

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

³Universidad Central del Ecuador. Hospital 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 la bioactividad y la toxicología de los ácidos biliares, el metabolismo del colesterol, los fosfolípidos y otros componentes de la secreción hepatobiliar.

Objetivo: Describir las actualidades de la funcionabilidad de la vesícula biliar como reservorio y protectora del tracto digestivo dirigido a que cirujanos generales, gastroenterólogos, clínicos y fisiólogos amplíen sus conocimientos sobre la función de la vesícula biliar.

Métodos: Se realiza una revisión crítica de las funciones de la vesícula biliar que favorecen mantener la integridad de la pared intestinal.

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

Palabras clave: vesícula biliar; reservorio; protector intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Anatomic-physiological and biomolecular studies of the gallbladder have made it possible to redefine its function not only as a reservoir for bile secretion, but also as intestinal protector. This concept is supported by its capacity to control the bioactivity and toxicology of bile acids, cholesterol metabolism, phospholipids and other components of hepatobiliary secretion.

Objective: Present an update on the role of the gallbladder as reservoir and protector of the digestive tract intended for general surgeons, gastroenterologists, clinicians and physiologists to broaden their knowledge about the functions of the gallbladder.

Methods: A critical review was conducted of the functions of the gallbladder which facilitate maintenance of the integrity of the intestinal wall.

Conclusion: The updated description of the functions of the gallbladder is a relevant contribution to the conceptual framework of its protective function, which ensures the maintenance of the integrity of the epithelium and the intestinal microbiota.

Key words: gallbladder, reservoir, intestinal protector

Aceptado: 23/07/2019

Aprobado: 14/10/2019

Introducción

La vesícula biliar es un órgano impar, sacular, anatómicamente localizado debajo del hígado, del tamaño de una pera pequeña y conforma parte del sistema hepatobiliar extrahepático, al que se adhiere a través del conducto cístico.

Su función de la vesícula biliar más reconocida desde la antigüedad es almacenar y concentrar la bilis hepática en el ayuno, con una capacidad de 35-50 mL, favorecida por la contracción tónica del esfínter de Oddi y por las válvulas espirales de Heister del

conducto cístico, que actúan como férula y evitan el plegamiento del conducto cístico y facilitan el flujo biliar tanto al interior como al exterior de la vesícula biliar.^(1,2)

Algunos estudios fisiológicos evidencian que el motor del flujo biliar está controlado por el transporte activo de la bilis hepática, originan un gradiente osmótico que favorece el movimiento pasivo de agua y de otros componentes hacia el interior de la vesícula biliar. La bilis hepática está compuesta principalmente por los ácidos biliares primarios conjugados, originados en los hepatocitos y en las membranas celulares de los conductos caniculares biliares intrahepáticos a partir del colesterol.⁽³⁾

Los ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico) en el hígado son conjugados con la glicina o la taurina, lo que facilita su solubilidad. Estos forman parte de la bilis hepática y pasan a la vesícula biliar, donde se almacenan y concentran durante el ayuno como bilis vesicular. De allí se evacúan hacia la luz intestinal en respuesta al contenido de grasa dietética y son reabsorbidos en el íleon y en la porción proximal del colon, desde donde regresan nuevamente al hígado. En el colon son biotransformados en ácidos biliares secundarios (ácidos litocólico y desoxicólico) y terciarios (ácido ursodesoxicólico) por la microbiota intestinal. Sus pérdidas con las heces son bajas.^(4,5,6)

Los ácidos biliares en la luz intestinal no solo regulan la digestión y absorción del colesterol, los triglicéridos y las vitaminas liposolubles (A, D y E), sino que tienen otras funciones tales como activar rutas de señalización, modificar la transcripción génica celular,^(7,8) controlar la permeabilidad celular y paracelular del epitelio intestinal,⁽⁹⁾ regular la motilidad intestinal, actuar como sustancias proinflamatorias e inmunorreguladoras, modular la liberación de diferentes enzimas pancreáticas y del catabolismo del colesterol,⁽¹⁰⁾ ejercer una función pleotrópica (regular el metabolismo de los ácidos biliares, el colesterol, los lípidos, las lipoproteínas y del metabolismo energético),⁽¹¹⁾ intervenir en el control de la microbiota intestinal, regular la regeneración y proliferación celular de la pared intestinal, así como facilitar la absorción de iones de calcio (Ca²⁺).^(12,13)

La bilis hepática es un líquido isosmótico respecto al plasma, de color amarillo-verdoso, alcalino, secretado durante las 24 horas del día (0,4 mL/min, = 600 mL/día), con una variabilidad de su flujo según la fase digestiva e interdigestiva. Sus principales componentes se clasifican como orgánicos e inorgánicos.^(14,15)

De los componentes inorgánicos, el 97 % están constituido por agua y el resto por sales. La concentración biliar de cationes inorgánicos es proporcional a la del líquido

intersticial, donde el ion sodio (Na⁺) es dominante. En el ser humano la vía más importante de excreción de cobre (Cu⁺) es la bilis hepática.^(16,17)

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

- 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 colesterol y fosfolípidos forma micelas mixtas. También solubilizan la lecitina y el colesterol libre contenido en la bilis.
- Fosfolípidos: son de solubilidad limitada, se dilatan en contacto con el agua y forman agregados polimoleculares de estructura cristalina. Estudios actuales de fisiología humana reportan que los fosfolípidos 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 en la bilis es la lecitina (4 %).
- Colesterol no esterificado o libre (0,7 %): es un compuesto aromático, hidrofóbico e insoluble que precipita en forma de cristales romboides en medio acuoso y se encuentra libre en la bilis vesicular.⁽¹⁸⁾

Otros componentes orgánicos presentes en la bilis hepática, en menor concentración, son las proteínas, la albúmina, las glicoproteínas y la inmunoglobulina A.^(19,20)

Funciones de la vesícula biliar

La vesícula biliar ha sido considerada como un reservorio de la bilis hepática. En la actualidad estudios anatomofisiológicos y biomoleculares de sus estructuras y los componentes de su pared han permitido definirla, tanto *in vitro* como *in vivo*, como órgano protector no solo del intestino, sino también del hígado, el esófago, el estómago y el colon. Esta controla las acciones de bioactividad y toxicológicas de los ácidos biliares, justificada por sus acciones básicas de 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 tracto digestivo.^(21,22)

Los mecanismos que justifican sus acciones son las funciones de absorción de agua y sodio, colesterol, fosfolípidos, proteínas hidrofílicas, entre otras; concentración de la bilis hepática; secreción de mucina, glicoproteínas, hidrógeno, cloro, inmunoglobulina, calcio y cobre, y vaciamiento (vierte la bilis vesicular al intestino delgado a través del colédoco que desemboca en la segunda porción del duodeno), regulado por el esfínter de Oddi ubicado en la ampolla de Váter.^(23,24)

Absorción

Varios estudios evidencian que la mucosa vesicular es más permeable a cationes que a aniones, hecho fundamentado en las diferencias entre los gradientes de potencial eléctrico de la serosa vesicular y el de la mucosa.

El potencial eléctrico que predomina en la serosa 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. Como resultado de esta diferencia de potenciales, más la ausencia de un gradiente osmótico, se desarrollan potenciales de difusión que favorecen la carga positiva de la serosa y en consecuencia, una mayor absorción de los cationes. Sin embargo, los estudios sobre el transporte activo de otros componentes de la bilis vesicular a través de la mucosa vesicular, indican que hay un desplazamiento de cloruro de sodio (ClNa) y bicarbonato de sodio (NaHCO₃) contra un gradiente electroquímico seguido de agua, en respuesta a un gradiente osmótico.

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, esto justifica que su función de concentración consiste en acumular ácidos biliares primarios conjugados en su interior.^(1,22)

Algunos estudios reportan que la composición física de la bilis vesicular influye en su función de absorción, por ejemplo, la absorción de agua contribuye a la formación de una capa de componentes biliares relativamente irreabsorbibles junto a la mucosa, proceso que justifica la diferencia entre la composición de la bilis hepática y la bilis vesicular. Esto genera que la bilis vesicular tenga un pH menor que la hepática. Se desconocen los mecanismos exactos por los que la vesícula acidifica la bilis, parece que están

relacionados con el intercambio de cationes hidrógeno (H⁺) por los de sodio (Na⁺) en la mucosa, junto con la secreción de sodio (Na⁺) y un anión en la serosa.^(22,25)

Por otro lado, la absorción de agua previene el incremento de la presión intravesicular y, además, ayuda a mantener un nivel bajo de presión en el sistema biliar menor que la presión basal, aproximada de 5 mH₂O a 10 cmH₂O.

Los únicos mecanismos que controlan la absorción de la vesícula biliar son los factores que determinan la longitud del período de permanencia de la bilis vesicular en contacto con la mucosa y están dados por la acción de la colecistoquinina y el número de ciclos de la circulación enterohepática durante las 24 horas del día.⁽¹⁾

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

Concentración

Constituye una función precisa para conservar su tamaño, cinética, metabolismo y composición de reserva total de ácidos biliares primarios conjugados y de otros lípidos biliares.⁽¹⁾ La bilis hepática se concentra y sufre cambios físico-químicos en la vesícula biliar al existir una rápida y adecuada absorción de agua, cloruro y bicarbonato de sodio.

La capacidad de la vesícula biliar de concentrar la bilis hepática justifica sus diferencias de composición respecto a la bilis vesicular, a su vez, refuerza que el 90 % del agua absorbido por la mucosa de la vesícula biliar hace que la bilis vesicular esté constituida por 40-80 % de colesterol en forma de vesículas de fosfolípidos, 20-60 % de micelas mixtas y un incremento de ácidos biliares primarios conjugados.^(1,22,26)

En la actualidad, la función de concentración de la vesícula biliar está mucho más justificada por la concentración de lecitina contenida en la bilis hepática. La lecitina se sintetiza en el retículo endoplasmático liso del hepatocito, es "reclutada" en el aparato de Golgi y se excreta al canalículo biliar junto con el colesterol intracelular a través del flujo transhepático de ácidos biliares en forma de *vesículas* unilamelares, las que se han aislado y caracterizado en bilis humana sobresaturada de colesterol.⁽²⁶⁾

La lecitina asegura la solubilización del colesterol y protege al árbol biliar de los efectos toxicológicos y detergentes de los ácidos biliares, por lo que reviste importancia en la regulación global de la composición de la bilis vesicular.

A medida que la bilis vesicular se concentra y pasa al árbol biliar, los ácidos biliares y las vesículas unilamelares interaccionan de modo variable, por ejemplo, se reporta que en la bilis insaturada de colesterol las vesículas unilamelares desaparecen al solubilizarse la lecitina. 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 más probabilidades de precipitar, agregarse y nuclearse en los estadios iniciales de la formación de litiasis.^(1,26)

En conclusión, la función de concentración de la vesícula biliar constituye un elemento esencial para mantener el 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

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

Las glucoproteínas de la mucina son los pronucleadores más importantes, pues su núcleo contiene regiones hidrofóbicas que les permiten unirse con el colesterol libre, los fosfolípidos y la bilirrubina, hecho que se ha observado acelerado en la génesis de la litiasis de colesterol, independientemente de que existan concentraciones fisiológicas de mucina. Estas son normalmente secretadas en forma continua por la pared vesicular y regulada por las prostaglandinas. Otros pronucleadores identificados son las inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM), la aminopeptidasa N, la haptoglobina y la α 1 glucoproteína ácida.

La concentración de calcio secretado por la pared vesicular también desempeña una importante función para controlar la precipitación de bilirrubina y de colesterol. Cuando sus concentraciones en la bilis vesicular son elevadas favorecen la cristalización del colesterol. Las proteínas secretadas por la pared vesicular con acciones antinucleadoras son las apolipoproteínas A-1 y A-II y una glucoproteína biliar.^(19,28)

La función de secreción de la pared vesicular también contribuye a mantener una homeostasis del colesterol contenido en la bilis vesicular, al controlar y equilibrar la secreción de agentes pronucleadores y antinucleadores.

Vaciamiento

La vesícula biliar recibe la bilis hepática y regula su flujo hacia el duodeno. Esta función depende de su actividad motora y del esfínter de Oddi. Su comportamiento está relacionado con el período de ayuno y con el digestivo.^(29,30) En el vaciamiento 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 acción hormonal depende de la colecistoquinina, que provoca la excreción de bilis hacia la luz duodenal ante la presencia de una dieta rica en grasa, esta acción es necesaria para la digestión.⁽³¹⁾ No obstante, durante el ayuno la vesícula también presenta contracciones mediadas por otra hormona, la motilina, que induce un vaciamiento parcial de esta y evita la hiperconcentración y la precipitación de la bilis.⁽³²⁾

Por otra parte, el contacto del quimo con la mucosa duodenal estimula la secreción de secretina, que induce la secreción activa de agua y electrolitos (sobre todo bicarbonato de sodio) a través del epitelio de los conductos biliares intra y extrahepático, estímulo colerético que acelera el paso de la bilis vesicular al duodeno.⁽³³⁾

En conclusión, el acoplamiento anatomofuncional que existe entre la contracción vesicular y la relajación del esfínter de Oddi, garantiza el paso normal de la bilis vesicular al duodeno, en dependencia de la acción de la colecistoquinina y la motilina y, en menor medida, de la estimulación colinérgica a través del nervio vago.⁽³²⁾

Nuevos conceptos

Los conocimientos actuales sobre las funciones de la vesícula biliar como reservorio y protectora intestinal ponen de relieve una nueva interpretación de funciones como el llenado de la vesícula biliar de bilis hepática, la formación de bilis vesicular, el flujo de colesterol biliar al duodeno, la absorción de las micelas mixtas por el íleon terminal y la acción de la vesícula biliar sobre la circulación enterohepática.

Llenado de la vesícula biliar de bilis hepática

Los estudios de la fisiología hepatovesicular tanto en ayuno como en los períodos digestivos e interdigestivos, evidencian que más de la mitad de la bilis hepática penetra en la vesícula biliar y una menor proporción pasa directamente al duodeno.⁽³⁴⁾

El llenado durante el ayuno se genera por 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 absorbido por la mucosa de la vesícula biliar.⁽³⁵⁾

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.

La fase pasiva depende de los volúmenes de agua absorbidos por la mucosa de la pared vesicular y oscila entre 250 $\mu\text{L}/\text{min}$ a 500 $\mu\text{l}/\text{min}$, por lo que un 80 % de la bilis hepática (con los ácidos biliares primarios conjugados) pasa a la vesícula biliar durante esta fase y solo del 11-17 % en la fase activa. Por lo tanto, la fase pasiva de la bilis hepática hacia la vesícula biliar desempeña una importante función en el mecanismo de formación y estructuración de la bilis vesicular.⁽²⁶⁾

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 vaciamentos y rellenados parciales en relación con el paso de los complejos motores migratorios hacia el duodeno, mediados por la motilina y otras hormonas y neuropéptidos gastrointestinales.⁽³⁶⁾ Estos movimientos de la bilis ayudan a prevenir su estratificación y sobresaturación en solutos y facilitan, además, el intercambio gradual de bilis entre la vesícula biliar y el colédoco, con lo que ayudan a conservar la hemostasia biliar.

Teniendo en cuenta estos aspectos, podemos decir que durante el ayuno o en el período interdigestivo, la absorción de agua por la mucosa de la vesícula biliar 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 está en relación con las funciones de absorción y concentración de la mucosa vesicular, así como

de su vaciamiento y llenado, que determinan el volumen de absorción de colesterol libre, de vesículas de fosfolípidos y de micelas mixtas.

La absorción del colesterol depende del grado de su solubilidad con el agua. Se señala que esta es de 0,013 nmol/mL y se incrementa durante la fase intermicelar a 0,260 nmol/mL, mientras que su mayor solubilidad es en forma de vesícula de fosfolípidos (5,5 nmol/mL). Estas diferencias de solubilidad explican que el colesterol presente en la bilis vesicular es absorbido mayormente en forma de vesícula de fosfolípidos (99,9 %), lo que justifica su menor concentración.⁽²⁸⁾

A mayor absorción de agua por la mucosa vesicular en la bilis vesicular se incrementa la concentración de micelas mixtas y disminuye la de colesterol libre y de vesículas de fosfolípidos de modo que en este caso la bilis vesicular contiene un índice bajo de saturación de colesterol (menos de 0,1), lo que favorece la existencia de una estabilidad de las micelas mixtas con colesterol que impide que este precipite.

El colesterol absorbido por la mucosa de la pared vesicular es estratificado en el citoplasma de las células epiteliales por las enzimas ACAT (acetil-coenzima A: isoforma 2, acetiltransferasa colesterol) y la HMG-CoA reductasa, ubicadas en los microsomas de la mucosa de la pared vesicular. Estas se concentran de manera diferente con respecto a las localizadas en los microsomas hepáticos, la ACAT tiene una mayor concentración y actividad que la localizada en los microsomas hepáticos, mientras que la concentración y la actividad de la HMG-CoA es cuatro veces menor y su actividad en los microsomas hepáticos es reducida.^(37,38)

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).⁽³⁷⁾

Las dos vías de absorción del colesterol por la mucosa de la pared vesicular se realizan en forma de colesterol libre y de vesículas de fosfolípidos, nuevamente ambos pasan a la

sangre periférica unidos a las lipoproteínas de alta o muy baja densidad, a las apoproteínas B, C-II y C-III y llegan al hígado a través de la vena porta. Este proceso es reconocido como “ruta del colesterol biliar”, el que ofrece la oportunidad de conectar las función excretora del hígado y las funciones de absorción y vaciamiento de la vesícula biliar con la homeostasis de los niveles séricos de colesterol, hecho que en la actualidad explica y fundamenta el origen de la hipercolesterolemia idiopática y que ha servido a la comunidad científica para abordar estudios sobre su control a partir de la disfunción de absorción por la pared vesicular.⁽³⁸⁾

Flujo de colesterol biliar al duodeno

Otra de las funciones de la vesícula biliar es el control del flujo de salida de colesterol biliar hacia el duodeno, regulado por dos mecanismos: vesicular-dependiente o vesicular-independiente de colesterol biliar. Ambos dependen del volumen de vaciamiento de la vesícula biliar y de la concentración de colesterol libre en la bilis vesicular.⁽³⁹⁾

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.^(40,41)

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 < 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 > 1) y su absorción en el íleon terminal se reduce.^(42,43) 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 >1), la solubilización de colesterol dietético aumenta, y si es menor (índice de saturación de colesterol <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.

O sea, los estudios de la funcionabilidad de la vesícula biliar han permitido definir dos nuevos conceptos 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 75-85 % 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 20-25 % de los ácidos biliares).⁽⁴⁴⁾

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 incrementa 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.^(1,4)

En conclusión, esta revisión crítica sobre la funcionabilidad de la vesícula biliar ofrece un resultado relevante dentro del marco conceptual relativo a las funciones de esta, como son: almacenar el líquido más corrosivo que sintetiza el hígado, regular la bioactividad de los ácidos biliares, proteger de los efectos toxicológicos de estos, mantener la homeostasis del metabolismo del colesterol, de las lipoproteínas, de las inmunoglobulinas (IgA) y el balance energético, así como eliminar los componentes xenobióticos del organismo. De todo esto se deriva su función protectora que se traduce en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal y la microbiota intestinal.

Referencias bibliográficas

1. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* 2016 jun [acceso: 10/06/2019];6(3):1549-77. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>
2. Boyer JL. Bile Formation and Secretion. *Compr Physiol.* 2013 Jul [acceso: 10/06/2019];3(3):1035-78. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c120027>
3. Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov [acceso: 10/06/2019];13(2):157-71. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1549988>
4. Adkins RB, Jr., Chapman WC, Reddy VS. Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system. *Surg Clin North Am.* 2000 [acceso: 10/06/2019];80(1):363-79. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70410-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70410-2)
5. Hofmann AF, Hagey LR. Bile Acids: Chemistry, Pathochemistry, Biology, Pathobiology, and Therapeutics. *Cell Mol Life Sci.* 2008 [acceso: 10/06/2019];65(16):2461-83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6>
6. Fan M, Wang X, Xu G, Yan Q, Huang W. Bile acid signaling and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2015 [acceso: 10/06/2019];1849(2):196-200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246016/>
7. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol.* 2016 jun [acceso: 10/06/2019];6(3):1549-77. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>

8. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*. 2014 [acceso: 10/06/2019];86:62-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073476/>
9. Stenman LK, Holma R, Korpela R. High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World J Gastroenterol*. 2012 [acceso: 10/06/2019];18(9):923-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297051/>
10. Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. 2016 [acceso: 2019 jun 10]. In: *Mouse Models for Drug Discovery: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York; p. 177-97. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3661-8_11
11. De Aguiar Vallim Thomas Q, Tarling Elizabeth J, Edwards Peter A. Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metab*. 2013 [acceso: 10/06/2019];17(5):657-69. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413113001174>
12. Ridlon JM, Bajaj JS. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharm Sin B*. 2015 [acceso: 10/06/2019];5(2):99-105. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221138351500009X>
13. Zwicker BL, Agellon LB. Transport and biological activities of bile acids. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 [acceso: 10/06/2019];45(7):1389-98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272513001179>
14. Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. [acceso: 05/05/2019]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470209/>
15. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol*. 2013 [acceso: 10/06/2019];19(42):7341-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831216/>
16. Wang DQH, Neuschwander-Tetri BA, Portincasa P. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. 2016 [acceso: 10/06/2019]. In: *The Biliary System*. Morgan & Claypool Life Sciences. 2nd. i-178. Available from: <https://doi.org/10.4199/C00147ED2V01Y201611ISP071>.
17. Shiffka SJ, Kane MA, Swaan PW. Planar bile acids in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017 [acceso: 10/06/2019];1859(11):2269-76. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273617302699>

18. Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids*. 2014 [acceso: 10/06/2019];86:62-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073476/>
19. Chuang Y-H, Lan RY, Eric Gershwin M. The immunopathology of human biliary cell epithelium. *Semin Immunopathol*. 2009 [acceso: 10/06/2019];31(3):323. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0172-5>
20. 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*. 1991 [acceso: 10/06/2019];197(3):171-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009898191901383>
21. Anwer MS. Cellular regulation of hepatic bile acid transport in health and cholestasis. *Hepatology*. 2004 [acceso: 10/06/2019];39(3):581-90. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.20090>.
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; 2016,2582-97. 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; 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*. 2014 [acceso: 10/06/2019];55(8):1553-95. Available from: <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>
25. Zong Y, Stanger BZ. Molecular mechanisms of bile duct development. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011 [acceso: 10/06/2019];43(2):257-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990791/>
26. Turumin JL, Shanturov VA, Turumina HE. The role of the gallbladder in humans. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013 [acceso: 10/06/2019];78(3):177-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613000323>
27. Zwicker BL, Agellon LB. Transport and biological activities of bile acids. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 [acceso: 10/06/2019];45(7):1389-98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272513001179>

28. Ross PE, Butt AN, Gallacher C. Cholesterol absorption by the gall bladder. *J Clin Pathol.* 1990 [acceso: 10/06/2019];43(7):572. Available from: <http://jcp.bmj.com/content/43/7/572.abstract>
29. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, *et al.* Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology.* 2008 [acceso: 10/06/2019];47(6):2112-26. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22204>
30. Shneider BL. Intestinal Bile Acid Transport: Biology, Physiology, and Pathophysiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 [acceso: 10/06/2019];32(4):407-17. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2001/04000/Intestinal_Bile_Acid_Transport_Biology,.2.aspx
31. Schjoldager BT. Role of CCK in gallbladder function. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 [acceso: 10/06/2019];713:207-18. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb44067.x>
32. Stolk MFJ, Erpecum KJV, Peeters TL, Samsom M, Smout AJPM, Akkermans LMA, *et al.* Interdigestive Gallbladder Emptying, Antroduodenal Motility, and Motilin Release Patterns Are Altered in Cholesterol Gallstone Patients. *Dig Dis Sci.* 2001 [acceso: 10/06/2019];46(6):1328-34. Available from: <https://doi.org/10.1023/A:1010635901414>.
33. 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.* 2013 [acceso: 10/06/2019];1(3):29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200670/>
34. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008 [acceso: 10/06/2019];14(37):5641-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748197/>
35. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol.* 2013 [acceso: 10/06/2019];19(42):7341-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831216/>
36. 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/>
37. Dijkers A, Tietge U-J. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. *World J Gastroenterol.* 2010 [acceso: 10/06/2019];16(47):5936-45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3007110/>

38. Brufau G, Groen Albert K, Kuipers F. Reverse Cholesterol Transport Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 [acceso: 10/06/2019]; 31(8):1726-33. Available from: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181206>
39. Wang DQH. Regulation of Intestinal Cholesterol Absorption. *Annu Rev Physiol.* 2007 [acceso: 10/06/2019];69(1):221-48. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.031905.160725>
40. Ioannou GN. Cholelithiasis, cholecystectomy, and liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 [acceso: 10/062019];105(6):1364-73. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=20068558>
41. Zwicker BL, Agellon LB. Transport and biological activities of bile acids. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 [acceso: 10/062019];45(7):1389-98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272513001179>
42. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and Bile Metabolism. *Surg Clin North Am.* 2008 [acceso: 10/062019];88(6):1175-94. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610908000984>
43. Neimark E, Chen F, Li X, Shneider BL. Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. *Hepatology.* 2004 [acceso: 10/062019];40(1):149-56. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.20295>
44. 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.;2010:1085-99. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491132110000644>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Felipe Neri Piñol Jiménez: revisó las evidencias enviadas por los doctores extranjeros y la redactó el documento.

Julián Francisco Ruíz Torres: revisó las evidencias enviadas por los doctores extranjeros y la redactó el documento.

Nilmer Segura Fernández: recolectó y revisó las evidencias que fundamentan el concepto actual de funcionabilidad de la vesícula biliar, envió una revisión sistemática de los artículos relacionado con el tema. Leyó y aprobó el manuscrito final.

Pedro Segundo Proaño Toapanta: recolectó y revisó las evidencias que fundamentan el concepto actual de funcionabilidad de la vesícula biliar, envió una revisión sistemática de los artículos relacionado con el tema. Leyó y aprobó el manuscrito final.

Eder Mario Sánchez Figueroa: recolectó y revisó las evidencias que fundamentan el concepto actual de funcionabilidad de la vesícula biliar, envió una revisión sistemática de los artículos relacionado con el tema. Leyó y aprobó el manuscrito final.

Financiamiento

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