

## Ácidos biliares y esófago de Barrett

### Biliary Acids and Barrett's Esophagus

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

Virginia de los Ángeles Capó de Paz<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Orestes Noel Mederos Curbelo<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5524-1811>

Mayra Ramos Suzarte<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9058-3224>

<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 Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [pinolfelipe223@gmail.com](mailto:pinolfelipe223@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Evidencias recientes revelan las acciones de los ácidos biliares como moléculas de señalización relacionadas con el estado de integridad anatómica y funcional del organismo comprometido bajo sus efectos tóxicos, asociados o no a comorbilidades. En el esófago estas acciones se expresan como una condición inflamatoria que empeora de modo gradual, en relación directa con la intensidad y persistencia del reflujo biliar o cascada secuencial esofagitis aguda-crónica-metaplasia de Barrett-displasia-cáncer.

**Objetivo:** Exponer fundamentos teóricos actuales de los efectos tóxicos de ácidos biliares en el reflujo duodeno gastroesofágico que desencadenan dicha cascada.

**Métodos:** Se realizó en el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso una revisión

sistemática en PubMed, SciELO, Lilacs y Elsevier, de los reportes entre los años 1981-2023 acerca de los mecanismos biomoleculares que pudieran constituir el fundamento teórico de la carcinogénesis del esófago a partir de su inflamación inicial en el curso de su interacción con los ácidos biliares.

**Desarrollo:** Se revisaron los mecanismos biomoleculares que pudieran fundamentar el vínculo entre los efectos tóxicos de los ácidos biliares con la disbiosis, la metaplasia de Barrett y el cáncer esofágico. La cascada secuencial inflamación-carcinogénesis esofágica confirma que estos mecanismos pueden ser controlables y prevenibles; en especial, la activación de los receptores sobre expresados en la metaplasia de Barrett asociada al reflujo duodeno gastroesofágico persistente.

**Conclusiones:** Los mecanismos descritos definen a los ácidos biliares contenidos en el reflujo duodeno gastroesofágico como marcadores de riesgo de la carcinogénesis esofágica, en dependencia de su pH, persistencia, intensidad y microbiota esofágica.

**Palabras clave:** ácidos biliares; metaplasia de Barrett; reflujo duodeno gastroesofágico; carcinogénesis esofágica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recent evidence reveals the actions of biliary acids as signaling molecules related to the state of anatomical and functional integrity of the compromised organism under their toxic effects, associated or not with comorbidity. In the esophagus, these actions are expressed as an inflammatory condition that worsens gradually, in direct relation to the intensity and persistence of biliary reflux or sequential cascade acute esophagitis–chronic esophagitis–Barrett’s metaplasia–dysplasia–cancer.

**Objective:** To expose current theoretical foundations on the toxic effects of biliary acids in duodenogastroesophageal reflux that trigger this cascade.

**Methods:** A systematic review in PubMed, SciELO, Lilacs and Elsevier was conducted at Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso of reports between 1981-2023 on the biomolecular mechanisms that could make up the theoretical basis of

esophageal carcinogenesis from its initial inflammation in the course of its interaction with biliary acids.

**Development:** The biomolecular mechanisms were reviewed that could support the link between the toxic effects of biliary acids and dysbiosis, Barrett's metaplasia and esophageal cancer. The sequential cascade inflammation–esophageal carcinogenesis confirms that these mechanisms may be controllable and preventable, particularly the activation of receptors overexpressed in Barrett's metaplasia associated with persistent duodenogastroesophageal reflux.

**Conclusions:** The described mechanisms define biliary acids contained in duodenogastroesophageal reflux as risk markers for esophageal carcinogenesis, depending on their pH, persistence, intensity and the esophageal microbiota.

**Keywords:** biliary acids; Barrett's metaplasia; duodenogastroesophageal reflux; esophageal carcinogenesis.

Recibido: 13/12/2023

Aceptado: 15/01/2024

## Introducción

Según reporta el *Anuario Estadístico de Salud*<sup>(1)</sup> de Cuba año 2022, el cáncer de esófago ocupó la oncena causa de muerte por tumores malignos entre los años 2021 y 2022, con una tasa de mortalidad de 7,2 por 100 000 habitantes con predominio del sexo masculino (12,2/2,3), similar a lo reportado internacionalmente.<sup>(2,3)</sup>

A pesar de que el programa nacional de control de cáncer incluye acciones para la prevención del cáncer de esófago, según los factores de riesgo clásicos, desde la década de los años noventa (actual programa integral desde el 2007) aún no se ha modificado una prevalencia creciente de este diagnóstico en etapas tardía.<sup>(4)</sup>

Lo que motivó profundizar el estudio de la génesis de las lesiones premalignas en el país; a partir de la controvertida posible relación del reflujo gastroesofágico (pH ácido por alto contenido de ácido clorhídrico) y del reflujo duodeno gastroesofágico (pH básico por altos niveles de ácidos biliares) con la génesis del cáncer de esófago. Desde finales del siglo pasado, varios estudios<sup>(5,6)</sup> reportan la acción tóxica de los ácidos biliares al persistir en concentraciones elevadas en el reflujo duodenal de determinados grupos de riesgo.

Mientras que otros destacan, que en presencia de disbiosis la persistencia en la luz intestinal de niveles altos de ácidos biliares convierte a estas moléculas en carcinógenos endógenos por su poder de inducir la secuencia inflamación-carcinogénesis.<sup>(7,8)</sup>

Por lo que una línea de investigación del cáncer digestivo en países desarrollados considera a los ácidos biliares como biomarcadores pronósticos de las lesiones premalignas.<sup>(9,10)</sup>

Esto ha permitido establecer un nuevo paradigma que ha dado lugar a que la comunidad científica de la gastroenterología mundial comience a considerar a la biología molecular entre sus principales líneas de investigación con la integración de los factores de riesgo clásicos, la acción de los ácidos biliares y la variación genética y molecular del paciente. De esta manera surge la epidemiología de la enfermedad molecular de la neoplasia digestiva.<sup>(11,12)</sup>

En Cuba existen los medios diagnósticos endoscópicos, pHmetría y manometría de alta resolución para evaluar el tratamiento farmacológico, endoscópico o quirúrgico del reflujo duodeno-gastro-esofágico.

El contenido de este último y la disbiosis esofágica no se consideraban como factores de riesgo predisponentes de lesiones premalignas del esófago y por lo tanto no se incluían entre las acciones de prevención del cáncer esofágico, ni se realizaba el diagnóstico y tratamiento precoz de estas lesiones asociadas al reflujo biliar.<sup>(4)</sup>

Lo novedoso de esta revisión consistió en plantear nuevas bases teóricas con aportes de la biología molecular que permiten considerar como grupos de riesgo de

lesiones premalignas del esófago a los pacientes con diagnóstico endoscópico de esofagitis, reflujo biliar e histológico de esófago de Barrett.

Nuevos conceptos cuyo impacto epidemiológico conllevan a la reducción de los ingresos y de la estadía hospitalaria de estos casos, por lo que el objetivo era exponer los fundamentos teóricos actuales de los efectos tóxicos de los ácidos biliares presentes en el reflujo duodeno gastroesofágico que desencadenan dicha cascada.

## Métodos

En el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso se realizó una revisión sistemática en idioma español e inglés, de las evidencias publicadas en las bases de datos de PubMed, Medline, SciELO, LILACS y Elsevier, relacionados con el tema desde el año 1981 al año 2023.

Se utilizaron como criterios de selección, un índice de materia médica, las palabras clave escogidas según los criterios de selección en Medical Subject Headings (MeSH) disponible en: [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

Las palabras clave referidas y las abreviaturas: ácidos biliares (AB) y esófago de Barrett (EB) relacionados con la cascada secuencial inflamación-carcinogénesis de esófago.

## Ácidos biliares y esófago de Barrett

El esófago de Barrett descrito por Phillip Rowland Allison en 1948 recibe su nombre por Norman Barrett, quien lo describió como una lesión premaligna del adenocarcinoma esofágico en el año 1957.<sup>(13)</sup>

Según la clasificación endoscópica de Praga, el esófago de Barrett de segmento largo se asocia con mayor frecuencia a la metaplasia intestinal esofágica, y su tasa de transformación maligna es mayor que en el Barrett de segmento corto.<sup>(13)</sup>

En el cual predomina la mucosa de tipo cardial y en el que también se desarrolla el adenocarcinoma de esófago en un gran número de casos, por lo que en este tipo de mucosa, la metaplasia intestinal tampoco es excluyente de su potencial.<sup>(14,15)</sup>

Sobre los orígenes del esófago de Barrett aún no se ha aclarado si ambos epitelios, el columnar gástrico diferenciado y el plano estratificado del esófago, sufren la conversión de un tipo de célula a otro de un linaje y funciones distintas (transdiferenciación), como mismo ocurre en la conversión del epitelio columnar de tipo intestinal a partir del epitelio columnar.<sup>(16,17)</sup>

Lo que ha motivado el estudio de los factores de riesgos clásicos relacionados con diversos agentes biomoleculares, como los ácidos biliares considerados moléculas de señalización al participar en la integridad anatómica y funcional de los órganos digestivos y extradigestivos, o por volverse agentes proinflamatorios y carcinogénicos endógenos en los que ocurre un desequilibrio del eje microbiota-hepatobilio-intestino-cerebro.<sup>(5)</sup>

El reflujo duodenal hacia el estómago suele ocurrir cuando un paciente obeso, diabético tipo II, colecistectomizado o con otros tipos de cirugía gastrointestinal adopta un decúbito indiferente o cualquier posición posprandial temprana precoz que favorezca la acumulación del contenido bilioduodenal en el fundus y el cardias gástrico.<sup>(18)</sup>

Al pasar este contenido hacia la luz del esófago en presencia de disbiosis, los ácidos biliares presentes se biotransforman y pueden romper la barrera epitelial con lo que se desencadena una respuesta inflamatoria que se amplifica cuando estos persisten lo suficiente en calidad y cantidad.

También ocurre daño a diversos organelos intracitoplasmáticos, lo que desata la tormenta de citoquinas proinflamatorias y el *stress* oxidativo mediante las vías de señalización de los receptores del factor de crecimiento epidérmico 5, del farnesoide X y de la vía NF-κB.<sup>(5)</sup>

Según estudios<sup>(5,19,20,21)</sup> *in vitro* e *in vivo* de la metaplasia de Barrett, estas señales se sobre expresan y con el tiempo conllevan el tránsito gradual del estado inflamatorio

que inicia en las lesiones agudas y es seguida en secuencia progresiva por las lesiones crónicas por la vía de la metaplasia de Barrett y la displasia conocida como cascada secuencial.

La definición de riesgo de cáncer esofágico se basa en los mecanismos que en el marco de la interacción bidireccional con la microbiota intestinal explican el origen de las lesiones premalignas y que a nivel molecular se explica por las acciones citotóxicas de los ácidos biliares como ligando endógeno de los receptores farnesoide X, del factor de crecimiento epidérmico 5 con efecto agonista o antagonista y de las proteínas transportadoras de sales biliares.<sup>(5,20,22,23)</sup>

Se reconoce que los ácidos biliares regulan la integridad epitelial intestinal, modulan la microbiota intestinal mediante el control de la proliferación celular y la apoptosis mientras permanecen en la luz intestinal, y a la vez trascienden sus actividades biológicas en beneficio del sistema inmunitario y del metabolismo general y energético.<sup>(20)</sup>

Sin embargo, los estudios<sup>(20,23)</sup> revisados los reconocen como factores de riesgo y agentes carcinógenos endógenos pues, su exposición prolongada a la transformación bacteriana por la disbiosis, los convierte en ácidos biliares secundarios hidrofóbicos, conjugados o no a la glicina, cuyas propiedades y acciones biológicas conllevan a la inestabilidad genómica tras causar una serie de alteraciones moleculares en los organelos de las células expuestas, hasta expresarse en la secuencia inflamatoria antes mencionada.

Con independencia de la predisposición genética del individuo al cáncer, usualmente desconocida a menos que sea referido algún antecedente personal o familiar, el control de la homeostasis de los ácidos biliares y la microbiota intestinal modulan la respuesta inmunitaria en favor de la prevención de estas lesiones al estimular la secreción de citocinas antiinflamatorias.

Por el efecto de control ejercido por los ácidos biliares hidrofílicos y los probióticos, cuyo uso es valorado como el mejor recurso terapéutico actual para evitar las futuras lesiones premalignas digestivas.<sup>(24,25,26)</sup>

## Mecanismos moleculares

Los mecanismos propuestos para explicar los procesos que implican un riesgo de lesiones premalignas y cáncer digestivo se relacionan con el incremento en la luz intestinal del flujo biliar y el persistente predominio de los efectos citotóxicos de los ácidos biliares luego de que se pierden las propiedades fisicoquímicas responsables de sus acciones biológicas citoprotectoras.<sup>(20,23)</sup>

La exposición prolongada de los tejidos a los ácidos biliares secundarios hidrofóbicos conjugados a la glicina (ácido litocólico y desoxicólico) contenidos en el reflujo biliar, originan una serie de daños en los organelos (mitocondria, núcleo, nucléolos retículo endoplasmático) que conducen a inestabilidad genómica de la membrana plasmática de estas células, como la producción de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, la mutaciones de genes (oncogenes y gen supresor de tumores), la pérdida de cromosomas, las alteraciones de la proliferación celular y el retardo de la apoptosis.<sup>(5)</sup>

En su conjunto la alteración de la homeostasis hepatobiliointestinal que le sigue a los trastornos metabólicos celulares y la disbiosis, se expresan en la cascada secuencial inflamación-cáncer, y hace que los ácidos biliares sean considerados como biomarcadores de los agentes mutágenos de las lesiones premalignas.<sup>(27,28)</sup> Estos últimos, al activar a los receptores de membrana causan el incremento de la permeabilidad celular y paracelular, modo en que acceden al citosol, y su interacción con sus organelos activa el sistema inmune en forma de respuesta inflamatoria innata que desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias, radicales libres de oxígeno y óxido nitroso, eicosanoides y neuropéptidos.<sup>(20,29)</sup>

Esta respuesta inflamatoria en su fase inicial controla la tolerancia inmune y la reparación tisular y macroscópicamente se manifiesta por una mucosa eritematosa y edematosa que a menudo llega a la erosión. Esta respuesta inflamatoria se diagnostica por esofagoscopia como una esofagitis aguda, erosiva o no, que regresa a la normalidad una vez eliminado el agente agresor.<sup>(30)</sup>

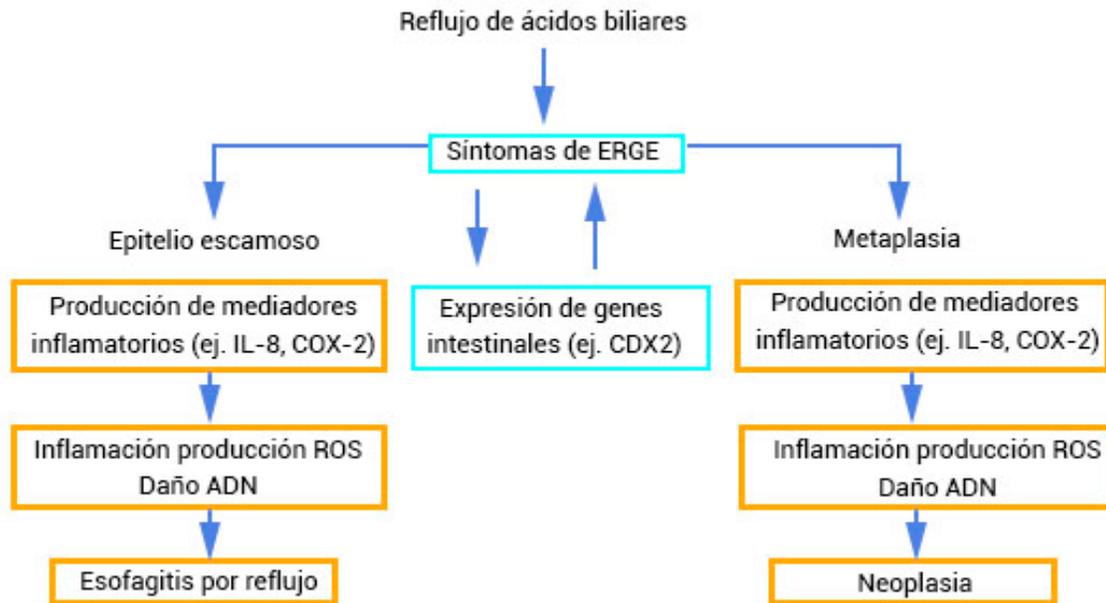
Si el reflujo biliar y el daño que causa es mantenido en el tiempo, como ocurre en consumidores de dietas ricas en grasas; colecistectomizados; gastrectomizados; obesos y diabéticos tipo II, la respuesta inflamatoria persiste, se amplifica, descontrola y el infiltrado mononuclear intenso que aparece causa una secreción más exagerada de mediadores proinflamatorios que en la fase aguda.<sup>(5)</sup> El efecto de estos mediadores se manifiesta en forma de esofagitis crónica, siguiente estadio de la cascada secuencial capaz de convertirse en una lesión irreversible que transita por la metaplasia y la displasia hacia llegar al cáncer.

La cascada inflamatoria secuencial conlleva al incremento de la proliferación celular y a una alta probabilidad de mutaciones del ADN, a la sobre expresión del factor de crecimiento epidérmico y la activación de sus cascadas de señalización, a la desactivación del gen supresor de tumores (proteína p53 mutada) y la activación de oncogenes y que se asocia a que el 90 % de los casos evolucionan hacia el cáncer.<sup>(5,20,23,31)</sup>

Las evidencias mostradas resaltan los mecanismos de la carcinogénesis desencadenados por los altos niveles de ácidos biliares secundarios hidrofóbicos conjugados o no a la glicina, contenidos en el reflujo duodenogástrico. De este modo, al originar estos el daño focal del epitelio esofágico estimulan los mecanismos de reparación, seguidos por una respuesta inflamatoria descontrolada y la proliferación celular indiferenciada que resultan en una transición celular hacia una lesión de naturaleza premaligna, la metaplasia.<sup>(5,23)</sup>

### **Ácidos biliares y metaplasia de Barrett**

La metaplasia de *Barrett* es la lesión premaligna del esófago asociada al reflujo gastroesofágico crónico de tipo biliar, ya sea ácido o mixto.<sup>(13,14)</sup> Estudios<sup>(17,32)</sup> con animales y humanos reportan que los ácidos biliares hidrofóbicos contenidos en el reflujo duodeno gastroesofágico a un pH determinado son los que participan en la cascada secuencial esofagitis-metaplasia de Barrett-displasia-neoplasia esofágica (fig.).



**Fig. -** Cascada secuencial: reflujo duodeno gastroesofágico-reflujo gastroesofágico, esofagitis-metaplasia de Barrett-displasia-neoplasia esofágica.

Los ácidos biliares que interactúan en la disbiosis esofágica son transformados en ácidos biliares secundarios hidrofóbicos conjugados a la glicina (a pH 4, francamente ácido) o no conjugados (a pH aproximado a 6, más cercano al neutro). Estos ejercen sobre las membranas plasmáticas de las células epiteliales de la mucosa esofágica en el esófago de *Barrett* sus acciones citotóxicas y carcinogénicas. Estas membranas expresan además el transportador apical de sales biliares sodio dependiente, como el mecanismo activo que favorece el paso de estos ácidos biliares a citosol, en sinergia con el de difusión pasiva inherente al carácter detergente de estos.<sup>(33,34,35,36)</sup>

Uno de los ácidos biliares predominantes en el contenido del reflujo duodenal gastroesofágico, el ácido desoxicólico conjugado a la glicina, expuesto a un medio con pH 5,5 débilmente ácido del citosol, origina disfunción o estrés mitocondrial,

activación de la vía del factor NF-kB, dependiente de la proteína quinasa B y C. Esta vía, que regula los genes IL8, Cdx1, Muc2 y el Xiap (inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X), propicia el incremento de los niveles de la ciclooxigenasa-2 y de la enzima óxido nítrico sintetasa, y producción del óxido nítrico dañino para el ADN celular, el retardo de la apoptosis, y la activación de la vía del NF-kB.

De este modo se cierra el ciclo vicioso de amplificación del proceso inflamatorio secuencial (fig.), en que se manifiestan los mecanismos combinados de la progresión de la metaplasia de Barrett-displasia-cáncer, como mismo ocurre con los ácidos glicoquenodesoxicólico a pH 4, el tauroquenodesoxicólico a pH neutro, el glicólico y el taurocólico a pH menor de 4,5, y otros ácidos biliares conjugados a la glicina o la taurina también presentes en el reflujo biliar.<sup>(5,23,36,37,38,39,40)</sup>

La asociación de los niveles altos de ácidos biliares hidrofóbicos conjugados a la glicina con la disbiosis esofágica debe ser motivo de nuevas investigaciones para enriquecer el marco teórico-conceptual de la patogenia del cáncer esofágico.

La sobreexpresión del receptor farnesoide X y del factor de crecimiento epidérmico en el esófago de *Barrett* se asocia a mayor tamaño y grado de malignidad del tumor y a la presencia de metástasis ganglionares en ratones con adenocarcinoma de esófago. Sin embargo, al observar el efecto contrario con la inhibición de su expresión o sus acciones, también se ha demostrado que en su expresión median las alteraciones inducidas por los ácidos biliares hidrofóbicos contenidos en el reflujo biliar por medio del estímulo de los genes reguladores del crecimiento celular (RAR-β2 y ciclooxigenasa-2).<sup>(41,42)</sup>

Las evidencias sobre la cascada secuencial inflamación-carcinogénesis esofágica confirman que los mecanismos descritos pueden ser controlables y prevenibles; en especial, la activación de los receptores sobre expresados en la metaplasia de Barrett asociada al reflujo duodeno gastroesofágico persistente. Además, sugieren, como nueva estrategia en la prevención y progresión de esta a la displasia y al cáncer esofágico el uso del ácido ursodesoxicólico como antioxidante, antitumoral e inhibidor del daño celular inducido por los ácidos biliares hidrofóbicos, incluso

combinado con probióticos, inhibidores de la bomba de protones y procinéticos.<sup>(43,44,45,46)</sup> También justifica el comienzo de los ensayos clínicos en el país con el nimotuzumab, que al actuar sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico puede frenar la cascada secuencial inflamación-carcinogénesis esofágica por ser un inhibidor de la proliferación celular estimulada por diversos agentes metabólicos, incluido los ácidos biliares hidrofóbicos sobre expresados en el tejido metaplásico de Barrett.<sup>(47,48,49)</sup>

Lo hasta aquí expuesto permite concluir que las evidencias mostradas permiten considerar que los mecanismos descritos definen a los ácidos biliares contenidos en el reflujo duodeno gastroesofágico como los posibles marcadores de la carcinogénesis esofágica en dependencia de su pH, persistencia e intensidad y de la microbiota esofágica.

## Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (DNE). Anuario estadístico de salud 2022. La Habana, Cuba: MINSAP; 2021. [acceso 10/11/2023]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
2. Morgan E, Soerjomataram I, Rungay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, *et al.* The Global Landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCA. 2020 Gastroenterology. 2022;163(3):649-58. DOI: [10.1053/j.gastro.2022.05.054](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054)
3. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. Clin J Gastroenterol. 2020;13(6):1010-21. DOI: [10.1007/s12328-020-01237-x](https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x)
4. Ministerio de Salud Pública (MISAP). Programa Integral para Control del Cáncer en Cuba. Estrategia Nacional para el Control del Cáncer. La Habana, Cuba: MINSAP;

2012 [acceso 10/11/2023]:65 Disponible en: <https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/CUBB5s21programacontrolcancerestrategianacional.pdf>

5. Režen T, Rozman D, Kovács T, Kovács P, Sipos A, Bai P, *et al.* The role of bile acids in carcinogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(5):243. DOI [10.1007/s00018-022-04278-2](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04278-2)

6. Li Y, Cui G, Farmer R, Jacob K, Pandit H, Li X, *et al.* Exposure to bile acids alters the intracellular location and function of Mn SOD in Barrett's esophagus. *J Surg Res.* 2018;229:156-63. DOI: [10.1016/j.jss.2018.03.055](https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.03.055)

7. Bernstein H, Bernstein C. Bile acids as carcinogens in the colon and at other sites in the gastrointestinal system. *Exp Biol Med.* 2023;48(1):79-89. DOI: [10.1177/15353702221131858](https://doi.org/10.1177/15353702221131858)

8. Fu J, Yu M, Xu W, Yu S. Research progress of bile acids in cancer. *Front Oncol.* 2022;11:778258. DOI: [10.3389/fonc.2021.778258](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.778258)

9. Korbut E, Janmaat VT, Wierdak M, Hankus J, Wójcik D, Surmiak M, *et al.* Molecular profile of Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease in the development of translational physiological and pharmacological studies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6436. DOI: [10.3390/ijms21176436](https://doi.org/10.3390/ijms21176436)

10. Korbut E, Krukowska K, Magierowski M. Barrett's metaplasia progression towards esophageal adenocarcinoma: an attempt to select a panel of molecular sensors and to reflect clinical alterations by experimental models. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3312. DOI: [10.3390/ijms23063312](https://doi.org/10.3390/ijms23063312)

11. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, *et al.* Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17048. DOI: [10.1038/nrdp.2017.48](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.48)

12. Bajpai M, Das KM, Lefferts J, Lisovsky M, Mashimo H, Phillips WA, *et al.* Molecular epidemiology of and genetic susceptibility to esophageal cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1325:40-8. DOI: [10.1111/nyas.12517](https://doi.org/10.1111/nyas.12517)

13. Sharma P. Barrett Esophagus: A Review. *JAMA.* 2022;328(7):663-71. DOI: [10.1001/jama.2022.13298](https://doi.org/10.1001/jama.2022.13298)

14. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, *et al.* Diagnosis

- and management of Barrett's Esophagus: An updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):559-87. DOI: [10.14309/ajg.0000000000001680](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680)
15. Konda V, Souza RF, Dunbar KB, Mills JC, Kim DS, Odze RD, *et al.* An Endoscopic and histologic study on healing of radiofrequency ablation wounds in patients with Barrett's esophagus. *Esophagus. Am J Gastroenterol.* 2022;117(10):1583-92. DOI: [10.14309/ajg.0000000000001940](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001940)
16. Xian W, Duleba M, Zhang Y, Yamamoto Y, Ho KY, Crum C, *et al.* The cellular origin of barrett's esophagus and its stem cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1123:55-69. DOI: [10.1007/978-3-030-11096-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11096-3_5)
17. Badgery H, Chong L, Ilich E, Huang Q, Georgy SR, Wang DH, *et al.* Recent insights into the biology of Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481(1):198-209. DOI: [10.1111/nyas.14432](https://doi.org/10.1111/nyas.14432)
18. Xu Y. Commentary: choosing the right model for bile reflux induced esophageal disease research. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;34(4):1336-37. DOI: [10.1053/j.semtcvs.2021.07.032](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.07.032)
19. Soroush A, Etemadi A, Abrams JA. Non-acid fluid exposure and esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2022;67(7):2754-62. DOI: [10.1007/s10620-021-07127-7](https://doi.org/10.1007/s10620-021-07127-7)
20. Ahmed M. Functional, diagnostic and therapeutic aspects of bile. *Clin Exp Gastroenterol.* 2022;15:105-20. DOI: [10.2147/CEG.S360563](https://doi.org/10.2147/CEG.S360563)
21. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal Absorption of bile acids in health and disease. *Compr Physiol.* 2019;10(1):21-56. DOI: [10.1002/cphy.c190007](https://doi.org/10.1002/cphy.c190007)
22. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:175-200. DOI: [10.1146/annurev-nutr-082018-124344](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344)
23. Cai J, Sun L, González FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):289-300. DOI: [10.1016/j.chom.2022.02.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.004)
24. Jin G, Lv J, Yang M, Wang M, Zhu M, Wang T, *et al.* Genetic risk, incident gastric

- cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1378-86. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30460-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30460-5)
25. 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. DOI: [10.1002/mc.22999](https://doi.org/10.1002/mc.22999)
26. Guo X, Okpara ES, Hu W, Yan C, Wang Y, Liang Q, *et al.* Interactive relationships between intestinal flora and bile acids. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8343. DOI: [10.3390/ijms23158343](https://doi.org/10.3390/ijms23158343)
27. Wang M, Lou E, Xue Z. The role of bile acid in intestinal metaplasia. *Front Physiol.* 2023;14:1115250. DOI: [10.3389/fphys.2023.1115250](https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1115250)
28. Jenkins G, Hardie JL. Bile acids toxicology and bioactivity Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; 2008 [acceso 10/11/2023];170 Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-0-85404-846-5>
29. Fogelson KA, Dorrestein PC, Zarrinpar A, Knight R. The gut microbial bile acid modulation and its relevance to digestive health and diseases. *Gastroenterology.* 2023;164(7):1069-85. DOI: [10.1053/j.gastro](https://doi.org/10.1053/j.gastro)
30. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267-85. DOI: [10.1007/s00535-022-01861-z](https://doi.org/10.1007/s00535-022-01861-z)
31. Van der B, Vos MCP, Grootte M, Ijssennagger N, Vrieling F, Meijerink J, *et al.* The effects of sulfated secondary bile acids on intestinal barrier function and immune response in an inflammatory in vitro human intestinal model. *Heliyon.* 2022; 8(2):e08883. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.e08883](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08883)
32. Zhang Q, Bansal A, Dunbar KB, Chang Y, Zhang J, Balaji U, *et al.* A human Barrett's esophagus organoid system reveals epithelial-mesenchymal plasticity induced by acid and bile salts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(6):G598-G614. DOI: [10.1152/ajpgi.00017.2022](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00017.2022)
33. D'Souza S, Houston K, Keenan L, Yoo B, Parekh PJ, Johnson D. Role of microbial

- dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: A paradigm shift from acid to bacteria? *World J Gastroenterol.* 2021;27(18):2054-72. DOI: [10.3748/wjg.v27.i18.2054](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i18.2054)
34. Dvorak K, Watts GS, Ramsey L, Holubec H, Payne CM, Bernstein C, et al. Expression of bile acid transporting proteins in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):302-09. DOI: [10.1038/ajg.\(2008\).85](https://doi.org/10.1038/ajg.(2008).85)
35. Han D, Zhang C. The oxidative damage and inflammation mechanisms in GERD-induced Barrett's esophagus. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:885537. DOI: [10.3389/fcell.2022.885537](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.885537)
36. Alkhayyat M, Kumar P, Sanaka KO, Thota PN. Chemoprevention in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211033730. DOI: [10.1177/17562848211033730](https://doi.org/10.1177/17562848211033730)
37. Peng D, Zaika A, Que J, El-Rifai W. The antioxidant response in Barrett's tumorigenesis: A double-edged sword. *Redox Biol.* 2022;41:101894. DOI: [10.1016/j.redox.2021.101894](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101894)
38. Fujiya T, Asanuma K, Koike T, Okata T, Saito M, Asano N, et al. Nitric oxide could promote development of Barrett's esophagus by S-nitrosylation-induced inhibition of Rho-ROCK signaling in esophageal fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(1):G107-16. DOI: [10.1152/ajpgi.00124.2021](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00124.2021)
39. Huo X, Dunbar KB, Zhang X, Zhang Q, Spechler SJ, Souza RF. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(3):G464-78. DOI: [10.1152/ajpgi.00329.2019](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00329.2019)
40. Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, Ramsey L, Dvorakova B, Bernstein H, et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2007;56(6):763-71. DOI: [10.1136/gut.\(2006\)103697](https://doi.org/10.1136/gut.(2006)103697)
41. Deng L, Liu J, Chen W, Wang Y. Roles of nuclear receptors in esophageal cancer.

Curr Pharm Biotechnol. 2023;24(12):1489-1503. DOI: [10.2174/1389201024666230202155426](https://doi.org/10.2174/1389201024666230202155426)

42. Zhang H, Qu X, Wang N, Zhang L, Yuan T, Shi M, *et al.* Expression and significance of CDX2, FXR, and TGR5 in esophageal cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2022 [acceso 10/11/2023];15(9):354-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9547995/>

43. Peng S, Huo X, Rezaei D, Zhang Q, Zhang X, Yu C, *et al.* In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014; 307(2):G129-39. DOI: [10.1152/ajpgi.00085.2014](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00085.2014)

44. Bozikas A, Marsman WA, Rosmolen WD, van Baal JW, Kulik W, ten Kate FJ, *et al.* The effect of oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus.* 2008;1(4):346-64. DOI: [10.1111/j.1442-2050.2007.00782.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00782.x)

45. Labenz J, Borckenstein DP, Müller M, Labenz G. Gastro-esophageal reflux disease-update 2021. *Internist (Berl).* 2020;61(12):1249-63. DOI: [10.1007/s00108-020-00890-1](https://doi.org/10.1007/s00108-020-00890-1)

46. Dan W, Peng L, Yan B, Li Z, Pan F. Human microbiota in esophageal adenocarcinoma: pathogenesis, diagnosis, prognosis and therapeutic implications. *Front Microbiol.* 2022;12:791274. DOI: [10.3389/fmicb.2021.791274](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.791274)

47. Mazorra Z, Chao L, Lavastida A, Sanchez B, Ramos M, Iznaga N, *et al.* Nimotuzumab: beyond the EGFR signaling cascade inhibition. *Semin Oncol.* 2018;45(1-2):18-26. DOI: [10.1053/j.seminoncol.2018.04.008](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.008)

48. Liang R, Yang L, Zhu X. Nimotuzumab, an Anti-EGFR Monoclonal Antibody, in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Control.* 2021; 28:1073274821989301. DOI: [10.1177/1073274821989301](https://doi.org/10.1177/1073274821989301)

49. Mukaisho KI, Kanai S, Kushima R, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Barrett's carcinogenesis. *Pathol Int.* 2019;69(6):319-30. DOI: [10.1111/pin.12804](https://doi.org/10.1111/pin.12804)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz, Orestes Noel Mederos Curbelo, Mayra Ramos Suzarte.

*Curación de datos:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz

*Análisis formal:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz, Orestes Noel Mederos Curbelo, Mayra Ramos Suzarte.

*Investigación:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz, Orestes Noel Mederos Curbelo, Mayra Ramos Suzarte.

*Metodología:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz.

*Administración del proyecto:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz.

*Recursos:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz.

*Software:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz.

*Supervisión:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz, Orestes Noel Mederos Curbelo, Mayra Ramos Suzarte.

*Validación:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz, Orestes Noel Mederos Curbelo, Mayra Ramos Suzarte.

*Visualización:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz, Orestes Noel Mederos Curbelo, Mayra Ramos Suzarte.

*Redacción – borrador original:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz.

*Redacción – revisión y edición:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia de los Ángeles Capó de Paz.