

Aspectos biomoleculares de la prevención de la litogénesis biliar de colesterol

Biomolecular aspects of biliary cholesterol lithogenesis prevention

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

Néstor Emilio Clavería Centurión² <https://orcid.org/0000-0003-3698-5908>

Nilmer Segura Fernández³ <https://orcid.org/0000-0001-9513-7269>

Juan Carlos Velastegui Bejarano⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9257-9176>

Eder Mario Sánchez Figueroa⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7294-5036>

¹Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

²Dirección Municipal de Salud. Plaza de la Revolución. Cuba.

³GastroSalud. Chiclayo, Perú.

⁴Hospital General Duran. Ambato, Ecuador.

⁵Instituto Mexicano de Cirugía Endoscópica, Hospital General de Zona # 67. Ciudad, Estados Unidos Mexicanos.

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

RESUMEN

Introducción: La litogénesis biliar, proceso de sobresaturación de colesterol en la bilis vesicular, es prevenible.

Objetivo: Describir las nuevas evidencias biomoleculares de la litogénesis biliar de colesterol como base de la futura terapia preventiva de la litiasis vesicular.

Método: Se realizó una revisión sistemática y crítica de las evidencias de impacto sobre la litogénesis biliar. Se consultaron artículos publicados entre 2015-2020 en las bases de datos PubMed, Medline, SciELO, LILACS y Elsevier.

Resultados: Se recuperaron evidencias actuales de los mecanismos biomoleculares relacionados con las futuras terapias preventivas de la litiasis vesicular, propuestos como fundamentos teóricos.

Conclusiones: La descripción actualizada de la litogénesis biliar de colesterol, con los nuevos

conceptos biomoleculares incorporados, aporta a su comprensión el papel de los genes de receptores nucleares, la intervención de estos últimos y de los transportadores de la secreción biliar. Dirigida a médicos generales, cirujanos, gastroenterólogos y fisiólogos, la descripción actualizada de La litogénesis biliar impacta como nuevo paradigma con los conceptos biomoleculares que intervienen en pro de su prevención.

Palabras claves: colesterol; ácidos biliares; litogénesis; litiasis vesicular.

ABSTRACT

Introduction: Biliary lithogenesis is a preventable process of cholesterol supersaturation in gallbladder bile.

Objective: Describe the new biomolecular evidence of biliary cholesterol lithogenesis serving as a basis for future preventive therapy for gallbladder lithiasis.

Methods: A systematic critical review was conducted of impact evidence about biliary lithogenesis. The papers consulted were published in the databases PubMed, Medline, SciELO, LILACS and Elsevier from 2015 to 2020.

Results: Current evidence was retrieved of biomolecular mechanisms proposed as theoretical foundations for future preventive therapies for gallbladder lithiasis.

Conclusions: Intended for general practitioners, surgeons, gastroenterologists and physiologists, the updated description of biliary lithogenesis including the role of nuclear receptors, biliary lipid transporters and the biological value of enterohepatic circulation in the integrity and functioning of the hepatobiliary system as regulators of the cholesterol mechanism, makes an impact as a new paradigm with the biomolecular concepts involved in biliary lithogenesis prevention.

Keywords: cholesterol; bile acids; lithogenesis; gallbladder lithiasis.

Recibido: 19/05/2020

Aceptado: 06/07/2020

Introducción

La litiasis vesicular de colesterol, uno de los principales motivos de consulta en gastroenterología y cirugía general, implica elevados costos al sistema de salud. Su prevalencia a nivel mundial la ubica entre el 10 y 20 % de la población adulta, predomina en el sexo femenino, las multíparas, mayores de 50 años de edad, personas con mala cultura alimentaria (dietas ricas en grasas), obesas, sedentarias y, sobre todo, de alto riesgo de enfermedades cardiovasculares y cáncer.⁽¹⁾

A las bases teóricas actuales que fundamentan los cambios estructurales físico-químicos de la litiasis biliar de colesterol, se suman los factores clave del proceso biomolecular de la litogénesis biliar: secreción de lecitina, glicoproteínas de mucina, factores genéticos, alteraciones del fluido y del transporte de electrolitos contenidos en la bilis vesicular y modificación de la circulación enterohepática.⁽²⁾

El aporte más reciente de los estudios biomoleculares nos motivó a revisar el tema. Esto permitió describir las evidencias biomoleculares de la litogénesis biliar de colesterol. Estas constituyen las bases del futuro tratamiento preventivo de la litiasis vesicular, y establecen esa descripción como el objetivo principal de este artículo, *en pro* de la nueva comprensión de este fenómeno.

Métodos

El método empleado para la búsqueda de la información consistió en una revisión sistemática, crítica y actualizada de las evidencias reportadas de alto impacto en las bases de datos internacionales, como PubMed, Medline, Scielo, LILACS y Elsevier; así como los estudios de observación, caso control, metaanálisis, etc., relacionados con este tema, desde 2015 hasta 2020. Se consultaron aquellos documentos que permitían describir dichos basamentos biomoleculares y justificar los recursos terapéuticos elegidos en beneficio de la homeostasis del metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares (AB), como medio de prevenir la litiasis vesicular;^(3,4) y que estuvieran dirigidos a médicos de familia, cirujanos generales, gastroenterólogos, clínicos y fisiólogos.

Dicha búsqueda, realizada tanto en idioma español como inglés, utilizó como criterios de selección: un índice de materia médica, palabras clave: colesterol, litogénesis y litiasis vesicular; y, abreviaturas: AB, en combinación con los mecanismos biomoleculares de la litogénesis biliar de colesterol y el tratamiento preventivo actualmente propuesta. También procedió una búsqueda

manual de referencias citadas por estudios publicados originales y artículos de revisión actuales del autor principal del artículo.

El contenido de los resúmenes o manuscritos en texto completo, seleccionados de la literatura consultada, fueron revisados de manera individual e independiente por el resto de los autores del artículo, y todos confirmaron que cumplían con los criterios para ser elegidos e incluidos, sin mediar alguna discrepancia, ni requerir ajustes posteriores.

Sobresaturación de colesterol de la bilis vesicular (fase inicial de la litogénesis biliar)

Al llegar la *bilis hepática* a la vesícula biliar, se forman las micelas mixtas con una concentración equilibrada de AB, fosfolípidos y liposomas, suficientes para emulsificar el colesterol y formar las vesículas unilamelares, constituidas por una bicapa de fosfolípidos de diámetro amplio que incluyen un compartimento acuoso, destinado a mantener el equilibrio, la saturación y la transportación del colesterol.⁽⁵⁾

Evidencias de que el elemento metabólico primordial en la litogénesis biliar tiene relación con la hipersecreción de colesterol biliar, contrastan con el de estudios biomoleculares in vivo e in vitro, que asocian este proceso con cuatro factores litogénicos: a) alteraciones hidrofóbicas del colesterol libre, de los fosfolípidos (95 % fosfatidilcolina) y de los AB; b) la secreción de mucina y lecitina; c) la hipomotilidad vesicular; y, d) la circulación enterohepática.⁽⁶⁾ Por eso, cuando las concentraciones de AB, fosfolípidos y de vesículas unilamelares o liposomas biliares son insuficientes para emulsificar el colesterol, conducen a la formación de una bilis física y químicamente inestable que impide la función de absorción de la mucosa vesicular, suscitando reacciones de inflamación, infiltración celular, edema, hipersecreción de mucina y formación de barro biliar, que originan vesículas multilamelares, al favorecer la fusión de las vesículas unilamelares, que en un medio con niveles altos de colesterol constituyen la fase inicial de la litogénesis biliar.⁽⁶⁾

Bases moleculares de la cristalización/nucleación del colesterol

En el ambiente acuoso proporcionado por las vesículas multilamelares en el interior de la vesícula biliar, las moléculas de colesterol generan fluctuaciones rápidas sobre sí mismas y la formación de

núcleos cristalinos en forma de microcristales hidratados, en un proceso de carácter multifactorial y acelerado denominado de cristalización/nucleación, que constituye el paso eventual para la litogénesis biliar. Se han identificados los agentes pronucleantes y antinucleantes que modulan los mecanismos de dicho proceso (Cuadro 1).⁽⁷⁾

Cuadro 1 - Pronucleantes y antinucleantes que modulan los mecanismos moleculares de la cristalización/nucleación del colesterol

Agente	Acciones y moléculas
Pronucleantes	Facilitan la cristalización: glicoproteínas de mucinas, inmunoglobulinas (IgM e IgG), aminopeptidasa N, haptoglobina, ácido glicoproteína-1, y calcio iónico (Ca ²⁺).
Antinucleantes	Retardan el tiempo de cristalización: osteopontina y fosfoproteína. Ambas inhiben el efecto pronucleante del Ca ²⁺ al unirse a este catión, así retardan la velocidad de nucleación y determinan un menor tiempo disponible para la litogénesis.

La mucina es la mucoproteína presente en el epitelio de la vesícula biliar, también denominada pronucleante estimulador del crecimiento de la litiasis biliar, porque une lípidos y pigmentos biliares en matrices glucoproteicas y desencadena cambios histopatológicos en el epitelio vesicular (edema, infiltración de células inflamatorias y producción de especies reactivas de oxígeno).⁽⁸⁾ La mucina expresa los genes MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5B, MUC5AC y MUC6. De estos, los MUC5B y MUC5AC participan en la litogénesis biliar, como respuesta al proceso inflamatorio desatado por las vesículas multilamelares sobresaturadas de colesterol, que estimulan la producción y las acciones de los factores de necrosis tumoral alfa (TNF- α), crecimiento epidérmico (FCE), la enzima ciclooxigenasa, la síntesis de prostaglandina E₂ y la hipersecreción de mucina.

La lecitina, solubiliza el colesterol y protege al árbol biliar de los efectos toxicológicos de los AB, papel importante en la regulación y composición de la bilis vesicular. A medida que la bilis vesicular se concentra y pasa al árbol biliar, se establece una interacción adecuada entre los AB y las vesículas unilamelares. Cuando el colesterol contenido en ella tiene niveles fisiológicos, dichas vesículas, al solubilizarse con la lecitina, desaparecen y este se integra a las micelas mixtas, mientras que, cuando la bilis vesicular esta sobresaturada de colesterol, coexisten micelas mixtas y vesículas multilamelares, dotadas de la capacidad de iniciar la litogénesis biliar, a la vez que los niveles de lecitina son insuficientes para evitarla.^(9,10)

La motilidad de la vesícula biliar es regulada por factores hormonales, inmunes e inflamatorios. El péptido intestinal que funciona tanto como hormona, neuropéptido o agente paracrino más

reconocido es la colecistoquinina, que unido a su receptor tipo 1 CCK-1R (-/-), controla la contracción y relajación vesicular y facilita el vaciamiento de la bilis vesicular hacia el duodeno.⁽¹¹⁾ Ciertas situaciones de hipomotilidad vesicular, como la nutrición parenteral prolongada y la exposición a niveles altos de estrógenos (embarazo, anticoncepción hormonal, terapia hormonal sustitutiva), se relacionan con la sobresaturación de la bilis de colesterol y la inadecuada función de absorción y transporte de los componentes de la bilis vesicular por la mucosa vesicular. Esto genera una respuesta inflamatoria, edema, hipersecreción de glicoproteínas de mucina y formación de barro biliar (factores de la litogénesis biliar).⁽¹²⁾ Las exploraciones biomoleculares actuales han identificado las bases biológicas de la litogénesis biliar teniendo en cuenta las funciones de los receptores nucleares, los transportadores, la microbiota y la circulación enterohepática, como reguladores de la homeostasis del metabolismo del colesterol y de los AB, a la vez que son constituyentes de las bases fisiológicas del futuro tratamiento preventivo para la litiasis vesicular.

Receptores nucleares y avances terapéuticos preventivos en la litogénesis biliar

Desde la primera década de este milenio es reconocido que el metabolismo de los AB es controlado por cuatro receptores nucleares y transportadores específicos, localizados en las membranas celulares de los hepatocitos, canalículos biliares y enterocitos.^(13,14) Los receptores nucleares identificados son: farnesoide (FXR), hepático (HXR), pregnano (PXR) y la vitamina D (DXR).

FXR

Entre las funciones del FXR se relacionan el control y modulación de la secreción de fosfolípidos, de AB, la acción del HXR, el catabolismo y secreción del colesterol, y el incremento de la expresión de los transportadores MDR3 y MDR2, proteínas que favorecen la excreción biliar de los fosfolípidos a través de la membrana canalicular.⁽¹⁵⁾ Con su activación, cuando las concentraciones de AB son altas, se reduce su biosíntesis al suprimir la enzima limitante colesterol-7a-hidroxilasa (CYP7A1), responsable de catalizar la conversión del colesterol en AB, así su concentración disminuye en el hepatocito (principal fuente de sales biliares), ello podría causar sobresaturación de colesterol y formación de cálculos.⁽¹⁶⁾ El FXR también induce la destoxicación de los AB del hepatocito, porque acelera el transporte basolateral y así incrementa su salida canalicular.

Estudios *in vitro*, *in vivo* en diversos modelos susceptibles a la litiasis de colesterol como en ratones *knock-out*, evidencian que la activación del HXR por el FXR es crucial para una adecuada

solubilidad del colesterol en micelas mixtas e inducir la expresión de transportadores específicos, como la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) y el MDR3/MDR2, reconocidos agonistas del FXR. Por eso el HXR y el FXR son considerados en el tratamiento y prevención de la litiasis vesicular de colesterol.⁽¹⁷⁾

Los no obesos con litiasis biliar, tienen una disminución de la expresión de FXR y de transportadores intestinales de AB, como el apical de sales dependientes de sodio (ASBT, en inglés: *Apical Sodium Bile Salts Transporter*), la proteína íleal de unión a lípidos (ILBT, en inglés: *Ileal Lipid Binding Protein*) y los de solutos orgánicos (OSTa y OSTb, en inglés: *Organic Solutes Transporter*),^(18,19) que justifican sus alteraciones intestinales, resultantes del desequilibrio en la secreción de fosfolípidos y colesterol, inversamente proporcional a la modificación de la concentración de AB. Estudios de polimorfismos de FXR ofrecen controversias, en pacientes mexicanos, la identificación de un haplotipo de FXR, denominado NR1H4-1, lo asociaron a la prevalencia de litiasis biliares, lo contrario sucedió en alemanes, mientras en chilenos, se observó un efecto protector del haplotipo.⁽²⁰⁾

Actualmente, la Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) concede el uso del ácido obetecólico, agonista del FXR, como regulador clave de las rutas inflamatorias, fibróticas, metabólicas en general, y de los AB, en particular.^(21,22)

HXR

Los HXR son los denominados LXR α y β , ambos, reguladores de la homeostasia intracelular de lípidos (esteroles) y AB,⁽²³⁾ pues inducen tanto la expresión del gen CYP7A1, limitante de la enzima colesterol-7 α -hidroxilasa, como el de los transportadores de fosfolípidos y colesterol (MDR3, ABCB4, ABCG5, ABCG8 y ABCA1) a nivel de la membrana canalicular del hepatocito, facilitando la excreción y transporte de colesterol biliar. También se identificó en ratones transgénicos que su activación inhibe la absorción intestinal de colesterol, este hecho y los anteriores, atribuyen a los LXR la propiedad de intervenir en la formación de litiasis de colesterol como eficaces agonistas de los transportadores ABCG5 y ABCG8,^(24,25) y constituyen el basamento de la propuesta para prevenir y frenar la litogénesis biliar de colesterol⁽²⁶⁾ en el tratamiento futuro.

PXR

Según estudios en modelos biológicos, el ligando natural del PXR, el ácido litocólico (ALC), controla ambas vías de detoxificación hepática: la hidroxilación de los miembros de la subfamilia del citocromo P450 y la conjugación con glutatión S-transferasas, UDP-glucuroniltransferasas y sulfottransferasas, cuyos efectos vuelven más hidrofílicos los AB, esto facilita su transporte y excreción biliar y evita de manera selectiva la toxicidad del hepatocito. Estudios en ratones susceptibles a litiasis de colesterol y deficientes de este receptor evidencian que las dietas litogénicas disminuyen la concentración de AB y de fosfolípidos, promoviendo una mayor saturación de colesterol en la bilis. A la inhibición enzimática de la enzima limitante, colesterol-7 α -hidroxilasa, en la vía clásica de la síntesis de AB, causada por su deficiencia, se suman los efectos de la activación de FXR y la inducción del factor de crecimiento de fibroblastos, elementos que le atribuyen su papel importante en la homeostasis de los AB y por los que se propone su integración en el futuro tratamiento de la litiasis de colesterol.^(27,28)

DXR

El DXR se expresa en el sistema inmune, tejidos del intestino, riñones, musculatura lisa vascular, células β pancreáticas, hepatocitos, osteoblastos, adipocitos, y monocitos. Controla el crecimiento y diferenciación celular, así como la homeostasis de los minerales y el tejido óseo. Protege de las acciones tóxicas de los AB, como sensor en el metabolismo y sulfatación de estos: si los niveles de ALC son altos, este activa al DXR, que los vuelve menos tóxico al sistema enterohepático. Asimismo, al disminuir la liberación de citoquinas proinflamatorias, es inmunomodulador del proceso inflamatorio.⁽²⁹⁾ Funciones que justifican su uso como vitamina D3 en el tratamiento de las hepatopatías crónicas y colestasis.

De los trastornos relacionados con los receptores nucleares descritos podemos concluir que cuando la secreción hepática mantenida de colesterol por descontrol de su catabolismo supera las tasas de secreción biliar normales, los desajustes del flujo de colesterol biliar, la secreción de fosfolípidos y de AB que le suceden, generan un estado de desequilibrio que también favorece la litogénesis biliar.

Transportadores y avances terapéuticos preventivos en la litogénesis biliar

Los transportadores son moléculas del tipo casete de unión a ATP o familia ABC (del inglés ATP Binding Cassette), localizadas a nivel de las membranas canaliculares de los hepatocitos y enterocitos, que transportan el colesterol a la vesícula biliar. Los más reconocidos son: los de colesterol: ABCB11 o BSEP y el MDR3; de fosfolípidos: 95 % fosfatidilcolina (ABCB4); y de las proteínas ABCG5 y ABCG8.⁽³⁰⁾

Se han reportado una serie de mutaciones y cambios genéticos puntuales que los modifican en estructura y, por ende, en acción, a favor de la litogénesis biliar de colesterol, así se nos da a conocer a las llamadas mutaciones del transportador ABCB4/MDR3 y, ABCB11, como un reconocimiento obligado en su nomenclatura de la influencia directa de este fenómeno en la modificación de estos últimos. Las alteraciones genéticas del transportador MDR3 se asocian al desarrollo del colangiocarcinoma, la colestasis intrahepática del embarazo y la intrahepática familiar progresiva, entre otros tipos de colelitiasis.⁽³¹⁾ También han revelado las mutaciones en el ABCB4, hasta considerar que con la regulación positiva de dicho gen se previene el evento.^(32,33)

ABCB11/BSEP es una proteína bien regulada para mantener los niveles bajos de AB intracelulares, sobre todo en condiciones fisiopatológicas donde los AB pueden provocar daños a las membranas lipídicas celulares. Se han identificado mutaciones de estos transportadores en pacientes con litiasis de colesterol, pero no en modelos experimentales.⁽³⁴⁾

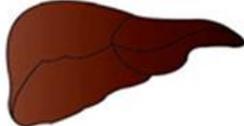
ABCG5/8 es una proteína que al sufrir cambios de su estructura genética, afecta su acción de transportador e incrementa el riesgo de litiasis.⁽³⁵⁾ Hasta ahora la expresión genética de inhibición o sobreexpresión de los transportadores descritos, aún no se pueden considerar como dianas terapéuticas preventivas de la litiasis biliar, pero constituyen la base biomolecular para su desarrollo futuro en conjunto con los temas de la secreción de lípidos biliares regulados por los receptores nucleares.

Transporte hepático de colesterol

Se han identificado los transportadores del colesterol a nivel de la membrana canalicular del hepatocito, las vías biliares y el enterocito (Cuadro 2). Los asociados con los mecanismos de litogénesis biliar⁽³⁶⁾ más estudiados son: el ABCG5/8, la proteína de Niemann-Pick tipo C1 (NPC1L1); el receptor depurador clase B, tipo 1 (SRB1: *scavenger receptor*), la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP: *sterol regulatory binding element protein*), la proteínas

de Niemann-Pick tipo C2 (NPC2L2) y el transportador ABCA1. No obstante, aún se requieren estudios para fortificar sus implicaciones clínicas y establecer su futuro uso en el tratamiento preventivo.⁽³⁷⁾

Cuadro 2 - Localización anatómica de los transportadores del colesterol (hepatocito, sistema biliar e enterocito)

<p>Sistema hepático</p> 	<p>ABCD4 Transporte de fosfolípidos</p> <p>ABCB11 Transporte de sales biliares</p> <p>ABCG5 Transporte de colesterol</p> <p>ABCG8</p>
<p>Sistema biliar</p> 	<p>MUC5AC Formación de lodo biliar</p> <p>MUC5B</p>
<p>Sistema intestinal</p> 	<p>NPC1L1 Transporte de colesterol</p> <p>CCK Motilidad biliar</p>

CCK: colecistoquinina.

La proteína ABCG8 hepática y la proteína NPC1L1 están involucradas en el desarrollo de hipercolesterolemia. La NPC1L1 es un transportador localizado en los hepatocitos y en el borde en cepillo del enterocito en el yeyuno proximal humano, donde se absorbe el colesterol. Su acción principal es mantener la homeostasis del colesterol (transporte, distribución y concentración intracelular), su desajuste genera litiasis de colesterol. Ha sido aprobado por la FDA el Ezetimiba[®], fármaco capaz de inhibir esta proteína y, por consiguiente, la absorción intestinal de colesterol. En ratones susceptibles a litiasis de colesterol, previene su génesis; y en humanos, disuelve la litiasis de colesterol.^(38,39)

El SRB1 es un receptor que promueve la captación selectiva del colesterol y transporta la lipoproteína de alta densidad (HDL: *High Density Lipoprotein*). En modelos murinos, la sobreexpresión de SRB1 induce la disminución de los niveles de HDL, y en presencia de litiasis de colesterol, la proteína sufre mutaciones genéticas.⁽⁴⁰⁾

El SREBP es un transportador localizado en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Se reconocen los tipos 1 y 2, en particular la SREBP2 es un regulador importante de la proteína NPC1L1.⁽⁴¹⁾

En hámsteres dorados susceptibles a litiasis, que recibieron dieta hipercolesterolémica, se evidencia que la inhibición en la expresión de ambos transportadores reduce los niveles de colesterol hepático, lo que postula la importancia de esta proteína para disminuir la secreción biliar de colesterol y prevenir la litogénesis biliar.⁽⁴²⁾

Microbiota intestinal

La disbiosis (disbacteriosis) de la microbiota intestinal se asocia con litiasis vesicular de colesterol. La microbiota participa en la regulación de la recirculación enterohepática de los AB, a través de su modificación, composición y tamaño, e influye en la absorción intestinal de colesterol. El 95 % de los AB primarios en la luz intestinal son absorbidos en el íleon terminal y llegan al hígado a través de la circulación enterohepática, donde son reutilizados y sintetizados *de novo*; solo el 5 % son biotransformados por la flora bacteriana del colon en AB secundarios, cuyo 2 % se convierten en ácidos biliares terciarios, reconocidos como ácido ursodesoxicólico, el cual regresa al hígado. Así los niveles de AB en la luz intestinal contribuyen a controlar el metabolismo del colesterol.^(43,44)

En la composición de la flora bacteriana de pacientes con litiasis vesicular y signos de colecistitis aguda, se reporta un 90-95 % de aumento significativo de *proteus* y disminución de bacterias *Faecali spp.*, *Lachnospira spp.*, y *Roseburia spp.* Gil Fortuño y otros, notifican gran cantidad de bacterias anaerobias grampositivas con actividad elevada de deshidroxilación de 7 α en el ciego, relacionado con concentraciones altas de AB secundario.⁽⁴⁵⁾ Estos hallazgos evidencian la influencia directa entre la génesis de la litiasis vesicular y la disbiosis en la luz vesicular.

Los tóxicos ambientales introducidos con los alimentos también afectan la microbiota intestinal. Después de ocho semanas de exposición a pesticidas órgano-clorados como el diclorodifenildicloroetileno y b-hexaclorociclohexano, existe una microbiota intestinal anormal (que se incrementa y origina cambios en la composición: la hidrofobicidad), y en la expresión de genes que regulan la reabsorción de AB, compromete la absorción de colesterol intestinal cuyo catabolismo se favorece, así sobresatura la bilis vesicular y origina la litiasis biliar.^(46,47)

Mecanismo de la circulación enterohepática en la litogénesis biliar

La alteración de la circulación enterohepática propicia la sobresaturación de la bilis de colesterol y condiciona una bilis litogénica, como sucede en pacientes consumidores de altas dosis de estrógenos (anovulatorios) e hipocolesterolémicos (clofibrato, gemfibrozid), y en enfermedades como la de Crohn, síndrome de intestino corto, cirugía bariátrica, hepatopatía crónica, hemolisis e infecciones. En estas se propician una disminución de los AB, secundada por la formación de micelas defectuosas, incremento del colesterol libre y su cristalización/nucleación (generador de barro biliar), que asociados a sustancias ricas en microcristales (lecitina y colesterol), y al desequilibrio en la secreción y absorción de mucina y prostaglandinas, favorecen la litogénesis biliar. Otros factores relacionados son los genéticos, el sedentarismo, el síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes mellitus II, las dislipidemias (niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos) y ser anciano.^(13,48)

Conclusiones

Así, podemos concluir que la descripción actualizada de la litogénesis biliar de colesterol, con los nuevos conceptos biomoleculares incorporados, aporta a su comprensión el papel de los genes de receptores nucleares, la intervención de estos últimos y de los transportadores de la secreción biliar. Igualmente, describe el valor biológico de la circulación entero-hepática en la integridad y funcionabilidad del sistema hepatobiliar, como reguladores del metabolismo del colesterol y de los AB, que al contextualizarlos con las bases farmacobiológicas y epidemiológicas modernas, impacta como el nuevo paradigma a seguir en su tratamiento, tanto preventivo como curativo.

Referencias bibliográficas

1. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A. Epidemiology of gallbladder cancer. Clin Exp Hepatol. 2019;5(2):93-102. PMID: [PMC6728871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3128871/)
2. Di Ciaula A, Portincasa P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. F1000Research. 2018;7(F1000 Faculty Rev):1529. PMID: [PMC6173119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3128871/)

3. Zhang J-W, Xiong J-P, Xu W-Y, Sang X-T, Huang H-C, Bian J, *et al.* Fruits and vegetables consumption and the risk of gallstone disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16404-e. PMID: [PMC6641782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411111/)
4. Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):71-80. DOI: [10.1097/MOG.0000000000000423](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000423)
5. Piñol Jiménez FN, Ruiz Torres JF, Segura Fernández N, Proaño Toapanta PS, Sánchez Figueroa EM. La vesícula biliar como reservorio y protectora del tracto digestivo. *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 2020 [acceso: 09/04/2020]; 39(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/259>
6. Rudling M, Laskar A, Straniero S. Gallbladder bile supersaturated with cholesterol in gallstone patients preferentially develops from shortage of bile acids. *J Lipid Res*. 2019;60(3):498-505. PMID: [PMC6399503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411111/)
7. Portincasa P, van Erpecum KJ, Di Ciaula A, Wang DQH. The physical presence of gallstone modulates ex vivo cholesterol crystallization pathways of human bile. *Gastroenterology Report*. 2018;7(1):32-41. DOI: [10.1093/gastro/goy044](https://doi.org/10.1093/gastro/goy044)
8. Chuang S-C, Hsi E, Lee K-T. Mucin genes in gallstone disease. *Clinica Chimica Acta*. 2012 [acceso: 13/03/2020]; 413(19):1466-71. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898112003178>
9. Cai J-S, Chen J-H. The Mechanism of Enterohepatic Circulation in the Formation of Gallstone Disease. *J Membrane Biol*. 2014;247(11):1067-82. DOI: [10.1007/s00232-014-9715-3](https://doi.org/10.1007/s00232-014-9715-3)
10. Housset C, Chrétien Y, Debray D, Chignard N. Functions of the Gallbladder. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1549-77. DOI: [10.1002/cphy.c150050](https://doi.org/10.1002/cphy.c150050)
11. Piñol JFN, Paniagua EM, Salvador PJC, Arciniega ÁDF. Hormonas y Neuropeptidos Gastrointestinales. 2.^a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. [acceso: 13/03/2020]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/hormonas-y-neuropeptidos-gastrointestinales-2da-ed/>
12. Rudling M, Laskar A, Straniero S. Gallbladder bile supersaturated with cholesterol in gallstone patients preferentially develops from shortage of bile acids. *J Lipid Res*. 2019;60(3):498-505. PMID: [PMC6399503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411111/)

13. Li H, Shen J, Wu T, Kuang J, Liu Q, Cheng S, *et al.* Irisin Is Controlled by Farnesoid X Receptor and Regulates Cholesterol Homeostasis. *Front Pharmacol.* 2019;10:548. PMID: [PMC6546903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466903/)
14. Kiriya Y, Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules.* 2019 [acceso: 13/03/2020]; 9(6). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/6/232>
15. Liu X, Guo GL, Kong B, Hilburn DB, Hubchak SC, Park S, *et al.* Farnesoid X receptor signaling activates the hepatic X-box binding protein 1 pathway in vitro and in mice. *HEPATOLOGY.* 2018;68(1):304-16. DOI: [10.1002/hep.29815](https://doi.org/10.1002/hep.29815)
16. Garcia M, Thirouard L, Sedès L, Monroe M, Holota H, Caira F, *et al.* Nuclear Receptor Metabolism of Bile Acids and Xenobiotics: A Coordinated Detoxification System with Impact on Health and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 [acceso: 13/03/2020]; 19(11). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3630>
17. Yu DD, Andrali SS, Li H, Lin M, Huang W, Forman BM. Novel FXR (farnesoid X receptor) modulators: Potential therapies for cholesterol gallstone disease. *Bioorg Med Chem.* 2016 [acceso: 13/03/2020]; 24(18):3986-93. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808961630462X>
18. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annu Rev Nutr.* 2019;39(1):175-200. DOI: [10.1146/annurev-nutr-082018-124344](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344)
19. Salic K, Kleemann R, Wilkins-Port C, McNulty J, Verschuren L, Palmer M. Apical sodium-dependent bile acid transporter inhibition with volixibat improves metabolic aspects and components of non-alcoholic steatohepatitis in *Ldlr*^{-/-}.Leiden mice. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218459-e. PMID: [PMC6590809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466909/)
20. Semmler G, Simbrunner B, Scheiner B, Schwabl P, Paternostro R, Bucsics T, *et al.* Impact of farnesoid X receptor single nucleotide polymorphisms on hepatic decompensation and mortality in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(12):2164-72. DOI: [10.1111/jgh.14700](https://doi.org/10.1111/jgh.14700)
21. Van de Wiel SMW, Bijsmans ITGW, van Mil SWC, van de Graaf SFJ. Identification of FDA-approved drugs targeting the Farnesoid X Receptor. *Sci Rep.* 2019;9(1):2193. DOI: [10.1038/s41598-019-38668-7](https://doi.org/10.1038/s41598-019-38668-7)

22. Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, Hirschfield GM, Poupon R, Schramm C, *et al.* A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *HEPATOLOGY*. 2018;67(5):1890-902. DOI: [10.1002/hep.29569](https://doi.org/10.1002/hep.29569)
23. Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signaling and membrane homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):452-63. DOI: [10.1038/s41574-018-0037-x](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0037-x)
24. Patel SB, Graf GA, Temel RE. ABCG5 and ABCG8: more than a defense against xenosterols. *J Lipid Res*. 2018;59(7):1103-13. PMID: [PMC6027916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3027916/)
25. Ji G, Xu C, Sun H, Liu Q, Hu H, Gu A, *et al.* Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. *Oncotarget*. 2016;7(23):33689-702. PMID: [PMC5085112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/275112/)
26. Schulman IG. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett*. 2017;591(19):2978-91. PMID: [PMC5638683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683/)
27. Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci*. 2018;27(11):1876-92. DOI: [10.1002/pro.3496](https://doi.org/10.1002/pro.3496)
28. Jonker JW, Liddle C, Downes M. FXR and PXR: Potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012 [acceso: 13/03/2020]; 130(3):147-58. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076011001488>
29. Qin X, Wang X. Role of vitamin D receptor in the regulation of CYP3A gene expression. *Acta Pharm Sin B*. 2019 [acceso: 13/03/2020]; 9(6):1087-98. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383518312346>
30. Slijepcevic D, van de Graaf SFJ. Bile Acid Uptake Transporters as Targets for Therapy. *Dig Dis*. 2017 [acceso: 13/03/2020]; 35(3):251-8. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000450983>
31. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, McKiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol*. 2019;11(5):450-63. PMID: [PMC6547292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3547292/)
32. Park HJ, Kim TH, Kim SW, Noh SH, Cho KJ, Choi C, *et al.* Functional characterization of ABCB4 mutations found in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Sci Rep*. 2016;6(1):26872. DOI: [10.1038/srep26872](https://doi.org/10.1038/srep26872)

33. Zhan L, Pan Y-Z, Chen L, Zhang H, Zhang H, Song J, *et al.* Prevalence of ABCB4 polymorphisms in gallstone disease in han-Chinese population. *Am J Transl Res.* 2016;8(2):1218-27. PMID: [PMC4846965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446965/)
34. Gan L, Pan S, Cui J, Bai J, Jiang P, He Y. Functional analysis of the correlation between ABCB11 gene mutation and primary intrahepatic stone. *Mol Med Rep.* 2019;19(1):195-204. PMID: [PMC6297787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3297787/)
35. Zein AA, Kaur R, Hussein TOK, Graf GA, Lee J-Y. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(5):1259-68. DOI: [10.1042/BST20190130](https://doi.org/10.1042/BST20190130)
36. Luo Z-L, Cheng L, Wang T, Tang L-J, Tian F-Z, Xiang K, *et al.* Bile Acid Transporters Are Expressed and Heterogeneously Distributed in Rat Bile Ducts. *Gut Liver.* 2019;13(5):569-75. PMID: [PMC6743800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36743800/)
37. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140. DOI: [10.1186/s13023-018-0844-0](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0)
38. Ahmed O, Littmann K, Gustafsson U, Pramfalk C, Öörni K, Larsson L, *et al.* Ezetimibe in Combination with Simvastatin Reduces Remnant Cholesterol without Affecting Biliary Lipid Concentrations in Gallstone Patients. *JAHA.* 2018;7(24):e009876. DOI: [10.1161/JAHA.118.009876](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009876)
39. Lin X, Racette Susan B, Ma L, Wallendorf M, Ostlund Richard E. Ezetimibe Increases Endogenous Cholesterol Excretion in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2017;37(5):990-6. DOI: [10.1161/ATVBAHA.117.309119](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309119)
40. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters. *Int J Mol Sci.* 2020 [acceso: 13/03/2020]; 21(3). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/732#cite>
41. Muku GE, Kusnadi A, Kuzu G, Tanos R, Murray IA, Gowda K, *et al.* Selective Ah receptor modulators attenuate NPC1L1-mediated cholesterol uptake through repression of SREBP-2 transcriptional activity. *Lab Invest.* 2020;100(2):250-64. DOI: [10.1038/s41374-019-0306-x](https://doi.org/10.1038/s41374-019-0306-x)
42. Wang HH, Portincasa P, de Bari O, Liu KJ, Garruti G, Neuschwander-Tetri BA, *et al.* Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(4):413-26. DOI: [10.1111/eci.12058](https://doi.org/10.1111/eci.12058)

43. Wang S, Dong W, Liu L, Xu M, Wang Y, Liu T, *et al.* Interplay between bile acids and the gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2019;58(7):1155-67. PMID: [PMC6593857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3151155/)
44. Jia E-t, Liu Z-y, Pan M, Lu J-f, Ge Q-y. Regulation of bile acid metabolism-related signaling pathways by gut microbiota in diseases. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2019;20(10):781-92. DOI: [10.1631/jzus.B1900073](https://doi.org/10.1631/jzus.B1900073)
45. Gil Fortuño M, Granel Villach L, Sabater Vidal S, Soria Martín R, Martínez Ramos D, Escrig Sos J, *et al.* Biliary microbiote in cholecystectomized patients: Review of empirical antibiotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(5):426-31. PMID: [PMC6790889/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3151155/)
46. Wang Q, Hao C, Yao W, Zhu D, Lu H, Li L, *et al.* Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):59. DOI: [10.1186/s12876-020-01195-1](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01195-1)
47. Wang Q, Jiao L, He C, Sun H, Cai Q, Han T, *et al.* Alteration of gut microbiota in association with cholesterol gallstone formation in mice. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):74. DOI: [10.1186/s12876-017-0629-2](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0629-2)
48. Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, Eggink HM. Bile Acid Signaling Pathways from the Enterohepatic Circulation to the Central Nervous System. *Front Neurosci.* 2017 [acceso: 13/03/2020]; 11(617). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2017.00617>

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Felipe Neri Piñol Jiménez, Nilmer Segura Fernández, Néstor Emilio Clavería Centurión, Juan Carlos Velastegui Bejarano, Pedro Segundo Proaño Toapanta.

Curación de datos: Felipe Neri Piñol Jiménez, Néstor Emilio Clavería Centurión.

Análisis formal: Felipe Neri Piñol Jiménez.

Investigación: Felipe Neri Piñol Jiménez, Nilmer Segura Fernández, Néstor Emilio Clavería Centurión, Juan Carlos Velastegui Bejarano, Pedro Segundo Proaño Toapanta.

Metodología: Felipe Neri Piñol Jiménez.

Administración del proyecto: Felipe Neri Piñol Jiménez.

Recursos: Felipe Neri Piñol Jiménez, Nilmer Segura Fernández, Néstor Emilio Clavería Centurión, Juan Carlos Velastegui Bejarano, Pedro Segundo Proaño Toapanta.

Software: Felipe Neri Piñol Jiménez.

Supervisión: Felipe Neri Piñol Jiménez, Néstor Emilio Clavería Centurión.

Validación: Felipe Neri Piñol Jiménez, Nilmer Segura Fernández, Néstor Emilio Clavería Centurión, Juan Carlos Velastegui Bejarano, Pedro Segundo Proaño Toapanta.

Visualización: Felipe Neri Piñol Jiménez.

Redacción – borrador original: Felipe Neri Piñol Jiménez.

Redacción – revisión y edición: Felipe Neri Piñol Jiménez.