

Infección por SARS-CoV-2, endotelitis y ácidos biliares: una visión integradora

SARS-CoV-2 infection, endotheliitis and bile acids: an integrative view

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

Virginia Capó de Paz² <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Julián Francisco Ruiz Torres¹ <https://orcid.org/0000-0002-0024-6487>

Teresita Montero González³ <https://orcid.org/0000-0003-3372-6791>

Israel Borrajero Martínez^{4†} <https://orcid.org/0000-0001-5645-3453>

Carlos Domínguez Álvarez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

José Hurtado de Mendoza Amat⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6749-0986>

Laura López Marín⁵ <https://orcid.org/0000-0002-0251-5812>

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

²Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

³Hospital Militar Central “Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

⁵Instituto de Nefrología. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: La endotelitis es causada por mecanismos complejos asociados a comorbilidades inmunitario-metabólicas como expresión del daño producido por diversos agentes, como el caso de las acciones proinflamatorias debidas a la interacción del virus SARS-CoV-2 con los ácidos biliares, que pueden estar implicadas en la mortalidad por la COVID-19.

Objetivo: Describir las evidencias biomoleculares de la citotoxicidad de los ácidos biliares sobre el endotelio y la posible relación con la endotelitis de los cortes

histológicos de tejidos de fallecidos por la COVID-19, asociada o no a las comorbilidades conocidas.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y crítica de los artículos reportados sobre ácidos biliares y endotelitis desde 1963 hasta 2021 en los sitios web (PubMed, SciELO, Lilacs y Elsevier). Se citó la histología del tejido pulmonar con daño endotelial en 34 fallecidos por COVID-19 en el Hospital Militar Central “Luis Díaz Soto”, cuyos cortes histológicos fueron examinados en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Asimismo, se describieron las acciones y las propiedades físico-químicas de los ácidos biliares que pudieran relacionarse con la endotelitis observada en dichos cortes histológicos.

Conclusiones: Los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicinas, por sus propiedades e incrementos séricos hallados en las comorbilidades inmunitario-metabólicas y en las enfermedades hepato-intestinales, pudieran tener un papel en la endotelitis presente en pacientes de la COVID-19, con estadios graves y críticos.

Palabra clave: ácidos biliares; endotelio; endotelitis; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Endotheliitis is caused by complex mechanisms associated with immune-metabolic comorbidities as an expression of the damage produced by various agents, such as the case of proinflammatory actions due to the interaction of the SARS-CoV-2 virus with bile acids, which may be involved in mortality from COVID-19.

Objective: To describe the biomolecular evidence of bile acid cytotoxicity on the endothelium and the possible relationship with endothelitis of histological sections of tissues from COVID-19 deaths, associated or not with known comorbidities.

Methods: A systematic and critical review of the articles reported on bile acids and endothelitis from 1963 to 2021 was conducted on the websites (PubMed, SciELO, Lilacs and Elsevier). It was cited the histology of lung tissue with endothelial damage in 34 deceased by COVID-19 at "Luis Díaz Soto" Central Military Hospital, whose histological sections were examined at "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital. Likewise, the actions and physicochemical properties of bile acids that could be related to observed endothelitis in these histological sections were described.

Conclusions: Hydrophobic bile acids conjugated with glycine, due to their properties and serum increases found in immune-metabolic comorbidities and hepato-intestinal diseases, could have a role in endothelitis present in COVID-19 patients, with severe and critical stages.

Keywords: bile acids; endothelium; endothelitis; SARS-CoV-2; COVID-19.

Recibido: 06/06/2022

Aceptado: 26/08/2022

Introducción

Al declararse la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, diversos artículos científicos resaltaron los mecanismos fisiopatogénicos que explicaban la repercusión de la “tormenta de citocina” como biomarcadores clave del daño celular y tisular desencadenado por el virus, expresado en una intolerancia inmunitaria que, con suficiente intensidad y persistencia, deviene en un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19.^(1,2) La mayoría de estos enfermos tienen antecedentes de comorbilidades del eje hepato-intestinal (cirrosis hepática de etiología diversas, hepatopatías metabólicas crónicas, enfermedades inflamatorias intestinales crónica, malabsorción intestinal, etcétera), asociadas a trastornos metabólicos del colesterol y la glucemia, lo cual permite inferir que sus derivados metabólicos podrían actuar como agentes biomoleculares de la amplificación y perpetuación del proceso inflamatorio endotelial originado por el SARS-CoV-2, como en el caso de los ácidos biliares, metabolitos del destino final del colesterol hepático.^(3,4)

Los ácidos biliares son moléculas de señalización que, por sus actividades biológicas, se reconocen con doble acción: la antiinflamatoria, en condiciones fisiológicas, y la proinflamatoria, en las no fisiológicas. En condiciones fisiológicas, estos controlan la angiogénesis;⁽⁵⁾ pero en las no fisiológicas, según estudios *in vivo* e *in vitro*, están vinculadas a la endotelitis por su asociación con la disfunción del eje hepato-intestinal resultante del descontrol homeostático de la síntesis de los ácidos biliares.^(6,7)

La descripción de los receptores nucleares (farnesoide X: RFX) y del acoplado a la proteína G de Takeda de membranas o factor de crecimiento epidérmico 5 (RTG5), ubicados en las membranas de las células endoteliales, justifican las acciones biológicas de los ácidos biliares, al actuar como ligandos endógenos y, en el mantenimiento de la integridad endotelial. Pero, al existir una disfunción del eje hepato-intestinal, que origina el descontrol de sus propiedades físico-químicas y su homeostasis, los ácidos biliares invierten sus acciones y efectos tisulares, de modo que los hace actuar como antagonistas de los receptores y se convierten en detergentes fuertes, amplificadores de la respuesta inflamatoria; por ende, en agentes proinflamatorios e inductores de intolerancia inmunitaria.

También incrementan la secreción de otros agentes proinflamatorios como las citocinas, los eicosanoides, los neuropéptidos y el sistema del complemento, cuyas acciones tóxicas sobre el endotelio dan lugar a la endotelitis.^(8,9,10,11,12) Mientras,

estudios recientes reportan la acción potente de los ácidos biliares sobre el receptor ACER₂ (renina angiotensina 2), ubicado también en el endotelio vascular.^(13,14)

El objetivo de este artículo fue describir las evidencias biomoleculares de la citotoxicidad de los ácidos biliares sobre el endotelio y la posible relación con la endotelitis descrita en los cortes histológicos de tejidos de fallecidos por la COVID-19, asociada o no a las comorbilidades conocidas.

Métodos

El método consistió en una revisión (en los sitios web PubMed, SciELO, Lilacs y Elsevier), sistemática y crítica, en idioma español e inglés, sobre ácidos biliares y endotelitis, desde 1963 hasta 2022. Se utilizó como criterios de selección un índice de materia médica; como palabras clave: ácidos biliares, endotelio vascular, célula endotelial, SARS-CoV-2 y COVID-19; y como abreviaturas: ácido biliar (AB), endotelio vascular (EV) y células endoteliales (CE). Se citaron los hallazgos histomorfológicos del tejido pulmonar luego de examinarse las historias clínicas, los protocolos de autopsia y los cortes histológicos del pulmón en 34 fallecidos en el Hospital Militar Central “Luis Díaz Soto”. Esto se realizó en conjunto con especialistas del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Para el procesamiento -de rutina- de las muestras histológicas se usaron técnicas histológicas convencionales como la fijación inmediata en formol, la imbibición en parafina, y los cortes histológicos a 4 µm y su observación bajo microscopio de luz con coloración mediante hematoxilina y eosina (H&E).

Endotelio

El endotelio es un órgano verdadero, dinámico, heterogéneo y diseminado, que garantiza el equilibrio salud-enfermedad mediante la síntesis y secreción de diversos productos esenciales. Está conformado por monocapas de células unidas, denominadas células endoteliales, que forman un epitelio simple plano con espacios intercelulares, y vesículas pinocíticas y endocíticas. Las células endoteliales, al revestir los vasos sanguíneos y las cavidades cardíacas, actúan como barrera semiselectiva entre el plasma y las células tisulares con propiedades no trombogénicas por su alto contenido de sulfato de heparán, que inactivan la cascada de la coagulación, al activar las proteasas antitrombínicas. Sus acciones principales consisten en regular la permeabilidad vascular; controlar el tono vasomotor, la migración celular, la absorción de nutrientes; y mantener la fluidez sanguínea y la angiogénesis.^(15,16)

En las membranas de las células endoteliales se han identificado receptores nucleares y el RTG5, cuyas funciones, activadas por los ácidos biliares, atribuyen al endotelio un eficaz control energético y metabólico.^(15,16) Estudios biomoleculares reportan que las células endoteliales expresan moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y de adhesión de células vasculares proteína 1 (VCAM-1), que participan en la angiogénesis; también, metabolitos lipídicos endógenos que conservan su integridad, funcionabilidad y modulan la inflamación como son: los fosfatos lipídicos derivados de la esfingosina-1-fosfato (S1P), los productos de oxidación: fosfolípidos:1-palmitoil-2-araquidonil-glicerol-3-fosforilcolina oxidado (en inglés, PO3GA2P1); y los metabolitos de la ciclooxigenasa-1 (COX1): prostaglandina D2 (PGD2).^(17,18,19)

Las células endoteliales, por medio de la enzima óxido nítrico sintetasa 3 (eONS) citoplasmática, sintetizan y secretan el óxido nítrico (ON), molécula versátil que actúa como mensajero intracelular y transcelular en el control de las funciones de la célula endotelial como la vasodilatación vascular, la acción antiagregante plaquetaria, fibrinolítica y la síntesis de prostaciclina. Por eso, la pérdida o disminución del ON es la clave en las fisiopatogenia de la arteriosclerosis, las hepatopatías crónicas y las vasculitis, entre otras.^(17,19,20)

Sobre los procesos inflamatorios del eje hepato-intestinal, hay reportes que señalan la liberación de diversos agentes biomoleculares, como los ácidos biliares, cuyo descontrol homeostático, de sus actividades biológicas y propiedades físico-químicas genera la circulación de los ácidos biliares primarios, secundarios, hidrofílicos, hidrofóbicos, conjugados o no con taurina o glicina. En este artículo se destaca que, al predominar los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina, al interactuar con los receptores nucleares y el RTG5, mantienen la integridad anatomofuncional del endotelio; mientras que, al predominar los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina, como ocurre en las hepatopatías crónicas de etiología diversas, originan un efecto antagónico sobre estos receptores y, por ende, generan una disfunción endotelial.⁽²¹⁾

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial ocurre cuando los agentes proinflamatorios provocan la ruptura de las membranas celulares e incrementan la hiperpermeabilidad vascular, lo que permite la extravasación e infiltración persistente de leucocitos, generador del edema, la retención de los factores de crecimiento, la liberación de las citocinas, los eicosanoides y la activación del sistema de complemento.⁽¹⁹⁾ También estos originan los desequilibrios de Ca^{2+} , K^+ , GTGc y del ON intracelular, disfunciones implicadas en la secuencia de la endotelitis aguda a la crónica, que es notoria, al asociarse a comorbilidades inmunitario-metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2, las inmunodeficiencias, las hepatopatías crónicas de

etiologías diversas y la insuficiencia renal.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, los metabolitos lipídicos endógenos tensan, destruyen y retardan la angiogénesis.^(20,22)

Ácidos biliares primarios hidrofílicos conjugados con taurina e integridad endotelial

Los ácidos biliares primarios hidrofílicos conjugados con taurina mantienen la integridad del endotelio, al efectuar sobre él acciones antiinflamatorias y de tolerancia inmune. Y la taurina no conjugada ejerce, por sí misma, ambas acciones.^(9,23,24)

La taurina no conjugada sobre el endotelio vascular, donde se sintetiza el ON, propicia la integridad endotelial gracias al incremento de los niveles, la biodisponibilidad, la expresión y la fosforilación de la eONS, la relación L-arginina/inhibidor de la eONS dimetilarginina asimétrica (en inglés ADMA), y de los antioxidantes endosando.⁽⁹⁾ Dicha integridad también se favorece con la conjugación de la taurina y los ácidos biliares hidrofílicos en el hígado, pues facilita actuar como ligando endógeno sobre los receptores nucleares RFX, TRG5 y muscarínicos 3 (M3). Esto, a su vez, incrementa la movilización de Ca^{2+} intracelular, la expresión del receptor del factor de crecimiento vascular (RFGV2), las acciones de las metaloproteinasas de matriz (MMP-9), de la proteína de adhesión cadherina endotelial vascular (Cadherina-EV) y de barrera. Además, el metabolismo energético y la tubulogénesis endotelial garantizan la integridad endotelial y la angiogénesis.^(4,7,24,25,26)

La acción antiinflamatoria de los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina aseguran aún más la integridad endotelial, pues, al interactuar con los receptores RFX, el 2 de esfingosina-1-fosfato (en inglés, S1PR2), las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1, la E-selectina y la eONS estimulan las vías de señalización del factor nuclear kappa de células B activadas (NF-kB) y de p38 MAPK.^(6,27,28)

Otras evidencias plantean que la circulación alta de ácidos biliares hidrofóbicos conjugados a glicina, por ser potencialmente tóxicos, detergentes fuertes y proveedores de especies reactivas del oxígeno, al actuar como antagonistas de los receptores mencionados, frenan las acciones antiinflamatorias de los hidrofílicos conjugados con taurina, y generan una disfunción endotelial,^(6,29,30) tal y como se expresa en las alteraciones del eje hepato-intestinal, que conforman las comorbilidades reportadas en los enfermos graves y críticos por COVID-19.^(4,7,11,31) Ejemplos significativos de estas acciones se describen *in vivo* e *in vitro* con el ácido quenodesoxicólico (AQDC), que, al ser un hidrofílico conjugado con taurina y actuar sobre los receptores nucleares, estimula la expresión del RFGV2 y de MMP-9, y disminuye la expresión de cadherina-EV y de las moléculas de glucoproteínas transmembranas dependientes de Ca^{2+} , esenciales para mantener la adhesión

celular a través de cadherina, de modo que garantiza la integridad de la capa endotelial y la angiogénesis.⁽⁵⁾

Estudios *in vivo* reportan que en los estados de hipoxemia durante el *shock* hipovolémico y el fallo multiórgano, la expresión en las células endoteliales del RFGV2 es inducida también por la estimulación de la síntesis del factor HIF1 α /B (en inglés *α /B* hipoxia-inducible factor), el cual, unido a los receptores endoteliales, activa la vía de tirosina-quinasa e induce la angiogénesis, al ejercer las acciones descritas en el cuadro,^(32,33) mientras controla los procesos de angiogénesis, curación y metástasis, al estimular la MMP-9, dependiente de zinc y cobalto; y descompone el colágeno intercelular.⁽³⁴⁾

Cuadro - Acciones del factor de crecimiento vascular (VEGF)

Funciones del VEGFR 2
1. Angiogénesis ↑ Migración, mitosis de CE ↑ Actividad de la metano monooxigenasa y de la integrina <i>avβ3</i> Permeabilidad de la luz vascular Creación de las fenestraciones u orificios de los vasos
2. Quimiotáctico (macrófagos y granulocitos)
3. Vasodilatación (liberación de ON)
4. Promueve angiogénesis en: inflamación crónica, cicatrización y tumores
5. Estimula la supervivencia, la proliferación y la motilidad de las CE

Leyenda: RFGV2: receptores del factor de crecimiento vascular 2; CE. Célula endotelial, **ON: óxido nítrico.

Otra acción del AQDC hidrofílico conjugado con taurina es el control de la migración de células endoteliales, logrado por la regulación de la dinámica de anexión entre actina/cadherina-EV y la expresión de proteínas de adhesión, al estimular las cateninas de las uniones o *zónula adherens*. De igual modo, al resultar agonista del receptor TGR5, estimula la vía de señal AMPc dependiente/proteína quinasa A (PKA)/Rac1, acción clave en la angiogénesis, la estabilización, la diferenciación y la polaridad del tejido endotelial, que garantiza la unión célula-célula y la función de barrera endotelial.^(10,35,36) Sin embargo, el AQDC hidrofóbico conjugado con glicina, como antagonista de los receptores descritos, ejerce sus acciones expresadas en disfunción endotelial.⁽³⁷⁾

Ácidos biliares secundarios hidrofóbicos e integridad endotelial

Los ácidos biliares secundarios hidrofóbicos conjugados con glicina tienen un efecto de toxicidad dependiente de la presencia o no de grupos -OH en su estructura. Estudios *in vitro* demuestran que el ácido desoxicólico (ADC) con dos

grupos -OH es insoluble, no interactúa con los receptores nucleares y permanece en la luz intestinal sin efectos tóxicos; mientras que el ácido litocólico (ALC), al poseer un solo grupo -OH, se torna soluble, atraviesa la membrana celular y antagoniza las acciones del receptor acoplado a la proteína TGR5. Por ende, este causa una pérdida de la integridad endotelial, frena la tubulogénesis y disminuye la expresión de los RFGV2 y de la MMP-9, efectos presentes en la insuficiencia renal con niveles altos de ALC sérico.^(5,33,34)

Estudios recientes han identificado una proteína, denominada Eph-ephrin, que promueve angiogénesis adecuada al interactuar con el RVEGF2.⁽³⁸⁾ Este efecto es inhibido por el ALC hidrofóbico conjugado con glicina, al inhibir la proteína EphA2 activadora de la enzima Eph-ephrin quinasa, por antagonizar la interacción entre Eph-ephrin/RVEGF. De este modo, frena la proliferación, la migración, la integridad y la tubulogénesis, e induce la apoptosis de las células endoteliales, reportada en hepatopatías crónicas con colestasis y niveles altos de ALC hidrofóbico séricos en el endotelio renal, cardiovascular, pulmonar y neurológico.⁽³⁹⁾

Ácidos biliares y angiogénesis

La angiogénesis es un proceso asociado a la migración de las células endoteliales, controlado por las acciones de estabilidad e integridad de las uniones o *zónula adherens* como expresión de la cadherina-EV, a su vez equilibradas por las concentraciones entre ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina e hidrofóbicos conjugados con glicina. Los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina favorecen la reorganización endotelial; mientras que los hidrofóbicos conjugados con glicina, la desunión celular, pero en condiciones fisiológicas o de equilibrio, también asisten a la migración de las células endoteliales, es decir, al recambio celular normal. Al romperse el equilibrio, los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina y predominio del ALC en enfermedades hepáticas causan pérdida de la integridad endotelial con extravasación de su contenido por sus efectos tóxicos, al tornarse su naturaleza como detergente fuerte.⁽⁴⁰⁾

Receptor 2 esfingosina-1-fosfato (S1PR2), ácidos biliares y endotelio vascular

El receptor S1PR2 constituye un mediador lipídico pleiotrópico del metabolismo de los esfingolípidos, ubicado en las membranas celulares. Se ha reportado que al activarse por los ácidos biliares primarios hidrofílicos conjugados con taurina desatan una secuencia de efectos intracelulares, a través de segundos mensajeros, las enzimas y las proteínas quinasas efectoras como las Jun N terminal quinasa (JNK), la ERK y la Akt, favorecedoras del control de la proliferación, la migración, el reordenamiento y la adhesión celular del endotelio.⁽⁴¹⁾ Por el contrario, al

activarse por su ligando esfingosina-1-fosfato (S1P), o por los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina, inducen la activación del sistema NF- κ B, causan un incremento de las interleucinas (IL) -1 β , del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria-endotelial VCAM-1 e ICAM-1 en el endotelio.^(42,43) Estos efectos proinflamatorios que ejercen se incrementan aún más cuando son altos los niveles séricos de la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL-colesterol) y de la glucemia.⁽⁴³⁾

Ácidos biliares y óxido nítrico del endotelio vascular

El ON es una molécula de señalización de vida media corta, sintetizada en el endotelio a partir del aminoácido L-arginina por la enzima eNOS3, dependiente de Ca^{2+} intracelular, que resulta clave para el control de la progresión del daño endotelial.^(44,45)

El ON mantiene la integridad endotelial a través de sus acciones de control de la vasodilatación, la respiración, la migración, la respuesta inmunitaria, la apoptosis, la síntesis de prostaciclina, y del antiagregante plaquetario; así como de la acción fibrinolítica con la síntesis y secreción del activador del plasminógeno tisular,⁽⁹⁾ ejecutadas al incrementarse los niveles de sulfuro de hidrógeno (SH2) y de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs), favorecedores de estas acciones descritas, que incrementan el GMPc intracelular y justifican los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos expresados en una perfusión tisular adecuada.^(46,47) No obstante, según sus concentraciones séricas e intracelulares, su estado fisiológico celular y del sitio de síntesis intracelular, el ON al reaccionar con el O_2 genera óxido nítrico (ONOO^-), sustancia citotóxica que se ha reportado en los estados de estrés oxidativo y de deficiencia del sistema antioxidante celular.^(48,49)

Estudios experimentales han demostrado que los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina regulan la homeostasis y las funciones del ON por estimulación de la expresión eNOS-3. Por el contrario, los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina inhiben su síntesis y favorecen el daño endotelial que justifica la insuficiencia cardíaca en los pacientes que padecen cardiopatía cirrótica con niveles altos de ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina séricos, al dañar y atrofiar los cardiomiocitos, incitar la disfunción mitocondrial, inactivar la ATPasa, disminuir el Ca^{2+} y generar la fibrosis del miocardio.^(44,49,50,51)

Ácidos biliares, Ca^{2+} y vasoactividad endotelial

Los ácidos biliares hidrofílicos conjugados con taurina *in vitro* son vasodilatadores, pero *in vivo* inducen hipotensión sistémica. Estas propiedades permiten calificarlos como mediadores hiperdinámicos directos e indirectos de la circulación, al controlar la vasoactividad endotelial, y activar los RFX y el TGR5 dependientes de

Ca^{2+} y K^{+} intracelular, para la contractilidad muscular.^(52,53,54,55) La vasodilatación sostenida conlleva a la extravasación persistente de leucocitos; retención de factores de crecimiento, de citocinas; y disminución del Ca^{2+} y K^{+} intracelular. Las evidencias por estudios *in vitro* e *in vivo* de los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina han afirmado que mientras más hidrofóbicos sean mayor es su expresión como vasodilatadores directos, fuertes y variables, porque de esta forma inhiben y disminuyen el flujo y los niveles de Ca^{2+} de la reserva intracelular, la vasoconstricción por despolarización alta de K^{+} en la membrana, la actividad miogénica espontánea del vaso y reducen el tono basal del vaso. Es decir, la actividad vasodilatadora es independiente de su interacción con los receptores nucleares y el TGR5.⁽⁵⁶⁾ Sin embargo, su efecto vasoconstrictor ocurre al elevar la captación y liberación del Ca^{2+} de las reservas intracelulares, momento en que también se torna citotóxico, tal y como se ha reportado cuando los niveles de ALC hidrofóbico conjugado con glicina se asocian con la vasoconstricción endotelial en enfermedades metabólicas.⁽²⁴⁾

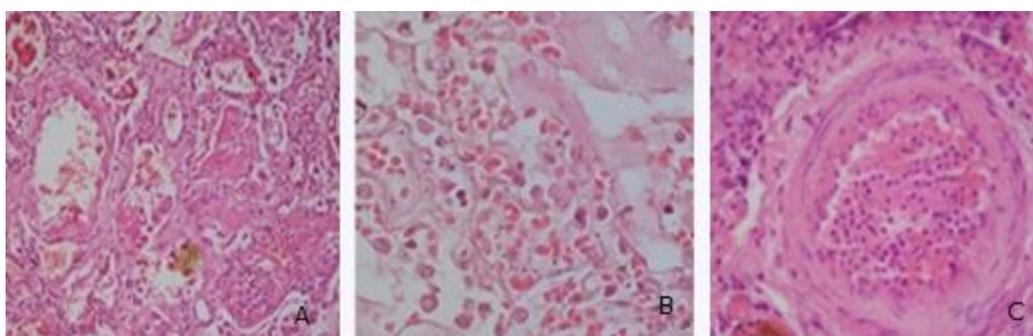
La acción detergente de los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina originan su disfunción y desintegración, al cambiar la fluidez y composición de los fosfolípidos de la membrana celular endotelial.⁽⁵⁷⁾ La diferencia de los efectos de vasocontractilidad endotelial por los ácidos biliares se relaciona con sus propiedades físico-químicas, sus efectos de ligando sobre los receptores y su acción detergente. Todos estos hechos justifican el uso en la terapéutica de las enfermedades cardiometabólicas de un hidrofílico potente: el ácido ursodesoxicólico.⁽⁵⁸⁾

Endotelitis en fallecidos por COVID-19

Se reportan en más del 50 % de los casos con COVID-19 diversas comorbilidades. Muchas de las identificadas en estos casos se relacionan con la pérdida de la integridad endotelial. Los ácidos biliares en condiciones no fisiológicas participan junto con otros agentes metabólicos tóxicos en la disfunción endotelial de estas comorbilidades. Los hallazgos preliminares realizados en Cuba en las autopsias mínimamente invasivas de los fallecidos infectados por SARS-CoV-2 -demostrado por estudios moleculares de los pacientes que presentaban comorbilidades inmunitarias, metabólicas y vasculares asociadas a los estadios clínicos de la COVID-19- sugieren la probable participación de los ácidos biliares en las alteraciones morfológicas del endotelio.^(59,60,61) En dicho estudio se reportan manifestaciones morfológicas de edema pulmonar de permeabilidad o daño alveolar difuso en 46 casos de los 50 estudiados y fue causa de muerte en 34 de ellos.⁽⁶²⁾

El síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto se caracteriza por edema de la pared alveolar; hiperpermeabilidad de la barrera endotelial, representado

por la presencia de membranas hialinas constituidas por fibrinógeno y complemento, entre otras proteínas provenientes de la circulación; y extravasación de leucocitos hacia el espacio alveolar, al existir daño endotelial no específico de los capilares. También se hallaron trombos de fibrina y plaquetas, aunque estos no son exclusivos de la COVID-19. En 10 de los 50 casos estudiados, las causas de muerte estuvieron vinculadas a enfermedades cardiovasculares, más que respiratorias.⁽⁶²⁾ En sus pulmones se hallaron áreas de congestión vascular con proliferación de capilares tipo hemangiomatoide, cuyos cambios consistieron en congestión y disposición paralela en las paredes alveolares, e incremento del número de capilares de nueva formación y de morfología similar a los descritos en la angiogénesis. (Fig. A, B, C).⁽⁶²⁾



Fuente: Fotos originales de la Dra C. Virginia Capó de Paz.

Fig. A, B, C - Microfotografía de cortes histológicos del pulmón en fallecidos por COVID-19. (A) Microfotografía de cortes histológicos de tejido pulmonar con membrana hialina (H/E, 200X), (B) cambios hemangiomatoide en paredes alveolares (H/E, 600X), (C) cambios endoteliales con formación de trombos de fibrina y presencia de neutrófilos (H/E, 200X).

Puede inferirse que los hallazgos observados se originan por la hipoxia tisular que ocurre durante la evolución clínica de los enfermos de la COVID-19 y más en presencia de las comorbilidades que cursan con alta concentración de los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicina en el suero, cuya acción antagónica sobre los receptores nucleares y, acoplados a el TGR5, potencializan o amplifican el daño endotelial causado por el SARS-CoV-2.⁽⁶³⁾ Estudios recientes han demostrado la acción potente de los ácidos biliares sobre el receptor ACE2, ubicado también en el endotelio y usado por el propio SARS-CoV-2 para generar daño celular.^(13,14) Por eso, se hace necesario realizar investigaciones que permitan confirmar que los ácidos biliares hidrofóbicos desempeñan un papel tan importante como se estima y, a su vez, se justifique el uso del ácido ursodesoxicólico como candidato terapéutico en la COVID-19, por ser potentemente hidrofílico, modificador biomolecular de los ácidos biliares, inmunorregulador, antiinflamatorio y antifibrótico.^(14,64)

La novedad de este artículo consiste en que ofrece una visión integral de los efectos proinflamatorios de los ácidos biliares y la endotelitis en el contexto clínico hepato-intestinal, normal o patológico. Se citan por vez primera los hallazgos histológicos del endotelio pulmonar en fallecidos por la COVID-19 en Cuba, que podrían estar vinculados a la citotoxicidad de los ácidos biliares. Se instituyen premisas para comenzar a investigar la posible asociación entre ácidos biliares, endotelitis, SARS-CoV-2 y la COVID-19, al no existir evidencias previas de los mecanismos patogénicos que los vinculen. De surgir nuevas evidencias de los proyectos que expresen la asociación etiopatogénica, se enriquecería el marco teórico-conceptual de la patogenia de la COVID-19 y esto sentaría las bases para la prevención y el control de la integridad endotelial futuros bajo el sello de la ciencia cubana.

Conclusiones

Esta revisión permite inferir que los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados con glicinas, por sus propiedades e incrementos séricos hallados, tanto en las comorbilidades inmunitario-metabólicas como en las enfermedades hepato-intestinales, pudieran tener un papel en la endotelitis presente en pacientes de la COVID-19 con estadios graves y críticos.

En tal sentido, la COVID-19 exige una visión integradora de su patogenia, si se trata de establecer los fundamentos de la interrelación entre los ácidos biliares, las comorbilidades y la infección por el SARS-CoV-2, que dé una explicación asertiva al progreso clínico de la COVID-19.

Agradecimientos

A Klaus Mönkemüller, Baccalaureus scientiae, médico y cirujano, PhD en Medicina, profesor de Medicina, Universidad de Alabama Otto-Von-Guericke at Birmingham Hospital (Alemania), por su gentil ayuda y ofrecimiento de referencias bibliográficas de actualización sobre el tema descrito.

Referencias bibliográficas

1. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. AAPS J. 2021;23(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>
2. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021;23(2):e3303. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>

3. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID 19: endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course. *Endocrinology*. 2020;161(10):e112. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa112>
4. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, *et al*. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):e105-e9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>
5. Kundu S, Bansal S, Mangai KM, Sachidanandan C, Motiani RK, Bajaj A. Deciphering the role of hydrophobic and hydrophilic bile acids in angiogenesis using in vitro and in vivo model systems. *Med Chem Comm*. 2017 [acceso 03/07/2020];1-29. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/md/c7md00475c>
6. Xie C, Huang W, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK, *et al*. Role of bile acids in the regulation of food intake, and their dysregulation in metabolic disease. *Nutrients*. 2021;13(4):1104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.09.008>
7. Parl F, Gutstein WH, D'Aguillo AF, Baez A. Endothelial injury. Association with elevations of serum bile acid and cholesterol concentration in biliary-obstructed rats. *Atherosclerosis*. 1975;21(2):135-46. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(75\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0021-9150(75)90075-1)
8. Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, Distrutti E. Bile acids activated receptors regulate innate immunity. *Front Immunol*. 2018;9:1853. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01853>
9. 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://doi.org/10.1016/j.niox.2019.10.008>
10. 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://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.308>
11. Liu X, Wang Y. An overview of bile acid synthesis and its physiological and pathological functions. *Yi Chuan*. 2019;41(5):365-74. DOI: <https://doi.org/10.16288/j.ycz.19-011>
12. Kreisel W, Lazaro A, Trebicka J, Grosse Perdekamp M, Schmitt-Graeff A, Deibert P. Cyclic GMP in liver cirrhosis-role in pathophysiology of portal hypertension and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10372. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms221910372>

13. Fiorillo B, Marchianò S, Moraca F, Sepe V, Carino A, Rapacciuolo P, *et al.* Discovery of bile acid derivatives as potent ACE2 activators by virtual screening and essential dynamics. *J Chem Inf Model.* 2022;62(1):196-209. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c01126>
14. Brevini T, Maes M, Webb GJ, Gelson WTH, Forrest S, Mlcochova P, *et al.* FXR inhibition reduces ACE2 expression, SARS-CoV-2 infection and may improve COVID-19 outcome. *BioRxiv.* 2022. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446781>
15. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, *et al.* Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of cardiology working groups on atherosclerosis and vascular biology, aorta and peripheral vascular diseases, coronary pathophysiology and microcirculation, and thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):29-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
16. Hennigs JK, Matuszcak C, Trepel M, Körbelin J. Vascular endothelial cells: heterogeneity and targeting approaches. *Cells.* 2021;10(10):2712. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10102712>
17. Wettschureck N, Strilic B, Offermanns S. Passing the vascular barrier: endothelial signaling processes controlling extravasation. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1467-525. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2018>
18. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):283-94. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
19. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3775. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153775>
20. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4411. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
21. Tuttolomondo A, Daidone M, Pinto A. Endothelial dysfunction and inflammation in ischemic stroke pathogenesis. *Curr Pharm Des.* 2020;26(34):4209-19. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200417154126>
22. Suryadevara V, Ramchandran R, Kamp DW, Natarajan V. Lipid mediators regulate pulmonary fibrosis: potential mechanisms and signaling pathways. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4257. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21124257>

23. Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol.* 2019;12(4):851-61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0162-4>
24. Nakajima T, Okuda Y, Chisaki K, Shin WS, Iwasawa K, Morita T, *et al.* Bile acids increase endothelial Ca²⁺ concentration and nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2000;130(7):1457-67. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703471>
25. 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://doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
26. Vaz AR, Cunha C, Gomes C, Schmucki N, Barbosa M, Brites D. Glycoursodeoxycholic acid reduces matrix metalloproteinase-9 and caspase-9 activation in a cellular model of superoxide dismutase-1 neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2015;51(3):864-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8731-8>
27. Lin YT, Chen LK, Jian DY, Hsu TC, Huang WC, Kuan TT, *et al.* Visfatin promotes monocyte adhesion by upregulating ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via activation of p38-PI3K-Akt signaling and subsequent ROS production and IKK/NF-κB activation. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52(6):1398-1411. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000098>
28. Lu S, She M, Zeng Q, Yi G, Zhang J. Sphingosine 1-phosphate and its receptors in ischemia. *Clin Chim Acta.* 2021;521:25-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.06.020>
29. Mishra R, Mishra S. Updates in bile acid-bioactive molecule conjugates and their applications. *Steroids.* 2020;159:108639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108639>
30. Keitel V, Stindt J, Häussinger D. Bile Acid-Activated Receptors: GPBAR1 (TGR5) and Other G Protein-Coupled Receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:19-49. DOI: https://doi.org/10.1007/164_2019_230
31. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, *et al.* Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101825>
32. Whitney JE, Silverman M, Norton JS, Bachur RG, Melendez E. Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor as novel biomarkers for poor outcomes in children with severe sepsis and septic

shock. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36(12):e715-e9. DOI: <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001638>

33. Basic J, Stojkovic S, Assadian A, Rauscher S, Duschek N, Kaun C, *et al.* The relevance of vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor-1 alpha, and clusterin in carotid plaque instability. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):1540-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis>

34. Alves-Filho JC, Marcel Silva Melo B, Ryffel B. MMP-9 Mediates cross-talk between neutrophils and endothelial cells in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4):716-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.09.006>

35. Amano H, Mastui Y, Ito Y, Shibata Y, Betto T, Eshima K, *et al.* The role of vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase signaling in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109067. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109067>

36. Ballmer-Hofer K. Vascular endothelial growth factor, from basic research to clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3750. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19123750>

37. Cong X, Kong W. Endothelial tight junctions and their regulatory signaling pathways in vascular homeostasis and disease. *Cell Signal.* 2020;66:109485. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109485>

38. Ieguchi K, Maru Y. Eph/Ephrin signaling in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1270:45-56. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-47189-7_3

39. Giorgio C, Hassan Mohamed I, Flammini L, Barocelli E, Incerti M, Lodola A, *et al.* Lithocholic acid is an Eph-ephrin ligand interfering with Eph-kinase activation. *PLoS One.* 2011;6(3):e18128. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018128>

40. Walshe J, Richardson NA, Al Abdulsalam NK, Stephenson SA, Harkin DG. A potential role for Eph receptor signalling during migration of corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2018;170:92-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.017>

41. Del Gaudio I, Rubinelli L, Sasset L, Wadsack C, Hla T, Di Lorenzo A. Endothelial Spns2 and ApoM regulation of vascular tone and hypertension via sphingosine-1-phosphate. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e021261. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021261>

42. Ren K, Lu YJ, Mo ZC, Liu X, Tang ZL, Jiang Y, *et al.* ApoA-I/SR-BI modulates S1P/S1PR2-mediated inflammation through the PI3K/Akt signaling pathway in

HUVECs. J Physiol Biochem. 2017;73(2):287-96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0553-5>

43. Kwong E, Li Y, Hylemon PB, Zhou H. Bile acids and sphingosine-1-phosphate receptor 2 in hepatic lipid metabolism. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(2):151-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.12.009>

44. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>

45. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicines*. 2020;8(8):277. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>

46. Bath PM, Krishnan K, Appleton JP. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD000398. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000398.pub2>

47. Porrini C, Ramarao N, Tran SL. Dr. NO and Mr. toxic - the versatile role of nitric oxide. *Biol Chem*. 2020;401(5):547-72. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0368>

48. Tenopoulou M, Doulias PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*. 2020;9. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19998.1>

49. Yang ZL, Zhao Q, He Q. Nitric oxide. *Med Gas Res*. 2019;9(4):170. DOI: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.273953>

50. Rodríguez-Morató J, Matthan NR. Nutrition and gastrointestinal microbiota, microbial-derived secondary bile acids, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(9):47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00863-7>

51. Voiosu A, Wiese S, Voiosu T, Bendtsen F, Møller S. Bile acids and cardiovascular function in cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37(10):1420-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13394>

52. Moezi L, Dehpour AR. Cardiovascular abnormalities in obstructive cholestasis: the possible mechanisms. *Liver Int*. 2013;33(1):7-15. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02803.x>

53. Dopico AM, Bukiya AN. Regulation of Ca²⁺-sensitive K⁺ channels by cholesterol and bile acids via distinct channel subunits and sites. *Curr Top Membr*. 2017;80:53-93 DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2017.07.001>

54. Zhang R, Peng L, Ran H, Fan Y, Zhao Y, Cao F. Farnesoid X receptor activation modulates calcium homeostasis in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Chin J Physiol.* 2018;61(4):210-20. DOI: <https://doi.org/10.4077/CJP.2018.BAG554>
55. Kida T, Tsubosaka Y, Hori M, Ozaki H, Murata T. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7):1663-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301565>
56. Li C, Li J, Weng X, Lan X, Chi X. Farnesoid X receptor agonist CDCA reduces blood pressure and regulates vascular tone in spontaneously hypertensive rats. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(7):507-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.04.006>
57. Liu H, Tian R, Wang H, Feng S, Li H, Xiao Y, *et al.* Gut microbiota from coronary artery disease patients contributes to vascular dysfunction in mice by regulating bile acid metabolism and immune activation. *J Transl Med.* 2020,18(1):382. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02539-x>
58. Yan JJ, Fan HQ, Yang L. Bile acids in arrhythmia. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(4):361-4. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20190308-00074>
59. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: an update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):809-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.016>
60. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, Sahebkar A, Banach M. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J Clin Med.* 2020;9(6):1909. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061909>
61. Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, Fraga Martínez Y, Laguna Oliva L, del Rosario Cruz L, Torres-Gómez Y, *et al.* Experiencia en autopsias de fallecidos con la COVID-19 en el Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. *Rev Cubana Med Milit.* 2020 [acceso 20/01/2022];49(4). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/850>
62. Capó de Paz V, Borrajero Martínez I, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, de Armas Rodríguez Y, Domínguez Álvarez, C, *et al.* Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020. *Anales de la ACC.* 2021 [acceso 20/01/2022];11(2). Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/994>

63. Piñol Jiménez FN, Capo De Paz V, Gra Oramas B, Piera Rocillo OM. COVID-19 y ácidos biliares: nuevas perspectivas a tener en cuenta. Anales de la ACC. 2021 [acceso 20/01/2022];11(2). Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/968>
64. Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. Med Hypotheses. 2020;143:109897. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.