

Ácidos biliares y pulmón: expectativas a tener en cuenta en la COVID-19

Bile acids and the lung: expectations to take into account in the COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

Bienvenido Gra Oramas⁵ <https://orcid.org/0000-0002-9776-0051>

Klaus Mönkemüller ⁶ monkemuller@yahoo.com

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 Gastroenterología. La Habana, Cuba

⁶Department of Internal Medicine, Gastroenterology, Endocrinology and Infectious Diseases. Aneos Klinik Dennig 18. 96317 Kronach, Germany.

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

RESUMEN

Los ácidos biliares son moléculas de señalización que mantienen la tolerancia inmunitaria, su descontrol amplifica la respuesta inflamatoria desde el sistema hepato-intestinal hacia otros órganos como el pulmón. La disfunción hepática afecta estructuras anatomofuncionales de varios órganos e incrementa el riesgo de mortalidad por la citotoxicidad de los ácidos biliares. Para describir las posibles evidencias biomoleculares

que pudieran respaldar a los ácidos biliares agentes proinflamatorios de las complicaciones respiratorias en la Covid-19, se presenta una revisión sistemática y crítica de lo publicado entre 1946-2021, sobre las acciones tóxicas de los ácidos biliares en condiciones suprafisiológicas sobre el tejido alveolar. Esto pudiera constituir el fundamento teórico que asocia la disfunción hepato-intestinal-ácidos biliares- daño alveolar en la COVID-19, y permitiría la hipótesis de considerar a los ácidos biliares constituyentes de un eje que transversaliza el proceso de la COVID-19, al participar activamente en sus estadios clínicos, y por ende ser agentes metabolómicos que amplifican o perpetúan la respuesta inflamatoria creada por el SARS-CoV2. Se recomiendan estudios clínicos para su confirmación en el progreso del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Palabras clave: colesterol; ácidos biliares; COVID-19; síndrome de dificultad respiratoria aguda; neumocitos.

ABSTRACT

Bile acids, signaling molecules, maintain immune tolerance, their lack of control amplifies the inflammatory response from the hepato-intestinal system to other organs such as the lung. Liver dysfunction affects anatomical and functional structures of various organs and increases the risk of mortality due to cytotoxicity of bile acids. To describe the possible biomolecular evidence that could support bile acids pro-inflammatory agents of respiratory complications in Covid-19, a systematic and critical review of what has been published between 1946-2021 is presented, on the toxic actions of bile acids under conditions supraphysiological on the alveolar tissue. This could constitute the theoretical foundation that associates hepato-intestinal dysfunction-bile acids-alveolar damage in COVID-19, and would allow the hypothesis of considering the bile acids constituent of an axis that transversalizes the COVID-19 process, when participating actively in its clinical stages, and therefore being metabolomic agents that amplify or perpetuate the inflammatory response created by SARS-CoV2. Clinical studies are recommended for confirmation in the progress of acute respiratory distress syndrome.

Keywords: cholesterol; bile acids; COVID-19; acute respiratory distress syndrome; pneumocytes.

Recibido: 28/09/2021

Aprobado: 02/02/2022

Introducción

Las enfermedades pulmonares, son causa importante de morbilidad y mortalidad mundial. Entidades frecuentes, y aún más, asociadas a la pandemia de SARS- CoV-2 desde 2019, siendo causa de mortalidad en la COVID-19 de evolución grave y crítica. Sin embargo, aún no se precisa, integralmente la secuencia fisiopatológica que acarrea al daño alveolar.^(1, 2)

El papel de los ácidos biliares en la secuencia inflamatoria del pulmón es reconocido cada vez más, favorecido por el descubrimiento de los receptores nucleares de ácidos biliares en los alveolos, y el conocimiento de que en condiciones fisiológicas los ácidos biliares ejercen acción antiinflamatoria y proinflamatoria en condiciones suprafisiológicas.⁽³⁾ Existen evidencias de que los ácidos biliares también controlan al sistema inmunitario lo que asociado a su acción detergente alteran las membranas de los neumocitos tipo II, penetran al citoplasma e interactúan con organelos (mitocondrias y estructuras intracelulares) y suscitan la generación de radicales libres, estimulan la tormenta de citocinas, de eucosanoides (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, etc) entre otros mediadores biomoleculares, que modifican la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos suscitando proteólisis- fibrosis y retardo del remodelado del tejido alveolar.⁽⁴⁾

El objetivo de este artículo es describir la citotoxicidad de los ácidos biliares que sustentaría los elementos asociados al descontrol de su homeostasis y que pudieran definir su participación en la amplificación de la respuesta inflamatoria alveolar originada por la infección del SARS-CoV2 en enfermos de la COVID-19, con comorbilidades hepato-bilio-intestinal, para incluirlos y evaluarlos como posibles agentes pronósticos.

Desarrollo

Aspectos metodológicos

El método consistió en una revisión sistemática, crítica y actualizada, en idioma español e inglés, de las evidencias en las bases de datos nacionales e internacionales como PubMed, Medline, Scielo, Lilacs, y Elsevier, así como, de estudios de observación, caso control y metanálisis relacionados con ácidos biliares (AB) y daño del tejido pulmonar, desde el año 1947 hasta el 2020. Se utilizaron como criterios de selección - un índice de materia médica,

-palabras clave: ácidos biliares, pulmón, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y surfactante, abreviatura: AB y SDRA.

La novedad de este artículo es brindar una visión holística de la posible participación de los ácidos biliares en la secuencia inflamatoria generada por el SARS-CoV2, en la COVID-19 y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En los últimos años, varios estudios demuestran que el receptor farnesoide X está ampliamente involucrado en la patogénesis de diversas enfermedades respiratorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma bronquial y la fibrosis pulmonar idiopática. Además, otros trabajos confirman que este receptor regula la homeostasis de los ácidos biliares y ejercer sus efectos antiinflamatorios y antifibróticos en las vías respiratorias y los pulmones, por lo que se considera un objetivo potencial en la investigación de las entidades pulmonares.⁽⁵⁾ Sin embargo, no hay reportes que aborden de forma integral la participación de los ácidos biliares como molécula de señalización en ninguno de los estadios de la Covid-19, a pesar de lo referido.⁽⁵⁾ De surgir nuevas evidencias de los proyectos que se desarrollen a partir de su determinación sérica o en heces, tendrán el sello de la ciencia cubana al enriquecer el marco teórico-conceptual de la patogenia de la enfermedad. Como resultado, se asentarían las bases en la prevención, control del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la actualización de los protocolos de atención para la COVID-19.

Los ácidos biliares son moléculas de señalización, ligandos endógenos con diversas actividades biológicas en condiciones fisiológicas que desde el 2000, se les reconoce función reguladora del sistema inmunitario innato. De esta forma, acredita sus acciones antiinflamatorias y proinflamatorias *in vivo* e *in vitro* en enfermedades hepato-bilio-intestinales con repercusión individual en órganos extradigestivos como pulmón, corazón, riñón, etc, y justifica su papel en el sostén de la tolerancia inmunitaria y metabólica en general. ^(3, 6, 7)

Diversos estudios reportan que 50 % de los pacientes en unidades intensivas con hepatopatías crónicas presentan niveles séricos altos de ácidos biliares, que en condiciones suprafisiológicas, interactúan con los receptores nucleares (farnesoide X: RFX) y el receptor acoplado a la proteína G de Takeda de membrana: factor de crecimiento epidérmico 5 (FTGR5) entre otros, ubicados en las membranas celulares de órganos extradigestivos, que unido a la actividad detergente de los ácidos biliares, ejercen su acción proinflamatoria, perpetúan y amplifican la respuesta inflamatoria de base, incrementando el riesgo de mortalidad. ^(8, 9)

Evidencias epidemiológicas y clínicas reportan una asociación entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades hepato-bilio-intestinales, que justifican su alta incidencia en neonatos, ancianos, longevos y embarazadas.⁽¹⁰⁾ Las enfermedades hepato-bilio-intestinales constituyen uno de los factores predictivos de exacerbación de las EPOC que empeoran al asociarse a aspiración de reflujo biliar gastroesofágico y a las colestasis, donde los niveles séricos altos de ácidos biliares actúan como promotores - de la amplificación de la respuesta inflamatoria, - de la intolerancia inmunitaria - de la lisis de los neumocitos y - del fallo de la síntesis de surfactante.^(10, 11)

Neumocito

Neumocito tipo II: son células cúbicas bajas, pequeñas, con microvellosidades apicales, que cubren un 60 % de la superficie alveolar y un 5 % del espacio alveolar. En su citoplasma existe abundante retículo endoplasmático rugoso y un gran aparato de Golgi. Sus funciones se ejecutan en la interfase alveolar aire-líquido en condiciones fisiológicas, actuando como - barrera citoprotectora e inmunorreguladora, - sitios de síntesis, - de secreción (exocitosis hacia la luz alveolar formando la membrana hialina) y - de degradación del surfactante.⁽¹²⁾

Surfactante pulmonar

El surfactante pulmonar, es un complejo lipoproteico de fosfolípidos (80 %, dipalmitoil-fosfatidilcolina o dipalmitoil-lecitina (DFFC), lípidos neutrales (8 %, fosfatidilglicerol aniónico) y proteínas (10 %) de dos tipos: hidrofílico e hidrofóbico.⁽¹³⁾

El fosfolípido más abundante en los alveolos es el dipalmitoil-fosfatidilcolina o dipalmitoil-lecitina. Por ser componentes anfipáticos estructurales de la membrana celular el surfactante pulmonar actúa como citoprotector del tejido pulmonar, pues opera como señalizador o activador de enzimas mitocondriales e impide la atelectasia al final de la fase de espiración de la respiración pulmonar. Al tiempo que ejerce un efecto inmunomodulador controla la síntesis de sustancias de señalización celular derivadas del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos, factor activador de plaqueta, prostaciclina, leucotrienos).^(13, 14)

Los lípidos neutrales actúan como citoprotectores e inmunorreguladores de los neumocitos II inhibiendo la expresión de la fosfolipasa A₂, de manera que impiden la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico mediadores importantes de la respuesta inflamatoria, - inhiben la activación del factor nuclear kB (relacionado con la regulación transcripcional de

citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 y TNF α , en macrófagos alveolares) y - la actividad del ARN mensajero, controlando la tormenta de citocinas y de otros mediadores inflamatorios.⁽¹³⁾

Proteínas del surfactante (PS): las hidrófilas, multiméricas y glicosiladas son la PS-A y PS-D, las cuales controlan la secreción y el reciclaje alveolar del surfactante, defienden al pulmón al unirse, aglutinar y opsonizar patógenos inhalados. Las hidrofóbicas, de bajo peso molecular son la PS-B y PS-C, que facilitan la extensión y adsorción del complejo lipoproteico de fosfolípidos (CLPFF) en la interfase aire-líquido. Ambas proteínas, mantienen una tolerancia inmunitaria pulmonar adecuada.^(13, 14)

El surfactante pulmonar como agente tenso activo— reduce la tensión superficial alveolar durante la espiración, - evita el colapso alveolar, y - mejora la función pulmonar, expresadas en una adecuada expansión alveolar, ventilación/ perfusión, oxigenación, capacidad residual funcional, distensibilidad pulmonar y disminución del retroceso elástico del pulmón adecuado. Asociado a ello tiene acción inmunorreguladora e inhibidora de los mediadores proinflamatorios (óxido nítrico, la fosfolipasa A₂ y el factor de necrosis tumoral α : TNF α). Funciones ejecutadas por las proteínas PS-A, B y C. La PS-C inhibe también la unión de los LPS (lipopolisacáridos) a macrófagos al unirse a la región A de estos, e interactuar con la molécula de adhesión CD14 del macrófago alveolar, acciones que justifican la acción inmunorreguladora del surfactante pulmonar.⁽¹⁵⁾

Otras acciones adjudicadas al surfactante pulmonar son: – reducen la expresión de moléculas de adhesión (CD2, CD11a, CD58), de la molécula 1 de adhesión intracelular (en inglés ICAM-1 presente en las células endoteliales estimuladas por las citocinas (IL-1b y TNF α), - la inhibición de la producción de radicales libres por monocitos y neutrófilos y del sobrecrecimiento bacteriano (*Streptococci grupo B* y *Escherichia coli*).⁽¹⁵⁾ En fin, todo lo descrito justifica la acción citoprotectora e inmunorreguladora del surfactante, clave en la integridad funcional del pulmón.

Ácidos biliares y citotoxicidad pulmonar

Existen evidencias que en condiciones no fisiológicas como en la EPOC, diversos agentes metabólicos amplifican la secuencia inflamatoria y dañan el tejido pulmonar. Uno de estos agentes son los ácidos biliares.⁽⁹⁾

La participación de los ácidos biliares hidrófobos, conjugados o no, en el proceso inflamatorio del aparato respiratorio en la actualidad se patentiza por la presencia de los

receptores nucleares de ácidos biliares en células alveolares, macrófagos, fibroblastos y leucocitos. De esta forma, al interactuar los ácidos biliares como ligandos endógenos sobre los, receptores expresan su acción de control del sistema inmunitario (antiinflamatorio) o de descontrol (acción proinflamatoria).^(9, 16)

Investigaciones *in vivo* e *in vitro* reportan que las hepatopatías crónicas compensadas, con microbiota intestinal normal, cursan con niveles séricos altos de ácidos biliares hidrofílicos, conjugados con taurina, que actúan como agonista de los receptores farnesoide X y del factor de crecimiento epidérmico 5 (TGR5). De esta forma, los ácidos biliares controlan y remodelan significativamente – la respuesta inflamatoria-inmunitaria, - la tormenta de citocinas, - la metaplasia mucinosa, la transición epitelio-mesenquimatosa, la síntesis de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y - la hiperreactividad orgánica, como ocurre en las EPOC compensadas asociadas a hepatopatías. En las hepatopatías descompensadas y la colestasis, existe un descontrol del destino final metabólico del colesterol, de la homeostasis de los ácidos biliares y la disbiosis. Todo ello favorece la elevación de los niveles séricos de ácidos biliares hidrófobos, secundarios, conjugados a glicina originados en la luz intestinal que una vez reabsorbidos en el íleon terminal, pasan a la circulación enterohepática con un incremento de la circulación sanguínea y linfática de los ácidos biliares.^(17, 18, 19)

Por esta vía, los ácidos biliares hidrófobos, secundarios, conjugados con glicina se distribuyen por el organismo, alcanzan las células epiteliales de diversos órganos, entre ellos, los neumocitos tipo II, macrófagos y linfocitos del pulmón, sobresaturando los receptores y ejercen sus acciones de - detergente sobre los lípidos de las membranas del neumocitos tipo II, - proinflamatoria (originando tormenta de citocinas, de eucosanoides y activación del sistema del complemento, etc.) y - antagonistas, originando necrosis o lisis de los neumocitos, proporcionando el paso hacia el espacio alveolar de proteínas plasmáticas, la pérdida e inactivación de la síntesis del surfactante pulmonar, lo cual se expresa en la clínica como síndrome de dificultad respiratoria aguda.^(18, 19, 20)

Estudios biomoleculares han identificado y refuerzan la acción de la enzima fosforilasa A₂ en la síntesis del surfactante pulmonar en los neumocitos tipo II. La enzima fosforilasa A₂ interactúa con los ácidos biliares hidrófobos secundarios, invierte su acción y disminuyen la síntesis de surfactante.⁽²¹⁾ De esta forma se enfatiza que los ácidos biliares favorecen al colapso del tejido pulmonar. Los ácidos biliares en los neumocitos tipo II también inducen la síntesis del factor de crecimiento transformante β 1 (en inglés TGF- β 1) y del tejido conectivo 2 (en inglés TGF-CCN2), los cuales incrementan la proliferación de fibroblastos

y la liberación de agentes pro inflamatorios, que exacerbaban el daño pulmonar y la fibrosis alveolar.^(22, 23)

En los procesos respiratorios crónicos se ha reportado que el ácido quenodesoxicólico no conjugado, al interactuar con los neumocitos tipo II, estimula la producción de citocina IL-8, amplifica la inflamación neutrofílica y disminuye la acción tensoactiva del surfactante pulmonar, expresado en disfunción pulmonar, lo que es favorecido por la proteólisis, fibrosis y retardo del remodelado del tejido alveolar, que se corresponde con los cambios histopatológicos descritos en los procesos respiratorios en neonatos y ancianos.^(20, 24)

En resumen, los niveles séricos altos de ácidos biliares, hidrófobos, secundarios, conjugados a glicina, se asocian al síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁽²⁵⁾

Todas estas evidencias permiten clasificar a los ácidos biliares hidrófobos, secundarios como agente inductores y amplificadores de la respuesta inflamatoria entre la disfunción hepática-biliar-intestinal y respiratorias. De esta forma, los ácidos biliares pudieran erigirse como probables biomarcadores en la clínica y dianas de terapéuticas futuras para el control de la exacerbación de la disfunción pulmonar en pacientes con fallo multiórgano asociados a hepatopatías.^(25, 26)

Ácidos biliares, microbiota intestinal, daño pulmonar y la COVID-19

Existen evidencias que resaltan la interrelación entre el microbiota intestinal y el pulmón. El microbiota intestinal, - mantiene la homeostasis del huésped (tanto de ácidos biliares, del metabolismo energético, lipídico, glucémico y colesterol, etc.), - evita enfermedades pulmonares y - controla el sistema inmunitario.^(27, 28)

Sin embargo, la disbiosis favorece la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios, que por sus acciones detergente y citotóxica rompen la barrera mucosa intestinal, incrementan la permeabilidad celular y paracelular de los enterocitos, disminuyen la presencia de receptores nucleares (Farnesoide X), de transmembrana (RTG5) y transportadores apicales (transportador apical de ácidos biliares sodio dependiente: TAABNa⁺) y basales (OST α y β). De esta forma, al no poder circular por el enterocito se incrementan los niveles de ácidos biliares secundarios en el citoplasma actúan sobre los organelos originando - disfunción mitocondrial, - estrés del retículo endoplásmico, - necrosis celular, - alteración del ADN y acelerando la apoptosis.^(29, 30) El daño tisular hallado en el íleon se identifica histopatológicamente como ileitis aguda o crónica, que se expresa clínicamente por un síndrome diarreico por malabsorción de los ácidos biliares.⁽³¹⁾

Por otro lado, la ruptura de la barrera mucosa intestinal, favorece el paso hacia la circulación sanguínea no solo de los ácidos biliares secundarios, sino de otros agentes biomoleculares, los cuales al incrementarse en sangre ejercen sus acciones citotóxicas en los tejidos extradigestivos como pulmón, corazón, riñón y endotelio entre otros. ⁽³²⁾

Desde el inicio de la pandemia por el SARS-CoV-2, se reporta que la disbiosis influye en los estados clínicos de la COVID-19, y aún más cuando se asocia a comorbilidades metabólicas, que al sumarse al complejo proceso inflamatorio sistémico desencadenado por el SARS-CoV-2, que tiene como denominador común un síndrome metabólico tanto del colesterol como glucémico severo e incontrolable se incrementan el riesgo de mortalidad. ^{(33,}
³⁴⁾ En este sentido, es que el proceso inflamatorios desencadenado por el SARS-CoV-2, más disbiosis intestinal, pudiera incrementar la absorción de ácidos biliares secundarios incrementados en la luz intestinal, dañar al enterocito, pasar a la circulación enterohepática y llegar al pulmón donde pudieran ejercer su acción citotóxica y amplificar la respuesta inflamatoria. ⁽³⁵⁾

COVID-19 y daño pulmonar

Los hallazgos histopatológicos descritos en los pulmones de fallecidos con la COVID-19 grave o críticos se corresponden al daño alveolar difuso o edema de permeabilidad. ⁽³⁶⁾ Se observa respuesta tisular no sincrónica y en un mismo pulmón fragmentos de tejido con daño alveolar difuso en fase exudativa, proliferativa incluso con fibrosis intersticial. Todo ello pudiera estar relacionado con la hipoxia severa que sufren los pacientes, pero también a la amplificación de la respuesta inflamatoria desencadenada por el virus, la disfunción hepato-bilio- intestinal e incremento de los niveles de ácidos biliares hidrófobos y secundarios, que al interactuar con los neumocitos favorecen su proteólisis, fibrosis y retardo del remodelado del tejido alveolar. ^(32, 37)

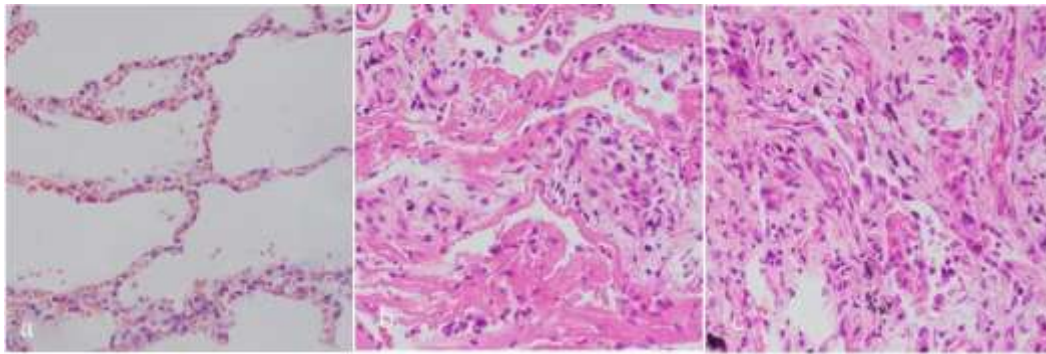


Fig. 1. Cortes histológicos de pulmón de fallecidos por COVID-19 coloreados con hematoxilina y eosina. A) Daño alveolar difuso inicial con evidente congestión vascular y ligera descamación de neumocitos (20X); B) Depósito de membranas hialinas gruesas en el espacio alveolar concomitando con inicio de fibrosis de tabiques alveolares (20X); C) Fibrosis del parénquima pulmonar, epitelio alveolar reactivo (20X). (Fotos originales de la autora.)

Al analizar los antecedentes hallados en la literatura científica se comienza a inferir la existencia de una interrelación entre el SARS-CoV-2, neumocitos tipo II, comorbilidades, disbiosis y desregulación de agentes metabólicos, al existir una difusión hepato-intestinal (necrosis hepatocelular, daño colangiolar y enteritis) que favorecen un incremento de los ácidos biliares hidrófobos, secundarios conjugados a glicina o no, que pudieran contribuir a una respuesta inflamatoria exagerada o amplificada en los estadios graves y críticos de la COVID-19, que a nivel del pulmón pudieran corresponder con los daños histopatológicos reportados en fallecidos de la COVID-19. (32, 38, 39)

Las evidencias expuestas permiten inferir que el destino final metabólico del colesterol, la homeostasis de ácidos biliares y la microbiota intestinal, exigen una visión integral adecuada del proceso inflamatorio desencadenado por el SARS-CoV2, que a su vez permitiría definir a la COVID-19 como una enfermedad inmune-vascular-metabólica, y a su vez permite sugerir la siguiente hipótesis de considerar los ácidos biliares constituyentes de un eje que transversaliza el proceso de la COVID-19, al participar activamente en sus estadios clínicos, y por ende ser agentes metabólicos que amplifican o perpetúan la respuesta inflamatoria creada por el SARS-CoV2. Al mismo tiempo, sentaría las bases para el uso del ácido ursodesoxicólico como agente controlador de la homeostasis de ácidos biliares, inmunomodulador, antiinflamatorio, antifibrótico, antitumoral e inhibidor de la expresión de los receptores ACE₂ (40, 41, 42), lo cual favorecería la restauración del tejido pulmonar, es decir todo lo anterior contribuiría a un nuevo “paradigma aero digestivo” pre, trans y post la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. [Internet]. 2020. [Consultado 2021 ene 22];395(10229):1054e62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
2. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *Med Rxiv*. [Internet]. 2020. [Consultado 2021 ene 22];04.19.20054262. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>.
3. Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, Distrutti E. Bile acids activated receptors regulate innate immunity. *Front Immunol*. [Internet]. 2018. [Consultado 2021 ene 22];9:1853. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01853>.
4. Aldhahrani A, Verdon B, Ward C, Pearson J. Effects of bile acids on human airway epithelial cells: implications for aerodigestive diseases. *ERJ Open Res*. [Internet]. 2017. [Consultado 2021 ene 22];3:00107-2016. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/23120541.00107-2016>
5. Wu JN, Chen JR, Chen JL. Role of Farnesoid X Receptor in the Pathogenesis of Respiratory Diseases. *Can Respir J*. [Internet]. 2020 [Consultado 2021 ene 22];2020:9137251. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/9137251>.
6. Lee J, Im JP, Han K, Park S, Soh H, Choi K, *et al.* Risk of inflammatory bowel disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide, population-based study. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2019. [Consultado 2021 ene 22];25:6354–64. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i42.6354>.
7. Krones E, Wagner M, Eller K, Rosenkranz AR, Trauner M, Fickert P. Bile Acid-Induced Cholemic Nephropathy. *Dig Dis*. [Internet]. 2015. [Consultado 2021 ene 22];33:367–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000371689>.
8. Desai M, Mathur B, Eblimit Z, Vasquez H, Taegtmeier H, Karpen S, *et al.* Bile acid excess induces cardiomyopathy and metabolic dysfunctions in the heart. *Hepatology*. [Internet]. 2017. [Consultado 2021 ene 22];65(1):189–201. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.28890>.
9. Zhao C, Wang X, Cong Y, Deng Y, Xu Y, *et al.* Effects of Bile Acids and the Bile Acid Receptor FXR Agonist on the Respiratory Rhythm in the In Vitro Brainstem Medulla Slice

- of Neonatal Sprague-Dawley Rats. PLoS ONE. [Internet]. 2014. [Consultado 2021 ene 22];9(11):e112212. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0112212>.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. [Internet]. 2010. [Consultado 2021 ene 22];363: 1128–38. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>.
11. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. [Internet]. 2001 [Consultado 2021 ene 22];344: 665–71. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJM200103013440908>.
12. Guillot L, Nathan N, Tabary O, Thouvenin G, Le Rouzic P, Corvol H, Amselem S, Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. Int J Biochem Cell Biol. [Internet]. 2013 [Consultado 2021 ene 22];45(11):2568-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.08.009>.
13. Lugones Y, Blanco O, López-Rodríguez E, Echaide M, Cruz A, Pérez-Gil J. Inhibition and counterinhibition of Surfacten, a clinical lung surfactant of natural origin. PLoS ONE. [Internet]. 2018. [Consultado 2021 ene 22];13(9):e0204050. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204050>.
14. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. Pediatr Res. [Internet]. 2017. [Consultado 2021 ene 22];81(1-2):240-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.203>.
15. Sorensen GL. Surfactant protein D in respiratory and Non-respiratory diseases. Front Med. [Internet]. 2018. [Consultado 2021 ene 22];5:18. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00018>
16. Wang F, Zhao C, Tian YH, Yin YR. Effect of high blood levels of bile acid on respiratory functions of New Zealand rabbits. J South Med Univ. [Internet]. 2013. [Consultado 2021 ene 22];33:1181–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23996762/>.
17. Malhi H, Camilleri M. Modulating bile acid pathways and TGR5 receptors for treating liver and GI diseases. Curr Opin Pharmacol. [Internet]. 2017. [Consultado 2021 ene 22]; 37:80–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.09.008>.
18. Nakada EM, Bhakta NR, Korwin-Mihavics BR, Kumar A, Chamberlain N, Bruno SR, *et al.* Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers. JCI Insight. [Internet]. 2019.

- [Consultado 2021 ene 22];4(9):e98101. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98101>.
19. Chen B, You WJ, Xue S, Qin H, Zhao XJ, Zhang M, Liu XQ, *et al.* Overexpression of farnesoid X receptor in small airways contributes to epithelial to mesenchymal transition and COX-2 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis.* [Internet]. 2016. [Consultado 2021 ene 22];8(11):3063-3074. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.08>.
20. Wu Y-C, Hsu P-K, Su K-C, Liu L-Y, Tsai C-C Tsai, S-H, *et al.* Bile acid aspiration in suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* [Internet]. 2009. [Consultado 2021 ene 22];136: 118–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.08-2668>.
21. Autilio C, Shankar-Aguilera S, Minucci A, Touqui L, De Luca D. Effect of cooling on lung secretory phospholipase A2 activity in vitro, ex vivo, and in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* [Internet]. 2019. [Consultado 2021 ene 22];316: L498–L505. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00201.2018>.
22. Su KC, Wu YC, Chen CS, Hung MH, Hsiao YH, Tseng CM, *et al.* Bile acids increase alveolar epithelial permeability via mitogen-activated protein kinase, cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and junctional proteins. *Respirology.* [Internet]. 2013. [Consultado 2021 ene 22];18:848-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/resp.12086>.
23. Perng DW, Wu YC, Tsai CC, Su KC, Liu LY, Hsu WH, *et al.* Bile acids induce CCN2 production through p38 MAP kinase activation in human bronchial epithelial cells: a factor contributing to airway fibrosis. *Respirology.* [Internet]. 2008. [Consultado 2021 ene 22];13:983-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01402.x>.
24. Oyarzún GM. Función respiratoria en la senectud. *Rev Méd Chile.* [Internet]. 2009. [Consultado 2021 ene 22];137: 411-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000300014>.
25. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome?. *Pediatrics.* [Internet]. 2004. [Consultado 2021 ene 22];58:44-7;114(1):269-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.269>.
26. Kaneko T, Satot Katsuyatt, *et al.* Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally infected bile acid. *Crit Care Med.* [Internet]. 1990. [Consultado 2021 ene 22];18:77-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00003246-199001000-00017>.

27. Zhang D, Li S, Wang N, Zhang Z, Feng Y, et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.* [Internet] 2020. [Consultado 2021 ene 22]; 11, 301. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>.
28. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Villarino GL, Neyrolles O, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* [Internet] 2018 [Consultado 2021 ene 22];20(12):e12966. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>.
29. Beaudoin , J.J., Bezençon, J., Sjöstedt, N., Fallon, J.K., Brouwer, K. L.R. Role of Organic Solute Transporter Alpha/Beta in Hepatotoxic Bile Acid Transport and Drug Interactions. *Toxicoll Sc.* [Internet] 2020 [Consultado 2021 ene 22];176(1),34–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa052>
30. Huang D, Xiong M, Xu X , Wu X , Xu J , Cai X, Lu L , ZHou H. Bile acids elevated by high-fat feeding induce endoplasmic reticulum stress in intestinal stem cells and contribute to mucosal barrier damage. *Biochem Biophys Res Commun.* [Internet] 2020 [Consultado 2021 ene 22];529(2):289-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.226>.
31. Vitek L. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* [Internet] 2015 [Consultado 2021 ene 22];21:476–483. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000193>.
32. Su KC, Wu YC, Chen CS, Hung MH, Hsiao YH, Tseng CM, Chang SC, Lee YC, Perng DW. Bile acids increase alveolar epithelial permeability via mitogen-activated protein kinase, cytosolic phospholipase A₂, cyclooxygenase-2, prostaglandin E₂ and junctional proteins. *Respirology.* [Internet] 2013 [Consultado 2021 ene 22];18(5):848-56. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1111/resp.12086>.
33. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* [Internet]. 2020. [Consultado 2021 ene 22];44:265-72. Disponible en: <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102> .
34. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* [Internet]. 2020. [Consultado 2021 ene 22];10(2): 02-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
35. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* [Internet]. 2020 [Consultado 2021 ene 22];21(1):3-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002>.
36. Adachi T, Chong JM, Nakajima N, Sano M, Yamazaki J, Miyamoto I, et al. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with

- COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis.* [Internet]. 2020 [Consultado 2021 ene 22];26(9):2157–61. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201353>.
37. Capó de Paz V, Borrajero Martínez I, Montero González T, Hurtado de Mendoza Amat J, de Armas Rodríguez Y, Domínguez Álvarez C. Hallazgos de autopsias de 50 fallecidos con SARS-CoV-2 en Cuba entre abril y septiembre de 2020. [Internet]. 2021 [Consultado 2021 ene 22];11(2): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/994>
38. Yang D, Xing Y, Song X, Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology.* [Internet]. 2020. [Consultado 2021 ene 22];159(2):156-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imm.13139>.
39. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front Immunol.* [Internet]. 2018. [Consultado 2021 ene 22];9:1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640>
40. 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.* [Internet]. 2020 [Consultado 2021 ene 22];143:109897. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>.
41. Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S, Steer CJ. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines* [Internet]. 2020 [Consultado 2021 ene 22];8(2):320. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020320>.
42. 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.* [Internet] 2021[Consultado en Ags 2021]; preprint: Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446781>.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.