

Ácidos biliares y su utilidad clínica

Los ácidos biliares constituyen una gran familia de esteroides derivados del colesterol y diariamente el hígado sintetiza aproximadamente 0,5g de estos compuestos. Las dos rutas principales para su síntesis a partir del colesterol se denominan clásica y alternativa, en las cuales la acción de un complejo enzimático provoca la deshidrogenación y reducción del núcleo del colesterol, originando así los ácidos biliares primarios: ácido cólico y ácido quenodeoxicólico (1).

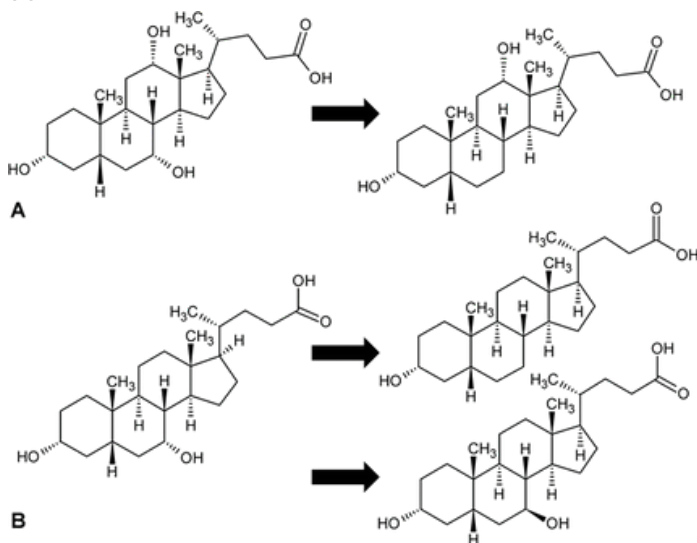


Figura 1. Estructura química de los ácidos biliares secundarios derivados del ácido cólico (A) y del ácido quenodesoxicólico (B). Tomado de Staley C et al. [2]

En el citoplasma de los hepatocitos, estos ácidos son conjugados con ácido glucurónico y ácido taurocólico, pasando a formar parte del contenido de las sales biliares. Estas sales son excretadas y almacenadas en la vesícula biliar, donde forman micelas mixtas encargadas de transportar fosfolípidos y colesterol desde el hígado hacia el intestino. Posteriormente, como respuesta a estímulos mecánicos, hormonales (colecistoquinina, motilina) y nerviosos generados por la ingestión de alimentos (especialmente grasas), son secretadas hacia el duodeno. En esta región se producen cambios en su composición y ejercen la mayor parte de su actividad biológica (1, 3, 4).

Funciones biológicas

Los ácidos biliares no solo tienen como actividad biológica regular la absorción de vitaminas liposolubles, colesterol y lípidos, sino que también actúan como moléculas de señalización. Participan como moduladores de la proliferación celular intestinal, de la expresión génica y del metabolismo energético, según estudios *in vitro* e *in vivo*. En condiciones fisiológicas, mantienen su homeostasis, pero cuando esta se ve interrumpida, ejerce una acción toxicológica (1).

Utilidad clínica

Se ha demostrado que los ácidos biliares son útiles en el diagnóstico diferencial del síndrome de Gilbert o hiperbilirrubinemia constitucional, ya que sus niveles son típicamente normales, lo que ayuda a descartar la presencia de una enfermedad hepatobiliar estructural o funcional (5).

Por otra parte, la colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno hepático específico del embarazo, posiblemente asociado con un mayor riesgo de eventos adversos fetales graves. La concentración de ácidos biliares séricos totales (ABTS), sola o en combinación con las aminotransferasas séricas, ha sido el biomarcador más utilizado en la práctica clínica para su diagnóstico. Además, el perfil de ácidos biliares séricos (compuesto por ácidos biliares primarios o secundarios, conjugados o no) puede ofrecer información más específica sobre la enfermedad (6).

Dieta occidental y efectos sobre los ácidos biliares

En los últimos años, los cambios en los hábitos alimentarios de las ciudades industrializadas que han abandonado dietas ricas en cereales, frutas y vegetales, han dado paso a una dieta occidental caracterizada por un alto contenido de proteínas animales y grasas saturadas (7). Esta dieta incrementa la secreción de ácidos biliares a la luz



intestinal, aumentando la concentración de ácidos biliares hidrofóbicos, principalmente el ácido quenodeoxicólico, según se ha observado en modelos animales.

Asimismo, las dietas ricas en grasa reducen la población de *Lactobacillus* y aumentan la de *Clostridium* subcluster XIVa, lo que eleva los niveles séricos de ácido deoxicólico. Este desequilibrio ha demostrado estar asociado con inflamación crónica persistente y progresión tumoral (8). Cabe destacar que los ácidos biliares pueden tener repercusiones tanto positivas como negativas en la microbiota intestinal (9).

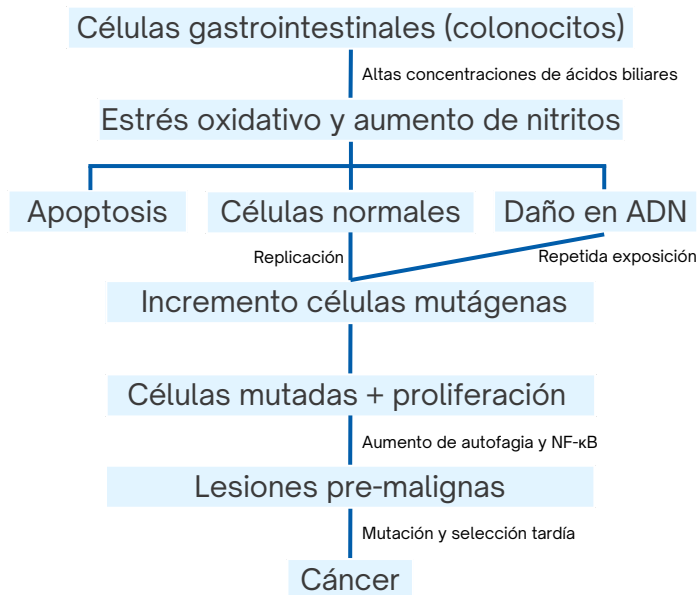


Figura 2. Actividad biológica y toxicológica de los ácidos biliares. Adaptado de Piñol et al. [1]

Xantomatosis cerebrotendinosa

La xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad hereditaria rara que afecta la síntesis de los ácidos biliares. Está causada por mutaciones en la enzima mitocondrial CYP27A1, responsable de la conversión del colesterol en ácidos biliares. Como resultado, se produce un acúmulo de colesterol y colestanol en el cerebro y los tendones (10). Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva y muy baja prevalencia lo que dificulta su diagnóstico. Clínicamente, causa degeneración neurológica

por afectación de la sustancia blanca y acumulación de xantomas en los tendones musculares. Aunque no suele presentar síntomas graves en el recién nacido (excepto una mayor prevalencia de ictericia neonatal), en la adolescencia o adultez temprana el 95% de los pacientes manifiestan síntomas neurológicos como problemas cognitivos, ataxia y espasticidad. Existe un tratamiento efectivo: la administración de ácido quenodeoxicólico (CDCA), que es el ácido biliar deficiente en esta enfermedad (10).

Soluciones diagnósticas

Dentro del portafolio de Biosciences SAS, se encuentra el ensayo de Ácidos Biliares Totales Diazyme - Ref DZ042A-KY1, un método colorimétrico enzimático diseñado para medir la cantidad total de ácidos biliares en muestras de suero o plasma. Este ensayo es útil como marcador tanto de la función hepática normal como de alteraciones hepáticas.



Bibliografía

1. Piñol Jiménez FN, Ruiz Torres JF, Segura Fernández N, Proaño Toapanta PS, Sánchez Figueroa EM. Actividad biológica y toxicológica de los ácidos biliares en la actualidad. Rev cuba investig bioméd [Internet]. 2020;39(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000100021
2. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on



- disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2017;101(1):47-64. Disponible en: doi:10.1007/s00253-016-8006-6
3. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2013;17(5):657-69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>
 4. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol* [Internet]. 2013;3(3):1035-1078. Disponible en: doi:10.1002/cphy.c120027
 5. Roda A, Roda E, Sama C, et al. Serum primary bile acids in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 1982;82(1):77-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7053338/>
 6. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;7:CD012546. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012546.pub2>
 7. Gutiérrez-Díaz I, Molinero N, Cabrera A, et al. Diet: Cause or Consequence of the Microbial Profile of Cholelithiasis Disease?. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(9):1307. Disponible en: doi:10.3390/nu10091307
 8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2014;505(7484):559-563. Disponible en: doi:10.1038/nature12820
 9. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol* [Internet]. 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s4-s14. Disponible en: doi:10.5604/01.3001.0010.5493
 10. Avances en el Diagnóstico neonatal de la Xantomatosis cerebrotendinosa [Internet]. Guía metabólica. 2014. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/avances-diagnostico-neonatal-xantomatosis-cerebrotendinosa>

