

# Íleon: evidencias actuales

Felipe Neri Piñol Jiménez<sup>1a</sup>, Virginia Capó de Paz<sup>2</sup>, Teresita Montero González<sup>3</sup>, Guillermo Otoy-Moreno<sup>4</sup>

Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba<sup>1</sup>, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba<sup>2</sup>, Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba<sup>3</sup>, Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional "Guillermo Almenara" de Lima, Perú. Lima, Perú<sup>4</sup>

<sup>a</sup> Autor para la correspondencia: E-mail: fpinol@infomed.sld.cu.

## Resumen

**Introducción:** el íleon es un componente clave del eje microbiota- intestino- cerebro y su inflamación o ileitis, constituye la expresión morfológica del descontrol fisiopatológico del eje, asociado o no a comorbilidades inmuno-metabólicas. Por esta razón el íleon pudiera estar relacionado con la evolución hacia la gravedad de enfermedades que desatan tormentas de mediadores proinflamatorios.

**Objetivo:** actualizar la información disponible sobre la estructura y funciones del íleon y su papel en la respuesta inflamatoria digestiva y extra digestiva.

**Método:** se realizó una revisión sistemática sobre los componentes tisulares del íleon, que establecen sus funciones biológicas, y justifica su papel en el eje microbiota-intestino- cerebro, reportados en sitios Web (PubMed, SciELO, Lilacs, y Elsevier), entre 2000 a 2022.

**Resultados:** se encuentran reportes de alteraciones morfológicas del íleon a causa de la respuesta inflamatoria que justifican la ileítis como factor de riesgo o comorbilidad a tener en cuenta en los procesos inflamatorios intestinales, extra digestivos.

**Conclusiones:** la ileítis puede ser considerada factor de riesgo y comorbilidad que interviene en el progreso clínico de enfermedades inflamatorias digestivas y extra digestivas.

**Palabras clave:** íleon, ileítis, Eje Microbiota-Intestinal-Cerebro, Barrera del epitelio intestinal.

## Abstract

### Introduction:

the ileum is a key component of the microbiota-gut-brain axis and its inflammation or ileitis constitutes the morphological expression of the pathophysiological lack of control of the axis, associated or not with immuno-metabolic comorbidities. For this reason, the ileum could be related to the evolution towards the severity of diseases that unleash storms of proinflammatory mediators.

**Objective:** to update the information available on the structure and functions of the ileum and its role in the digestive and extra-digestive inflammatory response.

**Method:** a systematic review was carried out on the tissue components of the ileum, which establishes its biological functions, and justifies its role in the microbiota-gut-brain axis, reported on websites (PubMed, SciELO, Lilacs, and Elsevier), between 2000 to 2022.

**Results:** there are reports of morphological alterations of the ileum due to the inflammatory response that justify ileitis as a risk factor or comorbidity to take into account in intestinal, extra-digestive inflammatory processes.

**Conclusions:** ileitis can be considered a risk factor and comorbidity that intervenes in the clinical progress of digestive and extra-digestive inflammatory diseases.

**Keywords:** ileum, ileitis, microbiota-gut-brain axis, intestinal epithelial barrier.

## INTRODUCCIÓN

El íleon es un segmento importante del intestino delgado. La integridad de la barrera epitelial intestinal es considerada clave en el denominado eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) y del control de la absorción nutricional, del sistema inmunitario, así como del metabolismo energético y general.<sup>(1,2)</sup>

La respuesta inflamatoria del íleon puede ser generada por disbiosis, por desequilibrio entre elementos bióticos y abióticos, la citotoxicidad de los ácidos biliares hidrofóbicos, conjugados a glicina, y por el descontrol metabólico energético, lipídico, glucémico, del colesterol, de hormonas, neuropéptidos, citocinas proinflamatorias, que son la base fisiopatológica de comorbilidades asociadas a disfunción del EMIC, según las evidencias recientes.<sup>(3,4,5,6)</sup>

El objetivo de este artículo es reportar evidencias acerca de las alteraciones tisulares del íleon, que pudieran relacionarse a la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias intestinales y extra digestivas.

## MÉTODO

El método consistió en una revisión sistemática y crítica acerca de las estructuras histológicas, y biomoleculares de los componentes tisulares del íleon, así como la repercusión de sus alteraciones sobre el EMIC en los idiomas español e inglés, de los sitios Web de PubMed, SciElos, Lilacs, y Elsevier, desde el 2000 hasta el 2022. Se utilizaron como criterio de selección, el índice de materia médica las palabras claves: íleon, ileítis, barrera epitelial intestinal, eje microbiota-intestino-cerebro, y las abreviaturas: I (íleon), EMIC (eje microbiota-intestino-cerebro).

La novedad del artículo: actualiza las características histológicas del íleon, importante partícipe en el equilibrio nutricional-microbiota-metabolismo y la integridad funcional entre los órganos digestivos y extra digestivos.

### Eje microbiota-intestino- cerebro

El reconocimiento de los receptores nucleares y de membrana, los biomarcadores, y los agentes metabólicos, a partir de la última década del siglo XX, ha permitido a la comunidad científica definir la interacción bidireccional entre el sistema nervioso central y del entérico, que a través de vías diferentes justifican al íleon como el regulador de su integridad funcional.<sup>(2,7)</sup> Sin embargo, la disbiosis es considerada como punto de partida de los trastornos asociados a esta interacción, como ocurre en la enfermedad de Crohn, la ileítis no granulomatosa, las parasitosis, etc., e incluso en el curso de los trastornos neuropsiquiátricos, por la amplificación del proceso inflamatorio del íleon.<sup>(8,9,10)</sup> El EMIC constituye un objetivo terapéutico, pues al lograr el equilibrio del microbioma intestinal mediante el uso de prebióticos, probióticos o posbióticos, se consigue su reparación al impedir las señales microbianas y controlar las acciones biomoleculares de señalización a la vez que intervienen en la restauración del tejido ileal. Por eso, este hecho justifica a la ileítis como factor de riesgo y de comorbilidad agravantes en las enfermedades locales y sistémicas.<sup>(2,10,11)</sup>

## Íleon

El íleon es un segmento que abarca las 3/5 partes de la anatomía del intestino delgado de unos 2 cm de diámetro. Desde el punto de vista histológico, su pared está constituida por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La mucosa conforma la barrera epitelial intestinal, cuyas estructuras más importantes son las células epiteliales y sus microvellosidades.<sup>(1,12)</sup> Las células epiteliales que integran su pared son diversas y todas proceden de las células madres (célula M) desde la base de las criptas hasta el segmento apical de la vellosidades con funciones específicas en el sostenimiento homeostático, fisiológico y de restauración del íleon como son: enterocitos, células caliciformes, enterocromafines, indiferenciadas, de Paneth, e inmunitarias (células dendríticas, - plasmáticas, los macrófagos, y linfocitos formando o no la placas de Peyer ).<sup>(13,14)</sup>

El íleon, en su función de barrera dinámica, semipermeable y reversible, a la vez absorbe moléculas por difusión facilitada o diferencia de gradientes, conserva la adaptabilidad y el microbioma para optimizar su respuesta ante las alteraciones de los elementos intestinales bióticos y abióticos.<sup>(15,16)</sup> Estudios biomoleculares del íleon terminal han descrito la presencia de receptores y transportadores, en las células y organelos del íleon, que ejercen sus funciones en la mucosa intestinal normal y participa en la barrera epitelial intestinal. De igual modo, el íleon es el segundo tejido del organismo humano con la mayor distribución y expresión del receptor renina angiotensina 2 (ACE2), el cual participa activamente en el control de las acciones del EMIC.<sup>(17)</sup>

### Enterocitos

Los enterocitos son células con 20 a 25  $\mu\text{m}$  de altura y 7 a 8  $\mu\text{m}$  de ancho que constan de dos bordes o polos: el apical o borde en cepillo y el basal o secretorio. El apical controla la absorción de las vitaminas, liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (como la B<sub>12</sub>), los ácidos biliares primarios hidrofílicos conjugados o no, los xenobióticos, la glucosa, el colesterol y los oligoelementos; mientras que el polo basal, en unión con la membrana basal del epitelio y cercano a la lámina propia con sus vasos linfáticos y los capilares sanguíneos de las vellosidades, controla la secreción de proteínas hacia la luz intestinal, y el transporte del agua, electrolitos y metabolitos hacia el interior del organismo.<sup>(18,19)</sup>

A nivel biomolecular, el enterocito posee los mecanismos reguladores de su integridad funcional digestiva y extradigestiva gracias a la presencia de receptores nucleares como el farnesoide X (RFX) y el de vitamina D (RVD), y receptores de membrana, como el acoplado a la proteína G de Takeda (Receptor de factor de crecimiento epidérmico 5 (TGFR5, por sus siglas en inglés), entre otros. También, gracias a la presencia de proteínas transportadoras en el enterocito se regulan el transporte de metabolitos, como el de los ácidos biliares desde la luz intestinal hacia su citoplasma, y de este hacia la circulación enterohepática en dirección al hígado. Entre las proteínas transportadoras descritas están el transportador apical de las sales biliares dependiente de sodio (TASBNA<sup>+</sup>), situado en la membrana externa del enterocito; el transportador intracitoplasmático de los ácidos biliares (TIAB) y el transportador entérico o heterodímero  $\alpha/\beta$  de

solutos orgánicos (OST $\alpha/\beta$ ), en la porción basolateral del enterocito.<sup>(20,21,22,23,24,25)</sup>

Con los aportes de las investigaciones encontradas los probióticos, la glutamina, la melatonina, la celulosa y el ácido ursodesoxicólico, se perfilan como una alternativa terapéutica para el control de las comorbilidades vinculadas a la disfunción del EMIC.<sup>(26,27,28,29)</sup>

### Células caliciformes

Las células caliciformes también llamadas “glándulas unicelulares exocrinas”, son células especializadas situadas en el epitelio de las vellosidades intestinales que se renuevan cada 3 a 7 días a partir de las células M y maduran mientras migran desde la cripta hacia el ápice de las vellosidades. En el íleon las células caliciformes se intercalan espaciadamente entre los enterocitos que revisten la cripta glandular. En la mucosa del íleon terminal próxima a la válvula ileocecal la concentración de células caliciformes en la cripta aumenta, pero siempre intercalada entre los enterocitos. Su función es segregar mucus que recubre la mucosa ileal y contribuya a mantener la integridad de la barrera intestinal al proteger el epitelio de los agentes nocivos como las proteínas antimicrobianas y las citocinas.<sup>(30)</sup>

### Células enterocromafines

Las células enterocromafines son células enteroendocrinas situadas en el epitelio que reviste la luz intestinal y conforman el Sistema Endocrino Difuso (SED). Las también conocidas como argentafines o de “Kulchitsky”, sintetizan, almacenan y secretan el 90 % de la serotonina del cuerpo. De este modo, regulan la secreción, la motilidad, y la sensibilidad intestinal; además, controlan el metabolismo del colesterol, las lipoproteínas, la glucosa y la secreción de neuropéptidos y hormonas gastrointestinales, como el péptido YY, el enteroglucagón y las incretinas (un péptido similar al glucagón: el GLP-1).<sup>(31,32)</sup>

### Células indiferenciadas

Las células indiferenciadas, o células M se sitúan en la base de las criptas, son capaces de dividirse indefinidamente y generar en cada división células idénticas o con nuevos linajes celulares especializados. Ellas garantizan el revestimiento de la mucosa y mantener la integridad de la barrera epitelial, la microbiota y la tolerancia inmunitaria al prevenir la inflamación intestinal mediante el control de la proliferación y el crecimiento celular.<sup>(33,34)</sup>

### Células de Paneth

Las células de Paneth, se sitúan en las glándulas intestinales de Lieberkühn, y son secretoras de  $\alpha$  defensina, lisozima y fosfolipasa A2, enzimas que lisan las membranas de las bacterias y son cruciales en el equilibrio de las acciones de la interleucina-1 (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), y de lipopolisacáridos en las enfermedades intestinales, del control de la inmunidad innata, la microbiota, la absorción, y la función de la vitamina D.<sup>(35)</sup> Las células de Paneth, participa en la integridad de la barrera epitelial mediante dos funciones biomoleculares: - en relación con su migración e interacción, mantienen en su nicho a las células madre activas, y - en el control del metabolismo y de la tolerancia inmunitaria en la microbiota gracias al receptor TGF $\beta$ 5 de sus membranas. Pero cuando el receptor TGF $\beta$ 5 es antagonizado por los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados a glicina, se induce la disfunción

de las propias células de Paneth que, en esta ocasión, se convierten en un mecanismo favorecedor de la disbiosis hasta causar la ruptura de la barrera epitelial. De este modo se explica cómo la ileítis constituye un alto riesgo de complicaciones clínicas en la enfermedad de Crohn.<sup>(36,37)</sup>

### Células inmunitarias

Las células inmunitarias fueron identificadas en 1973 por Cohen y Ralph M. Steinman y se encuentran distribuidas por la lámina propia e integran el sistema inmunitario innato del íleon.<sup>(38)</sup> Entre ellas se identifican las células de las dendríticas, los macrófagos intestinales y las placas de Peyer.

Las células dendríticas se distinguen como potentes presentadoras antígenos a los linfocitos; también; como las únicas que establecen una alianza entre la inmunidad innata y la adaptativa en la generación de las respuestas inmunes específicas (incluida la antiviral), y en la tolerancia inmunológica tanto en las condiciones basales, en ausencia de inflamación, como en los estados de tolerancia inmunológica comprometida como se reporta en la enfermedad de Crohn.<sup>(38,39)</sup> Según evidencias de estudios *in vitro*, también generan tolerancia inmunológica y activan a los linfocitos B, las *naturekiller*, los macrófagos y los eosinófilos.<sup>(39)</sup> Los macrófagos intestinales se originan de los monocitos, son básicos en la homeostasis intestinal, la tolerancia inmunitaria y la prevención de la inflamación crónica. Sin embargo, por estar paradójicamente implicados en ciertas entidades intestinales crónicas como la enfermedad de Crohn, son objetivos de nuevas intervenciones terapéuticas. Los macrófagos intestinales tienen diversas funciones como son: - fagocitosis, - presentación de antígenos, - iniciación de la respuesta inflamatoria contra microorganismos al expresar receptores de membrana para los lipopolisacáridos (moléculas bacterianas), - reparación del daño tisular y - dar origen a los factores de la cascada de la coagulación (la proteína C, la trombomodulina, el factor tisular, VII, XIII e inhibidor del activador del plasminógeno).<sup>(40, 41)</sup>

Las placas de Peyer son acúmulos de linfocitos intraepiteliales B y T que a veces forman folículos linfoides que se extienden hasta la submucosa. Los linfocitos segregan biomoléculas proinflamatorias y sintetizan inmunoglobulinas A que regulan el microbioma y previenen la ileítis.<sup>(42,43)</sup>

### Barrera epitelial intestinal

La barrera epitelial intestinal es una unidad funcional compleja y selectiva de células que revisten la superficie mucosa del intestino y constituye la primera defensa innata del aparato digestivo. Cumple la función de regular el transporte de metabolitos de la digestión, los componentes bacterianos de la microbiota, del sistema inmunitario, y de la circulación desde la luz intestinal a los tejidos subyacentes y a distancia donde ejercen sus acciones de integridad del eje hepato-intestinal y extra digestivos.<sup>(22)</sup> Estas acciones unidas a las de la mucina, las proteínas transportadoras, los lípidos de anclaje de canales, las uniones intercelulares de las células caliciformes, el glucocálix, y los lípidos anfipáticos e hidrofóbicos benefician la permeabilidad y estabilidad de la barrera intestinal.<sup>(22,44)</sup>

La malabsorción de los ácidos biliares, subestimada en la ileítis, se asocia a la disbiosis, a la hipomotilidad intestinal,

a la pérdida de proteínas transportadoras y del receptor farnesoides X/factor de crecimiento de fibroblasto15/19 (FXR-FGF15/19, siglas del inglés) del enterocito, y favorecen el paso directo sin la biotransformación de los ácidos biliares hacia la circulación portal. Los ácidos biliares, al sobresaturar el aclaramiento hepático, incrementan su hepatotoxicidad, y en sinergia con la translocación bacteriana desencadenan las diarreas biliosas que se expresan en la clínica.<sup>(45,46)</sup> De igual modo, las citocinas proinflamatorias segregadas cuando se afecta la integridad de la barrera epitelial, incrementan la permeabilidad de los agentes metabolómicos amplificadores de la respuesta inflamatoria que en presencia de las desuniones intercelulares generan la translocación bacteriana, la sepsis local y sistémica, hasta el fallo multiorgánico.<sup>(47,48)</sup> Estos mecanismos biomoleculares recién explicados se amplifican aún más en la ileítis asociada a la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, las hepatopatías crónicas, etc.<sup>(49)</sup>

### Disbiosis

La disbiosis es la alteración de la simbiosis, con cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de la microbiota que unido a alteraciones homeostáticas de diversos metabolitos que contribuyen al mantenimiento, equilibrio e interacción entre ellos, constituye la etiopatogenia de diversas enfermedades gastrointestinales y sistémicas.<sup>(50)</sup>

La disbiosis se asocia a respuestas proinflamatorias, profibrogénicas, la hiperpermeabilidad intestinal y a la intolerancia inmunitaria. La disbiosis produce daño en las células del íleon y sus organelos, y puede coincidir con la ruptura de la barrera epitelial, lo que sustenta los síntomas en las ileítis. Estos daños son causados por la acción de los postbióticos, endotoxinas, adhesinas, lipopolisacáridos, antígenos y componentes del ADN bacteriano presente en la luz intestinal. Además, el descontrol homeostático de los ácidos biliares, inducen inflamación, estrés oxidativo, hiperproliferación celular y apoptosis.<sup>(51)</sup> Por otro lado, se reporta alteración de la fibrogénesis al activarse la NADPH oxidasa en las células de Küpffer y las vías de señalización de NF-κB y JNK, así como de la resistencia a la insulina.<sup>(52)</sup> Todos estos componentes al pasar a la circulación portal, llegan al hígado, se unen a los receptores Toll (TLR, por sus siglas en inglés de Toll-like receptors), estimulando la liberación de IL-1β, TNF α, profibrógenos (TGFβ1 y PDGF), lo que produce la amplificación de la respuesta inflamatoria. Los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados a glicina también participan, actúan como antagonistas de los receptores, amplifican su acción proinflamatoria, la intolerancia inmunitaria e incrementan también la resistencia a la insulina periférica.<sup>(53)</sup>

### Hiperpermeabilidad intestinal

La ileítis, la disbiosis y la disfunción de la barrera intestinal se manifiestan clínicamente como hiperpermeabilidad intestinal. El daño de los receptores y transportadores que controlan la homeostasis de los ácidos biliares explica el paso directo de los ácidos biliares a la circulación portal, al sobresaturar y antagonizar las acciones de los receptores y transportadores hepático e intestinal y el extra digestivo (ubicados en pulmón, corazón, riñón, cerebro, endotelio, etc.). De esta forma se amplifica la respuesta inflamatoria que puede expresarse en la asociación del estrés respiratorio y síntomas digestivos como: diarreas, dolor abdominal y vómitos, etc.<sup>(54,55)</sup> En dependencia de la intensidad y persistencia del proceso inflamatorio del íleon se puede explicar la intensidad de la respuesta inflamatoria

sistémica que se manifiesta por la traslocación bacteriana, sepsis local y sistémica, con repercusión en órganos vitales extra digestivos, donde se expresa el fallo multiorgánico, como complicación crítica de la enfermedad de base descompensada. No obstante, a pesar de las evidencias recopiladas sobre las diversas causas y, la asociación a complicaciones locales y sistémicas de la ileítis, así la descripción morfológica de él en la COVID-19 permanece aún sin aclarar.

Las evidencias expuestas sobre los componentes tisulares del íleon permiten reafirmar que la ileítis es la expresión del descontrol del EMIC. Probablemente, la ileítis pueda ser considerada tanto como riesgo que como comorbilidad en el progreso clínico de enfermedades inflamatorias intestinales (Enfermedad de Crohn, la ileítis no granulomatosa, parasitarias, infecciosas) y en enfermedades inflamatorias sistémicas. En las enfermedades inflamatorias sistémicas se hace necesario el estudio de la mucosa del íleon terminal en pacientes o fallecidos con comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, asma bronquial que desarrollen un síndrome inflamatorio sistémico con fallo múltiple de órganos, como ocurre por ejemplo en el dengue grave y en casos graves de la COVID-19.<sup>(56,57)</sup> Este importante segmento intestinal que es el íleon terminal debe recibir mayor atención, protección y cuidado por parte de los clínicos y médicos tratantes para prevenir la ruptura de la barrera intestinal y evitar la hiperpermeabilidad intestinal que tan funestas consecuencias acarrea a los pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez.

*Curación de datos:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez

*Análisis formal:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González *Adquisición de fondos:* No.

*Investigación:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez

*Metodología:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez

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

*Recursos y software:* Felipe Neri Piñol Jiménez

*Supervisión:* Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez

*Validación:* Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez

*Visualización:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, Guillermo Otoy Moreno, Sócrates Bautista Martínez

*Redacción – borrador original:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz, Teresita Montero González, Guillermo Otoyá-Moreno, Sócrates Bautista Martínez

*Revisión y edición:* Felipe Neri Piñol Jiménez, Virginia Capó de Paz

### Financiamiento

No se recibió patrocinio de ninguna otra fuente para llevar a cabo este estudio.

### Referencias Bibliográficas

- Tang SJ, Wu R. Ileocecum: A Comprehensive Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2019;1451835. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1155/2019/1451835](http://www.https://doi.org/10.1155/2019/1451835).
- Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*. [Internet]. 2022;73:439-453. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032](http://www.https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032).
- Kocot AM, Jarocka-Cyrta E, Drabińska N. Overview of the Importance of biotics in gut barrier integrity. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2022;23(5):2896. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3390/ijms23052896](http://www.https://doi.org/10.3390/ijms23052896).
- Stalla FM, Astegiano M, Ribaldone DG, Saracco GM, Pellicano R. The small intestine: barrier, permeability and microbiota. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. [Internet]. 2022;68(1):98-110. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.23736/S2724-5985.20.02808-1](http://www.https://doi.org/10.23736/S2724-5985.20.02808-1).
- Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*. [Internet]. 2021;374(6571):1087-1092. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1126/science.abi6087](http://www.https://doi.org/10.1126/science.abi6087).
- Chen M, Ruan G, Chen L, Ying S, Li G, Xu F, Xiao Z, et al. Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. [Internet]. 2022;13:817100. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817100](http://www.https://doi.org/10.3389/fendo.2022.817100).
- Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2019;17(2):322-332. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002](http://www.https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002).
- Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: from motility to mood. *Gastroenterology*. [Internet]. 2021;160(5):1486-1501. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066](http://www.https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066).
- Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, Sanz Y, Hausken T, Lied GA, Lundervold A, Berentsen B. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2022;28(4):412-431. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.412](http://www.https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.412).
- Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, Miani M, et al. The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cell Mol Life Sci*. [Internet]. 2022;79(2):80. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w](http://www.https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w).
- Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: new therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. [Internet]. 2020;60:477-502. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628](http://www.https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628).
- Kai Y. Intestinal villus structure contributes to even shedding of epithelial cells. *Biophys J*. [Internet]. 2021;120(4):699-710. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.01.003](http://www.https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.01.003).
- Hu D, Yan H, He XC, Li L. Recent advances in understanding intestinal stem cell regulation. *F1000Res*. [Internet]. 2019;8:F1000 Faculty Rev-72. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.12688/f1000research.16793.1](http://www.https://doi.org/10.12688/f1000research.16793.1).
- Zhao Q, Guan J, Wang X. Intestinal stem cells and intestinal organoids. *J Genet Genomics*. [Internet]. 2020;47(6):289-299. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.06.005](http://www.https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.06.005).
- Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. [Internet]. 2019;76(3):473-493. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4](http://www.https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4).
- Barros GG, Tannuri ACA, Rotondo ÍG, Vaisberg VV, Sarmiento LS, Neto CM, Serafini S, et al. ¿Is maintenance of the ileocecal valve important to the intestinal adaptation mechanisms in a weaning rat model of short bowel? *Pediatr Surg Int*. [Internet]. 2018;34(11):1215-1224. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1007/s00383-018-4332-2](http://www.https://doi.org/10.1007/s00383-018-4332-2).
- Pastrian-Soto Gabriel. Presencia y expresión del receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en tejidos humanos y cavidad oral. Posibles rutas de infección en órganos orales. *Int. J. Odontostomat*. [Internet]. 2020;14(4):501-7. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X202000400501](http://www.https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X202000400501).
- Fish EM, Burns B. Physiology, small bowel. 2021 Sep 13. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: PMID: 30335296.
- Patricia JJ, Dharmoon AS. Physiology, digestion. 2021 Sep 18. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: PMID: 31334962.
- Jiang L, Zhang H, Xiao D, Wei H, Chen Y. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Comput Struct Biotechnol J*. [Internet]. 2021;19:2148-2159. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://dx.doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.029](http://www.https://dx.doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.029).
- 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. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000709](http://www.https://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000709).
- Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 2021;18(23):12836. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://dx.doi.org/10.3390/ijerph182312836](http://www.https://dx.doi.org/10.3390/ijerph182312836).
- Kirschner SK, Deutz NEP, Engelen MPKJ. Intestinal dysfunction in chronic disease. *Curr Opin Clin Nutr*

- Metab Care. [Internet]. 2021;24(5):464-472. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000780](http://www.https://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000780).
24. Xiao L, Pan G. An important intestinal transporter that regulates the enterohepatic circulation of bile acids and cholesterol homeostasis: The apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2/ASBT). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. [Internet]. 2017;41(5):509-515. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.02.001](http://www.https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.02.001).
  25. Beaudoin JJ, Bezençon J, Sjöstedt N, Fallon JK, Brouwer KLR. Role of Organic Solute Transporter Alpha/Beta in Hepatotoxic Bile Acid Transport and Drug Interactions. *Toxicol Sci*. [Internet]. 2020;176(1):34-35. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa052](http://www.https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa052).
  26. Hild B, Heinzow HS, Schmidt HH, Maschmeier M. Bile Acids in Control of the Gut-Liver-Axis. *Z Gastroenterol*. [Internet]. 2021;59(1):63-68. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1055/a-1330-9644](http://www.https://doi.org/10.1055/a-1330-9644).
  27. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. 2022. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: PMID: 31424887.
  28. Leng Y, Jiang C, Xing X, Tsai MS, Snyder M, Zhai A, *et al*. Prevention of severe intestinal barrier dysfunction through a single-species probiotic is associated with the activation of microbiome-mediated glutamate-glutamine biosynthesis. *Shock*. [Internet]. 2021;55(1):128-137. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001593](http://www.https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001593).
  29. Di Caro V, Alcamo AM, Cummings JL, Clark RSB, Novak EA, Mollen KP, Morowitz MJ, Aneja RK. Effect of dietary cellulose supplementation on gut barrier function and apoptosis in a murine model of endotoxemia. *PLoS One*. [Internet]. 2019;14(12):e0224838. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224838](http://www.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224838).
  30. Zhang M, Wu C. The relationship between intestinal goblet cells and the immune response. *Biosci Rep*. [Internet]. 2020;40(10):BSR20201471. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1042/BSR20201471](http://www.https://doi.org/10.1042/BSR20201471).
  31. Rezzani R, Franco C, Franceschetti L, Gianò M, Favero G. A focus on enterochromaffin cells among the enteroendocrine cells: localization, morphology, and role. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2022;23(7):3758. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3390/ijms23073758](http://www.https://doi.org/10.3390/ijms23073758).
  32. Calderon G, McRae A, Rievaj J, Davis J, Zandvakili I, Linker-Nord S, Burton D, *et al*. Ileo-colonic delivery of conjugated bile acids improves glucose homeostasis via colonic GLP-1-producing enteroendocrine cells in human obesity and diabetes. *EBioMedicine*. [Internet]. 2020;55:102759. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102759](http://www.https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102759).
  33. Sauls RS, Taylor BN. Histology, M Cell. 2021 Nov 19. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: PMID: 30480965.
  34. Gehart H, Clevers H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2019;16(1):19-34. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y](http://www.https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y).
  35. Barreto E Barreto L, Rattes IC, da Costa AV, Gama P. Paneth cells and their multiple functions. *Cell Biol Int*. [Internet]. 2022;46(5):701-710. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1002/cbin.11764](http://www.https://doi.org/10.1002/cbin.11764).
  36. Yang E, Shen J. The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease: A critical review. *Cell Prolif*. [Internet]. 2021;54(1):e12958. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1111/cpr.12958](http://www.https://doi.org/10.1111/cpr.12958).
  37. Zhou H, Zhou SY, Gilliland M 3rd, Li JY, Lee A, Gao J, Zhang G, Xu X, Owyang C. Bile acid toxicity in Paneth cells contributes to gut dysbiosis induced by high-fat feeding. *JCI Insight*. [Internet]. 2020;5(20):e138881. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1172/jci.insight.138881](http://www.https://doi.org/10.1172/jci.insight.138881).
  38. Randolph GJ. Dendritic cells: The first step. *J Exp Med*. [Internet]. 2021;218(3):e20202077. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1084/jem.20202077](http://www.https://doi.org/10.1084/jem.20202077).
  39. Mailliard RB. Dendritic Cells and Antiviral Defense. *Viruses*. [Internet]. 2020;12(10):1152. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3390/v12101152](http://www.https://doi.org/10.3390/v12101152).
  40. Hine AM, Loke P. Intestinal Macrophages in Resolving Inflammation. *J Immunol*. [Internet]. 2019;203(3):593-599. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900345](http://www.https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900345).
  41. Bain CC, Schridde A. Origin, Differentiation, and Function of Intestinal Macrophages. *Front Immunol*. [Internet]. 2018;9:2733. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02733](http://www.https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02733).
  42. Van Kruiningen HJ, West AB, Freda BJ, Holmes KA. Distribution of Peyer's patches in the distal ileum. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet]. 2002;8(3):180-5. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1097/00054725-200205000-00004](http://www.https://doi.org/10.1097/00054725-200205000-00004).
  43. Nagaishi T, Watabe T, Kotake K, Kumazawa T, Aida T, Tanaka K, Ono R, *et al*. Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum. *Gut*. [Internet]. 2022;71(3):487-496. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322873](http://www.https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322873).
  44. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. [Internet]. 2020;91(1):e13357. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1111/asj.13357](http://www.https://doi.org/10.1111/asj.13357).
  45. Katakuchi T, Makishima M. Molecular Basis of Bile Acid-FXR-FGF15/19 Signaling Axis. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2022;23(11):6046. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3390/ijms23116046](http://www.https://doi.org/10.3390/ijms23116046).
  46. Sagar NM, Duboc H, Kay GL, Alam MT, Wicaksono AN, Covington JA, Quince C, *et al*. The pathophysiology of bile acid diarrhoea: differences in the colonic microbiome, metabolome and bile acids. *Sci Rep*. [Internet]. 2020;10(1):20436. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1038/s41598-020-77374-7](http://www.https://doi.org/10.1038/s41598-020-77374-7).
  47. Potruch A, Schwartz A, Ilan Y. The role of bacterial translocation in sepsis: a new target for therapy. *Therap Adv Gastroenterol*. [Internet]. 2022;15:17562848221094214. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1177/17562848221094214](http://www.https://doi.org/10.1177/17562848221094214).

48. Bauer M. The liver-gut-axis: initiator and responder to sepsis. *Curr Opin Crit Care*. [Internet]. 2022;28(2):216-220. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000921](https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000921).
49. Li SY, Johnson R, Smyth LC, Dragunow M. Platelet-derived growth factor signalling in neurovascular function and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. [Internet]. 2022;145:106187. doi: [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106187](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106187).
50. de Oliveira GLV, Cardoso CRB, Taneja V, Fasano A. Editorial: Intestinal dysbiosis in inflammatory diseases. *Front Immunol*. [Internet]. 2021;12:727485. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.727485](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.727485).
51. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. [Internet]. 2022 Apr 8. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1111/apm.13225](https://doi.org/10.1111/apm.13225).
52. Feng L, Zhou N, Li Z, Fu D, Guo Y, Gao X, Liu X. Co-occurrence of gut microbiota dysbiosis and bile acid metabolism alteration is associated with psychological disorders in Crohn's disease. *FASEB J*. [Internet]. 2022;36(1):e22100. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1096/fj.202101088RRR](https://doi.org/10.1096/fj.202101088RRR).
53. Ivanov II, Tuganbaev T, Skelly AN, Honda K. T cell responses to the microbiota. *Annu Rev Immunol*. [Internet]. 2022;40:559-587. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-011829](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-011829).
54. Niu W, Yang F, Fu Z, Dong Y, Zhang Z, Ju J. The role of enteric dysbacteriosis and modulation of gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel disease. *Microb Pathog*. [Internet]. 2022;165:105381. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105381](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105381).
55. Martel J, Chang SH, Ko YF, Hwang TL, Young JD, Ojcius DM. Gut barrier disruption and chronic disease. *Trends Endocrinol Metab*. [Internet]. 2022;33(4):247-265. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.01.002).
56. Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A*. [Internet]. 2020;97(7):662-667. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1002/cyto.a.24047](https://doi.org/10.1002/cyto.a.24047).
57. Hashem WM, Abdelaziz H, Sallam DE, Ismail MA, Ahmed AE. Impact of COVID-19 on digestive system: prevalence, clinical characteristics, outcome, and relation to the severity of COVID-19. *Egypt J Intern Med*. [Internet]. 2022;34(1):45. [Consultado 4/4/2022]. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1186/s43162-022-00132-w](https://doi.org/10.1186/s43162-022-00132-w).