



# Ácidos biliares, corazón y muerte súbita: evidencias actuales

## Bile acids and the heart: current evidence

Felipe Neri Piñol Jiménez<sup>1</sup>, Virginia de los Ángeles Capó de Paz<sup>2</sup>, Teresita Montero González<sup>3</sup>, Hilev de las Mercedes Larrondo Mugerica<sup>4</sup>, Néstor Emilio Clavería Centurión<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Militar Central Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

<sup>5</sup>Policlínico Universitario Héroes del Moncada. La Habana, Cuba

### Resumen

**Introducción:** Nuevas evidencias revelan las acciones reguladoras de los ácidos biliares como moléculas de señalización en beneficio del equilibrio de la hemodinámica cardíaca, pero cuyos efectos cardiotóxicos, asociados con las comorbilidades, causan arritmias, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco y muerte súbita.

**Objetivo:** Exponer los fundamentos moleculares que permiten reconocer los ácidos biliares como agentes cardiotóxicos.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática, en PubMed, SciELO, Lilacs y Elsevier, en el período 1939-2023, de reportes acerca de los mecanismos moleculares que pudieran constituir el fundamento teórico de los efectos cardiotóxicos de los ácidos biliares sobre los miocitos; asimismo, el desequilibrio del eje microbiota-hepatobiliar-intestinal-cerebro, que conduce a trastornos de la hemodinámica cardíaca y muerte súbita.

**Resultados:** Se describieron los mecanismos moleculares que pueden fundamentar el vínculo entre los efectos cardiotóxicos de los ácidos biliares, la disbiosis, los trastornos de la dinámica cardíaca y la muerte súbita.

**Conclusiones:** Se identificaron los fundamentos biomoleculares que reconocen a los ácidos biliares como agentes cardiotóxicos y sustentan científicamente la importancia de estas moléculas en el diagnóstico, el pronóstico y la terapéutica de la muerte súbita y las enfermedades cardiovasculares.

**Palabras clave:** ácidos biliares; corazón; muerte súbita.

### Abstract

**Introduction:** New evidence reveals the regulatory actions of bile acids as signaling molecules that benefit the balance of cardiac hemodynamics, but whose cardiotoxic effects, associated with comorbidities, cause arrhythmias, atrioventricular block, cardiac arrest and sudden death.

**Objective:** To present the molecular foundations that allow bile acids to be recognized as cardiotoxic agents.

**Methods:** A systematic review was carried out between 1939 and 2023, in PubMed, SciELO, Lilacs and Elsevier of the reports about the molecular mechanisms that could constitute the theoretical foundation of the cardiotoxic effects of bile acids on myocytes. Likewise, the imbalance of the microbiota-hepatobiliary-intestinal-brain axis that leads to disorders of cardiac hemodynamics and sudden death.

**Results:** The molecular mechanisms that could underlie the link between the cardiotoxic effects of bile acids, dysbiosis, disorders of cardiac dynamics and sudden death are described.

**Conclusion:** The biomolecular foundations that recognize bile acids as cardiotoxic agents are identified and scientifically support the importance of these molecules in the diagnosis, prognosis and therapeutics of sudden death and cardiovascular diseases.

**Keywords:** bile acids; heart; sudden death.

## Introducción

Los estudios sobre ácidos biliares desde 1932 hasta 1990, aunque trascendieron en premios Nobel, apenas se limitaban a señalar su acción absorbente y detergente.<sup>(1)</sup> El interés en sus propiedades físicas y químicas, que comenzó a finales del siglo XX, cuando se logró la identificación de los receptores nucleares, de membrana, los muscarínicos y de los canales de potasio y calcio, ubicados en los órganos digestivos y extradigestivos (corazón, pulmón, riñón, endotelio y vasos sanguíneos), permitió, posteriormente, arribar a su definición como moléculas de señalización.<sup>(2,3)</sup>

Diversos estudios destacan una asociación significativa entre los altos niveles séricos de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con glicina, y los trastornos de la hemodinámica cardíaca.<sup>(4)</sup> Asimismo, el vínculo entre sus altos niveles y un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en los portadores de las hepatopatías, los embarazos complicados, el sufrimiento fetal y las infecciones, que se expresan en la clínica como arritmia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular y muerte súbita.<sup>(4,5,6)</sup>

Estas condiciones clínicas tienen como denominador común la disbiosis intestinal y un trastorno metabólico y del destino final del colesterol, que determinan el predominio de las acciones proinflamatorias de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con glicina, asociadas con la patogenia de los trastornos de la hemodinámica cardíaca y la muerte súbita.<sup>(7,8,9,10,11)</sup>

Con la introducción de la biología molecular en el conocimiento actual, los ácidos biliares se consideran moléculas claves, pues por su naturaleza sirven como biomarcadores. Esto ha permitido establecer un vínculo entre sus efectos tóxicos y la evolución de diversas enfermedades, que trascienden a las cardiovasculares y la muerte súbita, por ende, predecir, tratar, y pautar su seguimiento.<sup>(12)</sup> Sin embargo, las evidencias científicas acerca del tema, además de su gran diversidad, carecen de uniformidad en la metodología, clasificación e interpretación de sus resultados, y no siguen, en última instancia, el destino metabólico final del colesterol como responsable de la toxicidad de los ácidos biliares.

La complejidad de lo planteado motiva a mantener la actualización de la comunidad científica sobre la integración de los ácidos biliares con los diferentes trastornos cardiovasculares y la muerte súbita. El objetivo de esta revisión fue exponer los fundamentos moleculares que permiten reconocer a los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con la glicina como agentes cardiotóxicos.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática de las evidencias publicadas que pudieran justificar el valor clínico y pronóstico de la determinación sérica de los ácidos biliares en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Los criterios de selección se basaron en el índice de Medical Subject Headings (MeSH), relacionado con el tema, entre 1939 y 2023, disponibles en idioma español e inglés en las bases de datos de PubMed, Medline, SciELO, LILACS y Elsevier ([www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).

Se escogieron los artículos a partir del año 2000 por ser considerados útiles para esta revisión. Las palabras clave y abreviaturas referidas fueron: ácidos biliares, corazón y muerte súbita.

## Desarrollo

### Ácidos biliares y corazón

Las evidencias históricas, epidemiológicas y clínicas existentes ofrecen una visión holística a la comunidad científica de las bases moleculares que justifican las acciones citotóxicas de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con la glicina en la fisiopatogenia de los trastornos de la hemodinámica cardíaca, el fallo múltiple de órgano y la muerte súbita.<sup>(9,13,14)</sup> Reconocer la acción dual (antinflamatoria y proinflamatoria) de los ácidos biliares, con independencia de sus acciones de absorción y detergente, ha permitido definirlos como “moléculas de señalización”.<sup>(2,3,12)</sup>

Estudios de biología molecular han identificado en los miocitos la presencia de los receptores de ácidos biliares: los nucleares (Farnesoide X: RFX, vitamina D: RVD); los acoplados a la proteína quinasa G de Takeda de membrana (factor de crecimiento epidérmico 5: RFCE5); la 2 de esfingosina-1-fosfato: (SR1P2); los muscarínicos (M1, M2 y M3); y los no clásicos de los canales de calcio y potasio de gran conductancia.<sup>(15,16,17,18,19)</sup> Estos, al activarse por los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina, ejercen acciones

protectoras, antiinflamatorias, inmunorreguladoras, en beneficio de la función e integridad cardíaca.<sup>(20,21,22,23)</sup>

Sin embargo, los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina predominan en las comorbilidades, en las cuales subyacen el descontrol inmunológico y metabólico, como sucede en la diabetes mellitus tipo 2, las hepatopatías crónicas, y otras, asociadas o no con las enfermedades cardíacas.<sup>(12)</sup> Dichos ácidos biliares, por sus acciones cardiotóxicas de detergente y antagonicas de los receptores, causan lisis celular, ruptura de la barrera mucosa epitelial y el incremento de la permeabilidad intestinal.

A continuación, en presencia del descontrol metabólico del colesterol hepático y de un medio intestinal disbiótico, originan una respuesta inflamatoria local y sistémica, la sepsis abacteriémica, la translocación bacteriana, y el paso hacia la sangre de los derivados del metabolismo bacteriano que, con la suficiente intensidad y persistencia, generan el trastorno hemodinámico cardíaco y la muerte súbita.<sup>(24)</sup>

Estas acciones citotóxicas dan lugar a la hipoxia e isquemia intestinal como resultado de la amplificación de la acción proinflamatoria de los ácidos biliares, conjugados con la glicina, por el incremento de secreción de las citocinas por las células inflamatorias, del estrés oxidativo, y de los niveles séricos de óxido nítrico, mientras disminuye el pH intramucoso.<sup>(25,26)</sup> En el tejido cardíaco en particular los efectos anteriores se expresan en una declinación de la hemodinámica cardiovascular que conduce a un riesgo mayor de fallo múltiple de órganos y muerte súbita.<sup>(27,28)</sup>

Los mecanismos moleculares de los efectos cardiotóxicos de los altos niveles séricos de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con la glicina se explican por su acción antagonica sobre los receptores ubicados en los miocitos.<sup>(12)</sup> De este modo, frenan las acciones cardioprotectoras y de control de la dinámica cardiovascular, que ejercen los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina.<sup>(3,4,5,9,14)</sup>

Las investigaciones en animales y humanos con lesión por isquemia o reperfusión miocárdica, enfermedades inmunes y metabólicas, hepatopatías, infecciones, embarazo complicado y sufrimiento fetal, destacan que, al existir insuficiencia de los receptores intestinales y disbiosis, los ácidos biliares hidrofóbicos comprometen la integridad estructural y funcional de los miocitos.<sup>(12)</sup> Por tanto, a nivel de sus organelos, causan disfunción mitocondrial, apoptosis acelerada, descontrol antiaterosclerótico, inmunitario y metabólico (lipídico, glucémico, energético), que, en su conjunto, bajo la intensidad y persistencia suficientes, agravan la dinámica cardíaca y causan la muerte súbita.<sup>(25,29,30)</sup>

La función y el metabolismo de los cardiomiocitos, las células endoteliales vasculares, las musculares lisas del sistema vascular, y de los macrófagos circulantes se comprometen ante la exposición sostenida a altos niveles de ácidos biliares hidrofóbicos.<sup>(12)</sup> En estas circunstancias en las células del músculo liso vascular abren en los cardiomiocitos los canales de potasio dependientes de calcio de gran conductancia (BKc2) con el consiguiente aumento de la corriente de salida de potasio (K+).<sup>(31)</sup>

Los niveles séricos altos de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con la glicina, disminuyen proporcionalmente la fluidez de la membrana de los miocitos, la entrada de sodio y calcio, la duración del potencial de acción, o la despolarización diastólica, el cronotropismo, el inotropismo y la actividad del marcapasos; todos estos efectos en su conjunto incrementan el riesgo de arritmias.<sup>(32)</sup>

Asimismo, al actuar estos mismos ácidos biliares como antagonistas de los receptores muscarínicos 2 y 3, ubicados en el cardiomiocito y en las células del músculo liso vascular, afectan la densidad y la capacidad de respuesta de la membrana del receptor beta adrenérgico ( $\beta$ rec).<sup>(33)</sup>

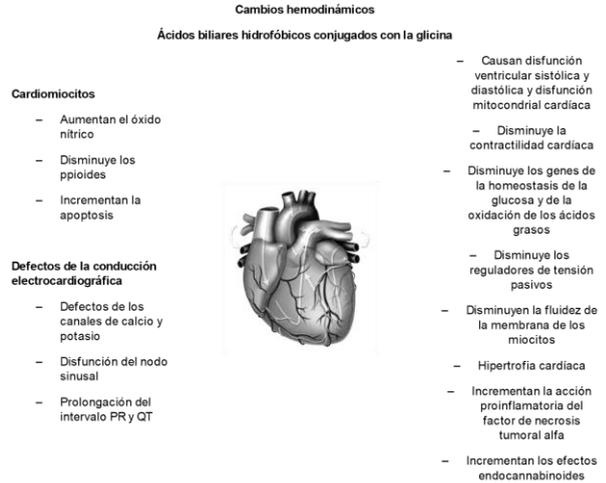
Los receptores acoplados a la proteína quinasa G de membrana de Takeda, como el factor de crecimiento epidérmico 5 y el 2 de la esfingosina-1-fosfato, presente en el cardiomiocito, activan la conmutación metabólica.<sup>(12)</sup> Esto sucede al activarse el receptor proliferador de peroxisoma alfa 1 ( $Pgc1\alpha$ ), que reduce la expresión del coactivador gamma y altera la función de las proteínas quinasa A [activada por mitógenos (AKT)] y la glucógeno sintetasa quinasa-3 beta ( $GSK3\beta$ ), lo cual favorece la alteración de la hemodinámica cardíaca y, a su vez, la aparición de arritmias.<sup>(33)</sup>

Los ácidos biliares hidrofóbicos también causan adhesión de leucocitos, fuga vascular y vasodilatación, al reducir la expresión de la endotelina-1 (ET-1) y modular las enzimas -sintetasa óxido nítrico endotelial (SONe) y -sintetasa óxido nítrico inducible (iNOS). A nivel de las células de la musculatura lisa vascular. Asimismo, afectan la respuesta inflamatoria a los lipopolisacáridos bacterianos circulantes de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), al receptor de angiotensina II (RAG2), la oxidación de ácidos grasos (FAO), y del adenosín monofosfato cíclico (AMPC).<sup>(10)</sup> En general, todas estas acciones tóxicas de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con la glicina afectan la hemodinámica cardiovascular.

En ratones con hipovitaminosis D o alteraciones del receptor de la vitamina D se señalan mecanismos moleculares similares, asociados con los trastornos de la dinámica cardíaca grave (hipertensión arterial sistólica, altos niveles séricos de creatinfosfoquinasa, hipertrofia ventricular izquierda, arritmia, disfunción endotelial, aterosclerosis, activación del sistema renina angiotensina 2, trastornos de la coagulación y fibrilación auricular) y la muerte súbita. Además, la ausencia del receptor de la vitamina D se asocia con la hipocalcemia sérica, y la hipovitaminosis D irreversible y refractaria a la administración de calcio, determinante en el inicio del fallo múltiple de órgano.<sup>(15,34,35,36)</sup>

La susceptibilidad a los efectos cardiotoxicos de los ácidos biliares hidrofóbicos es notable en las embarazadas con colestasis, síndrome de HELLP, esteatosis aguda y diabetes gestacional; también es mucho mayor en los fetos que en las gestantes.<sup>(12,24,37)</sup> Los ácidos biliares hidrofóbicos en la circulación fetal antagonizan los receptores ubicados en el corazón, pulmón, riñón y cerebro fetal. De este modo, surge la arritmia, la bradicardia sinusal, la fibrilación auricular y el bloqueo auriculoventricular como expresión de la disfunción cardíaca que trasciende al distrés respiratorio neonatal y el óbito fetal. Estos últimos como consecuencia extrema del sufrimiento fetal, sobre todo en presencia de enfermedades colestásicas o del fallo múltiple de órgano.<sup>(6,12,24,37)</sup>

Los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con glicina, al interactuar con sus receptores, inducen en los miocitos trastornos de la conducción electrocardiográfica y de la hemodinámica cardíaca. Además, causan disfunción del endotelio, hipertrofia muscular, altos niveles de lipoproteínas de baja densidad de colesterol (LDL-colesterol), hipotensión vascular y apoptosis acelerada. Estos, en su conjunto, constituyen los signos cardinales (fig. 1) como expresión de las lesiones histológicas que se relacionan con la alteración de la hemodinámica cardíaca y son capaces de causar la muerte súbita.<sup>(9,37,38,39)</sup>



**Fig. 1** – Alteraciones de la dinámica cardíaca asociados con altos niveles de ácidos biliares hidrofóbicos conjugados a la glicina.

La presencia de altos niveles séricos de los ácidos biliares hidrofóbicos en los pacientes cirróticos constituye un factor esencial para la vasodilatación sistémica.<sup>(12)</sup> Esto ocurre porque la señalización en esta condición desfavorable disminuye la expresión de ARNm de la endotelina-1, enzima cuya manifestación, en beneficio de la integridad del vaso, se eleva según la concentración de los niveles séricos de óxido nítrico, luego de ser activado el receptor farnesoide X endotelial.<sup>(40)</sup>

*Gazawi* y otros<sup>(41)</sup> demostraron que en las miocardiopatías los ácidos biliares afectan tanto la densidad, como la afinidad de los receptores beta adrenérgicos cardíacos y la fluidez de la membrana, lo cual altera la hemodinámica cardíaca. Otros autores<sup>(9)</sup> destacaron que los ácidos biliares provocan disfunción del marcapaso y los consideran biomarcadores predictivos de la alteración hemodinámica cardíaca y de la muerte súbita.

*Liu* y otros<sup>(42)</sup> describen en animales sometidos a ligadura quirúrgica de los conductos biliares un vínculo fisiopatológico entre la ruptura de la barrera mucosa intestinal, la disbiosis, la actividad del eje endocannabinoide-factor de necrosis tumoral alfa y la vía del factor nuclear (potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). Asimismo, describieron la asociación de la translocación bacteriana, y la exposición a los ácidos biliares hidrofóbicos, con la hipocontractilidad cardíaca, el empeoramiento de la hemodinámica cardíaca, el fallo múltiple de órgano y la muerte súbita.

En modelos experimentales de cirrosis hepática la exposición de los cardiomiocitos a la acción detergente y antagonista de los ácidos biliares sobre los receptores propios, los betaadrenérgicos, los muscarínicos, y los no clásicos causan cambios en la composición lipídica de sus membranas y la disfunción mitocondrial. Esta acción citotóxica los define como metabolitos clave en la etiopatogenia de la miocardiopatía cirrótica y justifica el uso del ácido ursodesoxicólico como modulador de su homeostasis.<sup>(42,43,44,45)</sup>

Los mecanismos moleculares de la acción cardiotoxica de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados con glicina, revelan, de modo significativo, el probable valor diagnóstico y pronóstico de su determinación sérica, cuya utilidad en la práctica clínica puede trascender a cualquiera de sus estadios, sobre todo en los graves.<sup>(9,13)</sup> Además, justificaría la aplicación de nuevas opciones terapéuticas, combinadas o no con las convencionales, que favorecen los efectos

cardioprotectores y antiarrítmicos de los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con la taurina, en pro del control metabólico, de la microbiota intestinal, y la homeostasis de los ácidos biliares como son el uso de la vitamina D, el ácido ursodesoxicólico, los probióticos y el trasplante de microbiota fecal, de los cuales se han reportado

## Conclusiones

Se identificaron los fundamentos biomoleculares que reconocen a los ácidos biliares como agentes cardiotóxicos y sustentan científicamente la importancia de estas moléculas en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica de la muerte súbita y las enfermedades cardiovasculares.

## Referencias Bibliográficas

- 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. DOI: <https://www.doi.org/10.1194/jlr.R049437>
- Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev.* 2021;101(2):683-731. DOI: <https://www.doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
- Khurana S, Raufman JP, Pallone TL. Bile acids regulate cardiovascular function. *Clin Transl Sci.* 2011;4(3):210-8. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/j.1752-8062.201100272.x>
- Desai MS, Penny DJ. Bile acids induce arrhythmias: old metabolite, new tricks. *Heart.* 2013;99(22):1629-30. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304546>
- Yan JJ, Fan HQ, Yang L. Bile acids in arrhythmia. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(4):361-4. DOI: <https://www.doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20190308-00074>
- Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, Lucchini M, Martin C, Geenes V, Yang J, *et al.* Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. *J Hepatol.* 2021;74(5):1087-96. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jhep.202011038>
- Guizoni DM, Vettorazzi JF, Carneiro EM, Davel AP. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids. *Nitric Oxide.* 2020;94:48-53. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.niox.201910.008>
- Joyce SA, Gahan CG. Disease-associated changes in bile acid profiles and links to altered gut microbiota. *Dig Dis.* 2017;35(3):169-77. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000450907>
- Zhang R, Ma WQ, Fu MJ, Li J, Hu CH, Chen Y, *et al.* Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system. *World J Clin Cases.* 2021;9(2):308-20. DOI: <https://www.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.308>
- Desai MS, Mathur B, Eblimit Z, Vasquez H, Taegtmeier H, Karpen SJ, *et al.* Bile acid excess induces cardiomyopathy and metabolic dysfunctions in the heart. *Hepatology.* 2017;65(1):189-201. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/hep.28890>
- Mamic P, Chaikijurajai T, Tang WHW. Gut microbiome-a potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;152:105-117. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.yjmcc.202012001>
- Piñol Jiménez FN, Capó de Paz VA, Ruiz Torres JF, Martínez Alfonso MA, Arencibia Flores LG, García Santos RO, *et al.* Ácidos biliares. Evidencias actuales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2023. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/ácidos-biliares-evidencias-actuales/>
- Vitek L. Bile acids in the treatment of cardiometabolic diseases. *Ann Hepatol.* 2017;16 (sup)1:S43-52. DOI: <https://www.doi.org/10.5604/01.3001.0010.5496>
- Zhou W, Cheng Y, Zhu P, Nasser MI, Zhang X, Zhao M. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5394096. DOI: <https://www.doi.org/10.1155/2020/5394096>
- Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in cardiovascular disease. *In Vivo.* 2018;32(5):977-81. DOI: <https://www.doi.org/10.21873/invivo.11338>
- Strassheim D, Sullivan T, Irwin DC, Gerasimovskaya E, Lahm T, Klemm DJ, *et al.* Metabolite G-protein coupled receptors in cardio-metabolic diseases. *Cells.* 2021;10(12):3347. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/cells10123347>
- Karliner JS. Sphingosine kinase and sphingosine 1-phosphate in the heart: a decade of progress. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(1):203-12. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbali.201206.006>
- Saternos HC, Almarghalani DA, Gibson HM, Meqdad MA, Antypas RB, Lingireddy A, *et al.* Distribution and function of the muscarinic receptor subtypes in the cardiovascular system. *Physiol Genomics.* 2018;50(1):1-9. DOI: <https://www.doi.org/10.1152/physiolgenomics.00062.2017>
- Szteyn K, Singh H. BKCa channels as targets for cardioprotection. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):760. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/antiox9080760>
- Chen Y, Zhou MM, Gao ZJ, He YL. Overview of bile acid signaling in the cardiovascular system. *World J Clin Cases.* 2021;9(2):308-20. DOI: <https://www.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.308>
- Xia Y, Zhang F, Zhao S, Li Y, Chen X, Gao E, *et al.* Adiponectin determines farnesoid X receptor agonism-mediated cardioprotection against post-infarction remodeling and dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2018;114(10):1335-49. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/cvr/cvy093>
- Eblimit Z, Thevananther S, Karpen SJ, Taegtmeier H, Moore DD, Adorini L, *et al.* TGR5 activation induces cytoprotective changes in the heart and improves myocardial adaptability to physiologic, inotropic, and pressure-induced stress in mice. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(5):e12462. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/1755-5922.12462>
- Di Lorenzo A. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1PR1) signalling: the homeostatic pathway of the heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):357-9. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/cvr/cvaa224>
- Vasavan T, Ferraro E, Ibrahim E, Dixon P, Gorelik J, Williamson C. Heart and bile acids—clinical consequences of altered bile acid metabolism. *BBA- 1864.* 2018;1345-55. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbadis.201712.039>
- Pironi L, Sasdelli AS. Intestinal failure-associated liver disease. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):279-91. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.009>
- Bauer M. The liver-gut-axis: initiator and responder to sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(2):216-20. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000921>
- Zhou W, Cheng Y, Zhu P, Nasser MI, Zhang X, Zhao M. Implication of gut microbiota in cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;5394096. DOI: <https://www.doi.org/10.1155/2020/5394096>
- Masenga SK, Povia JP, Lwiindi PC, Kirabo A. Recent advances in microbiota-associated metabolites in heart failure. *Biomedicines.* 2023;11(8):2313. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/biomedicines11082313>
- Corriero A, Gadaleta RM, Puntillo F, Inchingolo F, Moschetta A, Brienza N. The central role of the gut in intensive care. *Crit Care.* 2022;26(1):379. DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13054-022->

04259-8

30. Wiese S, Danielsen KV, Busk T, Hove JD, Ytting H, Hansen SH, *et al.* Altered serum bile acid composition is associated with cardiac dysfunction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;58(4):453-62. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/apt.17533>

31. Pilipović A, Mitrović D, Obradović S, Poša M. Docking-based analysis and modeling of the activity of bile acids and their synthetic analogues on large conductance Ca<sup>2+</sup> activated K channels in smooth muscle cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(23):7501-07. DOI: <https://www.doi.org/10.26355/eurrev.202112.27449>

32. Gao J, Yuan G, Xu Z, Lan L, Xin W. Chenodeoxycholic and deoxycholic acids induced positive inotropic and negative chronotropic effects on rat heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021;394(4):765-73. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00210-020-01962-7>

33. Shi M, Wei J, Yuan H, Li Y, Guo Z. The role of the gut microbiota and bile acids in heart failure: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(45):e35795. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/MD.0000000000035795>

34. Ohlrogge AH, Brederecke J, Ojeda FM, Pecha S, Börschel CS, Conradi L, *et al.* The relationship between vitamin D and postoperative atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Front Nutr.* 2022;9:851005. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fnut.2022851005>

35. Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Dąbrowski M, Jankowski P. The association between serum vitamin D concentration and new inflammatory biomarkers-systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response (SIRI)-in patients with ischemic heart disease. *Nutrients.* 2022;14(19):4212. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/nu14194212>

36. Barsan M, Brata AM, Ismaiel A, Dumitrascu DI, Badulescu AV, Duse TA, *et al.* The pathogenesis of cardiac arrhythmias in vitamin D deficiency. *Biomedicines.* 2022;10(6):1239. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/biomedicines10061239>

37. Rodríguez M, Bombin M, Ahumada H, Bachmann M, Egaña-Ugrinovic G, Sepúlveda-Martínez A. Fetal cardiac dysfunction in pregnancies affected by intrahepatic cholestasis of pregnancy: A cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(7):1658-67. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/jog.15283>

38. Wang J, Lun W, Shi W. Effects of elevated bile acid levels on fetal myocardium in intrahepatic cholestasis of pregnancy, a retrospective study from a neonatal perspective. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(8):102013. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.clinre.2022.102013>

39. Sauerbruch T, Hennenberg M, Trebicka J, Beuers U. 107. Bile acids, liver cirrhosis, and extrahepatic vascular dysfunction. *Front Physiol.* 2021;12:718783. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2021718783>

40. Li J, Wilson A, Kuruba R, Zhang Q, Gao X, He F, *et al.* FXR-mediated regulation of eNOS expression in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2008;77(1):169-77. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/cvr/cvm016>

41. Gazawi H, Ljubuncic P, Cogan U, Hochgraff E, Ben-Shachar D, Bomzon A. The effects of bile acids on beta-adrenoceptors, fluidity, and the extent of lipid peroxidation in rat cardiac membranes. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(12):1623-8. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00259-8](https://www.doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00259-8)

42. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology.* 2000;118(5):937-44. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70180-6](https://www.doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70180-6)

43. Dourakis SP, Geladari E, Geladari C, Vallianou N. Cirrhotic cardiomyopathy: the interplay between liver and cardiac muscle. How does the cardiovascular system react when the liver is diseased?

*Curr Cardiol Rev.* 2021;17(1):78-84. DOI: <https://www.doi.org/10.2174/1573403X15666190509084519>

44. Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. Overview of bile acids signaling and perspective on the signal of ursodeoxycholic acid, the most hydrophilic bile acid, in the heart. *Biomolecules.* 2018;8(4):159. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/biom8040159>

45. Marin W, Marin D, Ao X, Liu Y. Mitochondria as a therapeutic target for cardiac ischemia reperfusion injury (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(2):485-99. DOI: <https://www.doi.org/10.3892/ijmm.20204823>

46. Adeyemi O, Alvarez-Laviada A, Schultz F, Ibrahim E, Trauner M, Williamson C, *et al.* Ursodeoxycholic acid prevents ventricular conduction slowing and arrhythmia by restoring T-type calcium current in fetuses during cholestasis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0183167. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0183167>

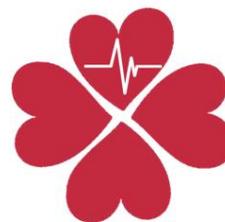
47. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2896. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/ijms22062896>

48. Nabeh OA. Gut microbiota and cardiac arrhythmia: a pharmacokinetic scope. *Egypt Heart J.* 2022;74(1):87. DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s43044-022-00325-2>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Felipe Neri Piñol Jiménez, iCentro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba. E-mail: [pinolfelipe223@gmail.com](mailto:pinolfelipe223@gmail.com)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).