

La vesícula biliar como reservorio y protectora del tracto digestivo

The gallbladder as reservoir and protector of the digestive tract

Felipe Neri Piñol Jiménez^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-0522-8875>

Julián Francisco Ruiz Torres¹ <http://orcid.org/0000-0002-0024-6487>

Nilmer Segura Fernández² <http://orcid.org/0000-0001-9513-7269>

Pedro Segundo Proaño Toapanta³ <http://orcid.org/0000-0002-7846-3991>

Eder Mario Sánchez Figueroa⁴ <http://orcid.org/0000-0001-7294-5036>

¹Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. Cuba.

²GastroSalud. Chiclayo, Perú.

³Hospital General San Vicente de Paúl de Ibarra, Ecuador.

⁴Instituto Mexicano de Cirugía Endoscópica. Hospital General de Zona # 67. México.

*Autor para la correspondencia. fpinol@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: estudios anatomofisiológicos y biomoleculares de la vesícula biliar han permitido redefinir su función no solo como *reservorio* de la secreción biliar, sino como *protectora intestinal*, concepto que se fundamenta en su capacidad de control de las actividades biológicas y toxicológicas de los ácidos biliares, el metabolismo del colesterol, los fosfolípidos y otros componentes de la secreción hepatobiliar.

Objetivo: describir los conocimientos actuales sobre la funcionabilidad de la vesícula biliar como reservorio y protectora del tracto digestivo, que permitan la ampliación de los mismos y conceptualizar la función de la vesícula biliar en el ser humano.

Método: se realizó una revisión sistemática y crítica de las funciones de la vesícula biliar que favorecen la integridad y funcionabilidad de la pared intestinal, lo cual servirá como nuevo concepto curricular de sus aspectos anatomo- fisiológico.

Conclusión: la descripción actualizada de la funcionabilidad de la vesícula biliar ofrece un resultado relevante en su marco conceptual relacionado con su función de reservorio y protectora que se traduce en el mantenimiento de la integridad del epitelio y la microbiota intestinal.

Palabras claves: Vesícula biliar; reservorio; protectora intestinal.

ABSTRACT

Introduction: anatomico-physiological and biomolecular studies of the gallbladder have allowed us to redefine its function not only as a reservoir for bile secretion, but also as an intestinal protector, a concept that is based on its ability to control the biological and toxicological activities of bile acids, metabolism of cholesterol, phospholipids and other components of hepatobiliary secretion.

Objective: to describe the current knowledge about the functionality of the gallbladder as a reservoir and protector of the digestive tract, which allow their expansion and conceptualize the function of the gallbladder in humans.

Method: A systematic and critical review of the gallbladder functions that favor the integrity and functionality of the intestinal wall was performed, which will serve as a new curricular concept of its anatomico-physiological aspects.

Conclusion: the updated description of the functionality of the gallbladder offers a relevant result in its conceptual framework related to its reservoir and protective function that results in the maintenance of the integrity of the epithelium and intestinal microbiota.

Keywords: gallbladder; reservoir; intestinal protector.

Recibido: 23/07/2019

Aprobado: 14/10/2019

Introducción

Anatómicamente la vesícula biliar es un órgano impar, sacular, localizado debajo del hígado, con el tamaño de una pera pequeña, formando parte del sistema hepatobiliar extrahepático, al que se adhiere a través del conducto cístico. Desde la antigüedad su función más reconocida es la de almacenar y concentrar la bilis hepática en el ayuno, con una capacidad de 35 a 50 mL, favorecida por la contracción tónica del *esfínter de Oddi* y, las válvulas espirales de *Heister* del conducto cístico, que actúan como férula al evitar el

plegamiento del mismo y facilitar así el flujo biliar tanto al interior como al exterior de la vesícula biliar.^(1, 2)

Estudios fisiológicos actuales aportan nuevos criterios fisiológicos que no solo actualizan su función de reservorio, sino adicionan su acción protectora sobre el aparato digestivo.^(1, 2, 3)

El presente artículo tiene como objetivo principal describir las actualidades de la funcionabilidad de la vesícula biliar que permiten conceptualizar su función de reservorio y protectora.

Se realizó una revisión crítica de las evidencias reportadas en bases de datos internacionales como PubMed, Medline, Scielo, LiLaC, Elsevier, entre otras, que permitieron consultar artículos científicos publicados en revistas de alto impacto, así como bibliografía de primer nivel enviadas por los autores extranjeros entre el 2000 y 2019, y se redactó teniendo en cuenta los criterios más actuales de la funcionabilidad de la vesícula biliar como reservorio y protectora intestinal, lo cual constituye un nuevo paradigma dentro de la fisiología digestiva.

Desarrollo

En este artículo se ofrecen las bases teóricas actuales que asientan la función de reservorio y protectora de la vesícula biliar; así como la plataforma conceptual de sus acciones básicas: almacenamiento, protección, regulación, eliminación, control y mantenimiento de la homeostasis de los componentes de la *bilis vesicular*, que contribuyen a mantener la integridad anatomofuncional del aparato digestivo.

Bilis hepática

Es un líquido isosmótico respecto al plasma, de color amarillo-verdoso, alcalino, secretado con una variabilidad de su flujo según la fase digestiva e interdigestiva las 24 h del día (0,4 mL/min, = 600 mL/día). Sus componentes principales se clasifican como orgánicos e inorgánicos.^(4, 5)

De los inorgánicos, 97 % están constituido por agua y sales. La concentración biliar de cationes inorgánicos es proporcional a la del líquido intersticial, donde el ion sodio es dominante, aunque digno de destacar que la bilis es la vía más importante de excreción de cobre.^(6, 7)

Los orgánicos son la bilirrubina conjugada y tres especies lipídicas con propiedades físico-químicas diferentes:

- *Ácidos biliares primarios conjugados* (12 %): el principal es el ácido cólico, con una estructura molecular donde las porciones hidrófoba e hidrófila están equilibradas, lo que lo convierte en anfipático, detergente e hidrosoluble, y según su grado de hidroxilación al unirse con el colesterol y los fosfolípidos forman las micelas mixtas. También solubilizan la lecitina y el colesterol libre contenido en la bilis. ⁽⁸⁾
- *Fosfolípidos*: poseen una solubilidad limitada, se dilatan en contacto con el agua y forman agregados polimoleculares de estructura cristalina. Estudios actuales reportan que estos al unirse con el colesterol forman las *vesículas de fosfolípidos*, que constituyen la forma de mantener la homeostasis de los niveles de colesterol en la *bilis vesicular*. El fosfolípido principal es la lecitina (4 %).⁽⁸⁾
- *Colesterol no esterificado* o libre (0,7 %): compuesto aromático, hidrofóbico e insoluble, que precipita en forma de cristales romboides en medio acuoso y se encuentra libre en la *bilis vesicular*. ⁽⁸⁾

Otros componentes orgánicos presentes en concentraciones menores en la *bilis hepática* son las proteínas, la albúmina, la inmunoglobulina A y las glicoproteínas. ^(9, 10)

En fin, la *bilis hepática* está principalmente compuesta por los *ácidos biliares primarios* (el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico), sintetizados en los hepatocitos y en las membranas celulares de los conductos caniculares biliares intrahepáticos a partir del colesterol y son conjugados con la glicina o la taurina facilitando su solubilidad.⁽¹¹⁾ Estos pasan a la vesícula biliar, donde son almacenados y concentrados durante el ayuno como *bilis vesicular*. Posteriormente, en respuesta al contenido de grasa presente en la dieta, son evacuados hacia la luz del intestino delgado en respuesta a estímulos hormonales y químicos, donde son reabsorbidos a nivel del íleon terminal y la porción proximal del colon, regresando nuevamente al hígado.^(3, 12, 13) En la luz del colon son biotransformados en ácidos biliares secundarios (ácidos litocólico y desoxicólico) y terciarios (ácido ursodesoxicólico) por la acción de la microbiota intestinal, siendo bajas sus pérdidas con las heces (Fig. 1). ^(3, 12, 13)

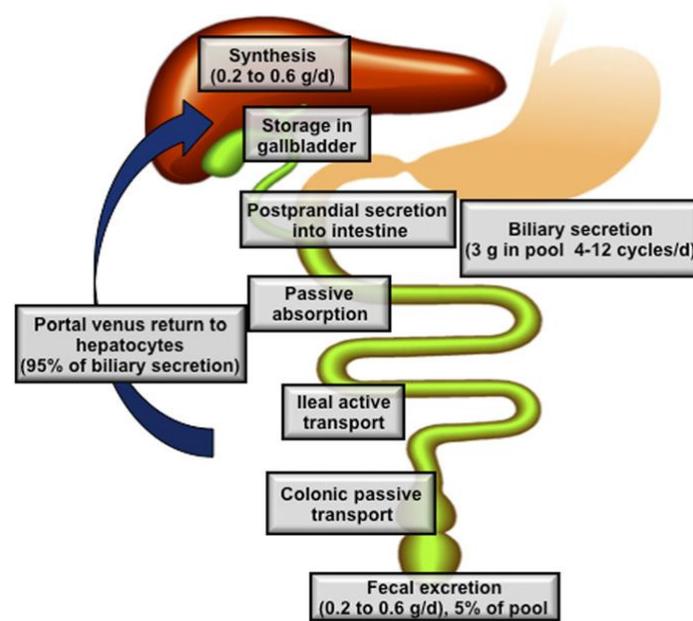


Fig. 1- Síntesis y circulación intestinal de los ácidos biliares.

Estudios biomoleculares actuales ponen en evidencia que los ácidos biliares contenidos en la *bilis vesicular* una vez que pasan a la luz intestinal no solo regulan la digestión y absorción del colesterol, los triglicéridos y las vitaminas liposolubles (A, D y E), sino ejercen otras funciones como: actúan como rutas de señalización, modifican la transcripción génica celular, controlan la permeabilidad celular y paracelular del epitelio intestinal, regulan la motilidad intestinal, actúan como sustancias proinflamatorias e inmunorreguladoras, modulan la liberación de diferentes enzimas pancreáticas y del catabolismo del colesterol, ejercen una función pleotrópica (al regular el metabolismo de los ácidos biliares, el colesterol, los lípidos, las lipoproteínas y del metabolismo energético), intervienen en el control de la microbiota intestinal, regulan la regeneración y proliferación celular de la pared intestinal, y facilitan la absorción de iones de calcio. ^(14- 20)

Vesícula biliar: funciones actuales

Siempre fue considerada como un órgano reservorio de la *bilis hepática*, al almacenar el líquido más alcalino: las sales biliares. Estudios anatómo-fisiológicos y biomoleculares actuales de sus estructuras y componentes de su pared, permiten definirla, *in vitro* como *in vivo*, como un órgano protector, no solo de los órganos intestinales (esófago, estómago y colon), sino también del hígado, al controlar la actividad biológica y toxicológica de los ácidos biliares, justificada por sus acciones básicas descrita con anterioridad que contribuyen a mantener la integridad anatomofuncional del tracto digestivo. ^(21, 22)

Los mecanismos actuales propuestos que justifican las funciones de la vesícula biliar son: su capacidad de absorción (agua, sodio, colesterol, fosfolípidos, proteínas hidrófilas, entre otras), de concentración (bilis hepática), de secreción (mucina, glicoproteínas, hidrógeno, cloro, inmunoglobulina, calcio y cobre), y de vaciamiento hacia la luz intestinal. (23, 24)

Absorción

Diversos estudios evidencian que la mucosa vesicular es más permeable a cationes que a aniones, hecho fundamentado por las diferencias entre los gradientes de potencial eléctrico de la serosa y de la mucosa vesicular. (23, 24)

Estos estudios han permitido definir el potencial eléctrico que predomina en las diferentes capas de la pared vesicular, por ejemplo, en la serosa el potencial eléctrico es positivo, originado por el efecto de fricción de los cationes al paso de agua y de electrolitos a través de las membranas celulares de los canales presentes en esta (potencial de corriente), mientras que en la mucosa es negativo. (23, 24)

Como resultado de esta diferencia de potenciales, más la ausencia de un gradiente osmótico, se desarrollan los potenciales de difusión que favorecen la carga positiva de la serosa y, en consecuencia, una mayor absorción de los cationes. Sin embargo, estudios sobre el transporte activo de otros componentes de la bilis vesicular a través de la mucosa vesicular, indican la existencia de un desplazamiento de cloruro de sodio y bicarbonato de sodio contra un gradiente electroquímico, seguido de agua en respuesta a un gradiente osmótico. (25, 26)

Otros de los elementos importantes de absorción por la mucosa de la vesícula biliar son la difusión pasiva de bilirrubina y de ácidos biliares conjugados. Se reporta, que estos últimos solo se absorben entre 2 y 6 % del total de los ácidos biliares contenidos en la *bilis hepática* que pasan a la vesícula, lo que justifica su función de almacenar los ácidos biliares primarios conjugados en su interior. (1, 22)

Otros estudios reportan que la composición física de la *bilis vesicular* influye en la función de absorción de la vesícula biliar. Por ejemplo, la absorción de agua contribuye a la formación de una capa de componentes biliares irreabsorbibles junto a la mucosa, lo que justifica la diferencia entre la composición de la *bilis hepática* y la *vesicular*, lo que genera que esta última presente un pH menor que la hepática. Los mecanismos por los cuales la vesícula acidifica la bilis aún se desconocen, no obstante, estudios biomoleculares lo

relacionan con el intercambio de cationes hidrógeno por los de sodio a nivel de la mucosa, unido a la secreción de sodio y un anión en la serosa. ^(22, 25)

Por otro lado, la absorción de agua previene el incremento de la presión intravesicular y ayuda a mantener niveles bajos de presión en el interior del sistema biliar que su presión basal, aproximada de 5 a 10 cmH₂O. ^(22, 25)

Otro de los mecanismos propuestos que controlan la función de absorción de la vesícula biliar se relaciona con los factores que determinan su longitud durante el período de permanencia de la *bilis vesicular* en contacto con la mucosa, controlados por la acción hormonal de la colecistoquinina y el número de ciclos de la circulación enterohepática durante las 24 h del día. ⁽¹⁾

Finalmente, la función de absorción de la mucosa vesicular está dada por su capacidad de reabsorber el 90 % del agua y electrolitos contenidos en la *bilis hepática*, así como parte del colesterol biliar libre y de las vesículas de fosfolípidos.

Concentración

Constituye su función precisa para conservar su tamaño, cinética, metabolismo y composición total de reserva de ácidos biliares primarios conjugados y de otros lípidos biliares. ⁽¹⁾

La *bilis hepática* al llegar a la vesícula biliar se concentra y sufre cambios físico-químicos condicionados por la rápida absorción de agua, de cloruro de sodio y de bicarbonato de sodio por la mucosa, lo que justifica sus diferencias de composición en relación con la *bilis vesicular*, en la cual el 90 % del agua absorbida por la mucosa vesicular favorece que en la misma se concentre el colesterol en forma de vesículas de fosfolípidos (40 - 80 %), micelas mixtas (20- 60 %) y los ácidos biliares primarios conjugados. ^(1, 22, 26)

En la actualidad esta función se justifica por los niveles de lecitina contenidos en la *bilis hepática*. La lecitina es sintetizada en el retículo endoplasmático liso del hepatocito, "reclutada" en el aparato de Golgi y excretada hacia el canalículo biliar junto con el colesterol intracelular a través del flujo transhepático de ácidos biliares en forma de *vesículas unilamelares*. ⁽²⁶⁾ Su función es la solubilización del colesterol y proteger al árbol biliar de los efectos toxicológicos de los ácidos biliares, por lo que reviste importancia en la regulación global de la composición de la *bilis vesicular*. ⁽²⁶⁾

En tal sentido, uno de los elementos fisiológicos hoy reconocido a medida que la *bilis vesicular* se concentra y pasa al árbol biliar, es la interacción entre los ácidos biliares y las *vesículas unilamelares*. Se reporta que en las bilis insaturadas de colesterol estas vesículas

desaparecen al solubilizarse la lecitina y en este sentido, el colesterol pasa a formar parte de las micelas mixtas, mientras que en la bilis sobresaturada de colesterol coexisten micelas mixtas y vesículas unilamelares cargadas de este, que tiene probabilidades de precipitar, agregarse y nuclearse, hecho que caracteriza los estadios iniciales de la formación de litiasis. ^(1, 26)

En fin, la función de concentración constituye un elemento esencial en el mantenimiento del equilibrio de las vesículas unilamelares (lecitina más colesterol), lo que explica y protege la precipitación del colesterol como inductor en la génesis de la litiasis vesicular.

Secreción

Constituye una de las funciones de la vesícula biliar que en la actualidad ha permitido identificar y estudiar un número importante de potenciales favorecedores e inhibidores de la nucleación del colesterol, es decir, elementos pronucleadores y antinucleadores, entre los que se destacan la secreción de glucoproteínas de la mucina, el hidrógeno, el cloro, las inmunoglobulinas, el calcio y el cobre. Esta función constituye la clave para entender el mecanismo de nucleación del colesterol durante la formación de litiasis en la bilis sobresaturada de este. ⁽²⁷⁾

Los pronucleadores más importante son las glucoproteínas de la mucina, secretadas de manera continua por la pared vesicular y regulada por las prostaglandinas. Poseen un núcleo que contiene regiones hidrofóbicas que favorece su unión con el colesterol libre, los fosfolípidos y la bilirrubina, unión que se ha evidenciado acelerada durante la génesis de litiasis de colesterol, independientes de que las concentraciones de mucina sean fisiológicas. ⁽²⁷⁾

Asimismo, se ha evidenciado que la concentración de calcio secretado por la pared vesicular desempeña una función importante como pronucleador al favorecer el control de la precipitación de bilirrubina y colesterol. Se reporta que cuando sus concentraciones son elevadas, favorece la cristalización del colesterol. ⁽²⁷⁾

Otros pronucleadores identificados son las inmunoglobulinas G y M, la aminopeptidasa N, la haptoglobina y la α_1 glucoproteína ácida, que hasta la actualidad sus mecanismos de acción no se conocen con exactitud. ⁽²⁷⁾

Contrario a estas acciones de los elementos pronucleadoras, la pared vesicular secreta proteínas con acciones antinucleadoras, siendo las más reconocidas la apolipoproteínas A-I, A-II y la glucoproteína biliar. ^(9, 28)

En tal sentido, la función de secreción de la pared vesicular contribuye a mantener tanto la homeostasis del colesterol contenido en la *bilis vesicular* como controlar y equilibrar la secreción de los elementos pronucleadores y antinucleadores.

Vaciamiento

Como se ha descrito con anterioridad la vesícula biliar recibe la *bilis hepática*, la cual transforma y almacena en *bilis vesicular* y a su vez regula su flujo hacia el duodeno. Esta función depende tanto de su actividad motora, del esfínter de Oddi, del período de ayuno como digestivo. ^(29, 30) En tal sentido, se reconoce que en el vaciamiento vesicular intervienen dos mecanismos: colinérgicos y hormonales.

La vesícula biliar solo se contrae y evacúa su contenido como respuesta a una comida, iniciado por el estímulo colinérgico del vago, seguido por la fuerte acción hormonal contráctil y la relajación del esfínter de Oddi. La colecistoquinina es la hormona que provoca la excreción de *bilis vesicular* hacia la luz duodenal ante la presencia de una dieta rica en grasa, previa relajación del esfínter de Oddi. ⁽³¹⁾ En la actualidad se reporta que en el ayuno la vesícula biliar presenta contracciones mediadas por la hormona motilina, la cual induce un vaciamiento parcial y evita la hiperconcentración y precipitación de la bilis. ⁽³¹⁾

Por otra parte, la llegada del quimo al duodeno y ponerse en contacto con la mucosa duodenal, estimula la secreción de secretina, la cual tiene un efecto colerético importante al activar en el epitelio de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos una secreción rica en agua y electrolitos (sobre todo bicarbonato de sodio), que favorece el paso de la *bilis vesicular* hacia la luz duodenal. ^(31, 32)

En fin, el acoplamiento anatomofuncional entre la contracción vesicular y la relajación del esfínter de Oddi, garantiza el paso normal de la *bilis vesicular* hacia la luz duodenal, en dependencia de la acción de la colecistoquinina, la motilina y en menor medida, por la estimulación colinérgica del nervio vago. ⁽³¹⁾

Nuevos conceptos

Como se ha descrito en los párrafos anteriores las funciones de la vesícula biliar justifican su función tanto de reservorio como protectora intestinal, al poner en relieve una interpretación nueva de sus funciones que abarca desde el llenado de la vesícula biliar de *bilis hepática*, la formación de la *bilis vesicular*, el flujo de colesterol biliar al duodeno, la absorción de las micelas mixtas por el íleon terminal y su acción sobre la circulación enterohepática. ⁽³³⁾

Llenado de la vesícula biliar de bilis hepática

La fisiología hepatovesicular actual tanto en ayuno como en los períodos digestivos e interdigestivos, evidencia que más de la mitad de la *bilis hepática* penetra en la vesícula biliar y una menor proporción pasa directamente al duodeno.⁽³³⁾

El llenado en el ayuno se genera en dos fases: una activa, dependiente del volumen de vaciamiento de la vesícula biliar pospandrial (período interdigestivos) y una pasiva, relacionada con el volumen de agua absorbida por la propia mucosa de la vesícula biliar.⁽³⁴⁾

Se reporta la existencia de diferencias entre los volúmenes de *bilis hepática* presentes en la vesícula biliar, según se trate de la fase activa o pasiva. Durante la fase activa pasa entre la sexta y novena parte de la bilis hepática, mientras que durante la pasiva solo pasa la quinta u octava parte de esta.^(33, 34)

La fase pasiva depende del volumen de agua absorbida por la mucosa vesicular que oscila entre 250 $\mu\text{L}/\text{min}$ a 500 $\mu\text{L}/\text{min}$, por lo que 80 % de la *bilis hepática* pasa a la vesícula biliar durante esta fase y solo de 11 a 17 % en la fase activa. No obstante, es de resaltar que la vesícula biliar no solo se llena de manera pasiva durante el ayuno y se descarga por completo en el duodeno como respuesta a la ingestión de alimento, más bien sus volúmenes en ayunas no permanecen estáticos, pues se reporta que existen vaciamientos y rellenos parciales en relación con el paso de los complejos motores migratorios hacia el duodeno, mediados por la hormona motilina y neuropéptidos gastrointestinales.⁽³¹⁾

Finalmente, la fase pasiva de la bilis hepática hacia la vesícula biliar desempeña una función importante en el mecanismo de formación y estructuración de la *bilis vesicular*, lo cual ayuda a prevenir su estratificación y sobresaturación de sus solutos y facilita además, el intercambio gradual de bilis entre la vesícula biliar y el colédoco, con lo que favorece a conservar la homeostasia biliar.⁽²⁶⁾ Por tanto, durante el ayuno la absorción de agua por la mucosa vesicular constituye la clave en la formación de la *bilis vesicular*.

Formación de la bilis vesicular

Uno de los elementos más importante en la formación de la *bilis vesicular*, se relaciona con las funciones descritas en párrafos anteriores, dado que determinan el volumen de absorción de colesterol libre, de vesículas de fosfolípidos y de micelas mixtas presente en la *bilis vesicular*.

La absorción del colesterol depende del grado de su solubilidad con el agua. Se reporta que es de 0,013 nmol/mL y se incrementa durante la fase intermicelar a 0,260 nmol/mL,

mientras que su solubilidad mayor es en forma de vesícula de fosfolípidos (5,5 nmol/mL). Estas diferencias de solubilidad explican que el colesterol presente en la *bilis vesicular* se absorbe mayormente en forma de vesícula de fosfolípidos (99,9 %), lo cual justifica su menor concentración.⁽²⁸⁾

Por otro lado, a mayor absorción de agua por la mucosa vesicular, la concentración de micelas mixtas se incrementa y disminuye la de colesterol libre y de vesículas de fosfolípidos, de modo que la *bilis vesicular* llega a contener un bajo índice de saturación de colesterol (menos de 0,1), que favorece la existencia de una estabilidad de las micelas mixtas con colesterol e impide que este precipite.⁽²⁸⁾

Uno de los mecanismos reactualizado en relación con la función de la pared vesicular, está en concordancia con la absorción del colesterol. Una vez absorbido por la mucosa de la pared vesicular, se estratifica en el citoplasma de las células epiteliales por acción de las enzimas presentes en los microsomas de la mucosa de la pared vesicular la ACAT (acetilcoenzima A: isoforma 2, acetiltransferasa colesterol) y la HMG-CoA reductasa, que difieren en cuanto a su concentración y actividad a las localizadas en los microsomas hepáticos. Por ejemplo, se reporta que la ACAT tiene mayor concentración y actividad en los microsomas de la pared vesicular que en los microsomas hepáticos, mientras que la concentración y la actividad de HMG-CoA es reducida en los microsomas hepáticos.^(35,36)

Las diferencias de intensidad de la actividad de ambas enzimas en los microsomas de la pared vesicular y la existencia de una correlación positiva entre la concentración del colesterol en la *bilis vesicular* y del colesterol libre en los microsomas de la mucosa de la pared vesicular, confirman que el volumen de colesterol *biliar vesicular* presente en las células epiteliales de la mucosa de la pared vesicular es cuatro veces mayor que el volumen que está presente en los hepatocitos. Es decir, la concentración de colesterol libre en los microsomas de la mucosa de la pared vesicular (206 ± 9 nmol/min/mg de proteínas) es cuatro veces mayor que la que está en los microsomas hepáticos (55 ± 3 nmol/min/mg de proteínas), mientras que la concentración de colesterol esterificado (34 ± 5 nmol/min/mg de proteína) es tres veces y media mayor (9 ± 1 nmol/min/mg de proteína).⁽³⁵⁾

Las dos formas de absorción del colesterol por la mucosa de la pared vesicular son como colesterol libre y de vesículas de fosfolípidos. Ambas formas pasan a la sangre periférica unidos a las lipoproteínas de alta densidad o de muy baja densidad, y a las apoproteínas B, C-II y C-III llegando al hígado a través de la vena porta. Este proceso actualmente es reconocido como “ruta del colesterol biliar”, que enlaza la función excretora del hígado y

las de absorción y vaciamiento de la vesícula biliar con la homeostasis de los niveles séricos de colesterol, hecho que explica y fundamenta el origen de la hipercolesterolemia idiopática, lo cual ha servido a la comunidad científica abordar estudios sobre su control a partir de la disfunción absorptiva de la pared vesicular.⁽³⁶⁾

Flujo de colesterol biliar al duodeno

Otra de las funciones reactualizada de la vesícula biliar es el control del flujo de salida del colesterol biliar hacia el duodeno. Esta es regulada por dos mecanismos: vesicular-dependiente o vesicular-independiente de colesterol biliar, ambas dependen del volumen de vaciamiento de la vesícula biliar y de la concentración de colesterol libre en la bilis vesicular.⁽³⁷⁾

Se reporta que a mayor fuerza contráctil de la vesícula biliar, que garantice una evacuación completa de bilis saturada de colesterol hacia el duodeno, mayor será el paso de bilis hepática *novo*, que pasa durante la fase pasiva a la vesícula biliar. En los pacientes colecistectomizados el flujo de salida de colesterol biliar al duodeno predominante es de tipo vesicular-independiente, por tanto, el colesterol pasa directamente del hígado al duodeno.^(38, 39)

Absorción de las micelas mixtas por el íleon terminal

La absorción del colesterol por la mucosa de la pared vesicular es efectiva y este solo pasa al intestino delgado en su forma de micelas mixtas, donde su absorción a nivel del íleon terminal es cien veces más efectiva que en la pared vesicular.⁽¹⁾ Por tanto, mientras mayor sea la absorción de colesterol libre y de vesículas de fosfolípidos por la mucosa vesicular, mayor será la concentración de micelas mixtas presente en la *bilis vesicular* (índice de saturación de colesterol menor que 1) que pasa al duodeno y es absorbida por la mucosa del íleon terminal. Cuando ocurre una disminución de la absorción de colesterol libre y de vesículas de fosfolípidos, la concentración de este se incrementa en la *bilis vesicular* (índice de saturación de colesterol mayor que 1) y su absorción en el íleon terminal se reduce.^(40, 41) Esto permite definir que cuando la concentración de micelas mixtas presente en la *bilis vesicular* que pasa al intestino es proporcionada, la solubilización del colesterol proveniente de la dieta es adecuada, es decir, si esta proporción de micelas mixtas en la luz intestinal es mayor (índice de saturación de colesterol mayor que 1), la solubilización de colesterol dietético aumenta, y si es menor (índice de saturación de colesterol menor que 1) la solubilización disminuye.⁽²⁸⁾

Acción de la vesícula biliar sobre la circulación enterohepática

Uno de los temas de mayor interés en cuanto a la repercusión de la funcionabilidad de la vesícula biliar está en relación con su contenido de micelas mixtas y de colesterol libre que pasan a la luz intestinal y regresan al hígado a través de la circulación enterohepática, lo que pone de manifiesto que su equilibrio depende de la concentración del contenido vesicular.

Los estudios de la funcionabilidad de la vesícula biliar actuales permiten definir dos conceptos nuevos que enmarcan la interrelación entre la vesícula biliar y la circulación enterohepática en dependencia de la concentración de ácidos biliares:

- Circulación enterohepática de ácidos biliares vesicular dependiente del volumen de vaciamiento de la vesícula biliar, lo que determina la concentración de ácidos biliares presente en la bilis vesicular que pasa a la circulación enterohepática (aproximadamente entre 75 a 85 % de los ácidos biliares).
- Circulación enterohepática de ácidos biliares vesicular independiente que incluye la parte de ácidos biliares de la bilis hepática que entra de forma directa al duodeno, pero no a la vesícula biliar (aproximadamente entre 20 a 25 % de los ácidos biliares).⁽⁴²⁾

Por lo tanto, las funciones de absorción, concentración y vaciamiento de la vesícula biliar se interrelacionan con la circulación enterohepática adecuada de las micelas mixtas, lo que justifica que la ausencia de la vesícula incremente hasta 100 % la circulación de ácidos biliares a través del mecanismo de circulación enterohepática vesicular independiente. Al igual que la velocidad con la que se absorbe el agua por la mucosa de la vesícula biliar favorece tanto el pasaje pasivo de la bilis hepática a la vesícula biliar como el paso de ácidos biliares a la circulación enterohepática vesicular independiente.^(1, 3)

En conclusión, esta revisión crítica de los aspectos anatomofisiológicos de la vesícula biliar ha permitido redefinir su función no solo como *reservorio* de la secreción biliar, sino como *protectora intestinal*, concepto que se fundamenta en su capacidad de mantener la homeostasis del metabolismo del colesterol, de las lipoproteínas, de las inmunoglobulinas (IgA) y del balance energético, así como el control de las actividades biológicas y toxicológicas de los ácidos biliares y de eliminar los componentes xenobióticos del organismo, lo cual se traduce en la integridad del epitelio intestinal y de la microbiota intestinal.

Referencias bibliográficas

1. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol* [Internet]. 2016[consulted 2019 jun 10];6(3):1549-77. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
2. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];3(3):1035-78. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120027>.
3. Ramesh B, Chittapuram S, Sharma M. Biliary Tract Anatomy and its Relationship with Venous Drainage. *J Clin Exper Hepatol* [Internet]. 2014[consulted 2019 jun 10];4 (Suppl 1): S18-S26. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0973688313005495>
4. Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. [Updated 2019 May 5]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470209/>
5. 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.* [Internet]. 2018[consulted 2019 jun 10]; 1;98(4):1983-2023. Available from: <https://doi:10.1152/physrev.00054.2017>.
6. Wang DQH, Neuschwander-Tetri BA, Portincasa P. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. [Internet]. 2016[consulted 2019 jun 10]. In: *The Biliary System* [Internet]. Morgan & Claypool Life Sciences. 2nd. i-178. Available from: <https://doi.org/10.4199/C00147ED2V01Y201611ISP071>.
7. Shiffka SJ, Kane MA, Swaan PW. Planar bile acids in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr* [Internet]. 2017[consulted 2019 jun 10];1859(11):2269-76. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273617302699>.
8. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids* [Internet]. 2014[consulted 2019 jun 10];86:62-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073476/>.
9. Schruppf E, Tan C, Karlsen TH, Sponheim J, Björkström NK, Sundnes O, Alfsnes K, et al. The biliary epithelium presents antigens to and activates natural killer T cells.. *Hepatology.* [Internet]. 2015[consulted 2019 jun 10];62(4):1249-59. Available from: <https://doi:10.1002/hep.27840>.

10. Perez JH, Van Schaik M, Mullock BM, Bailyes EM, Price CP, Luzio JP. The presence and measurement of secretory component in human bile and blood. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1991[consulted 2019 jun 10];197(3):171-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009898191901383>.
11. Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019[consulted 2019 jun 10];13(2):157-71. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1549988>.
12. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*. [Internet]. 2014[consulted 2019 jun 10] 86:62-8. Available from: <https://doi:10.1016/j.steroids.2014.04.016>.
13. Fan M, Wang X, Xu G, Yan Q, Huang W. Bile acid signaling and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015[consulted 2019 jun 10];1849(2):196-200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246016/>.
14. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol* [Internet]. 2016[consulted 2019 jun 10];6(3):1549-77. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>.
15. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids* [Internet]. 2014[consulted 2019 jun 10];86:62-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073476/>.
16. Panek-Jeziorna M, Mulak A. The role of bile acids in the pathogenesis of bowel diseases.. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* [Internet].2017[consulted 2019 jun 10];24;71(1):737-746. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297051/>.
17. Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. 2016[consulted 2019 jun 10]. In: *Mouse Models for Drug Discovery: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer New York; p. 177-97. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3661-8_11.
18. De Aguiar Vallim Thomas Q, Tarling Elizabeth J, Edwards Peter A. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];17(5):657-69. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413113001174>.

19. Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2015[consulted 2019 jun 10];5(2):99-105. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221138351500009X>.
20. Zwicker BL, Agellon LB. Transport and biological activities of bile acids. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];45(7):1389-98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272513001179>.
21. Li T, Apte U. Bile Acid Metabolism and Signaling in Cholestasis, Inflammation, and Cancer. *Adv Pharmacol.* [Internet]. 2015[consulted 2019 jun 10]; 74:263-302. Available from: <https://doi:10.1016/bs.apha.2015.04.003>.
22. Piñol JFN, Martínez PY. Secreción biliar y circulación enterohepática de los ácidos biliares. En: Paniagua EM, Piñol JFN. *Gastroenterología y hepatología clínica*. T.8. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016, pp. 2582-2597. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/gastroenterologia_hepatologia_tomo8/cap_179.pdf
23. Jenkins G, Hardie JL. *Bile Acids Toxicology and Bioactivity*. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; [Internet]. 2008. p. 170. Available from: <https://doi.org/10.1039/9781847558336>
24. 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[consulted 2019 jun 10];55(8):1553–1595. Available from: <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>
25. Yin C. Molecular mechanisms of Sox transcription factors during the development of liver, bile duct, and pancreas. *Semin Cell Dev Biol.* [Internet]. 2017[consulted 2019 jun 10]; 63:68-78. Available from: <https://doi:10.1016/j.semcdb.2016.08.015>.
26. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];78(3):177-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613000323>.
27. Browning MG, Pessoa BM, Khoraki J, Campos GM. Changes in Bile Acid Metabolism, Transport, and Signaling as Central Drivers for Metabolic Improvements After Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep.* [Internet]. 2019[consulted 2019 jun 10]; 8(2):175-184. Available from: <http://doi:10.1007/s13679-019-00334-4>.

28. Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. *Methods Mol Biol.* [Internet]. 1990 [consulted 2019 jun 10]; 1438:177-97. Available from: http://doi:10.1007/978-1-4939-3661-8_11.
29. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* [Internet]. 2016[consulted 2019 jun 10]; 6(3):1549-77. Available from: <http://doi:10.1002/cphy.c150050>.
30. Haeusler RA, Camastra S1, Nannipieri M1, Astiarraga B1, Castro-Perez J1, Xie D1, Wang L1, et al. Increased Bile Acid Synthesis and Impaired Bile Acid Transport in Human Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2016[consulted 2019 jun 10];101(5):1935-44. Available from: <http://doi:10.1210/jc.2015-2583>
31. Piñol JFN, Paniagua EM, Salvador PJC, Arciniega ÁDF. *Hormonas y Neuropeptidos Gastrointestinales*. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. 82 p. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/hormonas-y-neuropeptidos-gastrointestinales-2da-ed/>
32. Afroze S, Meng F, Jensen K, McDaniel K, Rahal K, Onori P, et al. The physiological roles of secretin and its receptor. *Ann Transl Med* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];1(3):29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200670/>.
33. Marin JJ, Macias RI, Briz O, Banales JM, Monte MJ. Bile Acids in Physiology, Pathology and Pharmacology. *Curr Drug Metab.* [Internet]. 2015[consulted 2019 jun 10];17(1):4-29. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdm/2016/00000017/00000001/art00003>
34. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];19(42):7341-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831216/>.
35. Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances In reverse Cholesterol Transport. *Ann Hepatol.* [Internet].2017[consulted 2019 jun 10]; 16(Suppl. 1: s3-105.):s27-s42. Available from: <http://doi:10.5604/01.3001.0010.5495>.
36. De Boer JF, Schonewille M, Dijkers A, Koehorst M, Havinga R, Kuipers F, Tietge UJ, Groen AK. Transintestinal and Biliary Cholesterol Secretion Both Contribute to Macrophage Reverse Cholesterol Transport in Rats-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* [Internet].2017[consulted 2019 jun 10];37(4):643-646. Available from: <http://doi:10.1161/ATVBAHA.116.308558>.

37. Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. *Methods Mol Biol.* [Internet]. 2016[consulted 2019 jun 10];1438:177-97. Available from: http://doi:10.1007/978-1-4939-3661-8_11.
38. Di Ciaula A, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, Dumitrascu DL, Portincasa P. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients. *Eur J Clin Invest.* [Internet]. 2019 [consulted 2019 jun 10];49(3):e13066. Available from: <http://doi:10.1111/eci.13066>.
39. Zwicker BL, Agellon LB. Transport and biological activities of bile acids. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2013[consulted 2019 jun 10];45(7):1389-98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272513001179>.
40. Dosch AR, Imagawa DK, Jutric Z. Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2019[consulted 2019 jun 10];99(2):215-229. Available from: <http://doi:10.1016/j.suc.2018.12.003>.
41. Neimark E, Chen F, Li X, Shneider BL. Bile acid–induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. *Hepatology* [Internet]. 2004[consulted 2019 jun 10];40(1):149-56. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.20295>.
42. Dawson PA. Secreción y circulación enterohepática de la bilis. In: Feldman M, Friedman, LS, Brandt LJ. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas.* 10ma ed. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.; 2010: p.1085-1099. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491132110000644>

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

DrC. Felipe Neri Piñol Jiménez y el DrC Julián Francisco Ruíz Torres: realizaron la revisión de todas las evidencias enviadas por los doctores extranjeros y la redacción del documento, teniendo en cuenta el consenso emitido por los otros autores.

Dr. Nilmer Segura Fernández, Dr. Pedro Segundo Proaño Toapanta y el Dr. Eder Mario Sánchez Figueroa: realizaron la recolección y revisión sistemática de todas las evidencias que fundamentan el concepto actual de funcionabilidad de la vesícula biliar, con el envío de la revisión sistemática de los artículos relacionado con el tema.