

## Asociación entre los niveles elevados de ácidos biliares y cáncer digestivo

### Association between high bile acid levels and digestive cancer

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

Néstor Emilio Clavería Centurión<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3698-5908>

Nilmer Segura Fernández<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9513-7269>

Juan Carlos Velastegui Bejarano<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9257-9176>

Pedro Segundo Proaño Toapanta<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7846-3991>

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

<sup>2</sup>Dirección Municipal de Salud. Plaza de la Revolución. Cuba.

<sup>3</sup>GastroSalud. Chiclayo, Perú.

<sup>4</sup>Hospital General Duran. Quito, Ecuador.

<sup>5</sup>Hospital General San Vicente de Paúl de Ibarra, Servicio Emergencia. Ambato, Ecuador.

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

## RESUMEN

**Introducción:** Los ácidos biliares en condiciones no fisiológicas se consideran agentes inflamatorio-carcinógenos endógenos que originan alteraciones en membranas plasmáticas, mitocondrias, el ADN, los genes y, la apoptosis de las células epiteliales.

**Objetivo:** Describir la asociación entre los niveles elevados de ácidos biliares en la luz intestinal y la secuencia inflamación-cáncer, expresados como lesiones inflamatorias, premalignas y malignas del tracto digestivo.

**Métodos:** Revisión sistemática y crítica de las evidencias sobre los mecanismos biomoleculares asociados a niveles altos de ácidos biliares en la luz intestinal y la secuencia inflamación-carcinogénesis, en bases de datos como PubMed, Medline, SciELO, LILACS y Elsevier, publicados entre 2015-2020, que establecen el fundamento teórico y metabólico de dicha secuencia.

**Resultados:** Los ácidos biliares tienen una acción tóxica en la secuencia inflamación-cáncer del tracto digestivo, al perderse el control de su homeostasis o la integridad anatómico-funcional del sistema hepato-vesículo-bilio-intestinal.

**Conclusiones:** Los mecanismos celulares y biomoleculares desencadenados por los niveles altos de ácidos biliares contextualizan la génesis del proceso secuencial inflamación-cáncer y su interacción con los factores de riesgo clásicos, genéticos y epigenéticos reconocidos como un nuevo paradigma fisiopatológico del cáncer digestivo.

**Palabras clave:** ácidos biliares 1; inflamación-cáncer 2; cáncer digestivo 3.

## ABSTRACT

**Introduction:** In non-physiological conditions, bile acids (BA) are considered to be endogenous inflammatory-carcinogenic agents causing alterations in plasma membranes, mitochondria, DNA, genes and epithelial cell apoptosis.

**Objective:** Describe the association between high bile acid levels in the intestinal lumen and the inflammation-cancer sequence, expressed as inflammatory premalignant and malignant lesions of the digestive tract.

**Methods:** A systematic critical review was conducted of the evidence about biomolecular mechanisms associated to high bile acid levels in the intestinal lumen and the inflammation-carcinogenesis sequence published in the databases PubMed, Medline, SciELO, LILACS and Elsevier in the period 2015-2020, laying the theoretical and metabolomic foundations of that sequence.

**Results:** Bile acids display toxic activity in the inflammation-cancer sequence of the digestive tract, since control is lost of its homeostasis or the anatomical-functional integrity of the hepato-vesicular-biliary-intestinal system.

**Conclusions:** The cellular and biomolecular mechanisms triggered by high bile acid levels provide a context for the genesis of the inflammation-cancer sequential process and its interaction with the classic, genetic and epigenetic risk factors recognized as a new pathophysiological paradigm of digestive cancer.

**Keywords:** bile acids; inflammation-cancer; digestive cancer.

Recibido: 03/07/2020

Aceptado: 21/07/2020

## Introducción

Desde 1933, los ácidos biliares (AB) han sido considerados agentes carcinogénicos, calificados como precursores del proceso secuencial inflamación-cáncer en diversos segmentos del tracto digestivo e interrelacionados con factores medioambientales que intervienen en el desarrollo del cáncer.<sup>(1)</sup> Este hecho fue descrito en los años noventa del siglo XX como modelo secuencial inflamatorio-adenoma-cáncer, del cáncer colorectal (CCR) en humanos, por *Fearon y Vogelstein* (Fig. 1). En él se expresa una vez más la interacción de los factores medioambientales clásicos, genéticos, epigenéticos y biomoleculares, como determinantes de la progresión de la secuencia de manera lenta, escalonada y con fallas, que conlleva a una pérdida secuencial de la función de los genes supresores de tumores, la activación de oncogenes, la pérdida de cromosomas, retardo de la apoptosis, hasta la aparición del tumor como su expresión clínica.<sup>(2,3)</sup>

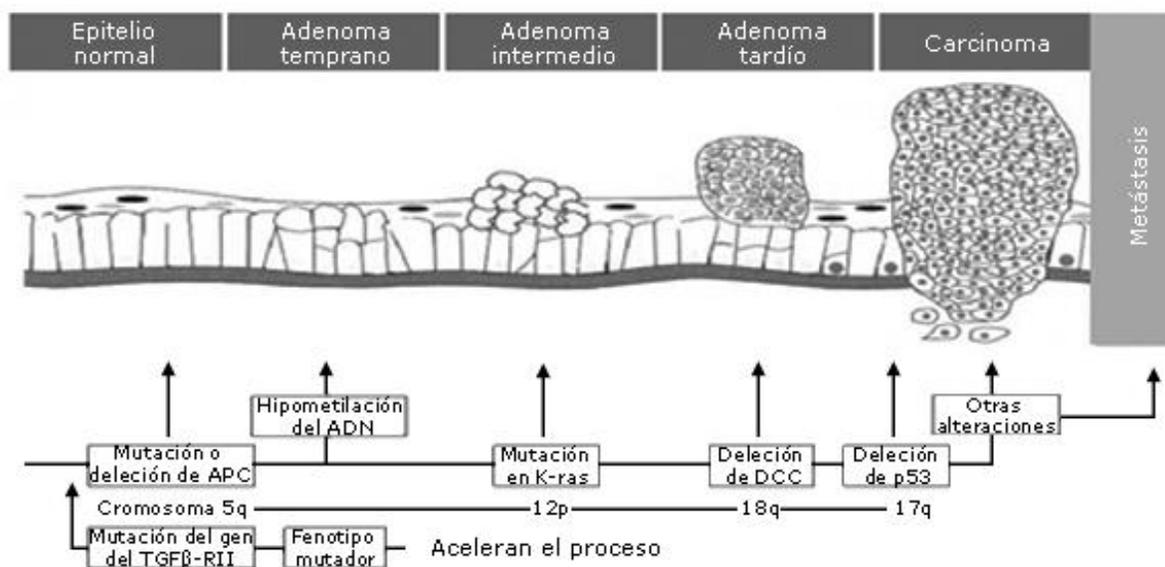


Fig. 1 - Modelo secuencial de la carcinogénesis CCR en humanos.

Este modelo, también aplicado a otros órganos del sistema digestivo, fundamentan la correlación entre las diferentes etapas de la carcinogénesis, que transitan desde lesiones intermedias (planas, semiplanas, inflamatorias, úlceras, pólipos inflamatorios, hiperplásicos, adenomatosos, serratos, etc.) hasta el cáncer como lesión más avanzada, según el segmento afectado, las características morfológicas, moleculares, y clínicas.<sup>(4,5)</sup>

El objetivo principal de este artículo es describir la asociación entre los niveles elevados de AB en la luz intestinal y la secuencia inflamación-cáncer, expresados como lesiones inflamatorias, premalignas y malignas del tracto digestivo. Asociación fisiopatológica que le permitirá a cirujanos generales, gastroenterólogos, oncólogos, clínicos y fisiólogos, contextualizar la génesis del cáncer en los diferentes segmentos del sistema digestivo y su interacción con los factores de riesgo medioambientales clásicos, genéticos, epigenéticos y biomoleculares que justificaría como criterio de riesgo al cáncer la persistencia de niveles suprafisiológicos de AB en la luz intestinal.

El aporte más reciente de los estudios asociados a la secuencia inflamación-cáncer digestivo nos permitió describir las evidencias biomoleculares del efecto dañino de los AB en la luz intestinal, como constituyente de las bases futuras de la medicina preventiva para el cáncer digestivo.<sup>(6,7)</sup>

En este artículo se brindan los fundamentos teóricos actuales de la actividad inflamatorio-carcinogénica de los AB, presentes en pacientes consumidores de dietas ricas en grasas y/o en situaciones clínicas. Entre estas últimas destacan: colelitiasis, hepatopatías crónicas, colecistectomizados, cirugía bariátrica, síndrome de intestino corto, con énfasis en la relación con la biología molecular y la génesis de las lesiones en los diferentes órganos del sistema digestivo.<sup>(8,9,10,11,12,13)</sup>

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.

Dicha búsqueda, realizada tanto en idioma español como inglés, utilizó como criterios de selección un índice de materia médica, palabras clave: *secuencia inflamación-carcinogénesis y cáncer digestivo*; y las abreviaturas AB y ABs, en combinación con los mecanismos

biomoleculares del cáncer actualmente propuesto. También procedió una búsqueda manual de referencias citadas por artículos originales y de revisión actuales publicados por el autor principal del presente estudio.

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 y todos confirmaron que cumplían con los criterios para ser elegidos e incluidos, sin mediar alguna discrepancia ni requerir ajustes posteriores.

## **Ácidos biliares**

Los ácidos biliares actúan como detergente fisiológico y regulador de la homeostasis epitelial intestinal. Por su naturaleza anfipática son solubles en agua y en pH ácidos y resistentes a la precipitación por iones de calcio, propiedades que justifican su permanencia en la luz intestinal y caracterizan su actividad biológica, consistente en: formar micelas, emulsionar las grasas y vitaminas liposolubles y controlar la microbiota intestinal, la proliferación celular, la apoptosis, así como, el metabolismo general y energético en el organismo.<sup>(14,15)</sup>

Por tanto, la pérdida de su actividad biológica favorece su exposición mantenida y prolongada sobre los tejidos, donde genera una serie de daños celulares: a nivel de sus membranas y organelos (mitocondria, núcleo, nucléolos, etc.), la producción de RLO y RLN, las mutaciones de genes (oncogenes y gen supresor de tumores), la pérdida de cromosomas, alteraciones en proliferación celular y el retardo de la apoptosis, causante del acúmulo de alteraciones moleculares que implican la inestabilidad genómica, expresados en el modelo de secuencia inflamación-carcinogénesis (Fig. 1).<sup>(16)</sup>

En este sentido, los AB, en especial los secundarios (ABs), actúan en condiciones no fisiológicas como agentes precursores o inflamatorio-carcinógenos a nivel de esófago, estómago, intestino delgado, hígado, tracto biliar, páncreas y colon/recto en humanos, y generan todos los daños descritos a nivel celular.<sup>(17,18)</sup>

En la práctica clínica, la predisposición genética del individuo al cáncer se desconoce, a no ser que exista un antecedente familiar de primer grado reconocido. Por lo tanto, se infiere que el control de la homeostasis de los AB impide la aparición de lesiones, con independencia de la existencia de una predisposición genética y ha comenzado a ser valorado su control como

terapia prometedora en la prevención de lesiones premalignas y malignas del tracto digestivo.<sup>(19,20)</sup>

Los AB son metabolizados por la microbiota del colon, donde los primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico) son convertidos en ABs (ácidos desoxicólico y litocólico). El desoxicólico, absorbido en el colon, pasa a la circulación enterohepática, se conjuga nuevamente en el hígado y es secretado en la bilis; mientras que el litocólico usa el mismo trayecto, pero es poco reabsorbido por ser insoluble. Por lo tanto, la mezcla de ambos grupos de AB, desde que son reabsorbidos hasta que regresan al hígado, está compuesta de 30-40 % del ácido cólico y quenodesoxicólico; un 20-30 %, de desoxicólico; y menos del 5 %, de litocólico.<sup>(21,22)</sup>

Evidencias afirman que en los consumidores de dietas ricas en grasa, de carne roja, fumadores, pacientes con litiasis vesicular y aquellos sometidos a cirugía gastrointestinal (bariátrica, Whipple, síndrome de intestino corto, colecistectomizados, etc.), se estimula el flujo biliar persistente, asociado con cambios estructurales y funcionales no modificables del sistema hepato-vesículo-bilio-intestinal. Dichos cambios acrecientan la concentración fisiológica de los AB en la luz intestinal, hecho que involucra los mecanismos moleculares comunes en la carcinogénesis de los órganos gastrointestinales expuestos a niveles altos de AB y, justifica la inclusión clínica de estos grupos como riesgo al cáncer digestivo.<sup>(23,24,25,26)</sup>

## **Mecanismos celulares y biomoleculares desencadenados por niveles altos de ácidos biliares en la luz intestinal**

Los mecanismos propuestos actualmente para explicar el aumento del riesgo de cáncer gastrointestinal y de las lesiones que lo preceden, son las alteraciones del flujo de la bilis (su incremento y persistencia en la luz intestinal) y las del metabolismo de control de los niveles hormonales que actúan como citoprotectores.<sup>(27)</sup> Por tanto, las alteraciones en la síntesis y la transformación o el transporte de los AB, implican trastornos metabólicos a nivel celular expresados en la secuencia inflamación-carcinogénesis y son considerados, en el concepto novedoso, como biomarcadores de agentes mutagénicos y de lesiones de premalignidad en la carcinogénesis gastrointestinal.<sup>(28,29)</sup>

El 90 % del cáncer digestivo es precedido por lesiones premalignas, resultante de un proceso por etapas, lento y de varios años de duración (5-10 años), que involucra factores medioambientales, genéticos y epigenéticos interrelacionados con mecanismos biomoleculares, esto se concibe como la nueva concepción paradigmática, que insta a la comunidad científica a ampliar y desarrollar acciones en su prevención.<sup>(16)</sup>

A finales de la década de los noventa del siglo XX, se evidenció que los AB a niveles suprafisiológicos son capaces de promover daños celulares. Su unión y activación con los receptores nucleares, tales como: la proteína quinasa C y el factor de crecimiento epidérmico (FCE), incrementan la permeabilidad celular y paracelular, permitiendo su paso al citoplasma, donde interactúan con los organelos (específicamente, la mitocondria), y desencadenan un evento secuencial, caracterizado por una respuesta inflamatoria aguda con activación del sistema inmunológico (predominio de neutrófilos), que libera los mediadores químicos de la inflamación (citoquinas, RLO, RLN, eucosanoides, neuropéptidos, entre otros), que participan en el control de la tolerancia inmune y en la reparación tisular.

Este evento, en su fase inicial, macroscópicamente se manifiesta en una mucosa eritematosa y edematosa que recupera su aspecto normal al eliminarse el agente agresor.<sup>(30,31)</sup> Si dicha elevación es mantenida, como sucede en los grupos mencionados *ut supra*, la respuesta inflamatoria es exagerada, persistente y descontrolada; se caracteriza por un infiltrado de linfocitos y plasmocitos que liberan mayor cantidad de mediadores químicos de la fase aguda. Los mediadores químicos son responsables de amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria generadora de daños diversos, desde un mínimo grado hasta los que expresan la evolución anómala de la célula más allá del punto nebuloso de “no retorno”, que culmina en “lesión irreversible y muerte celular”, en el proceso reconocido como secuencia inflamación-cáncer. Pues, sobre todo en individuos con predisposición genética desconocida, esta secuencia conlleva a un incremento de la proliferación celular con alta probabilidad de mutaciones del ADN, desactivación del gen supresor de tumores (proteína p53 mutada) y activación de oncogenes. Precisamente, estos últimos son favorecedores del crecimiento celular y de la displasia en diferentes grados, traducidos morfológicamente por inflamación-adenoma-displasia, que en el 90 % evolucionan al cáncer.<sup>(32)</sup>

Desde de los primeros años del siglo XXI se han incrementado los estudios *in vitro*, con diferentes líneas celulares de cáncer digestivo, cuyos resultados evidencian que los AB dentro

del citoplasma celular activan rutas de señalización de la  $\beta$ -catenina, lo que induce el incremento de la fosforilación de tirosinas que disocia la interacción existente entre la  $\beta$ -catenina y la E-caderina y conlleva a la pérdidas en la adhesión, estabilización y translocación de la  $\beta$ -catenina de las células epiteliales.<sup>(33,34)</sup> A este mismo nivel los AB interactúan con organelos como la mitocondria, el núcleo, el nucléolo y el retículo endoplásmico, donde estimulan la producción de RLO y RLN y promueven la salida de calcio, a través de la activación de enzimas como la nicotinamida adenin dinucleótido H oxidasa (NADHO), la fosfolipasa A<sub>2</sub> y C; de los receptores FCE y el ligando de Fas, que es una citoquina capaz de activar el programa de la apoptosis en células que expresan el receptor Fas.<sup>(35,36,37)</sup>

Estudios realizados en líneas celulares del CCR estimuladas por los ácidos desoxicólico y litocólico, evidencian que la activación de la Fas, la rotura proteolítica de la procaspasa-8 y la activación de la caspasa-8, compromete la cadena respiratoria de la mitocondria con el incremento de los niveles de RLO y RLN, que causan daño al ADN y, por tanto, incrementan y favorecen la mutación de los genes supresores de tumores como el gen p53, que origina una proteína p53 mutada, con pérdida de su función como guardián de la proliferación celular hasta su destrucción y muerte celular.<sup>(38,39)</sup>

Otro mecanismo propuesto, por cuanto incrementa la inflamación o retarda la apoptosis de la célula epitelial, es la capacidad de los AB de activar el factor NF-kB.<sup>(40,41)</sup> Los AB también inducen en las células epiteliales inestabilidad genómica por diversos mecanismos (incluyendo la alteración de la mitosis, que da lugar a la aneuploidia), defectos en los controles del conjunto del huso (spindle), daño oxidativo al ADN, que constituye un riesgo aumentado de cáncer digestivo, paro del ciclo celular en G1 y/o G2 junto a un alineamiento inadecuado de los cromosomas en la lámina de metafase y divisiones multipolares, y la muerte celular, tanto por su efecto detergente no específico como, sus interacciones mediadas por los receptores, a nivel de la membrana celular.<sup>(42)</sup>

Los niveles elevados de ABs también activan el proceso apoptótico intrínseco, que implica la estimulación del estrés oxidativo en la mitocondria, generación de RLO, liberación de citocromo C y activación de las caspasas citolíticas. Esto ha hecho surgir la teoría de que las células epiteliales del tracto intestinal adquieren resistencia a la apoptosis después de una exposición crónica de niveles altos de AB.<sup>(43,44)</sup>

Las células con resistencia apoptótica, inducidas por los efectos genotóxicos de los AB y otros agentes carcinogénicos componentes del lumen intestinal, adquieren también modificaciones genéticas adicionales bajo su acción, que incrementan su agresividad, capacidad proliferativa e invasiva.<sup>(45)</sup> Y si estas se incorporan al proceso de renovación celular del epitelio, la inflamación inicial evoluciona al cáncer.

En Cuba, desde 1992, se desarrolla una línea de investigación en el Instituto de Gastroenterología acerca de la acción tóxica de los AB en el tracto digestivo, que reporta una asociación significativa entre niveles altos de AB totales, tanto en jugo gástrico como en heces y, presencia de lesiones premalignas y malignas en la mucosa gástrica y del colon en pacientes con gastritis alcalina, sometidos a cirugía gástrica, colecistectomizados, resecados de íleon y con litiasis vesicular. Lo anterior hace recomendable la continuidad y profundización de esta investigación en el país, con el fin de justificar la inclusión de estos como grupos de riesgo al cáncer digestivo.<sup>(39,46,47,48,49,50)</sup>

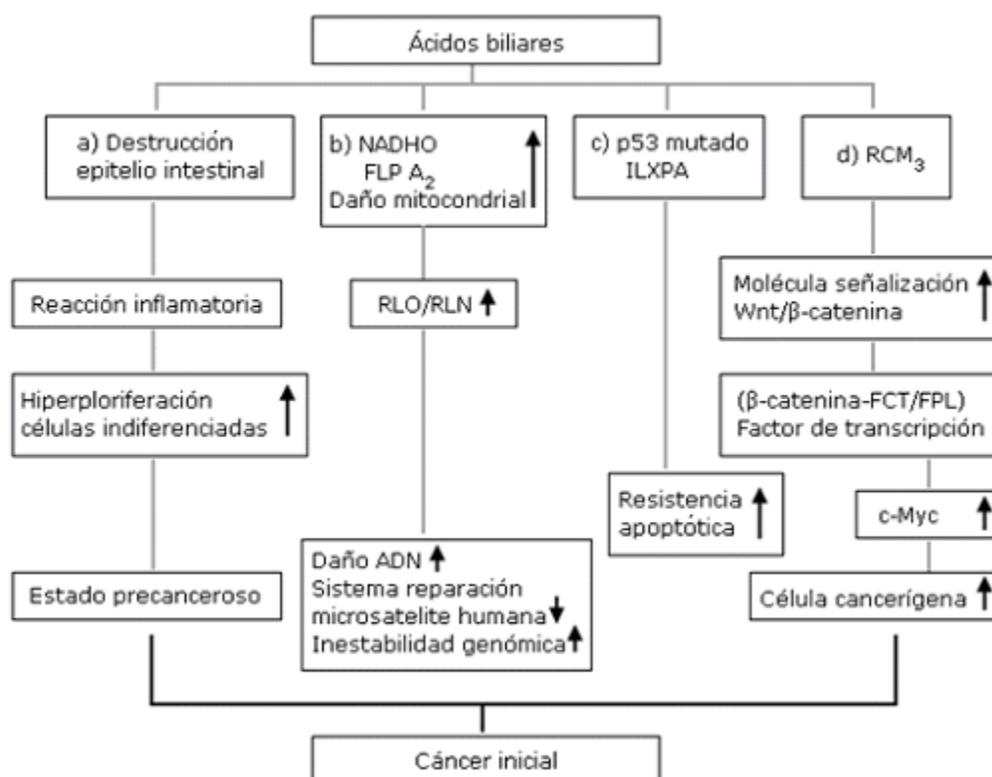
## **Conclusiones**

Las evidencias expuestas contextualizan que los niveles altos de AB en cualquier segmento digestivo en interacción o sinergia con los factores medioambientales, genéticos y epigenéticos desencadenan la secuencia inflamación-cáncer según los criterios siguientes, representados en la figura 2:

- a. Originan destrucción focal del epitelio intestinal, que estimula los mecanismos de reparación, seguidos por las reacciones inflamatorias y de hiperproliferación de células indiferenciadas; procesos que causan una transición celular a un estado precanceroso.
- b. Con la activación de las enzimas intracelulares (NADHO, FLP A<sub>2</sub>) y el daño mitocondrial, inducen la producción de RLO y RLN que, a su vez, originan daños en el ADN, interrumpen sus vías de reparación y ocasiona inestabilidad genómica.
- c. Al inducir mutaciones de la proteína p53 y estimular la expresión del inhibidor ligando X de la proteína de apoptosis (ILXPA), favorecedor de una rápida mutación

irreversible, aumenta la resistencia apoptótica de las células epiteliales y aparecen las células cancerosas.

- d. Por último, estimulan la activación del receptor colinérgico muscarínico (RCM<sub>3</sub>) y de la molécula de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina que conduce a la translocación nuclear de la  $\beta$ -catenina, originador del complejo denominado factor de transcripción, integrado por el factor de células T/factor potenciador linfoide ( $\beta$ -catenina-FCT/FPL), que actúa como un coactivador para expresar un gen que regula la madurez celular denominado c-Myc, y, al incrementarse, favorece el cambio a célula cancerígena desde su fase inicial.



Oxidasa. Fosfolipasa A<sub>2</sub> | RLO/RLN: radicales libres de oxígeno/radicales libre de nitrógeno | ILXPA: inhibidor ligado a X de la proteína de apoptosis | RMC<sub>3</sub>: receptor colinérgico muscarínico 3,  $\beta$ -catenina-FCT/FPL (factor de células T / factor potenciador linfoide) | c-Myc: gen que regula la madurez celular.

**Fig. 2** - Mecanismo de carcinogénesis desencadenado por niveles altos de ácidos biliares en la luz intestinal.

## Referencias bibliográficas

1. Hofmann AF, Hagey LR. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and their clinical applications: history of the last eight decades. *J Lipid Res.* 2014;55(8):1553-95. PMID: [PMC4109754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111111/)
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990 [acceso: 13/03/2020]; 61(5):759-67. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009286749090186I>
3. Jenkins G, Hardie JL. *Bile Acids Toxicology and Bioactivity.* Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; 2008. DOI: [10.1039/9781847558336](https://doi.org/10.1039/9781847558336)
4. Shiffka SJ, Kane MA, Swaan PW. Planar bile acids in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017;1859(11):2269-76. PMID: [PMC5734676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/)
5. Lino-Silva LS, León-Takahashi A, López-Basave H, Padilla-Rosciano A, Miranda-Dévorá G, Granados-García M, *et al.* Clasificación molecular del carcinoma de colon y recto. Una revisión corta. *Gac Med Mex.* 2018;154(5):598-604. DOI: [10.24875/GMM.18003411](https://doi.org/10.24875/GMM.18003411)
6. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Banach M, Serban M-C, Cicero AFG, *et al.* Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):88. PMID: [PMC6451779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
7. Miura K, Ohnishi H, Morimoto N, Minami S, Ishioka M, Watanabe S, *et al.* Ezetimibe suppresses development of liver tumors by inhibiting angiogenesis in mice fed a high-fat diet. *Cancer Sci.* 2019;110(2):771-83. PMID: [PMC6361611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111111/)
8. 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/33111111/)
9. Wong MC, Ding H, Wang J, Chan PS, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest Res.* 2019;17(3):317-29. PMID: [PMC6667372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)
10. Lee J, Choe S, Park JW, Jeong S-Y, Shin A. The risk of colorectal cancer after cholecystectomy or appendectomy: A population-based cohort study in Korea. *J Prev Med Public Health.* 2018;51(6):281-8. PMID: [PMC6283741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111111/)

11. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *The Lancet Public Health*. 2019 [acceso: 13/03/2020]; 4(3):e137-e47. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266718302676>
12. Hong SN, Lee TY, Yun S-C. The risk of colorectal neoplasia in patients with gallbladder diseases. *J Korean Med Sci*. 2015 [acceso: 13/03/2020]; 30(9):1288-94. Disponible en: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346%2Fjkms.2015.30.9.1288>
13. Mukaisho K-I, Kanai S, Kushima R, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Barretts's carcinogenesis. *Pathol Int*. 2019;69(6):319-30. PMID: [PMC6851828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828282/)
14. Piñol JFN, 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>
15. Piñol JFN, Ruiz Torres JF, Segura Fernández N, Proaño Toapanta PS, Sánchez Figueroa EM. Actividad biológica y toxicológica de los ácidos biliares en la actualidad. *Rev. Cubana Invest Bioméd*. 2020 [acceso: 09/04/2020]; 39(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/260>
16. Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, Jung YD. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J Clin Cases*. 2018;6(13):577-88. PMID: [PMC6232560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232560/)
17. Farhana L, Nangia-Makker P, Arbit E, Shango K, Sarkar S, Mahmud H, *et al*. Bile acid: a potential inducer of colon cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):181. DOI: [10.1186/s13287-016-0439-4](https://doi.org/10.1186/s13287-016-0439-4)
18. Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):111-28. PMID: [PMC5899973/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299973/)
19. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):31. PMID: [PMC6024750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3024750/)
20. Zeng H, UMar S, Rust B, Lazarova D, Bordonaro M. Secondary bile acids and short chain Fatty acids in the colon: A focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1214. PMID: [PMC6429521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429521/)

21. Kiriya Y, Nochi H. The biosynthesis, signaling, and neurological functions of bile acids. *Biomolecules*. 2019;9(6):232. PMID: [PMC6628048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3128048/)
22. Hegyi P, Maléth J, Walters JR, Hofmann AF, Keely SJ. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1983-2023. DOI: [10.1152/physrev.00054.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2017)
23. Yoon WJ, Kim H-N, Park E, Ryu S, Chang Y, Shin H, *et al*. The impact of cholecystectomy on the Gut Microbiota: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2019;8(1):79. PMID: [PMC6352247/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312247/)
24. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Association between screen-detected gallstone Disease and cancer in a cohort study. *Gastroenterol Rep*. 2017 [acceso: 13/03/2020]; 152(8):1965-74.e1. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508517301774>
25. Flynn CR, Albaugh VL, Abumrad NN. Metabolic effects of bile acids: potential role in bariatric surgery. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(2):235-46. PMID: [PMC6664228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312228/)
26. Rezasoltani S, Sadeghi A, Radinnia E, Naseh A, Gholamrezaei Z, Azizmohammad Looha M, *et al*. The association between gut microbiota, cholesterol gallstones, and colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019;12(Suppl1):S8-S13. Disponible en: [PMC7011061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/311061/)
27. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:175-200. PMID: [PMC6996089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312089/)
28. Wang W, Cheng Z, Wang Y, Dai Y, Zhang X, Hu S. Role of bile acids in bariatric surgery. *front physiol*. 2019;10:374. PMID: [PMC6454391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312391/)
29. Geijsen AJMR, Brezina S, Keski-Rahkonen P, Baierl A, Bachleitner-Hofmann T, Bergmann MM, *et al*. Plasma metabolites associated with colorectal cancer: A discovery-replication strategy. *Int J Cancer*. 2019;145(5):1221-31. PMID: [PMC6614008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312008/)
30. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4383-404. PMID: [PMC6710177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312177/)

31. Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM. Alterations in intestinal permeability: The role of the “Leaky Gut” in health and disease. *J Equine Vet Sci.* 2017;52:10-22. PMID: [PMC6467570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36467570/)
32. 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 [acceso: 2020 Mar 13];20(10):781-92. PMID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6751489/>
33. Thompson MD, Moghe A, Cornuet P, Marino R, Tian J, Wang P, *et al.*  $\beta$ -Catenin regulation of farnesoid X receptor signaling and bile acid metabolism during murine cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2018;67(3):955-71. PMID: [PMC5771988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305771988/)
34. Pradhan-Sundd T, Monga SP. Blood-Bile Barrier: Morphology, Regulation, and Pathophysiology. *Gene Expr.* 2019;19(2):69-87. PMID: [PMC6466181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/324666181/)
35. Ahmad, TR., Haeusler, R.A. Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling – mechanisms and research needs. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:701-12. DOI: [10.1038/s41574-019-0266-7](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0266-7)
36. Ming Y, Zhu X, Tuma-Kellner S, Ganzha A, Liebisch G, Gan-Schreier H, *et al.* iPla2 $\beta$  Deficiency suppresses hepatic ER UPR, Fxr, and phospholipids in mice Fed with MCD diet, resulting in exacerbated hepatic bile acids and biliary cell proliferation. *Cells.* 2019;8(8):879. PMID: [PMC6721660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721660/)
37. Mima K, Ogino S, Nakagawa S, Sawayama H, Kinoshita K, Krashima R, *et al.* The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms. *Surg Oncol.* 2017 [acceso: 13/03/2020];26(4):368-76. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096074041630247X>
38. Singh M, Bansal S, Kundu S, Bhargava P, Singh A, Motiani RK, *et al.* Synthesis, structure-activity relationship, and mechanistic investigation of lithocholic acid amphiphiles for colon cancer therapy. *Med Chem Commun.* 2015;6(1):192-201. DOI: [10.1039/C4MD00223G](https://doi.org/10.1039/C4MD00223G)
39. Piñol Jiménez FN, González Fabian L, Ikehara Huamaní MJ, Galainiega J, Morera Pérez M, Vegas Sánchez A. Inmunoexpresión p53, sangre oculta en heces de pacientes colecistectomizados y coleditiasis con adenomas colónicos. *Rev Cub Cir.* 2015 [acceso:

13/03/2020];54.

Disponible

en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932015000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000400006)

40. Vageli DP, Doukas SG, Spock T, Sasaki CT. Curcumin prevents the bile reflux-induced NF- $\kappa$ B-related mRNA oncogenic phenotype, in human hypopharyngeal cells. *J Cell Mol Med.* 2018;22(9):4209-20. PMID: [PMC6111812](#)
41. Sousa T, Castro RE, Pinto SN, Coutinho A, Lucas SD, Moreira R, *et al.* Deoxycholic acid modulates cell death signaling through changes in mitochondrial membrane properties. *J Lipid Res.* 2015;56(11):2158-71. PMID: [PMC4617403](#)
42. Dong W, Liu L, Dou Y, Xu M, Liu T, Wang S, *et al.* Deoxycholic acid activates epidermal growth factor receptor and promotes intestinal carcinogenesis by ADAM17-dependent ligand release. *J Cell Mol Med.* 2018;22(9):4263-73. PMID: [PMC6111862](#)
43. Hu Y, Chau T, Liu HX, Liao D, Keane R, Nie Y, *et al.* Bile acids regulate nuclear receptor (Nur77) expression and intracellular location to control proliferation and apoptosis. *Mol Cancer Res.* 2015;13(2):281-92. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-14-0230.42](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0230.42)
44. Galitskiĭ MV, Khomeriki SG, Nikiforov PA. Expression of proliferation and apoptosis Markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2009 [acceso: 13/03/2020]; (5):28-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/d/?term=Expression+of+proliferation+and+apoptosis+Markers+in+neoplasms+of+colon+mucosa+after+cholecystectomy.Eksp+Klin+Gastroenterol#>
45. Zeng H, UMar S, Rust B, Lazarova D, Bordonaro M. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer. *Int J Mol Cell Med.* 2019;20(5). DOI: [10.3390/ijms20051214](https://doi.org/10.3390/ijms20051214)
46. Piñol JF. Ácidos biliares totales en heces y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. [Tesis de Doctorado]. La Habana, Cuba: Hospital Universitario General Calixto García; 2006 [acceso: 13/03/2020]. Disponible en: [http://tesis.repo.sld.cu/873/1/Tesis\\_Completa\\_Dr.\\_F.\\_Pi%C3%B1ol\\_%28Cuba%29.pdf](http://tesis.repo.sld.cu/873/1/Tesis_Completa_Dr._F._Pi%C3%B1ol_%28Cuba%29.pdf)
47. Piñol JF, Paniagua EM, Pérez SG, Gra OB, Cendán CA, Borbolla BE. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados.

- Rev Cubana Med. 2010 [acceso: 13/03/2020]; 49(1):17-32. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232010000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100003&lng=es)
48. Piñol JFN, González FL, Morera PM. Colecistectomizados, litiasis vesicular y ácidos biliares totales elevados en heces como factores de riesgo para lesiones colónicas. Rev Cub Cir. 2018 [acceso: 13/03/2020]; 57:1-12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932018000200004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932018000200004)
49. Hernández Garcés HR, Piñol JF, Paniagua EM. Treatment in patients operated on of the stomach with elevated biliary acids and positive *Helicobacter pylori*. Rev Cubana Farm. 2008 [acceso: 13/03/2020]; 42(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-5152008000100008&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-5152008000100008&script=sci_arttext&lng=en)
50. Piñol JF, Liborio Romero RC, Paniagua EM, Borbolla EB, Gra BO, Cendán A. Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces. Rev Cubana Med. 2006 [acceso: 13/03/2020]; 45(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232006000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200002&lng=es)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen ningún 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.

*Adquisición de fondos:* No.

*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.