

Íleon terminal en la COVID-19. Aspectos a tener en cuenta

Felipe Neri Piñol Jiménez¹, Virginia Capó de Paz², Teresita Montero González³, Julián Francisco Ruiz Torres⁴

Resumen

Introducción: en la actualidad se atribuye al íleon terminal un papel clave cuya influencia en los sistemas digestivo y extradigestivos pudiera incluir su trascendencia en la fisiopatología de los procesos inflamatorios generalizados como el causado en la infección por el SARS-CoV2. **Objetivos:** describir las evidencias que justifican el rol en el eje hepatointestinal y del íleon terminal y su relación con la expresión clínica del síndrome metabólico generado en la infección por el SARS-CoV-2. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y crítica de los estudios biomoleculares e morfológicos del íleon terminal que fundamentan su papel como sitio clave en la regulación del sistema inmunitario y el metabolismo, y su relación con la integridad funcional de otros sistemas, reportados en sitios Web (PubMed, Lilacs, y Elsevier), entre los años 2017 y 2021. También se presentaron cortes histológicos del íleon como hallazgos preliminares de los fallecidos con COVID-19. **Desarrollo:** Se describieron las evidencias biomoleculares e histomorfológicas acerca del papel del íleon en la fisiología del eje hepatointestinal y de sus muestras histológicas obtenidas de los fallecidos que permitieron ser considerados como expresión tangible de la manifestación inflamatoria cuando estaban enfermos de COVID-19. **Conclusiones:** La ileítis pudiera ser causa o efecto de la respuesta inflamatoria exagerada y mantenida en la COVID-19 grave o crítica. Se recomienda realizar estudios de mayor alcance e impacto en el asertivo futuro del diagnóstico, tratamiento, prevención, rehabilitación y pronóstico de la COVID-19 y otras enfermedades de curso clínico similar.

Palabras clave

Íleon terminal; ileítis; disbiosis; barrera epitelial intestinal; virus SARS-CoV-2; COVID-19

Citar como: Piñol Jiménez FR, Capó de Paz V, Montero González T, Ruiz Torres JF. Íleon terminal en la COVID-19. Aspectos a tener en cuenta. BJM. 2023; 12(1): 20-27

■ INTRODUCCIÓN

El íleon terminal es uno de los segmentos del intestino delgado más importantes de la barrera epitelial intestinal, considerado el sitio clave para la absorción de nutrientes y el control metabólico energético y general del organismo (1) cuya pérdida de la integridad resulta del daño que origina la disbiosis o los agentes metabólicos presentes en la luz

1. Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Gastroenterología. Profesor e Investigador Titular. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana, Cuba. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-0522-8875>

Autor corresponsal. Correo electrónico: fpinol@infomed.sld.cu

2. Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Anatomía Patológica. Profesor e Investigador Titular. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

3. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Anatomía Patológica. Profesor e Investigador Titular. Hospital Militar Central Luis Díaz Soto, La Habana, Cuba. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-3372-6791>

4. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Gastroenterología. Profesor e Investigador Titular. Académico Titular. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana, Cuba. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0024-6487>

intestinal. En dependencia de la diversidad de los microorganismos y del equilibrio de los elementos bióticos y abióticos en la luz intestinal, se genera una respuesta inflamatoria responsable de la disfunción de la barrera intestinal que se expresa en malabsorción, descontrol metabólico, intolerancia inmunitaria y circulatoria, por ende, en la pérdida de la conservación de la integridad y funcionalidad de los órganos de los sistemas digestivos y extradigestivos. (2,3)

Reportes emergentes señalan al íleon terminal como el sitio de inicio de la amplificación de la respuesta inflamatoria generada por la disbiosis, la exposición a los ácidos biliares, y al descontrol metabólico energético, lipídico, glucémico y del colesterol, entre otros, relacionados con las comorbilidades asociadas a los trastornos del eje hepatointestinal. (4,5)

El objetivo de este artículo es describir las evidencias que justifican el rol en el eje hepatointestinal del íleon terminal y su relación con la expresión clínica del síndrome metabólico generado en la infección por el SARS-CoV-2.

■ MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y crítica sobre las estructuras histológicas y los aspectos biomoleculares del íleon terminal, en los idiomas español e inglés, de los sitios Web de PubMed, Lilacs, y Elsevier, desde el año 2000 hasta el 2021. Se utilizó como criterios de selección, un índice de materia médica, las palabras claves: íleon terminal, ileítis, barrera epitelial intestinal, virus SARS-CoV-2, COVID-19. Se empleó la abreviatura de íleon terminal: IT, para adquirir las evidencias relacionadas con los mecanismos biomoleculares del proceso inflamatorio que puedan estar expresadas en los hallazgos preliminares observados en el íleon de los fallecidos de COVID-19.

En este sentido, los reportes que reconocen la participación del tractus digestivo en la COVID-19 describen muy poco los hallazgos histológicos del íleon, por eso la novedad del presente artículo consiste en ofrecer una revisión actualizada de las características histológicas del íleon terminal como barrera epitelial intestinal, cuya pérdida en la COVID-19 pudiera justificar el descontrol metabólico e inmunitario en el curso de los estadios clínicos extremos de estos pacientes. También motivó la presentación de los hallazgos preliminares que pudieran expresar una relación entre la pérdida de la barrera intestinal en los fallecidos con la progresión clínica de la COVID-19 hasta la muerte y realizar estudios de mayor alcance en la asertividad para el diagnóstico con la perspectiva de lograr mejores alternativas terapéuticas para la restauración o conservación de la integridad de la barrera epitelial intestinal y su correspondiente impacto en la prevención, rehabilitación y pronóstico de la COVID-19 y otras enfermedades de curso clínico similar.

■ DESARROLLO

ÍLEON: EVIDENCIAS ACTUALES

El íleon es un segmento de unos 2 cm de diámetro que abarca las 3/5 partes distales del intestino delgado. Está constituido por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Los pliegues circulares de mucosa y submucosa (válvulas de Kerckring o plica), las vellosidades intestinales o villi y las células epiteliales, son sus estructuras más importantes. (1,6) Aunque se puede considerar la participación de todos los componentes de la pared intestinal, cuando se hace referencia al efecto como barrera epitelial se tienen en cuenta principalmente los propios de la luz intestinal y del epitelio con sus uniones celulares, elementos que por su importancia son descritos en este trabajo.

Las células intestinales que recubren su pared bajo diversos tipos y funciones definidas son: -los enterocitos (absorben las vitaminas liposolubles y de la vitamina B12, los ácidos biliares, xenobióticos y oligoelementos como el magnesio); - las células secretoras de la mucosa y submucosa como las caliciformes (secretoras de mucina), las endocrinas, que conforman el sistema neuroendocrino difuso (SNED) y

controlan el metabolismo del colesterol, las lipoproteínas, la glucosa, y la secreción de hormonas y neuropéptidos intestinales, reguladores de la motilidad, la integridad intestinal y el metabolismo en general, como el péptido YY, el enteroglucagón, las incretinas (péptidos similares al glucagón: GLP-1 y GLP-2); - las células indiferenciadas, ubicadas en las criptas de Paneth, controlan la proliferación celular, y son productoras de las defensinas y las lisozimas. Y en la lámina propia, las células inmunitarias; las secretoras de inmunoglobulinas A (IgA), como las células dendríticas y plasmáticas, los macrófagos y linfocitos. También las que integran los acúmulos de tejido linfóide que se extiende hasta la submucosa, como los folículos linfoides y los linfocitos intraepiteliales B y T) que secretan biomoléculas antiinflamatorias o proinflamatorias, denominados placas de Peyer. (7-12)

El íleon terminal es una barrera dinámica, semipermeable y reversible que permite el paso de moléculas por difusión facilitada o diferencia de gradientes, capaz de mantener la adaptabilidad y la microbiota intestinal en respuesta a modificaciones ambientales e internas por enfermedad, fármacos, hormonas o dieta. (7,11,12) Además, estudios biomoleculares han identificado diversos receptores nucleares, los acoplados a la proteína quinasa G de Takeda de membrana y los transportadores, formando parte de las estructuras celulares que conforman el íleon terminal, a través de los cuales ejerce su función de barrera, y es considerado el segundo tejido del organismo con mayor distribución y expresión del receptor renina angiotensina 2 (ACE2). (13)

ENTEROCITO

Estudios moleculares actuales de los enterocitos esclarecen los mecanismos que regulan y mantienen la integridad morfofuncional del sistema digestivo y extradigestivo. Uno de los hallazgos más importantes en ellos ha sido la identificación de los receptores nucleares, como el farnesoide X (RFX) y el de la vitamina D (RVD), mientras a nivel de la membrana, el acoplado a la proteína quinasa G de Takeda (Factor de crecimiento epidérmico 5: TGR5, por sus siglas en inglés), entre otros. Ambos cumplen acciones de regulación de las actividades biológicas del enterocito, y su pérdida se expresa en la disfunción intestinal o insuficiencia intestinal. (14)

También han sido identificados los transportadores que regulan la captación y salida de diversos metabolitos como los ácidos biliares a través de la circulación enterohepática, el apical de sales biliares dependiente de sodio (TASBNa+), ubicado en la membrana externa del enterocito; el del ácido biliar ileal (TIAB) intracitoplasmático y; el ubicado en la porción basolateral del enterocito, el heterodímero α/β , denominado transportador de solutos orgánicos (OST α/β). (15,16) Una vez activados, estos receptores y transportadores ejercen acciones reguladoras y protectoras en el organismo, en especial, la homeostasis de los ácidos biliares, así mantienen la integridad funcional del eje

hepatointestinal, la microbiota, el sistema inmunitario y el metabolismo energético y específico. (17)

Las demostraciones de estas propiedades reguladoras han permitido también a otros investigadores la incorporación para el control, prevención, e incluso, curación, de los efectos citotóxicos de los ácidos biliares, de nuevas conductas terapéuticas como el ácido ursodesoxicólico (ácido biliar terciario, hidrofílico potente, agonista del RFX hepático e intestinal y modulador bioquímico del metabolismo de los ácidos biliares primarios y secundarios). (16) Por otra parte, los hallazgos biomoleculares asociados a las propiedades fisicoquímica de los ácidos biliares que los clasifica como moléculas de señalización y ligandos endógenos sobre los receptores tanto en los enterocitos como en los ubicados en las membranas plasmáticas de las células epiteliales de los órganos extradigestivos, regulan las actividades biológicas de los ácidos biliares, tales como la proliferación celular, la microbiota, la motilidad intestinal, el transporte hidroelectrolítico, el papel pleiotrópico de los metabolismos energético y general (colesterol, lípidos, glucosa), la sensibilidad a la insulina, la absorción del calcio, la liberación de las enzimas pancreáticas, las hormonas y neuropéptidos gastrointestinales.

Los ácidos biliares también regulan la permeabilidad intestinal celular y paracelular del epitelio intestinal, la respuesta inmunitaria, la autofagia celular, su actividad antimicrobiana, así como el control de la integridad de los tejidos pulmonar, cardiovascular, renal y cerebral, que en condiciones no fisiológicas se relacionan con la secuencia inflamación-carcinogénesis en los sistemas digestivo y extradigestivos. Por tanto, las investigaciones realizadas en el orden fisiológico y biomolecular del enterocito sugieren que el control de la integridad celular representa una alternativa terapéutica más en el control de diversas comorbilidades surgidas a partir de los trastornos del eje hepatointestinal, tal y como acontece en la esteatosis hepática, la obesidad, la diabetes mellitus tipo II y el fallo multiórgano. (18-23)

BARRERA EPITELIAL INTESTINAL

La barrera epitelial intestinal es una unidad funcional compleja, selectiva por su composición celular y la primera defensa innata del aparato digestivo que selectivamente regula el transporte de metabolitos de la digestión, los componentes bacterianos de la microbiota, el sistema inmunitario, el medio interno y la circulación desde la luz intestinal hacia los tejidos subyacentes para ejercer sus acciones de conservación e integridad del eje hepatointestinal y de los órganos extradigestivos. (24,25) Estas acciones, unidas a la mucina secretada por las células caliciformes, a las proteínas transportadoras, a los lípidos de anclaje de canales y de las uniones intercelulares, el glucocálix y a los lípidos anfipáticos e hidrofóbicos (fosfolípidos, esfingolípidos, glucolípidos, y colesterol), proporcionan a la barrera epitelial intestinal la

permeabilidad y la estabilidad celular necesaria para cumplir sus funciones. (26, 27)

La importancia de la malabsorción de los ácidos biliares es subestimada en la ileítis. La inflamación, según su intensidad, persistencia y asociación a disbiosis, sobre todo del segmento más distal del íleon, se caracteriza por una pérdida de los transportadores y receptores nucleares, un incremento de la translocación bacteriana, la biotransformación desequilibrada de los ácidos biliares secundarios hidrofóbicos conjugados o no a glicina en la circulación sistémica y otros tejidos, y a la alteración de la motilidad intestinal en proporciones que superan la capacidad del sistema fagocítico y del eje hepatointestinal de aclararlos en sangre hasta manifestarse su expresión en la clínica típica de diarreas secretoras, fétidas, amarillas y esteatorreicas. (28)

La ileítis se caracteriza por la presencia de linfocitos, macrófagos, entre otras células inflamatorias, que secretan citocinas y provocan destrucción celular. Al afectarse la integridad de la barrera epitelial por las lesiones estructurales de los enterocitos, se incrementa sin control la permeabilidad para diversos microorganismos y los agentes metabólicos amplificadores de la respuesta inflamatoria inicial. Esto genera una respuesta inmunitaria local exagerada y descontrolada, más la disrupción de las uniones intercelulares, que favorecen la translocación bacteriana, la sepsis local y sistémica, y la afectación de órganos digestivos y extradigestivos expresados en el fallo multiórgano. (29,30)

Según diversos estudios, la disrupción de la unión intercelular ocurre por la expresión de las proteínas zonulin (ZO-1) y ocludina, y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) que incrementan la liberación de neutrófilos adheridos al endotelio, óxido nítrico, radicales libres y, neuropéptidos responsables de la vasodilatación local y de los efectos nocivos sobre los enterocitos y otras células epiteliales. (31,32) Estos mecanismos biomoleculares se amplifican aún más cuando la ileítis se asocia a comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, las hepatopatías crónicas de etiologías diversas, etc. (33)

DISBIOSIS

Diversos estudios in vivo e in vitro evidencian también la importancia de la diversidad y las funciones de la microbiota intestinal en el equilibrio salud-enfermedad La interacción dinámica entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped son claves en la homeostasis e inhibición de la inflamación intestinal. (34) La disbiosis es el estado de variabilidad adversa en la ya diversa composición de la microbiota intestinal y de la respuesta del huésped, condicionada por esta y la coexistencia con las alteraciones homeostáticas de diversos metabolitos, y establece el mantenimiento de un nuevo equilibrio entre los elementos bióticos y abióticos a

expensas de la interacción subyacente entre ellos. Por ende, constituye el basamento etiopatogénico de enfermedades gastrointestinales y sistémicas. (35)

La cascada de señalización desencadenada por la disbiosis, induce respuestas proinflamatorias y profibrogénicas que crea hiperpermeabilidad intestinal e intolerancia inmunitaria al lesionar los enterocitos, y biotransformación de los ácidos biliares primarios a secundarios hidrofóbicos conjugados a glicina muy citotóxicos, dando lugar a la inflamación basada en el estrés oxidativo, las señales de proliferación, la apoptosis, la fibrogénesis por activación de la NADPH oxidasa en las células de Küpffer, las vías de señalización de NF- κ B y JNK, y la resistencia a la insulina. (34,36)

Bajo estas condiciones de hiperpermeabilidad, las endotoxinas, adhesinas e invasinas, los lipopolisacáridos, antígenos y los componentes del ADN bacterianos, pasan a la circulación portal hasta unirse a los receptores Toll (TLR, por sus siglas en inglés de Toll-like receptors), presentes en el hígado. Entonces, originan la liberación de IL-1 β y TNF α , los profibrógenos (TGF β 1 y PDGF) y los ácidos biliares hidrofóbicos conjugados a glicina, hasta alcanzar los niveles suficientemente predominantes y persistentes que suelen ser usuales en estos estados y por su acción antagonista sobre los receptores de membrana y nucleares descritos, ejercen un efecto proinflamatorio, desregulador del sistema inmunitario y de incremento adicional de la resistencia a la insulina periférica. Así surgen y se perpetúan los trastornos metabólicos que originan o amplifican las respuestas adaptativas más proclives al daño que se suman al conjunto de los efectos adversos según el estado de equilibrio del eje hepatointestinal. (37,38) Así se pudiera explicar cómo la disbiosis incrementa la prevalencia de la diabetes, esteatosis hepática, enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, intestinales y varios tipos de cáncer. (39)

HIPERPERMEABILIDAD INTESTINAL

Las alteraciones estructurales y biomoleculares de los componentes tisulares del íleon terminal, la disbiosis y la disfunción de la barrera intestinal descritas dejan claro la existencia del incremento de la permeabilidad intestinal, como resultado o sumada al resto de las acciones generadoras de los procesos inflamatorios que expresan la existencia de un desequilibrio del eje hepatointestinal o viceversa. Además, el hecho de que el íleon terminal es el segundo tejido con la mayor distribución de receptores ACE2 después del testicular, permite inferir el condicionamiento propicio en este tejido para la participación del virus SARS CoV-2 en la disfunción de la barrera intestinal, su consecuente descontrol del metabolismo y la amplificación inflamatoria en el progreso clínico de la COVID-19, más si se asocia a comorbilidades metabólicas y de inmunodeficiencias. (13,40)

Esta apreciación justificaría los reportes que desde el inicio de la pandemia por el SARS-CoV-2 destacan la presencia,

junto al síndrome respiratorio difuso agudo, de manifestaciones gastrointestinales como las diarreas, los vómitos y el dolor abdominal, aún carentes de descripciones semiológicas, cuyos reportes oscilaron entre 24.2, y 50.0 % de los enfermos de la COVID-19. (40-42) Los reportes sobre la intensidad y características de las diarreas desde el comienzo de la infección adquieren una connotación especial en las etapas graves de la evolución clínica y se asocian a neumonía e insuficiencia respiratoria, de modo que se incorporan a la secuencia, en orden de frecuencia, de los síntomas en la COVID-19, dadas por fiebre, tos, náuseas / vómitos y diarreas. (43)

Hubo estudios de ileítis en la COVID-19 en edades pediátricas a través de la tomografía axial computarizada del íleon terminal, (41) pero a pesar de ser reconocida la riqueza del íleon terminal en receptores ACE2, tampoco abordaron las características histológicas del íleon terminal y aún se desconoce si son típicas e inespecíficas de la infección por el SARS-CoV-2. (14,15,44,45)

El receptor ACE2 es necesario para la entrada del SARS-CoV-2 a la célula. De esta forma quedaría relacionado con el daño del enterocito, de la intolerancia inmune, del trastorno del metabolismo energético, glucídico y lipídico, y de la hiperpermeabilidad como expresión del descontrol del eje hepatointestinal. Otra ubicación importante reportada de los receptores ACE2 son los colangiocitos, lo que permite suponer que el SARS CoV-2, al provocar trastornos funcionales y ruptura de la pared colangiolar, repercute en su función de vías de paso del contenido hepático, en especial de los ácidos biliares primarios conjugados a taurina o glicina, con su probable influencia adversa en la homeostasis y el fallo multiórgano como expresión adicional del desequilibrio en el eje hepatointestinal. De esta forma, al elevarse los niveles de ácidos biliares séricos, sobresaturar y actuar de forma antagonista sobre sus receptores (Farnesoide X y TGR5) a nivel hepático, intestinales y extradigestivos (pulmón, corazón, riñón, cerebro, endotelio vascular, etc.), pudieran amplificar la respuesta inflamatoria desencadenada por el SARS-CoV-2 expresada en la clínica de la COVID-19 por diarreas, disnea, bradicardia, trastornos en la tensión, oligoanuria, etc. (46-49)

UN PASO A EVIDENCIAS MÁS ELOCUENTES

A pesar de toda la información recopilada y dado que el significado de la ileítis en la historia natural de la COVID-19 aún permanecía sin aclarar, fue necesario citar de manera preliminar los hallazgos morfológicos del íleon terminal en fallecidos de la COVID-19. Para garantizar la obtención con éxito de suficientes muestras de tejido con la mucosa en estado de conservación útil para el estudio histológico se realizó con inmediatez la autopsia mínimamente invasiva y su fijación en formol. Entonces continuó su procesamiento histológico de rutina, imbibición en parafina, cortes histológicos a 4 μ m, coloración con hematoxilina y eosina (H&E), y la observación bajo microscopio de luz. De este

modo se lograron reunir 38 muestras de una serie de autopsias consecutivas realizadas en el Hospital Militar Central “Luis Díaz Soto”.

En 19 de estas muestras solo se apreció hiperplasia de las placas de Peyer, dos de ellos con marcado adelgazamiento de la mucosa que las revestía (no se muestra). En los cortes histológicos del segmento de íleon terminal a 10 cm de la válvula ileocecal (fig. 1A), se apreció intensa atrofia de la mucosa intestinal con moderada hiperplasia de células caliciformes, moderado infiltrado inflamatorio crónico y fibrosis de la lámina propia y de la submucosa, mientras que en la figura 1B, una marcada atrofia de la mucosa acompañada de intensa respuesta del tejido linfóide residente de otro sector de la mucosa ileal. En otros seis no se encontraron alteraciones histológicas del íleon mientras

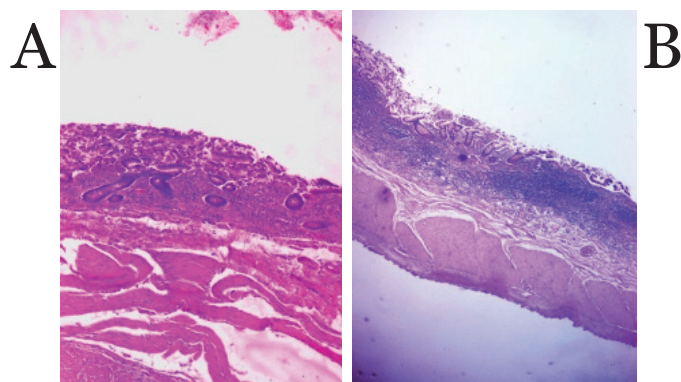


Figura 1. Ileítis crónica en fallecidos con COVID-19.

A: Corte histológico de segmento de íleon terminal, a 10 cm de la válvula ileocecal en donde se aprecia intensa atrofia de la mucosa intestinal con moderada hiperplasia de células caliciformes, moderado infiltrado inflamatorio crónico y fibrosis de lámina propia y de la submucosa. (HE, 200x).

B: Corte histológico de íleon terminal en el que se aprecia marcada atrofia de la mucosa acompañada de intensa respuesta del tejido linfóide residente en la mucosa ileal. (HE, 100x). (Fotos originales, cortesía de la DrCs. Virginia Capó de la Paz)

en tres mostraron marcados cambios del tejido por autólisis post mortem que no permitieron su evaluación. En este sentido, las propuestas devenidas comprenderían la administración de productos probióticos (control de la microbiota intestinal), de glutamina (estabilizadora de las uniones intercelulares y del stress oxidativo), de melatonina (reductora de la permeabilidad intestinal), de celulosa (generadora de ácidos grasos de cadena corta para el metabolismo celular) y del ácido ursodesoxicólico como regulador de la homeostasis de ácidos biliares además de inmunomodulador, antifibrótico, reparador tisular y de la microbiota intestinal e inhibidor de la expresión del receptor ACE2. (50-54)

■ CONCLUSIONES

La ileítis pudiera ser causa o efecto de la respuesta inflamatoria exagerada y mantenida en la COVID-19 grave o crítica. Por eso es necesario emprender investigaciones que evidencien la repercusión del desequilibrio del eje hepatointestinal por el daño tisular, asociados o no a

comorbilidades. Una vez identificados estos hallazgos, promover nuevas intervenciones terapéuticas en pro de la reparación de la integridad de la barrera intestinal, la inhibición de la apoptosis de los enterocitos y el restablecimiento de las uniones intercelulares para el control de la absorción de los ácidos biliares, la disbiosis, y los trastornos metabólicos asociados a la COVID-19.

Agradecimientos

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

Terminal ileum in COVID-19. Aspects to take into account

Abstract

Introduction: the terminal ileum is currently attributed a key role whose influence on the digestive and extradigestive systems could include its importance in the pathophysiology of generalized inflammatory processes such as that caused by SARS-CoV2 infection. **Objectives:** to describe the evidence that justifies the role of the terminal ileum in the hepatointestinal axis and its relationship with the clinical expression of the metabolic syndrome generated in SARS-CoV2 infection. **Methods:** A systematic and critical review of the biomolecular and morphological studies of the terminal ileum that support its role as a key site in the regulation of the immune system and metabolism, and its relationship with the functional integrity of other systems, reported on websites, was carried out. (PubMed, SciELO, Lilacs, and Elsevier), between 2000 and 2021. Histological sections of the ileum were also presented as preliminary findings from those who died with COVID-19. **Development:** The biomolecular and morphological evidence about the role of the ileum in the physiology of the hepatointestinal axis and its histological samples obtained from the deceased were described, which allowed them to be considered as a tangible expression of the inflammatory manifestation when they were sick with COVID-19. **Conclusions:** Ileitis could be the cause or effect of the exaggerated and sustained inflammatory response in severe or critical COVID-19. It is recommended to carry out studies of greater scope and impact on the future assertiveness of the diagnosis, treatment, prevention, rehabilitation and prognosis of COVID-19 and other diseases with a similar clinical course.

Keywords

Terminal ileum; ileitis; dysbiosis; intestinal epithelial barrier; SARS-CoV-2 virus; COVID-19

■ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tang SJ, Wu R. Ileocecum: A Comprehensive Review. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Abr 4];145:1835. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/1451835>.
2. Martinez-Guryn K, Hubert N, Frazier K, Urluss S, Musch MW,

- Ojeda P, et al. Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Abr 4];23(4):458-469.e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.03.011>.
3. Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];17(3):169-183. Disponible en: [www.https://doi.org/10.1038/s41575-019-0250-7](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0250-7).
4. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat-the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders-a review. *Nutrients* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];12(4):1096. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12041096>.
5. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signaling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];21(17):6356. Disponible en:<https://doi.org/10.3390/ijms21176356>.
6. Volk N, Lacy B. Anatomy and physiology of the small bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2017 [Citado 2021 Abr 4];27(1):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.08.001>.
7. Lin R, Lu H, Zhou G, Wei Q, Liu Z. Clinicopathological and ileocolonoscopy characteristics in patients with nodular lymphoid hyperplasia in the terminal ileum. *Int J Med Sci* [Internet]. 2017 [Citado 2021 Abr 4];14(8):750-757. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/ijms.19480>.
8. Xie C, Huang W, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Role of bile acids in the regulation of food intake, and their dysregulation in metabolic disease. *Nutrients* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];13(4):1104. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13041104>.
9. Xie C, Jones KL, Rayner CK, Wu T. Enteroendocrine hormone secretion and metabolic control: importance of the region of the gut stimulation. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];12(9):790. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090790>.
10. Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Abr 4];12(4):851-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0162-4>.
11. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Abr 4];76(3):473-493. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
12. Barros GG, Tannuri ACA, Rotondo ÍG, Vaisberg VV, Sarmiento LS, Neto CM, 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 [Citado 2021 Abr 4];34(11):1215-1224. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4333-2>.
13. 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 [Citado 2021 Abr 4];14(4):501-7. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400501>.
14. Kiriyama Y, Nochi H. Physiological Role of bile acids modified by the gut microbiome. *Microorganisms* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];10(1):68. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010068>.
15. Burris TP, Solt LA, Wang Y, Crumbley C, Banerjee S, Griffett K, et al. Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2013 [Citado 2021 Abr 4];65(2):710-78. doi: 10.1124/pr.112.006833
16. Slijepcevic D, van de Graaf SF. Bile acid uptake transporters as targets for therapy. *Dig Dis* [Internet]. 2017 [Citado 2021 Abr 4];35(3):251-258. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000450983>.
17. Hild B, Heinzow HS, Schmidt HH, Maschmeier M. Bile Acids in Control of the Gut-Liver-Axis. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];59(1):63-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-1330-9644>.
18. Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Abr 4];68(4):1574-1588. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.29857>.
19. De Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2013 [Citado 2021 Abr 4];17(5):657-669. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>.
20. 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 [Citado 2021 Abr 4];18:848-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/resp.12086>.
21. Khurana S, Raufman JP, Pallone TL. Bile acids regulate cardiovascular function. *Clin Trans Sci* [Internet]. 2011 [Citado 2021 Abr 4];4: 210-218. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00272.x>
22. Kronen E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, Fickert P. Cholemic nephropathy - Historical notes and novel perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Abr 4];1864(4PtB):1356-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbabm.2018.03.001>.

[org/10.1016/j.bbadis.2017.08.028](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.028).

23. Fiorucci S, Distrutti E, Carino A, Zampella A, Biagioli M. Bile acids and their receptors in metabolic disorders. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];82:101094. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101094>.

24. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm Intest Dis* [Internet]. 2016 [Citado 2021 Abr 4];1(3):135-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000447252>.

25. Julio-Pieper M, Bravo JA. Intestinal barrier and behavior. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2016 [Citado 2021 Abr 4];131:127-141. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.08.006>.

26. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];91(1):e13357. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/asj.13357>.

27. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [Citado 2021 Abr 4];11(9):821-834. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.

28. Sagar NM, Duboc H, Kay GL, Alam MT, Wicaksono AN, Covington JA, et al. The pathophysiology of bile acid diarrhoea: differences in the colonic microbiome, metabolome and bile acids. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];10(1):20436. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77374-7>.

29. Fan HN, Zhu P, Lu YM, Guo JH, Zhang J, Qu GQ. Mild changes in the mucosal microbiome during terminal ileum inflammation. *Microb Pathog* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];142:104104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104104>.

30. Wang YH. Current progress of research on intestinal bacterial translocation. *Microb Pathog* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];152:104652. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104652>.

31. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];9(F1000 Faculty Rev):69. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>.

32. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. [Internet]. 2016 [Citado 2021 Abr 4];4(4):e1251384. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.

33. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut microbiome, intestinal permeability, and tissue bacteria in metabolic disease:

perpetrators or bystanders? *Nutrients* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];12(4):1082. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12041082>.

34. Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];8(10):1587. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>.

35. Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, et al. Gut microbial dysbiosis in the pathogenesis of gastrointestinal dysmotility and metabolic disorders. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];27(1):19-34. Disponible en: <https://doi.org/10.5056/jnm20149>.

36. Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];21(15):5214. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21155214>.

37. Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];21(17):6402. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>.

38. Meng X, Zhang G, Cao H, Yu D, Fang X, de Vos WM, et al. Gut dysbiosis and intestinal disease: mechanism and treatment. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];129(4):787-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jam.14661>.

39. Rizzetto L, Fava F, Tuohy KM, Selmi C. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex. *J Autoimmun* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Abr 4];92:12-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.008>.

40. Brunet E, Casabella A, Calzado S, Villoria A. Ileitis as the exclusive manifestation of COVID-19. The first reported case. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];44(8):561-563. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.10.001>.

41. Hunt RH, East JE, Lanas A, Malferttheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, Webb GJ. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist. *Dig Dis* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];39(2):119-139. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000512152>.

42. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];35(5):744-748. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>.

43. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International data, and recommendations for the consultative

- management of patients with COVID-19. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];159(1):320-334.E27. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
44. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];25(7):574-85. Disponible en: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574>.
45. Puoti MG, Rybak A, Kiparissi F, Gaynor E, Borrelli O. SARS-CoV-2 and the gastrointestinal tract in children. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];9:617980. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.617980>.
46. Vasavan T, Ferraro E, Ibrahim E, Dixon P, Gorelik J, Williamson C. Heart and bile acids - Clinical consequences of altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Abr 4];1864(4 Pt B):1345-1355. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.12.039>.
47. Herman-Edelstein M, Weinstein T, Levi M. Bile acid receptors and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Abr 4];27(1):56-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000374>.
48. Grant SM, DeMorrow S. Bile acid signaling in neurodegenerative and neurological disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];21(17):5982. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21175982>.
49. Klindt C, Reich M, Hellwig B, Stindt J, Rahnenführer J, Hengstler JG, et al. The G Protein-coupled bile acid receptor TGR5 (Gpbar1) modulates endothelin-1 signaling in liver. *Cells* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Abr 4];8(11):1467. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells8111467>.
50. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];72(3):293-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1807475>.
51. Grüner N, Mattner J. Bile acids and microbiota: multifaceted and versatile regulators of the liver-gut axis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [Citado 2021 Abr 4];22(3):1397. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22031397>.
52. Çelik S, Guve H, Çalışkan C, Çelik S. The role of melatonin, IL-8 and IL-10 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Z Geburtshilfe Neonatol* [Internet]. 2020 [Citado 2021 Abr 4];225(3):238-243. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-1233-9084>.
53. Di Caro V, Alcamo AM, Cummings JL, Clark RSB, Novak EA, Mollen KP, et al. Effect of dietary cellulose supplementation on gut barrier function and apoptosis in a murine model of endotoxemia. *PLoS One* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Abr 4];14(12):e0224838. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224838>
54. 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 [Citado 2021 Abr 4]. Preprint. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.06.446781v1>

Recibido: 21, septiembre, 2022
Revisado: 1, noviembre, 2022
Aceptado: 27, diciembre, 2022