

Niveles altos de ácidos biliares séricos al ingreso en pacientes con COVID-19

Felipe Neri Piñol-Jiménez^{1*}.

Virginia Capó-de Paz².

Julián Francisco Ruiz-Torres¹.

Teresita Montero-González³.

¹ Centro Nacional de Cirugía Mínimo Acceso. La Habana, Cuba. fpinol@infomed.sld.cu, julian@cce.sld.cu.

² Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba. capovir@infomed.sld.cu.

³ Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto", La Habana, Cuba. teremg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: los ácidos biliares, moléculas de señalización con acciones de control inmunitario, metabólico y del microbioma. En concentraciones séricas altas extienden la respuesta inflamatoria desde el eje hepatointestinal, hasta causar fallo multiorgánico y muerte, lo que pudieran asociarse a los estadios clínicos de la COVID-19, como consecuencia del daño tisular y metabólico originado por el SARS-CoV2. El tema es de gran interés clínico; no ha sido estudiado en Cuba y apenas en el mundo. **Objetivo:** estudiar y caracterizar preliminarmente a pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 y niveles de ácidos biliares séricos altos. **Métodos:** se realizó un estudio exploratorio de 28 pacientes con COVID-19 y niveles de ácidos biliares séricos altos al ingreso, atendidos en el Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto", desde septiembre hasta noviembre de 2021. Se utilizaron técnicas estadísticas descriptivas. **Resultados:** el valor promedio de los ácidos biliares séricos alto fue 23.9 $\mu\text{mol/L}$, y prevalecieron los estadios graves y críticos. Al ingreso presentaron hipocolesterolemia (46.4 %), hipoglicemia (42.8 %) y hiper gamma-glutamil transpeptidasa (82.1 %), de esta última con un valor promedio de 85.9 U/L. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente. **Conclusiones:** predominan los estadios graves y críticos con hemoquímica alterada, especialmente la gamma-glutamil transpeptidasa en pacientes con ácidos biliares séricos altos, infiriendo su participación en el proceso inflamatorio y en la evolución de la COVID-19, y que es importante controlar la homeostasis de los ácidos biliares en pacientes hospitalizados con COVID-19, e incluir su control en los protocolos de actuación.

Palabras clave: ácidos biliares, COVID-19, SARS-CoV2, embarazadas, puérperas.

I. INTRODUCCIÓN

Desde 1933 se ha reportado la acción tóxica de los ácidos biliares y a finales de la década de 1990 se describieron sus actividades biológicas. Los ácidos biliares son moléculas de señalización, que al interactuar con los receptores nucleares y los transportadores celulares, expresan una secuencia de acciones vinculadas a las propiedades físico-químicas, a la conjugación a glicina o taurina, a la síntesis primaria o secundaria y al transporte hepático e intestinal, entre otras.^(1, 2) Estas propiedades explican sus actividades pleiotrópicas, tales

como la absorción intestinal de grasas y de vitaminas liposolubles y el control del metabolismo energético, lipídico, glucémico, del colesterol y del sistema inmunitario. De igual forma explicaría su influencia en la actividad específica de órganos como el corazón, los pulmones, los riñones y del sistema nervioso, etc.^(3,4) Estos conceptos ofrecen una visión integral de sus actividades biológicas en el marco de nuevos enfoques en la fisiología humana.⁽⁵⁾

Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que los valores altos de los ácidos biliares mantenidos sobre las membranas plasmáticas y el ADN celular, generan una secuencia inflamatoria que incrementa el estrés oxidativo, la desnaturalización y los plegamientos erróneos de proteínas, la disminución de los niveles de los iones de calcio y hierro, la formación de estructuras secundarias en el ácido desoxirribonucleico, así como la disfunción de las mitocondrias y de otros organelos, responsables de la génesis y de la persistencia o amplificación de la respuesta inflamatoria.^(6,7)

Las referencias consideradas normales, varían según los diferentes test de determinación, las unidades de medidas, y pueden ser estandarizadas a nivel internacional, regional, e incluso por las instituciones y los fabricantes de los reactivos. Así, suelen reportarse como rangos normales, entre 10 a 19 $\mu\text{mol/L}$ según el sistema internacional de intervalo de referencia y unidades (SI), mientras la compañía alemana DiaSys Diagnostic Systems (GmbH), refiere como rango normal entre 0 -10 $\mu\text{mol/L}$, e investigadores chinos utilizan rangos entre 0 - 12 $\mu\text{mol/L}$.^(8,9,10)

A pesar de los reportes acerca de los efectos tóxicos digestivos y extradigestivos de los ácidos biliares séricos y la aplicación de nuevas intervenciones terapéuticas, como el uso del ácido ursodesoxicólico en varias afecciones y en el embarazo, no existen investigaciones sobre los niveles séricos en la COVID-19, cuyos resultados pudieran explicar las alteraciones clínicas y tisulares de los enfermos, condicionadas por el descontrol homeostático de los ácidos biliares.⁽¹¹⁾

Este es el primer reporte en Cuba de casos con la COVID-19 y niveles altos de ácidos biliares séricos ($\geq 10.1 \mu\text{mol/L}$). Su objetivo es mostrar las características que acompañan a los pacientes al ingreso, como un primer paso hacia eventuales cambios en el enfoque clínico docente-asistencial e investigativo de esta enfermedad.

La novedad del estudio está dada en que constituye el primer reporte de casos con niveles altos de ácidos biliares séricos al ingreso de pacientes con la COVID-19 en Cuba. Se muestran por primera vez algunos hallazgos que podrían estar vinculados al efecto tóxico de los ácidos biliares, como el estadio clínico y las cifras altas de la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), entre otras. El estudio exploratorio establece varias premisas para profundizar en investigaciones analíticas relacionadas con los ácidos biliares séricos en el control y seguimiento de pacientes con la COVID-19.

II. MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio de casos, por razones de factibilidad y porque es un diseño flexible que permite una primera aproximación a un problema, generar hipótesis y sentar las bases para estudios futuros.

El Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto" es un hospital general y cuenta con un servicio de ginecología-obstetricia. Durante el período de septiembre hasta noviembre de 2021, ingresaron 91 pacientes con PCR-positivo y diagnóstico de COVID-19. A todos se les realizó determinación de los ácidos biliares séricos al ingreso, cuyos resultados fueron

altos en 28 pacientes(17 mujeres, 11 hombres) que conformaron la serie de casos estudiados, con edades desde 19 hasta 92 años, y entre los cuales quedaron incluidas seis embarazadas y dos puérperas.

Las variables evaluadas, obtenidas en el interrogatorio y en el examen físico fueron: estadios clínicos (sintomáticos leves: síntomas respiratorios altos, no neumonía; moderados: neumonía leve sin insuficiencia respiratoria o neumonía leve sin respuesta inflamatoria; graves: neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, neumonía con inflamación e hipercoagulabilidad; críticos: intubación y ventilación asistida, shock y falla multiorgánica),⁽¹²⁾ diagnóstico clínico e imagenológico, exámenes hemoquímicos (glucemia, colesterol y GGT) y los ácidos biliares séricos.

Para la determinación de los ácidos biliares al ingreso, se utilizó un sistema autónomo para química clínica (Cobas c 311, RocheDiagnostics International Ltd., Suiza), que cumplió los parámetros de estabilidad de calibración y cálculo con estándar en $\mu\text{mol/L}$ establecidos por la compañía DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Alemania), que consideran valores de referencia normales de 0–10 $\mu\text{mol/L}$ y altos $>10.1 \mu\text{mol/L}$.⁽⁹⁾ Para la glucemia, el colesterol y la GGT se utilizaron los métodos estandarizados en los laboratorios clínicos del país y aprobados por el Ministerio de Salud Pública de Cuba (Rango de valores normales: Colesterol: 3.9 – 5.2 mmol/l, GGT: 9- 36 U/L, Glucemia: 3.2 -6.2 mmol/l.⁽¹³⁾ El reporte está justificado bajo los principios de la Declaración de Helsinki.⁽¹⁴⁾ Se tomó en cuenta el consentimiento informado por escrito de pacientes o familiares y se mantuvo el anonimato de los pacientes. Los resultados se presentaron en una tabla de frecuencia.

III. RESULTADOS

De los 91 casos estudiados el 30,8 % tuvieron ácidos biliares séricos altos al ingreso, como se muestra en la figura 1.

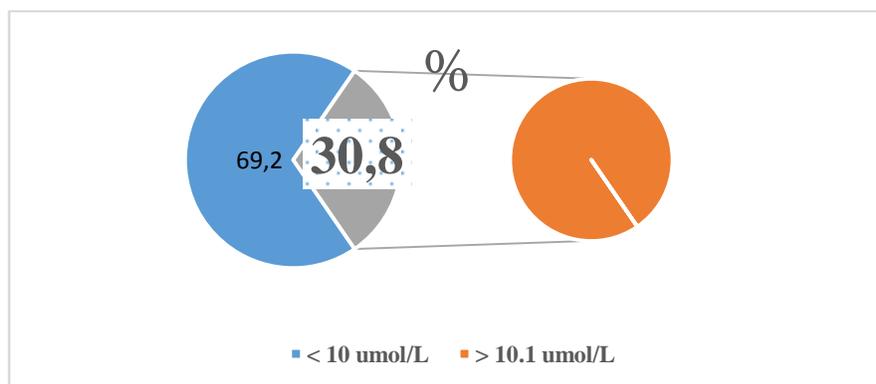


Fig. 1. Frecuencia de pacientes con la COVID-19 y AB séricos alto. 2022. Hospital Militar Central Dr. “Luis Díaz Soto”, 2021

En la tabla 1, se muestran los siguientes resultados: el rango de edad se extendió desde 19 hasta 92 años, con una frecuencia mayor en el sexo femenino (60.7%; 17/28). El valor promedio de ácidos biliares séricos de la serie fue 23.9 $\mu\text{mol/L}$. Al ingreso, los nueve pacientes en estadio clínico grave presentaban valores de ácidos biliares séricos muy cercanos a la media de la serie, con 20.4 $\mu\text{mol/L}$, y los tres pacientes críticos, 17.4 $\mu\text{mol/L}$. El 46.4 % de los casos de la serie ingresaron con hipocolesterolemia, el 42.8 % con hiperglicemia y el 82.1 % con hiper GGT. Es de resaltar, que el valor promedio de la GGT

al ingreso fue 85.9 U/L. Todos los casos tuvieron diagnóstico clínico e imagenológico de neumonía o bronconeumonía al ingreso. El cuadro clínico de comorbilidades fue también notablemente florido. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión, presente en el 67.9% (19/28) de los pacientes; seis eran diabéticos y también seis eran obesos (21.4%; 6/28). Cinco (17.9%) presentaban cuatro o más comorbilidades y sólo dos (7.1%) eran sanos.

Tabla 1: Serie de casos con COVID-19 y niveles altos de ácidos biliares séricos al ingreso. Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto", 2021

No.	Edad (años)	Sexo	Estadio Clínico	Glu* mmol/L	Col* mmol/L	GGT* U/I	ABs* µmol/L	Comorbilidades
1	19	F	SL	3.7	3.4	11	11.3	HTA
2	28	M	G	4.8	4.5	99	38.9	HTA
3	30	M	G	6.5	4.1	78	20.4	HTA
4	48	M	G	13.1	4.6	42	30.7	SANO
5	51	M	SL	6.9	3.8	46	12.5	HTA, OB, HP
6	51	M	SL	6.9	3.8	46	12.5	HTA, OB, HP
7	57	M	SM	6.8	5.5	108	33.9	HTA, ECV
8	72	F	SL	5.5	5.3	75	28.1	HTA, AB
9	74	M	SL	5.3	3.0	129	29.4	HTA, DMII, ECV, HP
10	74	F	G	5.3	3.1	53	29.0	HTA, EVC, OB, HP SD
11	76	F	SL	6.3	5.2	163	31.5	SANO
12	76	F	SL	3.6	2.8	101	34.0	HTA, DMII, OB, HP
13	76	M	G	14.2	5.1	93	12.8	HTA, AB
14	79	M	SM	5.6	2.3	186	31.6	HTA, DMII,
15	80	F	SM	5.8	3.1	30	31.2	HTA
16	82	F	Cr	5.7	4.3	63	30.4	HTA, CLT
17	85	F	G	5.6	5.5	82	11.8	HTA
18	86	F	SL	6.2	3.1	61	29.4	HTA, DMII, ECV, HP
19	92	M	SL	5.9	3.8	130	32.6	HTA, DMII, ECV, HP, CP
Fallecido								
20	72	M	Cr	7.5	2.8	320	10.3	HTA, OB, CLT
Puérperas								
21	29	F	G	4.3	5.0	174	28.4	OB
22	32	F	SL	4.4	4.5	120	45.6	CLT
Embarazadas								
23	24	F	G	7.8	5.0	18	10.1	AN
24	26	F	Cr	20.0	1.9	99	11.5	AN, DG
25	27	F	G	6.4	4.6	43	11.0	CIUR, HT-Pr
26	33	F	G	7.1	4.1	24	10.5	AN, HTA
27	33	F	SL	4.8	6.0	14	34.4	AN, CIUR
28	34	F	SL	4.6	3.5	45	17.3	AN, DG

AB: Asma Bronquial; ABs: Ácidos biliares séricos; AN: Anemia; CIUR: Crecimiento intrauterino retardado; CLT: Colectectomizado; Col: Colesterol; CP: Cáncer de próstata; Cr: Crítico; DG: Diabetes gestacional; DMI o DMII: Diabetes mellitus tipo I o II; ECL: Estadio Clínico; ECV: Enfermedad cardiovascular; F: Femenino; G: Grave; GGT: Gamma-glutariltranspeptidasa; Glu: Glucemia; HP: Hepatopatía; HT-Pr: Hipertensión-preeclampsia; HTA: Hipertensión arterial; M: Masculino; OB: Obesidad, SD: Síndrome de Down; SL: Sintomático leve; SM: Sintomático moderado
 *Rango de valores normales: ácidos biliares (ABs): 0–10 µmol/L, Colesterol (Col): 3.9 – 5.2 mmol/l, gamma-Glutamiltransferase (GGT): 9- 36 U/L, Glucemia (Glu): 3.2 -6.2 mmol/l

Las altas tasas de mortalidad, morbilidad y secuelas de la COVID-19 se relacionan con trastornos inmunitarios y metabólicos que son las bases fisiopatológicas de la enfermedad.

⁽¹⁵⁾ Estos trastornos involucran la liberación de múltiples mediadores proinflamatorios que desencadenan una respuesta inflamatoria en diversos órganos y tejidos. En estos tejidos se encuentran los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), usados por el virus SARS-CoV2 para entrar a la célula. Una vez dentro de la célula las partículas virales provocan daños que repercuten en la intolerancia inmunitaria y en el descontrol metabólico en general, especialmente del colesterol. Debe tenerse en cuenta que 50 % de los derivados del destino final del catabolismo del colesterol hepático son los ácidos biliares. ⁽¹⁶⁾

Cuando el SARS-CoV2 infecta las células susceptibles de diversos órganos, sobre todo las del epitelio colangiolar (colangiocitos) de los canalículos y vías biliares, desencadena una respuesta inflamatoria que origina daño funcional y lisis, que repercuten en la secreción y transportación de los ácidos biliares. ⁽¹⁷⁾

Las células epiteliales del íleon terminal son las segundas con mayor distribución de receptores de ACE2 en el organismo. Al infectarse se descontrola la absorción, la microbiota intestinal y el transporte intracelular de los ácidos biliares. ⁽¹⁸⁾

En los pacientes graves y críticos con COVID-19 se han observado manifestaciones clínicas de insuficiencia intestinal, que se presentan como descontrol de la homeostasis metabólica y de los mediadores proinflamatorios liberados por las células del sistema inmunitario. Hay también descontrol de la motilidad intestinal, de la secreción de mucus y ruptura de la barrera intestinal. Este proceso inflamatorio conlleva a la hiperpermeabilidad intestinal, translocación bacteriana, sepsis local o sistémica y en casos extremos fallo multiorgánico y muerte. Los ácidos biliares que son moléculas de señalización pueden influir o ser uno de los factores que desencadenen el proceso, cuando a concentraciones séricas suprafisiológicas ejercen sus acciones citotóxicas con predominio del incremento de mediadores proinflamatorios al predominar su intolerancia inmunitaria. ⁽¹⁹⁾

Sin embargo, es notoria la ausencia de registros en la literatura médica sobre pacientes con la COVID-19 cuyas manifestaciones clínicas (cardíacas, renales, pulmonares, neurológicas hematológicas e intestinales) se asocian con el desequilibrio homeostático de los ácidos biliares y de evidencias de los daños tóxicos que estos generan. ^(4, 5)

Por otra parte, los ácidos biliares no forman parte de la hemoquímica opcional u obligatoria en la atención a pacientes con COVID-19 al ingreso o durante toda su evolución, ya sean graves o críticos. Tampoco se incluyen en el seguimiento de los pacientes en los servicios de terapia intensiva, ni en ninguno de los protocolos nacionales e internacionales establecidos hasta el momento, a pesar de todas las evidencias acumuladas de su efecto sobre otras enfermedades que evolucionan hacia la gravedad y de su importancia en el control del embarazo con colestasis o esteatosis hepática.

El estudio posee las limitaciones propias de los diseños exploratorios basados en series de casos, cuyo propósito se centra en describir hallazgos potencialmente relevantes desde el punto de vista clínico y no aspira a la búsqueda de relaciones causales u otro tipo de asociaciones. No obstante, estos resultados preliminares sugieren la necesidad de diseñar y ejecutar estudios analíticos que permitan profundizar en el probable papel de los ácidos biliares en la evolución clínica de los pacientes con COVID-19.

IV. CONCLUSIONES

La serie de casos estudiada de pacientes ingresados con la COVID-19 y ácidos biliares séricos altos, muestra un predominio del sexo femenino sobre el masculino, así como de los estadios graves y críticos con resultados hemoquímicos por encima o inferior de los rangos normales establecidos, especialmente en las cifras de GGT.

Unido a los indicios que aporta la literatura reciente, el estudio sugiere al menos un par de conjeturas plausibles: (1) que los niveles ácidos biliares séricos ≥ 10.1 $\mu\text{mol/L}$ apuntan hacia su participación en el proceso inflamatorio y en la evolución de los diferentes estadios clínicos de la enfermedad y (2) que es importante controlar la homeostasis de los ácidos biliares en pacientes hospitalizados con COVID-19, e incluir el control de su toxicidad en los protocolos de actuación.

REFERENCIAS

1. Wieland H, Dane E. The constitution of the bile acids. II. The place of attachment of the side chain. *Z Physiol Chem.* 1933;219:240-44.
2. Fiorucci S, Distrutti E, Carino A, Zampella A, Biagioli M. Bile acids and their receptors in metabolic disorders. *Prog Lipid Res.* [Internet]. 2021;82:101094. [Consulted 2021 Sept 21]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101094>.
3. Wang Y, Yutuc E, Griffiths WJ. Cholesterol metabolism pathways - are the intermediates more important than the products? *FEBS J.* [Internet]. 2021;288(12):3727-3745. [Consulted 2021 Sept 21]. Available from: <https://doi.org/10.1111/febs.15727>.
4. Yang J, Palmiotti A, Kuipers F. Emerging roles of bile acids in control of intestinal functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* [Internet]. 2021;24(2):127-133. [Consulted 2021 Sept 21]. Available from: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000709>.
5. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* [Internet]. 2020;318(3):G554-G573. [Consulted 2021 Sept 21]. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2019>.
6. Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev.* [Internet]. 2021;101(2):683-731. [Consulted 2021 Sept 21]. Available from: www.https://dx.doi.org/10.1152/physrev.
7. Fiorucci S, Carino A, Baldoni M, Santucci L, Costanzi E, Graziosi L, Distrutti E, Biagioli M. Bile Acid Signaling in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci.* [Internet]. 2021;66(3):674-693. [Consulted 2021 Sept 21]. Available from: www.https://doi.org/10.1007/s10620-020-06715-3.
8. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2019;7(7):CD012546. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: www.https://doi.org/10.1002/14651858.
9. Ácidos biliares. Para la determinación in vitro de ácidos biliares en suero o plasma EDTA fresco en sistema fotométricos. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. Alte Strasse 9 65558 Holzheim Alemania. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: <https://www.red-gdl.com/wp-content/uploads/2014/06/Acidos-biliares.pdf>.
10. Wang H, Yan D, Li Y, Gong Y, Mai Y, Li B, *et al.* Clinical and antibody characteristics reveal diverse signatures of severe and non-severe SARS-CoV-2 patients. *Infect Dis Poverty.* [Internet]. 2022;11(1):15. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: www.https://doi.org/10.1186/s40249-022-00940-w.
11. Roy A, Premkumar M, Mishra S, Mehtani R, Suri V, Aggarwal N, *et al.* Role of ursodeoxycholic acid on maternal serum bile acids and perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* [Internet]. 2021;33(4):571-6. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: www.https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001954

12. Sánchez YM, Suárez IM, García AA, Sánchez IA. Estructuración del protocolo cubano de actuación para la atención de casos COVID-19. Rev Salud Pub.[Internet]. 2021;47(3):e2922 [Consultado 2021 Sep 21]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/download/2922/1728>
13. Suardíaz Parera JH, Cruz Rodríguez CL, Colina Rodríguez AJ y colaboradores. Laboratorio Clínico. La Habana: ECIMED; ed. 2013. XIV. 662p. ISBN: 959-212-120-6. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en:<http://www.bvscuba.sld.cu/clasificacion-de-libro/libros-de-autores-cubanos/>
14. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human beings. 64^a Bibliographic references General Assembly; 2013 October. Fortaleza, Brazil: AMM. [Internet]. 2013 [Consultado 21/09/2021]. Disponible en:<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
15. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses. [Internet]. 2021;13(2):202. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: www.https://doi.org/10.3390/v13020202
16. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: basic concepts and clinical applications. Biochim Biophys Acta Mol Cell BiolLipids. [Internet]. 2021;1866(2):158849. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: www.https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849
17. Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Hernández JC, Anaya JM. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. J TranslAutoimmun. [Internet].2021;4:100116. [Consultado 21/09/2021]. Disponible en: www.https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100116
18. Sajdel-Sulkowska EM. A Dual-Route Perspective of SARS-CoV-2 Infection: Lung- vs. Gut-specific Effects of ACE-2 Deficiency. Front Pharmacol. [Internet].2021;12:684610. www.https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684610
19. BallanamadaAppaiah NN, Boyle K, Rogers D, Stewart J, Baker M. Intestinal Failure: Epidemiology, Catheter-Related Sepsis and Challenges. Cureus. [Internet]. 2021;13(7):e16093. www.https://doi.org/10.7759/cureus.16093