

GUÍA SEMINARIO/TRABAJO PRÁCTICO

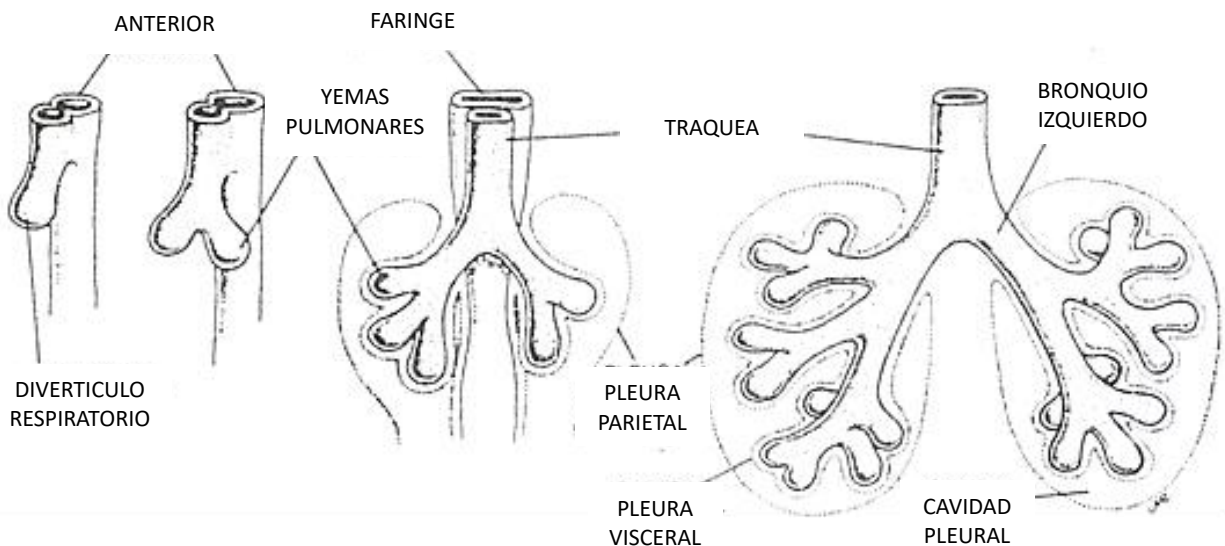
DESARROLLO DE LOS APARATOS RESPIRATORIO Y DIGESTIVO

1. Introducción

A) SISTEMA RESPIRATORIO

El Aparato Respiratorio se desarrolla en íntima relación con el Aparato Digestivo. La primera indicación de los futuros órganos respiratorios aparece, en embriones de 20 somitos aproximadamente, como una evaginación de la pared ventral del intestino anterior, caudalmente a las bolsas branquiales. Es el **brote respiratorio** o **yema laringo-traqueal**, cuyo destino es originar la laringe, la tráquea y el resto del tracto respiratorio. Este esbozo se proyecta desde la superficie ventral del intestino primitivo (Fig. 2). Más adelante en el desarrollo, su extremo caudal se hace más abultado, zona que corresponde al **esbozo bronco-pulmonar**, el que pronto comienza a bifurcarse dando origen a los árboles bronquiales de ambos lados.

Este esbozo se proyecta desde la superficie ventral del intestino primitivo (Fig. 2). Más adelante en el desarrollo, su extremo caudal se hace más abultado, zona que corresponde al esbozo bronco-pulmonar, el que pronto comienza a bifurcarse dando origen a los árboles bronquiales de ambos lados.



Inicialmente, el esbozo pulmonar comunica ampliamente con el intestino anterior. Luego, cuando está creciendo hacia caudal, se produce una separación entre ambos esbozos por un **tabique traqueo-esofágico**, quedando los componentes digestivo y respiratorio comunicados solo por el orificio laríngeo.

Este tabique de separación nace desde la región más caudal del esbozo respiratorio, entre el intestino primitivo y el brote respiratorio, y va progresivamente ascendiendo, y separando ambos esbozos: primero se separa el esbozo bronco-pulmonar, y luego la región de la tráquea y la laringe, excepto en su porción proximal.

El brote respiratorio se diferencia a partir del **esbozo epitelial** endodérmico (yema laringe-traqueo-bronco-pulmonar), y del **tejido mesenquimático** de su entorno, proveniente, en su parte alta de los arcos branquiales, y en las partes más bajas, de la esplancopleura. Estos dos componentes realizan una serie de interacciones epitelio-mesenquimáticas, mediadas por factores moleculares, que llevan a que el mencionado esbozo alcance su estructura definitiva.

El Aparato Respiratorio se diferencia en base a una serie de eventos:

- I. Formación del esbozo respiratorio y su separación desde el esbozo del intestino primitivo.
- II. Crecimiento y división del esbozo originando 24 generaciones de divisiones.
- III. Participación de numerosas interacciones epitelio-mesenquimáticas.
- IV. Expresión de numerosas moléculas, como el **FGF, TGF, BMP4, Shh**, etc. (Fig. 3, Fig.4)
- V. Histogénesis y maduración funcional.

A1. LARINGE

La porción más rostral del esbozo respiratorio dará origen a la laringe, zona que queda comunicada con la faringe por medio de la **glotis**; originalmente, esta estructura es una estrecha hendidura denominada **glotis primitiva**, la cual pronto se ve rodeada por una serie de engrosamientos provenientes de proliferaciones mesenquimáticas: lateralmente, los **engrosamientos o eminencias aritenoides**, y cefálicamente, la **epiglottis**.

El crecimiento progresivo de estos engrosamientos determina un cambio de forma en la glotis, la cual adopta la forma de una T, cuya cavidad, durante un tiempo, se ve cerrada por proliferación epitelial. La proliferación epitelial que hemos mencionado ocurre como un proceso general durante el período fetal. Así, se oblitera el lumen de una serie de estructuras embrionarias, hasta que, en un determinado momento del desarrollo, el proceso se revierte, las estructuras recuperan su lumen y la glotis, entre otras, toma un contorno más abierto.

Cuando se abre la glotis, es posible observar, en la superficie interna de la laringe, un par de depresiones laterales: los **ventrículos laríngeos**, los cuales se encuentran rodeados, por cefálico y por caudal, por engrosamientos que constituirán las **cuerdas vocales superiores e inferiores**, respectivamente. El esbozo epitelial de la laringe, origina el epitelio y las glándulas relacionadas con él, en tanto que el tejido mesenquimático derivado de los cuartos y sextos arcos faríngeos, que rodea el esbozo respiratorio, da origen al tejido conectivo, y a los cartílagos y músculos de la laringe.

A2. TRÁQUEA.

El brote respiratorio, caudalmente a la zona laríngea, se alarga rápidamente constituyendo el epitelio de la tráquea y de las glándulas asociadas; el tejido mesenquimático que lo acompaña da origen al resto de los tejidos que constituyen esta estructura, como el tejido conjuntivo, el tejido cartilaginoso y el tejido muscular.

A3. BRONQUIOS Y PULMONES.

El esbozo bronco-pulmonar, desde su aparición, se ve como una zona abultada que muestra indicios de bifurcación. Las extremidades ciegas que se generan son activamente proliferantes y representan todo el árbol bronquial potencial. El crecimiento de la tráquea determina que el punto de bifurcación inicial, los **bronquios principales o primarios**, descienda varios segmentos. En ellos se reconocen, desde un comienzo, el bronquio derecho, en dirección más hacia caudal y el izquierdo, que se extiende transversalmente. Esta característica se mantiene toda la vida y es responsable de la más frecuente aspiración de cuerpos extraños por parte del árbol bronquial derecho (Fig.2).

Pronto en el desarrollo, por divisiones monopodiales, los bronquios primarios originan tres ramas (Fig. 2) al lado derecho y dos ramas al lado izquierdo, una por cada lóbulo pulmonar, que corresponden a los **bronquios mayores o lobares**; así, se reconocen al lado derecho, el **lóbulo superior**, el **lóbulo medio** y el **lóbulo inferior**, en tanto que a la izquierda se diferencia un **lóbulo superior** y un **lóbulo inferior**.

Los bronquios lobares se dividen a su vez, originando los **bronquios medianos o segmentarios**, 10 al lado derecho y diez al lado izquierdo. Cada uno de estos bronquios segmentarios genera, conjuntamente con todas sus ramas hijas, un **segmento broncopulmonar**, estructura anatómica que se caracteriza por poseer, además de las ramas bronquiales correspondientes, vasos sanguíneos arteriales y venosos, nervios y tabiques conjuntivos, características que permiten su resección quirúrgica completa.

Después de la aparición de los bronquios segmentarios, el árbol bronquial continúa dividiéndose, ahora en forma dicotómica; se va haciendo cada vez más ramificado y arboriforme, originando 18 generaciones de ramificaciones, muchas desiguales. En las últimas generaciones, se van generando alvéolos pulmonares, en los cuales se diferencian células que están en estrecha relación con capilares sanguíneos. Se estima que antes del nacimiento se han diferenciado unos 30 millones de alvéolos, los cuales son suficientes para realizar el intercambio gaseoso en el momento del nacimiento. Después del nacimiento, se producen más ramificaciones, alcanzándose un total de **24 generaciones**. En este período postnatal, se produce además la división de los espacios aéreos, por aparición de nuevos tabiques (secundarios), aumentándose rápidamente la superficie de intercambio.

Así, en el adulto se observan en el pulmón **300 millones de alvéolos**, que le dan su estructura esponjosa característica. Este proceso se lleva a cabo en el esbozo epitelial endodérmico, sumergido en el mesénquima que lo rodea. Del endoderma provienen el epitelio y las glándulas de la región, en tanto que del mesénquima se diferenciarán la musculatura bronquial, el tejido cartilaginoso, el tejido conectivo que caracteriza al pulmón adulto y numerosos vasos sanguíneos.

A4. ETAPAS DEL DESARROLLO PULMONAR

En el desarrollo pulmonar pueden reconocerse varias etapas: **embrionaria**, **pseudoglandular**, **canalicular**, **sacular** y **alveolar**, cuyos límites son poco precisos e, incluso, se superponen (Fig. 6)

1. Fase embrionaria (4ª a 8ª semanas): Durante este período **aparece el esbozo pulmonar** (Fig.2), derivado del epitelio endodérmico, rodeado de tejido conectivo proveniente de la capa mesodérmica. En esta etapa se forma el profundo surco que separa al intestino primitivo del esbozo respiratorio. Este crece rápidamente por sucesivas visiones dicotómicas, rodeado por

un ambiente de tejido mesenquimático y a fines de la sexta semana, se han formado los **bronquios lobares y segmentarios** como conductos revestidos de epitelio cilíndrico alto. Simultáneamente, se produce el desarrollo de las conexiones vasculares. Los vasos arteriales crecen dentro del mesénquima que rodea al esbozo pulmonar en desarrollo y forman un **plexo vascular**. A fines de la séptima semana, el pulmón recuerda una pequeña glándula túbulo acinosa (Fig.6).

2. Fase pseudoglandular (6ª a 18ª semana): Esta etapa se caracteriza por dos importantes fenómenos: el **aspecto glandular** del esbozo pulmonar en desarrollo y la formación de todos los conductos aéreos hasta los **bronquiólos terminales**, pero todavía no hay alvéolos (Fig.5). Los conductos más proximales se encuentran revestidos de epitelio columnar alto, y los más distales, por epitelio cúbico. Los conductos aéreos en desarrollo se encuentran separados por tabiques intersticiales escasos y relativamente gruesos, en tanto que los vasos sanguíneos que acompañan la división de los conductos aéreos, aún permanecen pequeños y poco destacados

3. Fase canalicular (16ª a 28ª semanas): En este período se produce el desarrollo temprano del **parénquima pulmonar**, caracterizado por la aparición de los **bronquiólos terminales y respiratorios**, que poseen alvéolos, por el depósito, en el mesénquima vecino al epitelio, de **laminina β .1**, indicando un mayor grado de diferenciación de las láminas basales. y por la presencia de **capilares subepiteliales**, todavía alejados de los conductos, lo cual se considera como el comienzo de la **vascularización respiratoria**.

4. Fase sacular (25ª a 40ª semanas): Al comienzo de este período, los conductos aéreos originarán las últimas generaciones de conductos: **conductos alveolares y sacos alveolares**. Al mismo tiempo se produce el **término de la vascularización respiratoria**, con una disminución del tejido intersticial; los capilares se disponen bajo las superficies respiratorias, en íntimo contacto con ellas, a medida que los septos se adelgazan. En estos septos, en un comienzo muy celulares, se deposita en este período, elastina, lo cual es el paso inicial para la formación de los alvéolos. En esta etapa se produce el desarrollo y **maduración del sistema surfactante** a partir de los **neumocitos II**, aparecidos en el período previo. Con esto, las posibilidades de vida del feto nacido prematuramente aumentan día a día.

5. Fase alveolar (30ª-35ª semanas a 8 años): Este período se caracteriza por la **formación de los alvéolos**, proceso que comienza antes del nacimiento y se extiende por varios años. El pulmón del recién nacido humano tiene aún muy pocos alvéolos (superficie respiratoria de 2.8 m^2), ya que más del 90% de ellos se formarán después del nacimiento; en este período alveolar se produce la **división de los espacios aéreos**, de los conductos y sáculos transitorios, por **aparición de nuevos tabiques** (secundarios), aumentándose rápidamente la superficie de intercambio, que, a los 8 años de edad alcanzará los 32 m^2 . En esta fase alveolar se termina la maduración de los neumocitos II, con lo cual se completa la **madurez funcional del pulmón**, quedando los capilares en contacto con 2 y 3 superficies alveolares, por adelgazamiento de los tabiques interalveolares.

Los alvéolos del recién nacido, preparándose para su funcionamiento, se encuentran bañados interiormente de surfactante pulmonar, agente tensoactivo constituido principalmente por lípidos, como lecitina y esfingomielina. Esta sustancia, elaborada por los neumocitos II, permite que los alvéolos permanezcan expandidos durante el proceso respiratorio. En los recién nacidos prematuros, la cantidad de surfactante puede ser insuficiente, lo cual eleva la tensión superficial y produce el colapso de los alvéolos.

Los **movimientos respiratorios del feto** empiezan antes del parto y ocasionan la aspiración de líquido amniótico. Así, en el momento del nacimiento el lumen del pulmón está revestido de surfactante y ocupado por el líquido amniótico, que contiene algunas proteínas y mucus, y ha participado activamente en el desarrollo de los pulmones y de los músculos de la respiración. Cuando se inicia la respiración en el momento del nacimiento, la mayor parte del líquido es reabsorbido y una pequeña cantidad es expulsada por la tráquea y bronquios. Al entrar el aire con la primera inspiración, la capa de surfactante impide que se produzca una interfase aire-agua (de la sangre) con alta tensión superficial. Si no existiera esta capa de surfactante, se produciría el colapso alveolar durante la fase expiratoria.

En el comienzo del desarrollo, los pulmones se sitúan dorsalmente con respecto al corazón; más tarde, se expanden hacia las cavidades pleurales, creciendo en dirección dorsal, lateral y ventral, desplazando el mesénquima de la pared corporal, y rodeando casi totalmente la cavidad pericárdica.

En el momento del nacimiento, el pulmón es aún de pequeño tamaño y de consistencia compacta, debido al poco desarrollo de los alvéolos y a la falta de aire en el interior de ellos. El funcionamiento pulmonar, producido en el momento del nacimiento, acelera los cambios del parénquima conducentes a la aparición de alvéolos y el pulmón va adquiriendo su aspecto esponjoso característico.

(Tomado de Fuenzalida, Lemus, Rosas, 2015 Int J med.Surg Sci)

B) TUBO DIGESTIVO Y GLÁNDULAS ANEXAS

Los primeros elementos del desarrollo del Aparato Digestivo pueden observarse a fines de la cuarta semana de desarrollo, cuando la evolución de los **pliegues corporales** permite la transformación del embrión plano en uno cilíndrico.

El endoderma ubicado en la región ventral del embrión, que en esta época constituye un tubo cerrado en ambos extremos, diferencia el epitelio de revestimiento y el epitelio glandular del tubo digestivo. El mesoderma esplácnico, que reviste externamente el endoderma de las distintas porciones del intestino primitivo, dará origen al corion, a la capa muscular y a la serosa o peritoneo del tubo digestivo. El tubo endodérmico así formado, se denomina **intestino primitivo**. Según su relación con el pedículo del saco vitelino diferencia tres partes (Figura 1.A):

a. intestino anterior, b. intestino medio, c. intestino posterior.

El intestino anterior termina en fondo de saco y junto con el ectoderma que tapiza el estomodeo, forma la **membrana buco-faríngea**. El intestino medio al comienzo está ampliamente comunicado con el saco vitelino, pero más tarde, esta unión se reduce a un delgado pedículo, el **conducto vitelino o conducto onfalomesentérico**. El intestino posterior también termina en fondo de saco y junto con el ectoderma que tapiza el **proctodeo**, contribuye a la formación de la **membrana cloacal**.

A principios de la cuarta semana de desarrollo, se rompe la membrana buco-faríngea (ecto-endodérmica) que separa el intestino anterior del estomodeo y al finalizar la cuarta semana, se rompe la membrana cloacal (ecto-endodérmica) que separa el intestino posterior del proctodeo. El parénquima de las glándulas intramurales del tubo digestivo (esofágicas, gástricas, intestinales), se

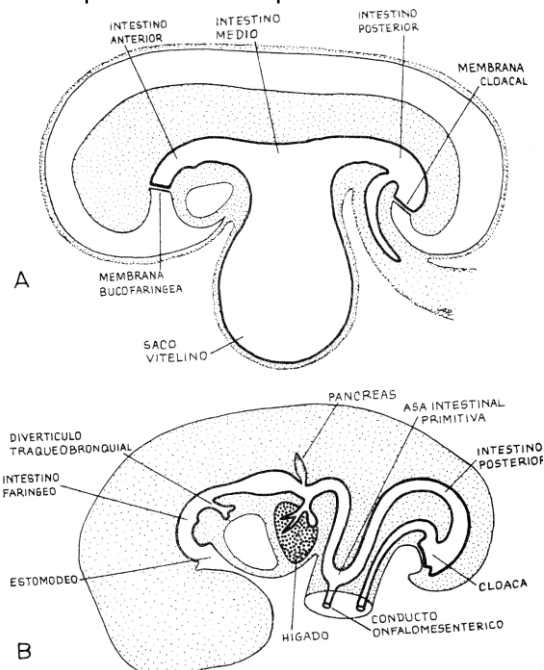
origina del endoderma. Las glándulas anexas extramurales, hígado y páncreas, se diferencian también de gruesos brotes que crecen desde el endoderma del intestino primitivo (Figura 1 B). El estroma de las glándulas intra y extramurales, deriva de la esplacnopleura

La irrigación está dada por ramas de la aorta, el tronco celíaco para el intestino anterior, la mesentérica superior, para el intestino medio y la mesentérica inferior para el intestino posterior.

Figura 1. Cortes sagitales de embriones que muestran el intestino primitivo.

A. Cuarta semana de gestación. Se ilustran los intestinos anterior, medio y posterior.

B. Quinta semana (33 días, aproximadamente). Se observan el asa intestinal primitiva y los esbozos del hígado y del páncreas.



B1. DIVISIONES DEL INTESTINO PRIMITIVO.

En el intestino anterior se reconocen dos regiones, una anterior o rostral y otra posterior o caudal. La porción más rostral se extiende desde la cavidad bucal primitiva o estomodeo, hasta el nacimiento del brote respiratorio (Figura 1.B.). Por su relación con las bolsas faríngeas, se denomina **intestino faríngeo**.

La porción posterior del intestino anterior, se extiende desde el nacimiento del divertículo respiratorio hasta el techo del pedículo vitelino y da origen al esófago, el estómago y a parte del duodeno. Desde aquí también se diferencia el **esbozo hepático** o **divertículo hepato-vesicular**, y los **esbozos pancreáticos ventral y dorsal**, los que posteriormente se fusionan y conforman el páncreas definitivo (Figura.1.B y 3.A).

El intestino medio origina el **asa intestinal primitiva**, la cual mantiene comunicación con el saco vitelino a través del **conducto vitelino** u **onfalo-mesentérico**. El endoderma de esta porción da origen a parte del duodeno, al yeyuno, el íleon, al colon ascendente y parte del colon transverso (Figuras 1.B y 3.A).

El intestino posterior corresponde a la porción comprendida entre el origen del espolón mesodérmico, ubicado bajo el piso del pedículo vitelino, hasta la **membrana cloacal**. De esta zona se van a diferenciar el resto del colon, el recto y casi todo el conducto ano-rectal (Figuras.1.B y 3.A).

B2. INTESTINO ANTERIOR.

1. Esófago.

Se desarrolla a partir del segmento del intestino anterior comprendido entre el origen del brote respiratorio y el ensanchamiento del tubo que originará el estómago. Los principales cambios que experimenta durante su morfogénesis son:

- a. separación de la tráquea por el tabique tráqueo-esofágico que crece desde caudal a rostral;
- b. alargamiento del conducto debido a la formación del cuello y al descenso del corazón y de los pulmones;
- c. transformación del epitelio, que inicialmente posee un solo estrato de células, a epitelio pluriestratificado plano, después de la sexta semana de desarrollo;
- d. oclusión parcial del lumen por activa multiplicación de las células del epitelio;
- e. recanalización del conducto esofágico hacia fines del período embrionario;
- d. formación de glándulas, por evaginación del epitelio hacia el tejido mesenquimático subyacente.

La túnica muscular del esófago tiene diferente origen, según se trate de la parte superior o inferior de éste. La musculatura estriada, característica del tercio superior, se origina del mesénquima de los arcos branquiales. Sin embargo, la musculatura lisa del tercio inferior, se diferencia del mesénquima de la esplacnopleura circundante, como en el resto del tubo digestivo.

2. Estómago.

El esbozo del estómago corresponde a una dilatación fusiforme, caudal al esófago, que presenta el intestino primitivo a fines de la cuarta semana de desarrollo.

(Figura 1. B).

Hacia la sexta semana de gestación, el estómago se ha ensanchado y ha adquirido la forma característica del adulto. Esta diferenciación ocurre debido al desigual crecimiento de sus paredes dorsal y ventral, las cuales presentan un índice mitótico distinto. El crecimiento es mayor en la pared dorsal que en la ventral, por lo cual crece más rápido que esta última y determina que se pueda identificar una curvatura mayor, dorsal y una curvatura menor, ventral (Figura 3. A).

En este período (sexta semana), el estómago experimenta cambios de posición que lo llevarán a su ubicación definitiva. Gira de izquierda a derecha, en dirección de los punteros del reloj, en, aproximadamente, 90° respecto del eje sagital. De este modo, el lado primitivamente izquierdo se hace ventral y el derecho, dorsal. Este giro explica la ubicación definitiva del nervio vago en este órgano: la rama izquierda queda en posición ventral y la rama derecha queda en posición dorsal. Además, este giro del estómago arrastra consigo al mesogastrio dorsal, determinando, en parte, la formación de la **bolsa omental o transcavidad de los epiplones** (Figura 2).

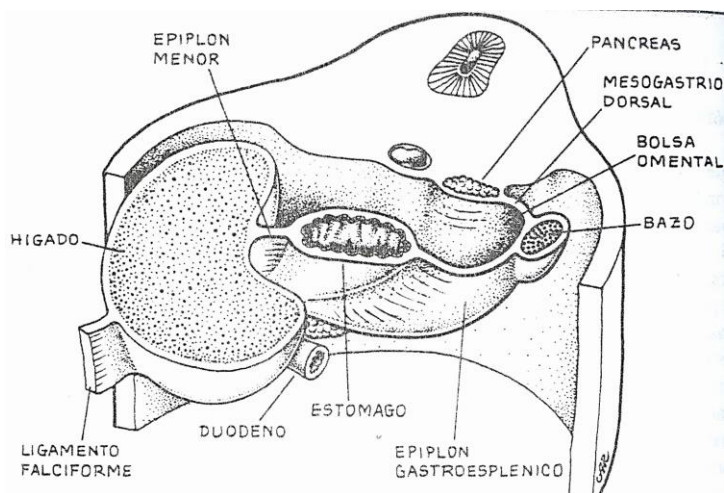


Figura.2. Corte transversal de embrión de siete semanas, al cual se le ha quitado la pared ventral del cuerpo. El mesogastrio dorsal crece y se abomba hacia el lado izquierdo, dando origen a la bolsa omental, paralelamente a la rotación del estómago.

Otro notorio cambio que se produce en el desarrollo del estómago, es un desplazamiento respecto del eje caudo-cefálico o vertical. Debido a este cambio, el extremo caudal o pilórico asciende y gira a la derecha, en tanto que el extremo cefálico, futuro fondo gástrico, se desplaza hacia abajo y hacia la izquierda. Como consecuencia de este giro, la curvatura mayor se hace inferior y la curvatura menor, superior.

Cuando recién se observa el esbozo del estómago, éste se ubica prácticamente dorsal al corazón; sin embargo, entre la sexta y séptima semanas de gestación, se desplaza, caudalmente, hacia lo que será la cavidad abdominal. Este cambio ocurre debido a la formación del cuello y el descenso del corazón. Simultáneamente con este descenso, el estómago completa su rotación, logrando su posición final, con el eje longitudinal casi transversal al eje longitudinal del cuerpo.

La diferenciación de los distintos tipos celulares (histogénesis) de la futura mucosa gástrica, empieza antes de la octava semana de desarrollo. Las primeras evidencias de este proceso revelan la formación de pliegues, rugosidades y hendiduras en la mucosa gástrica. En los meses sucesivos se observa la diferenciación de glándulas asociadas a las hendiduras o criptas.

Las células sintetizadoras de los productos del jugo gástrico se diferencian desde principios del período fetal, sin embargo, la producción de ácido clorhídrico y de pepsina sólo se detecta a fines del período fetal.

3. Duodeno.

Esta porción del tubo digestivo deriva en parte del extremo más caudal del intestino anterior y del extremo más rostral del intestino medio. La zona de unión se ubica caudal a la emergencia de los brotes que originarán el hígado y el páncreas.

Como en otras zonas del tracto digestivo, durante la quinta y sexta semanas del desarrollo, la luz del conducto duodenal puede obliterarse temporalmente, debido a la proliferación de su epitelio. Sin embargo, hacia fines del período embrionario se recanaliza, como consecuencia de vacuolización y degeneración de las células epiteliales.

A consecuencia de la rotación del estómago, parte del duodeno se curva hacia la derecha y se hace retroperitoneal. Puesto que deriva de los intestinos anterior y medio, el duodeno es irrigado por las arterias celíaca y mesentérica superior. El meso dorsal que lo sostiene, le permite alguna movilidad en

la parte superior, pero lo fija hacia caudal (**músculo de Treitz**). La mayor parte del mesoduodeno ventral desaparece.

4. Hígado.

El brote hepático nace de una evaginación ventral del endoderma del extremo más caudal del intestino anterior, que ya puede observarse, en embriones somíticos, desde la tercera semana de desarrollo. El endoderma del brote hepático, a poca distancia de su origen, se divide en una **rama hepática**, que originará el hígado propiamente tal, y una **rama cística**, de la cual deriva la vesícula biliar (Figuras 3. A, B)

La rama hepática, después de atravesar el mesogastrio ventral, crece hacia ventral y coloniza el **septum transversum**, engrosamiento mesodérmico ubicado caudalmente a la eminencia cardíaca y por encima del pedículo vitelino. El *septum transversum* constituye el primer esbozo del diafragma.

En el hígado, al igual que en la diferenciación de otras glándulas, se ha observado la existencia de una decisiva interacción entre el endoderma y el mesénquima circundante. Se ha establecido que durante la diferenciación hepática, el mesénquima derivado del mesoderma lateral posee mayor capacidad inductora que el mesénquima proveniente del mesoderma somítico.

La capacidad inductora del mesoderma puede apreciarse en tres instancias.

1. El mesoderma hepato-cardíaco ejerce una inducción primaria sobre el brote hepático, determinando su diferenciación en endoderma hepático.
2. Luego, el mesoderma hepático, diferenciado del mesoderma hepato-cardíaco, ejerce una inducción secundaria sobre este endoderma, permitiendo la diferenciación de cordones hepáticos.
3. Estos cordones, por inducción terciaria de los sinusoides hepáticos, adquieren la capacidad sintetizadora de productos hepáticos.

En el *septum transversum* la rama hepática se divide dando múltiples ramificaciones más pequeñas, que dan origen a los elementos secretores (trabéculas de hepatocitos) y a conductos (vías biliares intrahepáticas) del hígado.

La proliferación del endoderma permite que cordones originados de la rama hepática queden adyacentes con sinusoides derivados de vasos de la circulación fetal, que están pasando por el *septum transversum*.

Las venas vitelinas u onfalo-mesentéricas, al atravesar el *septum transversum*, establecen numerosas anastomosis, las que en definitiva, dan origen a los sinusoides hepáticos. Estos capilares sanguíneos quedan en íntimo contacto con los cordones endodérmicos.

El parénquima hepático, constituido por los hepatocitos que forman las láminas o trabéculas hepáticas, y el epitelio de los conductos biliares intrahepáticos, derivan de la porción distal del divertículo hepático. El estroma conectivo intralobulillar, interlobulillar, capsular y las células de Kupffer, derivan del mesénquima mesodérmico del *septum transversum*.

Durante este período, la unidad morfo-funcional del hígado, el **lobulillo hepático**, presenta sus trabéculas de hepatocitos organizadas radialmente, en torno a un eje formado por los elementos de la llamada **triada hepática**. Esta está conformada por los siguientes elementos: una rama de la vena porta, una rama de la arteria hepática, y una rama del conducto hepático.

La sangre proveniente de la vena porta y de la arteria hepática, penetra hacia los sinusoides, que drenan hacia la futura vena central del lobulillo, ubicada, durante el período fetal, en la región interlobulillar. Factores hemodinámicos producidos al iniciarse la respiración pulmonar, llevan a un reordenamiento

de las láminas de hepatocitos, que ahora se disponen intralobulillares, teniendo como eje la vena central. Los elementos de la tríada hepática quedan en los espacios portobiliares, ahora ubicados interlobulillarmente.

Durante la morfogénesis hepática, además del incremento en masa del órgano y de la adquisición de sus características estructurales, paulatinamente se van diferenciando sus diversas funciones.

En las primeras etapas del desarrollo, los hepatocitos han adquirido la capacidad de producir ARN mensajero para la síntesis de proteínas tales como la seroalbúmina y hacia la duodécima semana del desarrollo, inician la producción de bilis. Durante el período fetal tardío el hígado adquiere la capacidad para la producción de glicógeno, síntesis que es estimulada por la acción de corticoides suprarrenales y por la adenohipófisis. También en esta etapa, especialmente próximo al nacimiento, las células hepáticas presentan gran producción de enzimas reguladoras de la síntesis de urea.

El mesénquima del *septum transversum*, durante el período embrionario, provee las células troncales para el proceso de hematopoyesis.

5. Páncreas.

Esta glándula proviene de dos esbozos endodérmicos, un **brote ventral** y un **brote dorsal**, que emergen del duodeno alrededor de la quinta semana de desarrollo. El brote pancreático dorsal nace inmediatamente superior al brote hepático, mientras que el brote pancreático ventral lo hace en el ángulo caudal a la emergencia de este brote (Figura 3 A, B).

La morfología y función del páncreas resultan de la interacción entre las células endodérmicas de los brotes pancreáticos dorsal y ventral y el mesénquima circundante. A diferencia de lo establecido en el hígado, no se observan diferencias dependientes del origen del mesénquima con que el endoderma interactúa.

En la morfogénesis de los acinos pancreáticos se describen tres fases:

- a) Los cordones celulares derivados de los primitivos brotes diferencian células que tienen la capacidad de producir enzimas digestivas (fase de prediferenciación).
- b) Hay proliferación de los cordones y sus células presentan un bajo nivel de producción de enzimas (fase de prodiferenciación).
- c) Luego de un largo período de proliferación, las células secretoras desarrollan un completo aparato sintetizador de proteínas y presentan gránulos de zimógeno (fase de diferenciación).

A consecuencia de la rotación del duodeno el brote pancreático ventral emigra hacia dorsal, hasta fusionarse con la pared caudal del brote pancreático dorsal, en el mesogastrio dorsal, donde se organiza el páncreas definitivo (Figura.3. C)

Del brote ventral se origina la cabeza y el cuerpo del páncreas definitivo, mientras que del brote dorsal, se desarrolla la cola y el resto del cuerpo del páncreas. Como consecuencia de la fusión, los sistemas de conductos excretores se unen y ya no se puede determinar lo que es ventral o dorsal.

Con la fusión de las vías excretoras, el conducto del brote pancreático ventral se une a la porción distal del brote pancreático dorsal, constituyendo el **conducto pancreático principal** (de Wirsung), que desemboca junto con el colédoco, en la carúncula mayor del duodeno. La porción proximal del conducto del brote pancreático dorsal se oblitera, o en algunos casos, origina el **conducto accesorio** (de Santorini), que desemboca por separado en el duodeno, a nivel de la carúncula menor.

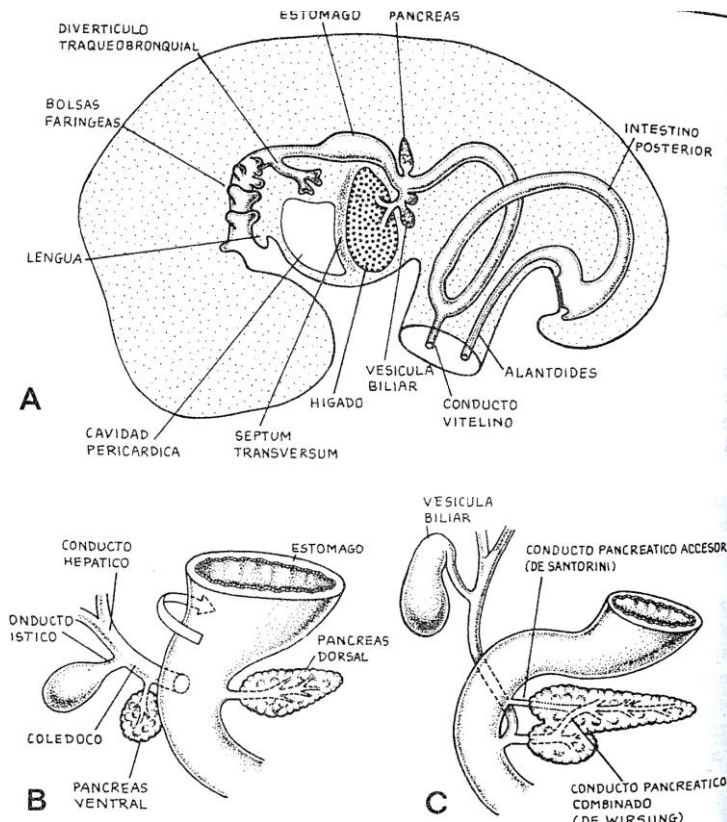


Figura.3.

A. Desarrollo del Aparato Digestivo, a fines de la 5ª semana. B. Embrión de la sexta semana. La desembocadura del colédoco y del páncreas ventral están rotando, desde una posición ventral con respecto al duodeno, hacia la región dorsal (flecha). C. Embrión de la séptima semana. Los esbozos pancreáticos dorsal y ventral se han fusionado, tanto el parénquima secretor como los conductos excretores.

El parénquima del páncreas deriva de los brotes endodérmicos dorsal y ventral. Estos proliferan en medio del mesogastrio dorsal, originando una red de túbulos que diferencian los conductos colectores del páncreas exocrino y en su extremo distal, forman acúmulos celulares que diferenciarán los acinos productores de enzima pancreática.

Los **islotes de Langerhans** se originan de células desprendidas de los cordones epiteliales. Tienen el mismo origen endodérmico que los acinos, con la diferencia que los acúmulos celulares se separan totalmente de los colectores y son infiltrados por capilares. En ellos primero se diferencian las **células alfa**, ubicadas en la periferia del islote y productoras de glucagón y en segundo lugar, las **células beta**, más numerosas y productoras de insulina. Ambas hormonas se detectan en la circulación fetal desde el quinto mes de desarrollo, sin embargo, antes de la fase de diferenciación, los niveles de glucagón sobrepasan los de insulina. Tanto el estroma, como la cápsula de tejido conjuntivo y los tabiques interlobulillares del páncreas, se desarrollan del mesénquima esplácnico circundante.

6. INTestino MEDIO.

Esta porción del intestino primitivo corresponde a la que está más íntimamente comunicada con el saco vitelino, ya que en ella desemboca el **conducto onfalomesentérico** o **vitelino**. Durante la quinta semana, origina la llamada **asa intestinal primitiva**, formada por un segmento cefálico y un segmento caudal (Figura 4), separados por el **conducto onfalomesentérico** o **vitelino**. Esta asa está unida, en toda su extensión a la pared dorsal del cuerpo, por el meso dorsal o mesenterio propiamente tal, en el espesor del cual discurre la arteria mesentérica superior, rama de la aorta.

El límite rostral o superior del intestino medio está determinado por el nacimiento del colédoco, que se fija a la pared dorsal mediante una condensación fibrosa del meso, en el cual se se diferenciará el **músculo de Treitz**. El límite inferior corresponde a la proyección de la pared caudal del pedículo vitelino, donde también se condensa el mesénquima, fijándolo a la pared dorsal del cuerpo. De la rama o segmento cefálico, se originan parte del duodeno, el yeyuno, y parte del íleon. La rama o segmento caudal origina el resto del íleon, el ciego, el apéndice, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso.

En la histogénesis intestinal se reconocen las siguientes fases:

- Durante el 2º mes, se produce una intensa proliferación, que oblitera el lumen intestinal (fase de proliferación y morfogénesis).
- Por efecto de la interacción con células del mesoderma adyacente, ocurre la recanalización del intestino y la formación de las vellosidades que aumentan la superficie de absorción. Posteriormente, en la base de las vellosidades, se forman invaginaciones que diferenciarán las criptas intestinales (fase de diferenciación).

Las vellosidades intestinales comienzan a diferenciarse a fines del tercer mes de desarrollo. Al principio se forman tanto en el intestino delgado como en el grueso, sin embargo, en este último posteriormente desaparecen. El período de diferenciación se completa durante el sexto mes de desarrollo, sin embargo, los patrones de funcionamiento sólo se consiguen al finalizar el embarazo e incluso después del nacimiento (fase de actividad funcional).

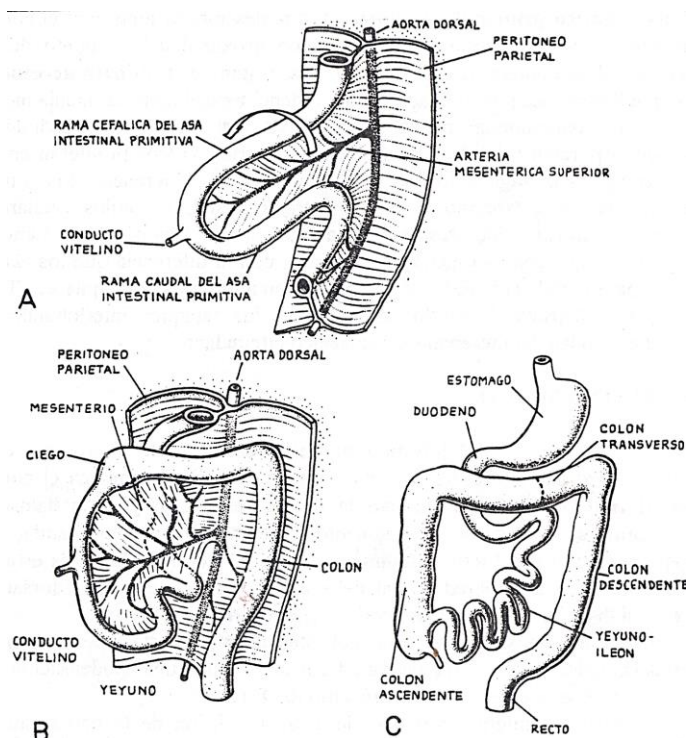


Figura 4.

A. Asa intestinal primitiva, con sus ramas cefálica y caudal, rotando alrededor de la arteria mesentérica superior. La flecha indica el sentido de la rotación que comienza a efectuarse a principios de la quinta semana.

B. Etapa embrionaria posterior a la formación de la hernia umbilical fisiológica. Las asas intestinales están recién regresadas a la cavidad abdominal. C. Período fetal tardío. Se muestra la disposición definitiva del tubo gastro-intestinal.

Estudios histoquímicos de las células intestinales, revelan que aunque éstas pueden presentar signos de síntesis de las enzimas durante el transcurso del tercer trimestre, su secreción ocurre tardíamente. Las células encargadas de la síntesis de la lactosa sólo la secretan próximo al momento del parto. La longitud del intestino medio hacia la sexta semana aumenta, de modo que abandona la cavidad abdominal (ocupada principalmente por el hígado y el mesonefros), proyectándose hacia el espacio

exocelómico del cordón umbilical, constituyéndose de esta manera la **hernia umbilical fisiológica** (Figura 4).

Simultáneamente con este gran desarrollo, el intestino medio experimenta una serie de cambios de ubicación, los cuales concluyen con el regreso de las asas intestinales a la cavidad abdominal (ahora más amplia), donde las distintas estructuras toman su ubicación definitiva. Estos cambios consisten en una rotación en 270 grados, de derecha a izquierda (contra los punteros del reloj), alrededor de la mesentérica superior. En esta rotación se observan dos etapas: la primera, al inicio de la salida hacia el exoceloma, en la que el **brote o divertículo cecal** (futuro ciego, derivado de la rama caudal) asciende y se ubica en el lado izquierdo (90 grados). La segunda etapa ocurre en el momento del regreso a la cavidad abdominal y consiste en que este divertículo rota en 180 grados más, hasta ubicarse en el lado derecho.

En la octava semana, ya se han reducido los tamaños relativos del hígado y de los riñones, lo que facilita el regreso del intestino al abdomen. El retorno a la cavidad abdominal se sucede en un perfecto orden: primero lo hacen los derivados de la rama craneal (ahora derecha), que aumenta notoriamente de longitud y diferencia el yeyuno, que se ubica al lado izquierdo, y una parte del íleon, que, junto con la parte derivada de la rama caudal, ocupa la parte baja y dorsal de la cavidad abdominal (Figura 4).

La rama originalmente caudal, además de diferenciar la porción caudal del íleon, da origen al ciego, al apéndice, al colon ascendente, y a los dos tercios proximales del colon transverso.

La última porción del intestino medio que se incorpora a la cavidad abdominal, es la correspondiente al esbozo del ciego, que al retornar se ubica en el cuadrante superior derecho de la cavidad, cerca del hígado. Más tarde este segmento experimenta un alargamiento que da origen al colon ascendente y desplaza el esbozo cecal hasta la fosa ilíaca derecha, que es su destino definitivo. El apéndice vermiforme nace como un divertículo del brote cecal, que se desarrolla a fines del período fetal y primeros años de vida post-natal.

Respecto al mecanismo responsable del regreso de las asas intestinales, se ha postulado que dependería del tejido fibromuscular del mesenterio dorsal. También se ha postulado una presión negativa intra-abdominal, debida al menor tamaño relativo del hígado, que facilita el regreso.

7. INTestino POSTERIOR.

Es la porción del intestino primitivo comprendida entre la proyección de la pared caudal del pedículo vitelino y la membrana cloacal. Su porción terminal corresponde a un fondo de saco denominado **cloaca**. Esta es una cavidad en la que desembocan los sistemas digestivo, urinario y genital (Figura.1. A y B.)

La cloaca es dividida por un tabique mesodérmico llamado **tabique uro-rectal**, que crece entre el pedículo vitelino y el pedículo alantoideo, separándola en una porción anterior, el **seno urogenital** y otra posterior, el **conducto anorrectal**. La membrana cloacal primitiva también se divide por el tabique urorectal y da origen a la **membrana urogenital** y a la **membrana anal**.

El intestino posterior origina el tercio distal del colon transverso, el colon descendente, el recto y la parte superior del canal anal, además, origina una parte del sistema uro-genital.

La membrana cloacal se rompe a fines de la octava semana y el ectoderma que tapiza la depresión del proctodeo se continúa con el endoderma que reviste la porción terminal del recto, conformando el canal anal.