esteroides y la vitamina D. (13,14)

Clasificación

Los ácidos biliares se dividen en dos grupos: los primarios, sintetizados en el hígado, y los secundarios, originados en la luz del colon por las bacterias ricas en enzimas, cuyas acciones desdoblan los primarios en secundarios. (12)

Ácidos biliares primarios

Los ácidos cólico y quenodesoxicólico, denominados primarios, se originan en el retículo endoplásmico, las mitocondrias, los peroxisomas y el citoplasma hepatocelular, resultantes de la deshidrogenización y la reducción del núcleo del colesterol, catalizadas por tres enzimas sulfato hidrolasa hepática (SHH): CYP7A1, CYP8B1 y CYP27A1, sea por la ruta clásica o la alternativa. (12-14) A nivel de los peroxisomas hepatocelulares, por acción de las enzimas ácido biliar-CoA ligasa (ABCoAL), ácido biliar-CoA y, aminoácido N-aciltransferasa (ABCoAT), los ácidos biliares primarios son conjugados con los aminoácidos glicina o taurina, más Na⁺ y K⁺, mediante un enlace amida. De esta manera forman los ácidos glico o tauro-cólico, quenodesoxicólico, que pasan a formar parte de las sales biliares. (15-17)

Excreción, transportación hepática, canalicular y almacenamiento en vesícula biliar

Las sales biliares, unidas a la bomba expoliadora canalicular de sales biliares, son transportadas por el citoplasma

hepático y excretadas hacia el canalículo biliar, donde se transforman en bilis colangiolar o canalicular, alcalinizada por diversos mecanismos biomoleculares durante su trayecto hasta la vesícula biliar. En la vesícula biliar se almacena y adquiere concentraciones muy altas ($> 300 \mu\text{M}$), como resultado de una eliminación constante de su contenido de agua y electrolitos, que a la vez condiciona su agregación y formación de micelas mixtas, encargadas de transportar los ácidos biliares primarios conjugados, fosfolípidos (lecitina) y el colesterol hepático solubilizado, al intestino. (18,19)

Las micelas mixtas pasan al duodeno de manera gradual en respuesta a estímulos mecánicos, hormonales (colecistoquinina), y nerviosos (etapa postprandial) que al interactuar con los alimentos (ácidos grasos, monoglicéridos, triglicéridos y vitaminas liposolubles) son estimulados y, originan cambios en su composición, que facilitan su transporte. (19, 20)

Se reporta que el 95 % de los ácidos biliares primarios conjugados y no conjugados actúan como detergente en la luz intestinal, y son emulsificados, absorbidos o reabsorbidos por difusión y transporte activo, en el borde en cepillo de las microvellosidades de las membranas plasmáticas de los enterocitos yeyunales e ileales, para luego pasar del epitelio a la circulación sanguínea y linfática a través de la circulación enterohepática. (20, 21) Este proceso sucede, desde el punto de vista biomolecular, gracias a su unión al transportador apical de sales biliares dependiente de sodio (TASBDNa⁺), que logra su ingreso al citoplasma del enterocito una vez logrado su traspaso a través de la membrana plasmática, donde se une a la proteína transportadora íleal de ácido biliar (PTIAB) para continuar su traslado hacia la membrana basolateral del enterocito. (8,14,17) A este nivel se unen al heterodímero α/β , denominado transportador de solutos orgánicos (TSO α/β) entérico, que facilita su paso a la vena porta. (22,23) Así, ingresan nuevamente a la circulación enterohepática y al hígado, en cuyo espacio sinusoidal son reabsorbidos, al unirse al polipéptido cotransportador sinusoidal de taurocolato dependiente de Na⁺ (PCSTNa⁺) y, en menor medida, con las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO1 y 4), paso regulado por un mecanismo de retroalimentación negativa, al activarse los receptores nucleares X farnesoides hepático e intestinal

(RFXh y RFXi), más el receptor TGR5 acoplado a la proteínas G, que controlan la síntesis de novo de los ácidos biliares y sus actividades biológicas. (17,24,25)

Este proceso de absorción activa, motivó diversas investigaciones sobre el efecto de la malabsorción de los ácidos biliares por déficit de estos transportadores, pues como respuesta al descontrol de su homeostasis, generado por la incapacidad de su reutilización, se incrementa su síntesis hepática y como consecuencia, aumenta aún más las ya anormalmente altas concentraciones en la luz intestinal, hecho que constituye la explicación fisiopatológica de las diarreas inducidas, de aspecto biliar. (26,27) Al mismo tiempo, por aumento de su absorción a nivel del colon, son reincorporados a la circulación enterohepática, y por generarse la sobresaturación de su concentración en el citoplasma de los hepatocitos, estos quedan finalmente expuestos al máximo a sus efectos tóxicos. Estos hechos trascienden la fisiopatología de los procesos inflamatorios y trastornos metabólicos hepáticos, como la esteatohepatitis no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2, por eso, la inhibición de la absorción de los ácidos biliares es considerada una alternativa a colegiar en el tratamiento actual de estas entidades. (28,29)

Circulación enterohepática

La circulación enterohepática es el circuito circulatorio postulado en 1870 por Moritz Schiff, quien la marcó como vía de circulación y transportación de los ácidos biliares y diversos metabolitos, que luego de metabolizarse en el hígado, se secretan en la luz intestinal por las vías biliares, es absorbido por este, y regresan por la vena porta al hígado, conformándose así los componentes estructurales de la circulación enterohepática. (30-32)

Este circuito es de gran importancia fisiológica y clínica, al regular la síntesis, la secreción y las acciones de los ácidos biliares contenidos en la bilis, así como de las proteínas y los ligandos recientemente descubiertos con acciones similares, bajo el control de la expresión de los receptores nucleares y transportadores a nivel hepático, intestinal y en los órganos extradigestivos (pulmón, corazón riñón, sistema nervioso, el tejido adiposo, etc.). Por tanto, cuanto mayor sea el volumen de ácidos biliares que recircule en el sistema porta y, su captación por el hepatocito, menor será su síntesis de novo en combinación con el acúmulo procedente de la circulación enterohepática. (33)

Ácidos biliares secundarios

Síntesis

Los ácidos biliares primarios contenidos en las micelas mixtas, conjugados o no, desde el íleon terminal y al pasar al colon (5 %) son biotransformados por bacterias colónicas en secundarios: los ácidos desoxicólico y litocólico, a través de diversos mecanismos enzimáticos (desconjugación, deshidrogenación, dihidroxilación y sulfatación). A su vez, por un mecanismo de epimerización, el ácido quenodesoxicólico origina al ursodesoxicólico, considerado un ácido biliar terciario. (19, 34, 35)

El ácido ursodesoxicólico es absorbido totalmente en la mucosa colónica, pasa a formar parte del pool de los componentes biliares que llega al hígado, donde se ejerce su función reguladora de síntesis de novo y como citoprotector bioquímico de los ácidos biliares secundarios. (36,37)

Conjugación hepática de los ácidos biliares secundarios

Una vez que los ácidos biliares secundarios son adsorbidos por la mucosa colónica, se incorporan nuevamente a la circulación enterohepática rumbo a la porta, a través de las venas mesentéricas, y a nivel del espacio sinusoidal, son reabsorbidos al citoplasma hepático, en cuyos organelos citoplasmáticos se conjugan con la glicina y la taurina y pasan a formar parte de la bilis hepática novo. De este modo, el ácido desoxicólico conjugado constituye el 20 % del ácido biliar intracelular hepático, y en menor medida, el litocólico. (34)

Excreción colónica

En el 5 % de los ácidos biliares secundarios que son excretados por las heces en el colon, predomina el ácido litocólico con la propiedad físico-química de ser muy poco reabsorbible. También es el más tóxico, pero este efecto es inhibido al sulfatarse en la posición C-3 antes de ser excretado. (38)

Así se define que normalmente se reciclan 3g (90-95 %) entre el intestino y hígado, aproximadamente ocho veces al día, y con solo 0,2-0,6 g de ácidos biliares sintetizados de novo al día, se mantiene la estabilidad luminal intestinal y el de la circulación de los ácidos biliares en el organismo. (34,39)

El organismo humano cuenta con un sistema integral (hígado-vías biliares-intestino-circulación enterohepática)

que mantiene la homeostasis metabólica de los ácidos biliares, de modo que cuando este sufre cambios desfavorables, transitorios o definitivos, estructurales y funcionales, propicia la acción tóxica de los ácidos biliares, como acontece en la litiasis vesicular, las hepatopatías crónicas, las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), en situaciones de estrés quirúrgico como las derivaciones hepato-bilio-pancreáticas (Técnica de Whipple), la cirugía bariátrica, así como, los síndromes del pos-colecistectomizado, del intestino corto y del intestino irritable. (38)

Propiedades físico-químicas

La conciliación en la práctica clínica de las propiedades físico-químicas de los ácidos biliares que determinan su actividad biológica, aún en su forma conjugada, suelen ser vinculados a su toxicidad intrínseca cuando son hidrófobos, conjugados a la glicina, insolubles, detergentes endógenos fuertes, tienen el pH alcalino y el pKa bajo. (12,19,34) Mientras, en condiciones fisiológicas, adquieren la naturaleza anfipática que les confiere solubilidad en el agua, pH ácido, resistencia a la precipitación por iones de calcio (Ca^{2+}) y, su permanencia en la luz intestinal con el poder de mezclarse con los alimentos sin inducir daños epiteliales. (5)

Las propiedades físico-químicas reconocidas de los ácidos biliares, en particular, la fuerte acción detergente que emulsiona las grasas exógenas y endógenas, justifican sus acciones en todo el sistema digestivo y extradigestivo, así como sus acciones de ligando endógenos sobre los receptores nucleares, que en la práctica investigativa componen el fundamento fisiológico y fisiopatológico de su actividad biológica, resumido en dos de sus actividades claves que mantienen la homeostasis, el control de la toxicidad y la integridad del epitelio intestinal: ser moléculas de señalización y, metabolitos modificadores de la transcripción genética celular. (13,40,41)

Ácidos biliares y receptores nucleares y, acoplado a la proteína G de Takeda de membrana

En los estudios biomoleculares de los ácidos biliares en la década de los noventa, al identificar y caracterizar los receptores nucleares y, acoplados a la proteína G de Takeda de membrana en el hígado, el intestino y los órganos extradigestivos, evidencian que al actuar como ligandos endógenos logran mantener su homeostasis.

En Tabla 1, se resumen la expresión de la interacción fisiológica entre los ácidos biliares como ligandos endógenos y los receptores, que fundamentan la designación de moléculas de señalización al controlar su homeostasis entre otras actividades biológicas. (42-44)

Tabla 1. Receptores nucleares y acoplados a la proteína G de Takeda de membrana vinculados en la homeostasis de los ácidos biliares

Receptores nucleares

RFX	RPX	RVD	RCA
Homeostasis: ácidos biliares y glucosa.	Metabolismo: droga y lipídico	Homeostasis: calcio Proliferación/diferencia- ción celular	Homeostasis: glucosa
Metabolismo: lipídico	Motilidad celular Apoptosis	Antiinflamatorio	Metabolismo lipídico, ácidos biliares y bilirrubina
Sensibilidad insulina	Inflamación	Destoxicación: xenobióticos	Crecimiento celular
Antiinflamatorio	Destoxicación: ácidos biliares y colestasis		Apoptosis
Regeneración hepática			Regulación hormonal
			Destoxicación: xenobióticos

Receptores acoplados a proteína G de Takeda de membrana

RFX	RPX	RVD
Homeostasis: ácidos biliares	Metabolismo: lipídico, glucosa	Reduce la frecuencia cardíaca
Gasto de energía	Induce el cáncer de conductos biliares	Conducción lenta del nódulo auriculoventricular
Motilidad intestinal	Inhibe: regeneración hepática	Reduce la fuerza de contracción
Prurito	Alergia e inmunidad	
Sensibilidad insulina	Memoria y ansiedad	
Antiinflamatorio		
Regeneración hepática		

-Receptores nucleares: RFX (Receptor farnesoides X), RPX (Receptor pregnano X), RVDX (Receptor Vitamina D), RAC (receptor constitutivo de androstan).

-Receptores de ácido biliar acoplado a la proteína G de Takeda de membrana: TGR5 (Receptor de factor de crecimiento 5) R2SP1 (Receptor 2 de esfingosina-1-fosfato) RM2C (Receptor colinérgico muscarínico 2).

Ácidos biliares y transportadores

Uno de los aspectos que evidencian el control de la actividad biológica de los ácidos biliares en la luz intestinal, se fundamenta en el conocimiento de los transportadores que regulan su absorción, sobre todo en el íleon terminal y su entrada al espacio sinusoidal hepático. (39, 45) Los más estudiados, que se hallan en el íleon terminal, son el transportador apical de sales biliares dependientes de iones Na^+ (TASBD Na^+), la proteína transportadora ileal de unión a ácido biliar (PTIAB), el transportador de solutos orgánicos heterodímero β / β (TSO α / β), y en el hígado, el polipéptido cotransportador sinusoidal de taurocolato dependiente Na^+ (PCST Na^+), entre otros. (45-47)

La ausencia o no de la expresión de los transportadores a nivel hepático o intestinal, favorece el cúmulo de ácidos biliares en los enterocitos y hepatocitos, donde su toxicidad genera una secuencia de reacciones biomoleculares, estrés oxidativo y cambios morfológicos de los organelos, que se expresan con una disminución de la altura de las vellosidades y el incremento de la proliferación celular a nivel del íleon terminal, reconocidos en el síndrome de malabsorción de los ácidos biliares; o a nivel intrahepatocitario como en las cirrosis hepáticas, colangiopatías de etiologías diversas, etc. Recientemente, han sido identificadas diversas variantes perjudiciales de los transportadores TSO α / β ; por ejemplo: la mutación de cambio de TSO- β que origina su disfuncionalidad y se expresa en la clínica en pacientes con diarreas congénitas y colestasis, y este también se reporta asociado con una disminución dramática en la expresión de la proteína TSO- α , donde se compromete aún más la actividad de absorción de los ácidos biliares. (48,49)

Estudios actuales acerca de los transportadores están encaminados a la conservación y control de los procesos inflamatorios del íleon terminal, con el fin de amortiguar la toxicidad de los ácidos biliares concentrados en el citoplasma del enterocito, del hepatocito, de los órganos extradigestivos (pulmón, corazón, riñón), mientras en las cirugías intestinales (síndrome de intestino corto, bariátrica, etc.), se deben usar terapéuticas agonistas de los transportadores que controlen su síntesis hepática. (50)

Ácidos biliares y actividad biológica

Desde la antigüedad apenas se conocía de los ácidos biliares su papel en el transporte y la absorción de las grasas y vitaminas liposolubles. Sin embargo, desde finales de la década del noventa y principios del presente siglo, con el descubrimiento de los receptores nucleares y acoplados a membranas, es que se precisan y desde entonces son reconocidas, las actividades biológicas que son resumidas en la figura 1. (3)

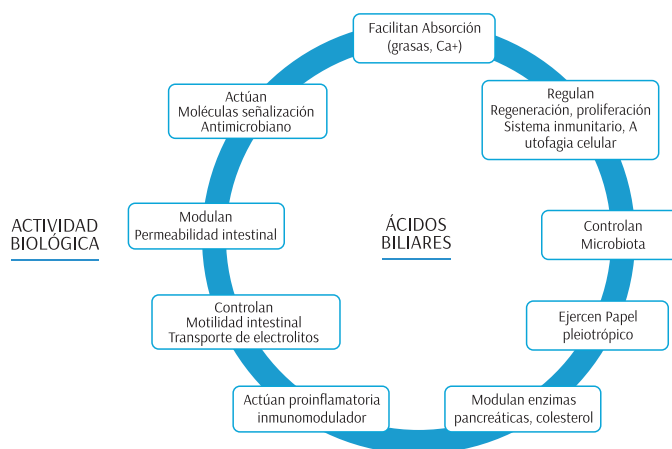


Figura 1. Actividades biológicas de los ácidos biliares

CONCLUSIONES

Se brinda a la comunidad científica un nuevo paradigma conceptual, clave en la fisiopatología digestiva y extradigestiva, que define la acción de señalización en la naturaleza molecular de los ácidos biliares y, constituye un eje que transversaliza el equilibrio nutrición-metabolismo-microbiota intestinal y del sistema inmunitario. Se recomienda incorporar en la práctica clínica la evaluación de la homeostasis de los ácidos biliares mediante el estudio de sus niveles séricos en el control y seguimiento de enfermedades digestivas y extradigestivas.

Bile acids: signaling molecules

Abstract

Introduction: Bile acids, molecules derived from hepatic cholesterol, in addition to the intestinal absorption of lipids and fat-soluble vitamins, regulate energy, lipid, carbohydrate, and protein metabolism and the immune system; biological activities that gives them a new conceptual paradigm in health-disease harmony.

Objective: To describe the evidence that homologates bile acids as signaling molecules. **Methods:** A systematic and critical review was carried out of the evidence in national and international databases such as PubMed/MedLine, about the biological activities and physicochemical properties of bile acids that justify their signaling action. **Review:** the update of the biological activities of bile acids incorporates the concept of signaling molecules in teaching and research. **Conclusion:** A new conceptual paradigm is provided, as key in digestive and extradigestive pathophysiology, which defines the signaling action of bile acids and constitutes an axis across the nutrition-metabolism-intestinal microbiota balance and the immune system.

Keywords: bile acids; signaling molecule; nuclear receptors; biliary transporters; biological activity

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hofmann AF, Hagey LR. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *J Lipid Res* [Internet]. 2014 [Citado 29 Jun 2022];55(8):1553-1595. Disponible en: <https://doi.org/10.1194/jlr.r049437>
- Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];58(1):155-68. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.002>.
- De Aguiar VTQ, Tarling EJ, Peter AE. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2013 [Citado 29 Jun 2022];17(5):657-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>.
- Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];12(4):851-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0162-4>.
- Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];39:175-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344>
- Kiriyama Y, Nochi H. The biosynthesis, signaling, and neurological functions of bile acids. *Biomolecules* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];9(6):232. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom9060232>.
- Hegyí P, Maléth J, Walters JR, Hofmann AF, Keely SJ. Guts and Gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];98(4):1983-2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2017>.
- Jia ET, Liu ZY, Pan M, Lu JF, Ge QY. Regulation of bile acid metabolism-related signaling pathways by gut microbiota in diseases. *J Zhejiang Univ Sci B* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];20(10):781-792. Disponible en: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900073>.
- Heaton KW. The importance of keeping bile salts in their place. *Gut* [Internet]. 1969 [Citado 29 Jun 2022];10(10):857-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1552987/>
- Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* [Internet]. 1999 [Citado 29 Jun 2022];284(5418):1362-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362>.
- Chiang JYL. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev* [Internet]. 2002 [Citado 29 Jun 2022];23:443-63. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/23/4/443/2433267>.
- Jenkins G, Hardie JL. Bile acids toxicology and bioactivity [Internet]. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; 2008 [Citado 29 Jun 2022]: p. 170. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-0-85404-846-5>.
- Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol* [Internet]. 2013 [Citado 29 Jun 2022];3(3):1191-212. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>.
- Chiang JYL. Negative feedback regulation of bile acid metabolism: impact on liver metabolism and diseases. *Hepatology* [Internet]. 2015 [Citado 29 Jun 2022];62(4):1315-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.27964>.
- Kiriyama Y, Nochi H. The biosynthesis, signaling,

15. Al-Khaifi A, Straniero S, Voronova V, Chernikova D, Sokolov V, Kumar C, et al. Asynchronous rhythms of circulating conjugated and unconjugated bile acids in the modulation of human metabolism. *J Intern Med* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];284(5):546-59. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12811>.
16. Liu Z, Zhang Y, Zhang R, Gu L, Chen X. Promotion of classic neutral bile acids synthesis pathway is responsible for cholesterol-lowering effect of Si-miao-yong-an decoction: Application of LC-MS/MS method to determine 6 major bile acids in rat liver and plasma. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2017 [Citado 29 Jun 2022];135:167-175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.12.021>.
17. Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. 26 Sept 2022. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Ene 2022. [Citado 29 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470209/>
18. Javitt NB. History of hepatic bile formation: old problems, new approaches. *Adv Physiol Educ* [Internet]. 2014 [Citado 29 Jun 2022];38(4):279-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/advan.00076.2014>.
19. Hofmann AF. Let the Bile Flow! 1.0. *Hepatology* [Internet]. 2016 [Citado 29 Jun 2022];64(4):1387-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.28633>.
20. Tuncer E, Bayramoglu B. Characterization of the self-assembly and size dependent structural properties of dietary mixed micelles by molecular dynamics simulations. *Biophys Chem* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];248:16-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2019.02.001>
21. Elvang PA, Hinna AH, Brouwers J, Hens B, Augustijns P, Brandl M. Bile salt micelles and phospholipid vesicles present in simulated and human intestinal fluids: structural analysis by flow field-flow fractionation/multiangle laser light scattering. *J Pharm Sci* [Internet]. 2016 [Citado 29 Jun 2022];105(9):2832-2839. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.005>
22. Ballatori N, Christian WV, Wheeler SG, Hammond CL. The heteromeric organic solute transporter, OST α -OST β /SLC51: a transporter for steroid-derived molecules. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2013 [Citado 29 Jun 2022];34(2-3):683-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.005>.
23. Soroka CJ, Ballatori N, Boyer JL. Organic solute transporter, OST α -OST β : its role in bile acid transport and cholestasis. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2010 [Citado 29 Jun 2022];30(2):178-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253226>.
24. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Hagenbuch B, Meier PJ. Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis*. [Internet]. 2000 [Citado 29 Jun 2022];20(3):273-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2000-9426>.
25. Mayer PGK, Qvartskhava N, Sommerfeld A, Görg B, Häussinger D. Regulation of plasma membrane localization of the Na⁺-taurocholate Co-transporting polypeptide by glycochenodeoxycholate and tauroursodeoxycholate. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];52(6):1427-1445. Disponible en: <https://doi.org/10.33594/000000100>.
26. Hou RG, Fan L, Liu JJ, Cheng Y, Chang ZP, Wu B, et al. Bile acid malabsorption is associated with diarrhea in acute phase of colitis. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];96(12):1328-1336. doi: 10.1139/cjpp-2018-0017
27. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on bile acid malabsorption: finally, ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];20(3):10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0615-z>.
28. Guohong-Liu, Qingxi-Zhao, Hongyun-Wei. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];18(6):796-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.020>.
29. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [Citado 29 Jun 2022];152(7):1679-1694.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>.
30. Reuben A. The biliary cycle of Moritz Schiff. *Hepatology* [Internet]. 2005 [Citado 29 Jun 2022];42(2):500-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.20823>.

31. Stellaard F, Lütjohann D. Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2021 [Citado 29 Jun 2022];321(1):G55-G66. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00476.2020>.
32. Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, Eggink HM. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci* [Internet]. 2017 [Citado 29 Jun 2022];11:617. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00617>.
33. Stellaard F, Lütjohann D. Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. [Internet]. 2021 [Citado 29 Jun 2022];321(1):G55-G66. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00476.2020>.
34. Di Ciaula A, Garruti G, Baccetto RL, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQH, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol* [Internet]. 2017 [Citado 29 Jun 2022];16(suppl 1):S4-S14. Disponible en: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>.
35. Das P, Marcišauskas S, Ji B, Nielsen J. Metagenomic analysis of bile salt biotransformation in the human gut microbiome. *BMC Genomics* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];20(1):517. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5899-3>.
36. Mroz MS, Lajczak NK, Goggins BJ, Keely S, Keely SJ. The bile acids, deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, regulate colonic epithelial wound healing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];314(3):G378-G387. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00435.2016>.
37. Lajczak-McGinley NK, Porru E, Fallon CM, Smyth J, Curley C, McCarron PA, et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol Rep* [Internet]. 2020 [Citado 29 Jun 2022];8(12):e14456. Disponible en: <https://doi.org/10.14814/phy2.14456>.
38. Chen I, Cassaro S. Physiology, bile acids. 8 Mayo 2022. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Ene 2022. [Citado 29 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549765/>
39. Javitt NB. Hepatic bile formation: bile acid transport and water flow into the canalicular conduit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2020 [Citado 29 Jun 2022];319(5):G609-G618. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00078.2020>.
40. Biagioli M, Carino A. Signaling from intestine to the host: How bile acids regulate intestinal and liver immunity. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];256:95-108. Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2019_225.
41. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev* [Internet]. 2021 [Citado 29 Jun 2022];101(2):683-731. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
42. Shin DJ, Wang L. Bile acid-activated receptors: a review on FXR and other nuclear receptors. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2019 [Citado 29 Jun 2022];256:51-72. Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2019_236
43. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2020 [Citado 29 Jun 2022];318(3):G554-G573. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC31984784/>.
44. Wan YY, Sheng L. Regulation of bile acid receptor activity. *Liver Res* [Internet]. 2018 [Citado 29 Jun 2022];2(4):180-185. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.09.008>.
45. Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res* [Internet]. 2009 [Citado 29 Jun 2022];50(12):2340-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1194/jlr.R900012-jlr200>.
46. Alrefai WA, GillRK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res* [Internet]. 2007 [Citado 29 Jun 2022];24(10):1803-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9289-1>.
47. Dawson PA. Roles of ileal ASBT and OST α -OST β in regulating bile acid signaling. *Dig Dis* [Internet]. 2017 [Citado 29 Jun 2022];35(3):261-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000450987>.

48. Slijepcevic D, Van de Graaf SF. Bile acid uptake transporters as targets for therapy. Dig Dis [Internet]. 2017 [Citado 29 Jun 2022];35(3):251-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000450983>.
49. Beaudoin JJ, Bezençon J, Sjöstedt N, Fallon JK, Brouwer KLR. Role of organic solute transporter alpha/beta in hepatotoxic bile acid transport and drug interactions. Toxicol Sci [Internet]. 2020 [Citado 29 Jun 2022];176(1):34-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa052>.
50. Deng F, Bae YH. Bile acid transporter-mediated oral drug delivery. J Control Release [Internet]. 2020 [Citado 29 Jun 2022];327:100-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.034>.

Recibido: 21, septiembre, 2022

Aceptado: 9, enero, 2023