

## Ácidos biliares: moléculas de señalización

Bile acids: signaling molecules

Felipe Neri Piñol Jiménez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0522-8875>

Virginia Capó de Paz<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Guillermo Otoyá-Moreno<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7780-8767>

Sócrates Bautista Martínez<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0082-4643>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Nacional “Guillermo Almenara I”. Lima, Perú.

<sup>4</sup>Hospital Carlos Bonorino Udaondo. Santo Domingo, República Dominicana.

\*Autor para la correspondencia: [fpinol@infomed.sld.cu](mailto:fpinol@infomed.sld.cu).

### RESUMEN

**Introducción:** Los ácidos biliares, moléculas de señalización derivadas del colesterol hepático, la absorción intestinal de lípidos y vitaminas liposolubles, regulan el metabolismo energético, lipídico, glucídico, proteico y el sistema inmunitario. Estas actividades biológicas convierten los ácidos biliares en un nuevo paradigma conceptual en la armonía salud-enfermedad.

**Objetivo:** Describir las evidencias que homologan los ácidos biliares como moléculas de señalización.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y crítica en PubMed, SciELO, Lilacs y Elsevier (1969-2022), acerca de las actividades biológicas y propiedades físico-químicas de los ácidos biliares para justificar su acción de señalización.

**Resultados:** La actualización de las actividades biológicas de los ácidos biliares incorporó el concepto de moléculas de señalización en la docencia y la investigación. **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 transversaliza el equilibrio nutrición-metabolismo-microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

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

## ABSTRACT

**Introduction:** Bile acids constitute signaling molecules that, derived from hepatic cholesterol, intestinal absorption of lipids and fat-soluble vitamins, regulate energy, lipid, glucose, protein metabolism and the immune system. These biological activities make bile acids a new conceptual paradigm in health-disease harmony.

**Objective:** To describe the evidence homologizing bile acids as signaling molecules.

**Methods:** A systematic and critical review was performed in PubMed, SciELO, Lilacs and Elsevier (1969-2022), on the biological activities and physicochemical properties of bile acids to demonstrate their signaling action.

**Results:** Updating the biological activities of bile acids incorporates the concept of signaling molecules in teaching and research. **Conclusions:** The scientific community is provided with a new conceptual paradigm, key in digestive and extradigestive pathophysiology, that defines the signaling action in the molecular nature of bile acids, and transverses the nutrition-metabolism-gut microbiota-intestinal microbiota-immune system balance.

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

Recibido: 11/07/2022

Aceptado: 31/07/2022

## Introducción

El conocimiento alcanzado de los ácidos biliares se considera un tema de ciencia joven. El interés por ellos resurgió a nivel mundial a finales de los años 90, y la descripción de sus actividades biológicas se reportó como los avances bioquímicos y fisiológicos más importantes a principios del XXI.<sup>(1)</sup>

Los ácidos biliares, al interactuar 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 el transporte (hepático o intestinal), entre otras.<sup>(2)</sup> 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 el sistema inmunitario; además de sus actividades específicas del corazón, los pulmones, los riñones, el sistema nervioso y otros órganos.<sup>(3,4)</sup>

Los estudios, actualmente basados en el concepto biomolecular, sobre las actividades biológicas y el metabolismo de los ácidos biliares evidencian la actuación de estos, según sus concentraciones, como ligandos endógenos sobre los receptores nucleares y transportadores para 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. Dichas propiedades ofrecen una visión holística de su evolución y develan una nueva cualidad en la naturaleza de estas moléculas, con la descripción de su acción de señalización.<sup>(5,6,7)</sup>

También se han 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; igualmente, se precisa cómo esta regulación de síntesis puede afectarse por la edad, la dieta y situaciones anormales, por ejemplo, la cirugía bariátrica.<sup>(8)</sup>

Este artículo ofrece a la comunidad científica los antecedentes de la evolución del conocimiento en la clínica, la terapéutica y la epidemiología de los ácidos biliares, que los convierte en moléculas de señalización y exponentes del nuevo paradigma curricular en la fisiología digestiva y extradigestiva, entre los avances de la biología molecular. En consecuencia el objetivo del presente texto fue describir las evidencias que homologan los ácidos biliares como moléculas de señalización.

## Métodos

Se realizó una exhaustiva revisión sistemática, crítica, en idioma español e inglés, en bases de datos nacionales e internacionales como PubMed, Medline, SciELO, Lilacs y Elsevier. La búsqueda se relacionó con los ácidos biliares, sus propiedades físico-químicas, actividades biológicas y homeostasis. Se revisaron textos publicados entre 1969 y 2022. Como criterios de selección se utilizaron un índice de materia médica y las palabras clave: ácidos biliares, moléculas de señalización y metabolitos del colesterol.

La visión integral de este artículo contribuye al reconocimiento de los ácidos biliares desde el punto de vista biomolecular y permitirá contextualizar e incorporar, incluso en la docencia, la denominación de moléculas de señalización. Asimismo, será una premisa científica para valorar la incorporación del estudio de los ácidos biliares séricos en el control y el seguimiento de diversas enfermedades digestivas y extradigestivas.

## Ácidos biliares

En 1969 *Heaton*<sup>(9)</sup> señaló la importancia de mantener los ácidos biliares en su lugar para conservar la integridad del sistema hepatointestinal. Entre finales de la década del siglo pasado y principios de 2002 se refirió cómo el control en la homeostasis impide la acción tóxica de los ácidos biliares sobre la mucosa intestinal, y se identificaron los receptores nucleares y los transportadores.<sup>(10,11)</sup> En 2008 se publicó en Londres el libro *Bile Acid: Toxicology and Bioactivity* que compiló los resultados de las investigaciones de *Jenkins y Hardie*.<sup>(12)</sup> Estas evidencias aportaron los pilares para actualizar el marco conceptual del sistema hepatointestinal, la actividad biológica y los efectos tóxicos de los ácidos biliares en el ser humano.<sup>(2)</sup>

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 y los convierte en moléculas anfipáticas.<sup>(12)</sup> Desde su primera representación se consideraron derivados del destino metabólico final del colesterol hepático. 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.<sup>(13,14)</sup>

Los ácidos biliares se dividen en dos grupos: los primarios, sintetizados en el hígado, y los secundarios, originados en el colon por las bacterias ricas en enzimas, que además convierten los primarios en secundarios.<sup>(12)</sup>

Los ácidos cólico y quenodesoxicólico son primarios. Se originan en el retículo endoplásmico, las mitocondrias, los peroxisomas y el citoplasma hepatocelular, producto de la deshidrogenización y la reducción del núcleo del colesterol, catalizadas por tres enzimas sulfato hidrolasa hepática (SHH): CYP7A1, CYP8B1 y CYP27A1, por la ruta clásica o la alternativa.<sup>(12,13,14)</sup> 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 se conjugan con los aminoácidos glicina o taurina, más Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, mediante un enlace amida. De esta manera, forman los ácidos glico o tauro-cólico y quenodesoxicólico, que formarán parte de las sales biliares.<sup>(15,16,17)</sup>

Las sales biliares, unidas a la bomba expoliadora canalicular de sales biliares, se transportan por el citoplasma hepático y se excretan hacia el canalículo biliar; allí se transforman en bilis colangiolar o canalicular, alcalinizada por diversos mecanismos biomoleculares durante su trayecto hasta la vesícula biliar, donde se almacenan y adquieren concentraciones muy altas ( $> 300 \mu\text{M}$ ) por la eliminación de su contenido de agua y electrolitos. Este proceso también 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.<sup>(18,19)</sup>

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), se estimulan y originan cambios en su composición para facilitar su transporte.<sup>(19,20)</sup>

El 95 % de los ácidos biliares primarios conjugados y no conjugados actúan como detergente en la luz intestinal. Se emulsifican, absorben o reabsorben por difusión y transporte activo, en el borde de las microvellosidades de las membranas plasmáticas de los enterocitos yeyunales e ileales, para pasar del epitelio a la circulación sanguínea y linfática a través de la circulación enterohepática.<sup>(20,21)</sup>

Desde el punto de vista biomolecular, este proceso sucede gracias a la unión al transportador apical de sales biliares dependiente de sodio ( $\text{TASBNa}^+$ ), que ingresa al citoplasma del enterocito cuando traspasa la membrana plasmática. Allí se une a la proteína transportadora ileal de ácido biliar (PTIAB) para continuar su traslado hacia la membrana basolateral del enterocito.<sup>(8,14,17)</sup> A este nivel se unen al heterodímero  $\alpha/\beta$ , denominado transportador de solutos orgánicos ( $\text{OST}\alpha/\beta$ ) entérico, que facilita su paso a la vena porta.<sup>(22,23)</sup> Así, ingresan nuevamente a la circulación enterohepática y al hígado, en cuyo espacio sinusoidal se reabsorben, al unirse al polipéptido cotransportador sinusoidal de taurocolato dependiente de  $\text{Na}^+$  ( $\text{PCSTNa}^+$ ) y, en menor medida, con las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO1 y 4). Este paso se regula por un mecanismo de retroalimentación negativa, cuando se activan 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.<sup>(17,24,25)</sup>

El proceso de absorción activa motivó diversas investigaciones sobre el efecto de la malabsorción de los ácidos biliares por déficit de los transportadores, pues como respuesta al descontrol de su homeostasis, debido a la incapacidad de su reutilización, se incrementa su síntesis hepática y, en consecuencia, aumentan las concentraciones en la luz intestinal. Este hecho constituye la explicación fisiopatológica de las diarreas inducidas de aspecto biliar.<sup>(26,27)</sup>

Al mismo tiempo, los ácidos biliares se reincorporan a la circulación enterohepática por el avance de su absorción a nivel del colon. Una concentración sobresaturada de ácidos biliares en el citoplasma de los hepatocitos provoca efectos tóxicos, lo cual trasciende la fisiopatología de los procesos inflamatorios y trastornos metabólicos hepáticos, como la esteatohepatitis no alcohólica y la diabetes mellitus tipo 2; por tanto, inhibir la absorción de los ácidos biliares se considera una alternativa a colegiar en el tratamiento actual de estas entidades.<sup>(28,29)</sup>

La circulación enterohepática constituye el circuito circulatorio postulado en 1870 por Moritz Schiff. Se marcó como vía de transportación de los ácidos biliares y diversos metabolitos que, tras metabolizarse en el hígado, se secretan en la luz intestinal por las vías biliares, se absorben por el intestino y regresan por la vena porta al hígado, para conformar los componentes estructurales de la circulación enterohepática.<sup>(30,31,32)</sup>

Este circuito resulta de gran importancia fisiológica y clínica, ya que regula la síntesis, la secreción y las acciones de los ácidos biliares contenidos en la bilis, las proteínas y los ligandos recientemente descubiertos con funciones 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, entre otros). 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 *nov*o en combinación con el cúmulo procedente de la circulación enterohepática.<sup>(31)</sup>

Los ácidos biliares primarios de las micelas mixtas, conjugados o no, desde el íleon terminal y al pasar al colon (5 %) son biotransformados por bacterias colónicas en los ácidos secundarios 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.<sup>(19,33,34)</sup>

El ácido ursodesoxicólico se absorbe totalmente en la mucosa del colon y pasa a formar parte del *pool* de los componentes biliares que llegan al hígado. Allí ejerce su función reguladora de síntesis de *novo* y como citoprotector bioquímico de los ácidos biliares secundarios.<sup>(35,36)</sup>

Una vez absorbidos los ácidos biliares secundarios 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; se reabsorben 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 esta manera, el ácido desoxicólico conjugado constituye el 20 % del ácido biliar intracelular hepático y, en menor medida, el litocólico.<sup>(33)</sup>

En el 5 % de los ácidos biliares secundarios excretados por las heces en el colon, predomina el ácido litocólico con la propiedad físico-química de ser muy poco reabsorbible. También se considera el más tóxico, pero este efecto se inhibe al sulfatarse en la posición C-3 antes de excretarse.<sup>(37)</sup> Se reciclan 3 g (90-95 %) entre el intestino y el hígado, aproximadamente ocho veces al día, y con solo 0,2-0,6 g de ácidos biliares sintetizados de *novo* diarios, se mantiene la estabilidad luminal intestinal y la circulación de los ácidos biliares en el organismo.<sup>(33,38)</sup>

El sistema integral del cuerpo humano (hígado-vías biliares-intestino-circulación enterohepática) mantiene la homeostasis metabólica de los ácidos biliares; por tanto, cuando este sufre cambios desfavorables, estructurales y funcionales, propicia la acción tóxica de los ácidos biliares en la litiasis vesicular, las hepatopatías crónicas, las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), las situaciones de estrés quirúrgico como las derivaciones hepato-bilio-pancreáticas (Técnica de Whipple) y la cirugía bariátrica (síndromes del pos-colecistectomizado, el intestino corto y el intestino irritable).<sup>(37)</sup>

## Propiedades físico-químicas

Las propiedades físico-químicas de los ácidos biliares determinan su actividad biológica, aun en su forma conjugada, y se vinculan a su toxicidad intrínseca



cuando son hidrófobos, conjugados a la glicina, insolubles, detergentes endógenos fuertes, con el pH alcalino y el pka bajo.<sup>(12,19,33)</sup> En cambio, en condiciones fisiológicas adquieren la naturaleza anfipática que les confiere solubilidad en agua, pH ácido, resistencia a la precipitación por iones de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) y su permanencia en la luz intestinal con el poder de mezclarse con los alimentos sin inducir daños epiteliales.<sup>(5)</sup>

Las propiedades físico-químicas reconocidas de los ácidos biliares, en particular, la fuerte acción detergente para emulsionar las grasas exógenas y endógenas, justifican sus acciones en el sistema digestivo y extradigestivo, y sus funciones de ligando endógenos sobre los receptores nucleares, que en la práctica investigativa componen el fundamento fisiológico y fisiopatológico de su actividad biológica. Esta se resume en mantener la homeostasis, el control de la toxicidad y la integridad del epitelio intestinal como moléculas de señalización y metabolitos modificadores de la transcripción genética celular.<sup>(13,39,40)</sup>

Los estudios biomoleculares de los ácidos biliares en la década de los noventa caracterizaron los receptores nucleares acoplados a la proteína G de Takeda de membrana en el hígado, el intestino y los órganos extradigestivos. La tabla resume 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.<sup>(41,42,43)</sup>

**Tabla -** Receptores nucleares y acoplado 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: lipídico Sensibilidad insulina Antiinflamatorio Regeneración hepática	Metabolismo: droga y lipídico Motilidad celular Apoptosis Inflamación Destoxicación: ácidos biliares y colestasis	Homeostasis: calcio Proliferación/diferenciación celular Antiinflamatorio Destoxicación: xenobióticos	Homeostasis: glucosa Metabolismo: lipídico, ácidos biliares y bilirrubina Crecimiento celular Apoptosis Regulación hormonal Destoxicación: xenobióticos
<b>Receptores acoplado a proteína g de takeda de membrana</b>			

TGR5	R2SP1	RM2C
Homeostasis: ácidos biliares Gasto de energía Motilidad intestinal Prurito Sensibilidad insulina Antiinflamatorio Regeneración hepática	Metabolismo: lipídico, glucosa Induce el cáncer de conductos biliares Inhibe: regeneración hepática Alergia e inmunidad Memoria y ansiedad	Reduce la frecuencia cardíaca Conducción lenta del nódulo auriculoventricular Reduce la fuerza de contracción

*Leyenda:* RFX: Receptor farnesoides; RPX: Receptor pregnano X; RVDX: Receptor vitamina D; RAC: receptor constitutivo de androstan; TGR5: Receptor de factor de crecimiento 5; R2SP1: Receptor 2 de esfingosina-1-fosfato; RM2C: Receptor colinérgico muscarínico 2.

## Ácidos biliares y transportadores

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.<sup>(39,44)</sup>

Los más estudiados se hallan en el íleon terminal, entre ellos se encuentran el transportador apical de ácidos biliares dependientes de iones  $\text{Na}^+$  (TAABD $\text{Na}^+$ ), la proteína transportadora ileal de unión a ácido biliar (PTIAB), el transportador de solutos orgánicos heterodímero  $\alpha/\beta$  (OST $\alpha/\beta$ ) y, en el hígado, el polipéptido cotransportador sinusoidal de taurocolato dependiente  $\text{Na}^+$  (PCST $\text{Na}^+$ ), entre otros.<sup>(44,45,46)</sup>

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 los hepatocitos. En ellos su toxicidad genera una secuencia de reacciones biomoleculares, estrés oxidativo y cambios morfológicos de los organelos, que disminuyen la altura de las vellosidades y la proliferación celular a nivel del íleon terminal, y se reconocen en el síndrome de malabsorción de los ácidos biliares o a nivel intrahepatocitario en las cirrosis hepáticas y colangiopatías de etiologías diversas.

Recientemente, se han identificado diversas variantes perjudiciales de los transportadores OST $\alpha/\beta$ ; por ejemplo, la mutación de cambio de OST- $\beta$  origina su disfuncionalidad; se expresa en pacientes con diarreas congénitas y colestasis, y también se asocia con una reducción de la proteína OST- $\alpha$ , que compromete aún más la actividad de absorción de los ácidos biliares.<sup>(47,48)</sup>

Estudios actuales se encaminan 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, el hepatocito y los órganos extradigestivos (pulmón, corazón, riñón). Las cirugías intestinales (síndrome de intestino corto, bariátrica, entre otras) deben usar terapéuticas agonistas de los transportadores que controlen su síntesis hepática.<sup>(49)</sup>

## Ácidos biliares y actividad biológica

Descritos desde la antigüedad (hace más de 100 años), los ácidos biliares facilitan el transporte y la absorción de las grasas y vitaminas liposolubles; pero solo a finales de la década del noventa y principios de 2000 se precisaron sus actividades biológicas: regulación de la regeneración y proliferación celular; control de la microbiota intestinal, la motilidad intestinal y el transporte de electrolitos; papel pleiotrópico (regularizan su propio metabolismo, el del colesterol, los lípidos, las lipoproteínas y el energético); facilitan la absorción del calcio; modulan la liberación de las enzimas pancreáticas, así como, la permeabilidad intestinal celular y paracelular del epitelio intestinal; actúan como sustancias proinflamatorias e inmunorreguladoras de autofagia celular, antimicrobianas y del sistema inmunitario innato.<sup>(3)</sup>

## Conclusiones

Los ácidos biliares, en su papel de moléculas de señalización, brindan un nuevo paradigma conceptual que transversaliza el equilibrio nutrición-metabolismo-microbiota intestinal y sistema inmunitario, expresado en la armonía salud-enfermedad. Igualmente, proporcionan las bases fisiológicas de su homeostasis y el fundamento fisiopatológico del descontrol de sus actividades biológicas en determinadas entidades digestivas y extradigestivas, útil para terapéuticas futuras. Se recomienda incorporar en la práctica clínica la evaluación de estos procesos, y el estudio de los ácidos biliares séricos en el control y el seguimiento de enfermedades digestivas y extradigestivas.

## Referencias bibliográficas

1. 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.* 2014;55(8):1553-95. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>
2. Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol.* 2018;58(1):155-68. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.002>
3. De Aguiar VTQ, Tarling EJ, Peter AE. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.* 2013;17(5):657-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>
4. Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol.* 2019;12(4):851-61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0162-4>
5. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:175-200. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344>
6. Kiriyaama Y, Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecul.* 2019;9(6):232. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9060232>
7. Hegyi 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.* 2018;98(4):1983-2023. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2017>
8. 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.* 2019;20(10):781-92. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900073>
9. Heaton KW. The importance of keeping bile salts in their place. *Gut.* 1969;10(10):857-63. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.10.10.857>

10. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Sci.* 1999;284:1362-65. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362>
11. Chiang JYL. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev.* 2002;23(4):443-63. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2000-0035>
12. Jenkins G, Hardie JL. Bile acids toxicology and bioactivity. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; 2008. DOI: <https://doi.org/10.1039/9781847558336>
13. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1191-212. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>
14. Chiang JYL. Negative feedback regulation of bile acid metabolism: impact on liver metabolism and diseases. *Hepatol.* 2015;62(4):1315-17. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27964>
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.* 2018;284(5):546-59. DOI: <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.* 2017;135:167-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.12.021>
17. Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [acceso 20/06/2022]. 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.* 2014;38(4):279-85. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00076.2014>
19. Hofmann AF. Let the Bile Flow! 1.0. *Hepatol.* 2016;64(4):1387-8. DOI: <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.* 2019;248:16-27. DOI: <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.* 2016;105(9):2832-9. DOI: <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 $\alpha$ -OST $\beta$ /SLC51: a transporter for steroid-derived molecules. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):683-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.005>
23. Soroka CJ, Ballatori N, Boyer JL. Organic solute transporter, OST $\alpha$ -OST $\beta$ : its role in bile acid transport and cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2):178-85. DOI: <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.* 2000;20(3):273-92. DOI: <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<sup>+</sup>-taurocholate Co-transporting polypeptide by glycochenodeoxycholate and tauroursodeoxycholate. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52(6):1427-45. DOI: <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.* 2018;96(12):1328-36. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0017>
27. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on bile acid malabsorption: finally, ready for prime time? *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(3):10. DOI: <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.* 2019;18(6):796-803. DOI: <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. *Gastroenterol.* 2017;152(7):1679-94.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>
30. Reuben A. The biliary cycle of Moritz Schiff. *Hepatology.* 2005;42(2):500-5. DOI: <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.* 2021;321(1):G55-66. DOI: <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.* 2017;11:617. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00617>
33. Di Ciaula A, Garruti G, Baccetto R L, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQH, *et al.* Bile acid physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16(supl 1):S4-S14. DOI: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>
34. Das P, Marcišauskas S, Ji B, Nielsen J. Metagenomic analysis of bile salt biotransformation in the human gut microbiome. *BMC Genomics.* 2019;20(1):517. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5899-3>
35. 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.* 2018;314(3):G378-87. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00435.2016>
36. 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.* 2020;8(12):e14456. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.14456>
37. Chen I, Cassaro S. Physiology, bile acids. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [acceso 20/06/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549765/>

38. Javitt NB. Hepatic bile formation: bile acid transport and water flow into the canalicular conduit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(5):G609-18. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00078.2020>
39. Biagioli M, Carino A. Signaling from intestine to the host: How bile acids regulate intestinal and liver immunity. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:95-108. DOI: [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_225](https://doi.org/10.1007/164_2019_225)
40. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev.* 2021;101(2):683-731. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
41. Shin DJ, Wang L. Bile acid-activated receptors: a review on FXR and other nuclear receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:51-72. DOI: [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_236](https://doi.org/10.1007/164_2019_236)
42. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(3):G554-73. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2019>
43. Wan YY, Sheng L. Regulation of bile acid receptor activity. *Liver Res.* 2018;2(4):180-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.09.008>
44. Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res.* 2009;50:2340-57. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.r900012-jlr200>
45. Alrefai WA, GillRK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res.* 2007;24:1803-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9289-1>
46. Dawson PA. Roles of ileal ASBT and OST $\alpha$ -OST $\beta$ in regulating bile acid signaling. *Dig Dis.* 2017;35(3):261-66. DOI: <https://doi.org/10.1159/000450987>
47. Slijepcevic D, Van de Graaf SF. Bile acid uptake transporters as targets for therapy. *Dig Dis.* 2017;35(3):251-58. DOI: <https://doi.org/10.1159/000450983>
48. 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.* 2020;176(1):34-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa052>



49. Deng F, Bae YH. Bile acid transporter-mediated oral drug delivery. J Control Release. 2020;327:100-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.034>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.