

## Revisión de la literatura

# Descripción del desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso de rata Wistar comparado con humanos. Revisión de la literatura.

## Description of the embryonic development of the small and large intestine of the Wistar rat compared to humans. Literature review.

Natalia Coriat-Cruz<sup>1,a</sup>, Freddy Moreno-Gómez<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor (c) en Humanidades, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Natalia Coriat Cruz  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1631-4894>  
Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali (Colombia).  
E-mail: [nataliacoriat@javerianacali.edu.co](mailto:nataliacoriat@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 17 de octubre de 2021  
ACEPTADO: 25 de marzo de 2022.

### RESUMEN

En esta revisión de la literatura se realizó una descripción de la biología del desarrollo del intestino delgado y grueso en rata Wistar y en seres humanos, comparando la embriología en diferentes niveles de organización biológica (órgano, estructuras tisulares, tejidos, estructuras celulares y células). Como parámetro embrionario se tuvo en cuenta el tiempo de desarrollo (en días), considerando que no existe un consenso que permita extrapolar el desarrollo de los intestinos delgado y grueso entre ambas especies. Para ello, se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura en MedLine, a través de PubMed, combinando las palabras clave “*Developmental biology*”, “*small intestine*”, “*large intestine*” y “*Wistar rat*”. La información obtenida sobre el desarrollo embrionario de los intestinos delgado y grueso de rata Wistar en los 10 artículos incluidos en la discusión, se contrastó con las descripciones de los libros clásicos de la biología del desarrollo de los seres humanos. El consenso de desarrollo propuesto puede ser de gran utilidad para futuras investigaciones, en el contexto de la medicina traslacional, que involucren el biomodelo murino rata Wistar.

**Palabras clave:** Biología del desarrollo, embriología, intestino delgado, intestino grueso, rata Wistar, seres humanos, embriología comparada.

### ABSTRACT

This literature review provides a comprehensive description of the developmental biology of the small and large intestines in both Wistar rats and humans. A comparison was made between the embryology at different levels of biological organization, including organs, tissue structures, tissues, cellular structures, and cells. The key parameter considered for comparison was the development time (in days), as there is no consensus that allows direct extrapolation of the small and large intestine development between both species. To conduct this review, a systematic literature search was performed in MedLine, utilizing PubMed and combining the keywords "Developmental biology", "small intestine", "large intestine" and "Wistar rat". The information gathered from the 10 articles included in the discussion about the embryonic development of the Wistar rat's small and large intestines was then contrasted with descriptions from classic books on human developmental biology. The proposed developmental consensus could prove highly valuable for future research, particularly in the context of translational medicine, where the Wistar rat biomodel plays a crucial role.

**Key words:** Developmental biology, embryology, small intestine, large intestine, Wistar rat, humans, comparative embryology.

Coriat-Cruz N, Moreno-Gómez F. Descripción del desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso de rata Wistar comparado con humanos. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):58-70.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la medicina traslacional permite que el nuevo conocimiento generado a través de la investigación en ciencias básicas biomédicas, mediante la experimentación de biomodelos murinos, sea rápidamente aplicado en el contexto clínico mediante el desarrollo de nuevas técnicas, fármacos, instrumentos y equipos, de tal forma que la información fluya “desde el mesón del laboratorio, a la cama del paciente y de la cama del paciente, al mesón del laboratorio”.<sup>1-3</sup> Este modelo, reconocido como primer bloque o T1, plantea la investigación traslacional como el paso desde la investigación básica a una potencial aplicación clínica en la que se utiliza una prueba de concepto de lo desarrollado en laboratorio mediante el diseño de guías experimentales basadas en evidencia.<sup>4</sup> No obstante, dado que existe una amplia variabilidad en la gestación de la hembra Wistar y la biología del desarrollo de los correspondientes embriones –asociada a las condiciones de reproducción y mantenimiento dentro de los bioterios– se hace imprescindible estandarizar el biomodelo de acuerdo a las diversas condiciones medioambientales (alimentación, exposición a la luz, humedad y temperatura) y frente a las características biológicas (tiempo de gestación, número de embriones, desarrollo prenatal, crecimiento postnatal, tamaño y peso), con el fin de controlar la mayor cantidad de variables que puedan alterar la coherencia tiempo/espacio del desarrollo embrionario.<sup>5</sup> Es por ello que resulta fundamental estandarizar la biología del desarrollo del biomodelo rata Wistar y, mediante embriología comparada, equiparar los procesos de histogénesis, organogénesis y morfogénesis de los sistemas morfofuncionales humanos, incluido el sistema gastrointestinal.

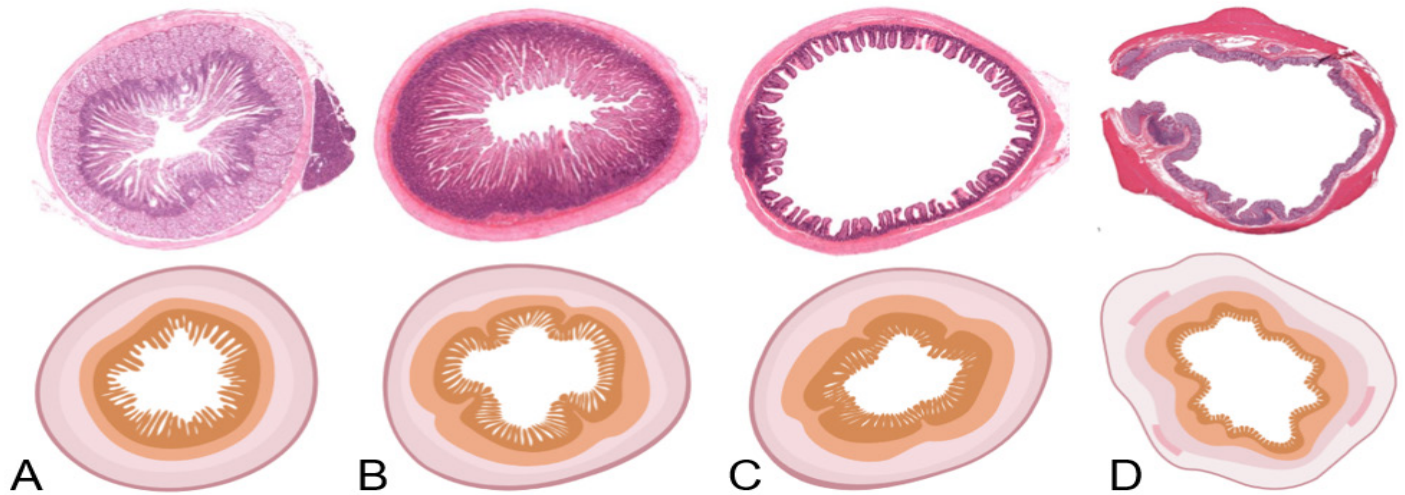
En los seres humanos, al inicio de la cuarta semana de desarrollo embrionario y a causa del plegamiento cefalocaudal y lateral, un segmento del saco vitelino es incorporado en la cavidad corporal del embrión para constituir el intestino primitivo, el cual mantiene conexión con el saco vitelino a través del tallo vitelino, conducto vitelino o conducto onfalomesentérico. El intestino primitivo corresponde a un tubo de endodermo revestido por mesodermo esplácnico intraembrionario lateral que transcurre en sentido cefalocaudal desde la membrana bucofaringea en el estomodeo hasta la membrana cloacal en el proctodeo. De acuerdo al lugar en donde diferentes órganos y estructuras morfofuncionales se van a desarrollar, el intestino primitivo se puede dividir en cuatro segmentos: 1. El intestino faríngeo que se extiende desde la membrana bucofaringea hasta el divertículo respiratorio y que, conformado por las bolsas faríngeas del aparato faríngeo, va a derivar en la faringe primitiva, incluyendo la cavidad oral, la faringe, la lengua, las tonsilas palatinas, las glándulas salivales y el aparato respiratorio superior; 2. El intestino anterior que se extiende desde el divertículo respiratorio hasta el esbozo hepático y este derivará en el esófago, el estómago, el hígado, el páncreas y los dos tercios anteriores del duodeno; 3. El intestino

medio que se extiende desde el esbozo hepático hasta la unión del colon ascendente y sigmoideo y que derivará en el intestino delgado (tercio posterior del duodeno, el yeyuno y el íleon) y el intestino grueso (el ciego, el apéndice y el colon ascendente); y 4. El intestino posterior que se extiende desde el colon sigmoideo hasta la membrana cloacal para derivar en el colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoideo, el recto y –por la acción del tabique urorectal sobre la cloaca– la parte superior del canal anal, la vejiga y la uretra (Figura 1).<sup>6-11</sup>

Por otro lado, resulta fundamental hacer mención a la formación de la hernia fisiológica umbilical, la cual consiste en la proyección transitoria –desde la sexta semana de desarrollo– de las asas intestinales (intestino medio) hacia la cavidad coriónica a través del cordón umbilical, asociada a la falta de espacio en la cavidad peritoneal debido al crecimiento acelerado de los órganos abdominales, principalmente el hígado. Posteriormente, desde la décima semana, las asas intestinales inician su retorno, a una cavidad abdominal mucho más amplia debido al crecimiento del esquema corporal del feto, para conformar el yeyuno, el colon ascendente, el ángulo hepático del colon, el apéndice, el ciego y los dos tercios anteriores del colon transversal. Finalmente, en la decimosegunda semana, la hernia fisiológica umbilical debe desaparecer por completo.<sup>9</sup>

El endodermo extraembrionario constituido durante la formación del saco vitelino (membrana exocelómica) e intraembrionario durante la formación del disco germinativo trilaminar (gastrulación), depende la señalización nodal –subconjunto de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ )– en la región adyacente al nódulo primitivo del epiblasto, la cual regula el fenotipo de las células endodérmicas que en la región caudal y por acción del factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGF-4) van a configurar el intestino primitivo durante el plegamiento embrionario. La diferenciación e identidad celular de las estructuras en esta región se ha asociado a la expresión del factor de transcripción Cdx-2 (Proteína caudal homeobox 2), de la misma forma que la regionalización del intestino medio y posterior se ha asociado a la expresión de genes Hox.<sup>7,12,13</sup>

La especificación regional del intestino primitivo se lleva a cabo durante el plegamiento embrionario y es iniciada por un gradiente de ácido retinoico y de los morfógenos Wnt, FGF y BMP, que, de menor a mayor concentración, se extienden desde la faringe hasta el ano. Dicho gradiente de concentración regula expresión de una serie de factores de transcripción en diferentes regiones del intestino primitivo, de tal forma que Sox-2 resulta específico para la formación del esófago y del estómago, Pdx-1 del duodeno, Cdx-2 del intestino delgado y CDXA del intestino grueso y el recto. Asimismo, una serie de interacciones epitelio-mesenchimales entre el endodermo y el mesodermo se inician con la expresión del morfógeno SHH en el endodermo, el cual



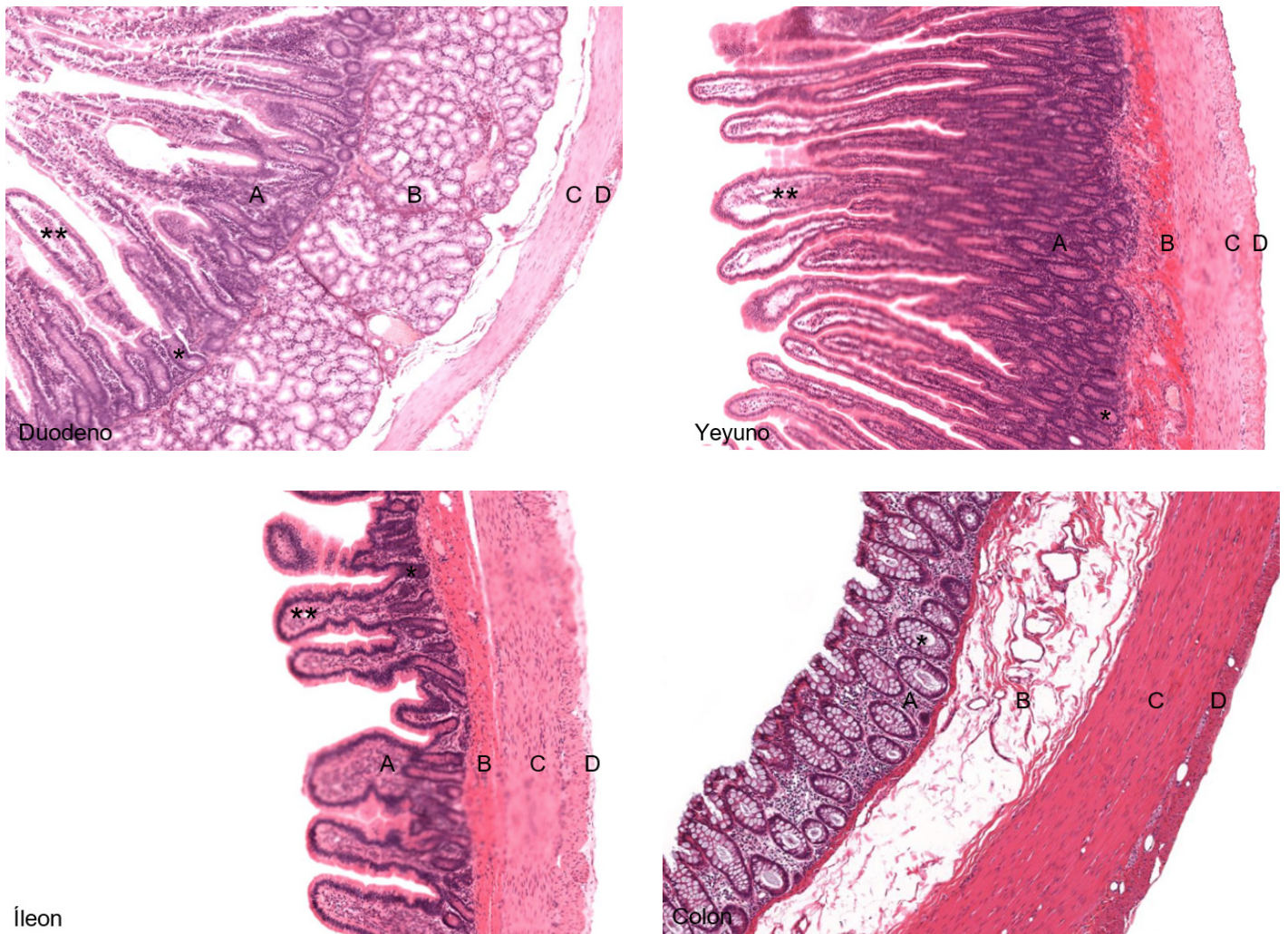
**Figura 1.** Cortes transversales (preparaciones histológicas en hematoxilina-eosina con sus respectivos gráficos) de los diferentes segmentos del intestino en los que se puede observar la distribución de las túnicas que constituyen la pared intestinal respecto al lumen. A. Duodeno; B. Yeyuno; C. Íleon; y D. Colon. Tomada y modificada de: <https://histologyguide.com/slidebox/14-gastrointestinal-tract.html>

determina la morfología del órgano a formarse en determinado segmento del intestino primitivo; por ejemplo, SHH, BMP-4 y FoxF1 inducen en el mesodermo intraembrionario lateral (hoja esplácica) la expresión mesodérmica de genes Hox como Hoxb6, Hoxc-6 y Hoxc-8 (para el duodeno), Hoxa-7, Hoxb-8, Hoxd-8, Hoxa-9, Hoxd-9, Hoxa-10 y Hoxd-10 (para el intestino delgado), Hoxd-10, Hoxa-11, Hoxd-11 y Hoxd-12 (para el intestino grueso) y la expresión endodérmica de genes Hoxc-5, Hoxc-8, Hoxc-9, Hoxa-13, Hoxd-13, Cdx-1, Cdx-2 y Pdx-1 (para intestino delgado), y Hoxb-9, Hoxc-8, Hoxc-9, Hoxa-13 y Hoxd-13 (quienes regulan el crecimiento del tabique urorectal que divide la cloaca en el son urogenital y el recto), Cdx-1 y Cdx-2 (para intestino grueso),” y la expresión endodérmica de genes Hoxc-5, Hoxc-8, Hoxc-9, Hoxa-13, Hoxd-13, Cdx-1, Cdx-2 y Pdx-1 para intestino delgado, y Hoxb-9, Hoxc-8, Hoxc-9, Hoxa-13 y Hoxd-13 (quienes regulan el crecimiento del tabique urorectal que divide la cloaca en el son urogenital y el recto), Cdx-1 y Cdx-2 para intestino grueso, todos ellos con la capacidad paracrina de influir en el endodermo y en el mesodermo la diferenciación de las células, tejidos y túnicas que constituyen el tercio posterior del duodeno, el yeyuno, el íleon, el ciego, el colon y la cloaca. Asimismo, se ha identificado que FGF-4 y FGF-10 contribuyen para la formación del segmento duodeno-yeyuno y del ciego respectivamente, y que FGF-9, expresado por el epitelio intestinal, regula la longitud del tubo intestinal tras inducir la proliferación de fibroblastos.<sup>7,9,12-14</sup>

Histológicamente, los intestinos delgado y grueso se encuentran constituidos por cuatro túnicas que constituyen la pared inte-

tinal que circunscribe la luz o lumen por donde transcurre el contenido intestinal. Desde la cavidad intestinal hacia la cavidad peritoneal, se organizan 1. La túnica mucosa constituida por un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades, una muscular de la mucosa de músculo liso (conformada por una circular interna y una capa longitudinal externa, cuya contracción peristáltica se encuentra regulada por fibras nerviosas parasimpáticas del plexo submucoso de Meissner) y una lámina propia de tejido conectivo laxo; 2. La túnica submucosa conformada por tejido conectivo denso irregular; 3. La túnica muscular, constituida por dos capas de músculo liso, la circular interna y la longitudinal externa, cuyo tono muscular se encuentra regulado por plexo mientérico de Auerbach; y 4. La túnica externa, denominada adventicia (en los tramos extraperitoneales como los dos tercios posteriores del duodeno, el colon ascendente, el colon descendente, y los dos tercios posteriores del recto); la túnica serosa está constituida por mesotelio, el cual se compone de tejido epitelial y tejido plano simple (en los tramos intraperitoneales como el primer tercio del duodeno, el yeyuno, el íleon, el apéndice, el colon transversal, el colon sigmoideo, y el primer tercio del recto). Mientras que, la capa del tejido conectivo puede variar entre tejido conectivo laxo y denso (Figura 2). Es importante resaltar que las túnicas mucosa y submucosa se repliegan sobre sí mismas para conformar las válvulas conniventes ubicadas desde el tercio medio del duodeno hasta el tercio medio del íleon. Por otro lado, las vellosidades intestinales están constituidas por los repliegues de la mucosa y permite la amplificación de la superficie de absorción. Adicionalmente, el epitelio cilíndrico simple con microvellosidades se





**Figura 2.** Cortes transversales (preparaciones histológicas en hematoxilina-eosina a 10 aumentos) de duodeno, yeyuno, íleon y colon en los que se pueden observar las tunicas A. Mucosa; B. Submucosa; C. Muscular; y D. Externa. De igual forma se pueden identificar las criptas intestinales (\*) y las vellosidades intestinales (\*\*) –estas últimas ausentes en el colon–. Tomada y modificada de: <https://histologyguide.com/slidebox/14-gastrointestinal-tract.html>

invagina sobre la lámina propia para conformar las criptas intestinales, las cuales son reconocidas como glándulas intestinales exocrinas.<sup>10,15-17</sup>

Respecto al origen embrionario de las tunicas, se ha descrito que el epitelio de la túnica mucosa deriva del endodermo del intestino primitivo, en donde inicialmente se diferencian los tejidos y luego se conforman los repliegues que dan origen a las vellosidades y las invaginaciones que dan origen a las criptas intestinales. De igual forma se ha descrito que todo el tejido conectivo de las tunicas mucosa, submucosa y externa, deriva del mesodermo intraembrionario espláncico lateral, al igual que el músculo liso de las

tunicas mucosa y muscular, y el mesotelio de la túnica externa. En el caso de las estructuras del sistema nervioso entérico (fibras y ganglios de los plexos nerviosos), su origen neuroectodérmico se ha descrito a partir de la migración de las células de la cresta neural vagal y sacra regulada por la expresión de Pax-3.<sup>19,20</sup>

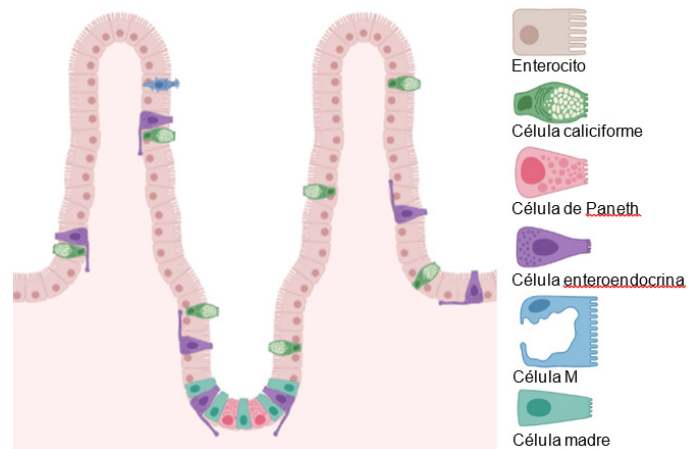
Para el caso específico del epitelio de la mucosa intestinal, se pueden identificar seis tipos de células. Los enterocitos o células epiteliales cilíndricas cuyas microvellosidades constituyen el borde en cepillo o chapa estriada encargado de la absorción de nutrientes, electrolitos, solutos y agua. Estas células se diferencian desde células madre por la acción de factores de crecimiento como

## Desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso en rata Wistar y en humanos

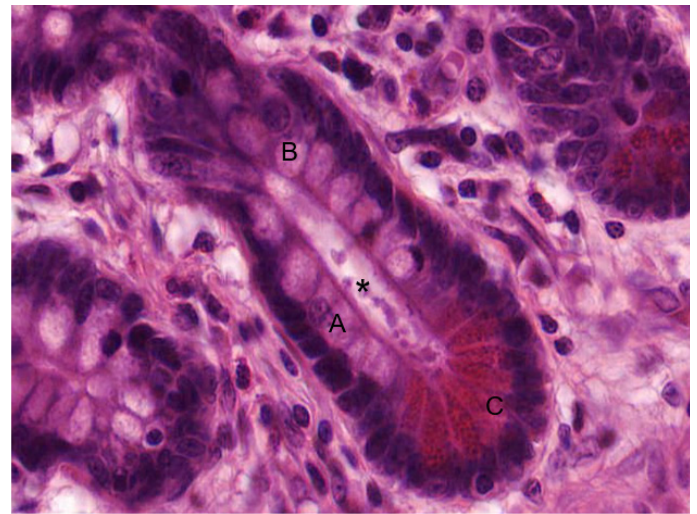
IGF-1 y GLP-2.<sup>16,18</sup> Las células caliciformes que, al comportarse como glándulas mucosas exocrinas unicelulares, secretan mucinas para constituir el glicocáliz intestinal, lo que las asocia a una función de exclusión inmunológica a partir de la barrera mucociliar.<sup>16</sup> Las células de Paneth que, ubicadas en el fondo de las criptas intestinales, contribuyen con el mantenimiento de la inmunidad innata de la mucosa por medio de la secreción de lisozimas y glicoproteínas, las cuales regulan la microbiota bacteriana intestinal normal.<sup>16</sup> Las células enteroendocrinas (integradas al sistema APUD-SNED), cuyo origen divergente –entre células pluripotenciales endodérmicas y las células de la cresta neural– diferencia cerca de 20 fenotipos diferentes encargados de captar polipéptidos precursores biológicos de aminas, procesarlos intracelularmente (endopeptidasas) y secretarlos en forma de monoaminas activas, las cuales funcionan como enzimas (gastrina, secreción serosa, colecistoquinina, glicentina, enteroglucagón, serotonina, sustancia P, motilina) con funciones específicas para regular la secreción y motilidad intestinal.<sup>20-22</sup> Las células M que, con un fenotipo epitelial cilíndrico, desarrollan micropliegues apicales con los que captan y translocan antígenos y microorganismos de la luz a la lámina propia, de tal forma que se encuentran integradas al sistema inmunológico asociado a mucosas.<sup>23</sup> Las células madre o células tallo (del inglés stem cell) que, derivadas del endodermo y con capacidad pluripotencial, se diferencian en enterocitos, células caliciformes, células M y células de Paneth. Con estas últimas, las células madre comparten posicionalmente el fondo de la cripta intestinal (Figuras 3 y 4).<sup>22</sup>

Los procesos de histodiferenciación, a partir del endodermo y del mesodermo para constituir las tunicas y los tejidos que las constituyen, se dan a partir de tres fases. Para el caso del endodermo: 1. Proliferación y morfogénesis inicial del epitelio intestinal; 2. Diferenciación celular para derivar los diferentes fenotipos que constituyen el epitelio intestinal; y 3. Maduración bioquímica y funcional de los diferentes fenotipos de células epiteliales intestinales. Para el caso del mesodermo, las interacciones epitelio-mesenquimales inducen la miogénesis del músculo liso y la histogénesis de los tejidos conectivos, cuyas células derivan de células mesodérmicas y mesenquimáticas pluripotenciales indiferenciadas. Inicialmente la proliferación de un epitelio cúbico estratificado ocluye la luz del tubo intestinal, el cual se recanaliza para dar espacio a la conformación de los pliegues de la túnica íntima que van a dar origen a las vellosidades y criptas intestinales, permitiendo que el epitelio se reconfigure hacia uno cilíndrico simple. En este momento, por acción de la expresión Wnt, las células madre pluripotenciales del epitelio empezarán a diferenciarse desde el fondo de la cripta intestinal (por acción de un gradiente de concentración de efrina-Eph y de Delta-Notch) en los diferentes fenotipos de células epiteliales.<sup>7</sup>

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión de la literatura consistió en describir el desarrollo embrionario del intestino delgado y del in-



**Figura 3.** Gráfico en el que se observa la distribución de los seis fenotipos de células epiteliales de la mucosa intestinal: Enterocitos, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendocrinas, células M y células madre.



**Figura 4.** Corte transversal de intestino delgado (preparación en hematoxilina-eosina a 40 aumentos) en el que se aprecia una cripta intestinal (\*) y en la que se pueden identificar A. Enterocito; B. Célula caliciforme; y C. Célula de Paneth. Tomada y modificada de: <https://histologyguide.com/slidebox/14-gastrointestinal-tract.html>

testino grueso en la rata Wistar a través de técnicas histoquímicas convencionales para así lograr una extrapolación de parámetros de desarrollo mediante embriología comparada al ser humano, en tanto que la mayoría de estudios en biomodelos murinos se han centrado en la descripción de los procesos secuenciales que



incluyen la histogénesis (conformación de tejidos embrionarios a través de los procesos celulares de división, proliferación, crecimiento, diferenciación, migración y muerte celular programada), la organogénesis (asociación de los tejidos para constituir órganos) y la morfogénesis (integración morfofuncional de los órganos en diferentes sistemas).<sup>24</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura utilizando las palabras claves “*Developmental biology*”, “*small intestine*”, “*large intestine*” y “*wistar rat*” en MedLine a través de PubMed. Se identificaron 105 artículos, de los cuales 10 fueron seleccionados para ser incluidos en la discusión cualitativa. No se utilizó un rango temporal de búsqueda debido a que las fechas de publicación no se consideraron limitantes para la recopilación de información. Adicionalmente, se buscaron artículos publicados en inglés y español, sin embargo, solo se eligieron artículos en inglés debido a que no se encontraron publicaciones en español. Por último, no se utilizó un filtro frente los tipos de artículos ya que se consideró valioso todo tipo de información encontrada siendo un tema tan poco estudiado. 95 artículos fueron excluidos porque, al leer títulos y resúmenes, no respondieron la pregunta orientadora; ¿Cómo se observa la organogénesis del intestino delgado e intestino grueso en la rata Wistar utilizando preparaciones histológicas y realizando la comparación empleando los parámetros de embriología comparada?. De igual forma, se completó la información con los libros “Embriología médica de Langman”<sup>9</sup> y “Embriología clínica”<sup>11</sup> para hacer la comparación del desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso de la rata Wistar y del ser humano.

## RESULTADOS

Se realizó lectura crítica de los 10 artículos y se extrajo información sobre la biología del desarrollo de los intestinos delgado y grueso de rata Wistar, la cual fue tabulada a partir de las categorías: Autores, año de publicación, tipo de estudio, etapa/día de desarrollo rata Wistar, localización del segmento y hallazgos embrionarios. De acuerdo a la literatura revisada y mediante diferentes técnicas microscópicas y preparaciones histológicas, el desarrollo del intestino delgado y grueso de la rata Wistar se empezó a describir desde el estadio 16,5 de gestación con la descripción de las tunicas y de los tejidos que constituyen el intestino primitivo, hasta el estadio 19 en el que se describieron las organizaciones estructurales de las tunicas, la maduración de los tejidos y la diferenciación fenotípica de las células epiteliales (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los estudios experimentales revisados, no fue

posible encontrar un consenso, estructurado secuencialmente, del desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso de la rata Wistar, lo cual puede ser explicado por la diversidad de factores medioambientales que, en los bioterios, influyen y alteran los procesos embrionarios en un determinado tiempo. Con ello y teniendo en cuenta que los estudios experimentales describen las células, los tejidos y las estructuras tisulares diferenciadas después del día 13 en rata Wistar y del día 33 en seres humanos,<sup>35</sup> se procedió a describir los diferentes hallazgos asociados a un estadio/día de gestación determinado, para lograr en cierta medida un consenso que permita estandarizar la biología del desarrollo de estos dos órganos. Es por ello que, la discusión se dividió en los estadios/días de desarrollo de la rata Wistar –empezando en el día 13 y finalizando en el día 21– con la respectiva homologación, mediante embriología comparada, con el desarrollo en los seres humanos.

El primer hallazgo descrito se evidenció durante la organogénesis del intestino primitivo, en donde el endodermo se organizó progresivamente para dar origen a un epitelio cúbico estratificado cuya renovación constante, ante la alta tasa de proliferación de células madre pluripotenciales, dio origen a los otros fenotipos de células epiteliales tales como las células enteroendocrinas, las células de Paneth y las células caliciformes.<sup>31,33</sup>

### Estadio/día 13

En el estadio/día 13 de la rata Wistar se evidenció el inicio del desarrollo del estómago y el duodeno a partir del segmento anterior del intestino primitivo.<sup>33</sup> El ensanchamiento dorsoventral del segmento caudal del intestino primitivo da origen al estómago, órgano que rotará (el extremo craneal se moverá hacia la izquierda y abajo, y el extremos caudal lo hará hacia la derecha y arriba) para estirar el tercio caudal del intestino anterior y cefálico del intestino medio, configurando un asa en forma de “C” que dará origen al duodeno, entre los estadios/días 9 a 13,5,<sup>19</sup> lo que equivaldría en los seres humanos al tiempo transcurrido entre la cuarta y séptima semana de desarrollo intrauterino,<sup>9,11</sup> una amplia brecha espacio-temporal asociada a la dificultad de realizar observaciones de la organogénesis intestinal durante el desarrollo embrionario temprano.<sup>19</sup>

### Estadio/día 14

Se evidenció en el desarrollo del intestino primitivo un aumento del diámetro y de la longitud de los segmentos medio y posterior, mucho mayor en la región que dará origen al duodeno,<sup>33</sup> asociados a los cambios histológicos en el mesodermo intraembrionario esplácnico y en el endodermo intestinal, tal y como es el caso de la citodiferenciación progresiva del epitelio a partir de la proliferación y diferenciación de las células madre pluripotenciales para dar origen a los diferentes fenotipos de células epiteliales, especialmente las células de Paneth al fondo de las criptas intesti-

Tabla 1. Artículos incluidos en la discusión cualitativa

Autores	Año	Tipo de estudio	Etapas/día de desarrollo rata Wistar	Técnica histológica	Localización	Hallazgos
Reusens-Billen B <i>et al.</i> <sup>25</sup>	1989	Experimental	E16.5 - E21.5	Microscopía de luz, microscopía electrónica, morfometría en parafina, morfometría en microfotografías electrónicas	Duodeno	E15.5: El lumen intestinal está revestido por un epitelio estratificado indiferenciado. E16: Se observa el lumen delimitado por una capa epitelial estratificada no diferenciada en el intestino delgado. E16.5: Se comienzan a diferenciar los miocitos lisos que conformarán la túnica muscular (capas musculares lisas longitudinal y circular). E18.5: Se detectan células caliciformes y se observan las vellosidades intestinales revestidas por un epitelio cilíndrico simple con enterocitos con microvellosidades que constituyen la chapa estriada o borde en cepillo. E19.5: Se evidencia la presencia de células caliciformes y enteroendocrinas. E21.5: Se observan las criptas intestinales en la túnica mucosa.
Morikawa Y <i>et al.</i> <sup>26</sup>	1993	Experimental	E20-22	Morfometría y microscopía electrónica de transmisión	Intestino grueso	E20 y E21: Se observan las glándulas de Brunner y las células caliciformes en colon aumentan en número. E21: Se observa la aparición de las criptas intestinales. Hasta los primeros días neonatales se observa el aumento en el número de células epiteliales.
Matsui J <i>et al.</i> <sup>27</sup>	1994	Experimental	E16 hasta día postnatal 21	Microscopía de luz, microscopía electrónica de transmisión, histoquímica PAS	Intestino delgado	E16: El epitelio intestinal se mantiene indiferenciado y se compone de células estratificadas primitivas hasta el día E17. E18-E19: El epitelio intestinal se diferencia rápidamente a un epitelio cilíndrico simple donde surgen las células caliciformes y endocrinas.
Dulue I <i>et al.</i> <sup>28</sup>	1994	Experimental	E14	Inmunohistoquímica	Intestino	E14: El endodermo todavía no se ha diferenciado
Ono E <i>et al.</i> <sup>29</sup>	1994	Experimental	E15 - E21	Microscopía de luz, microscopía electrónica de transmisión, inmunohistoquímica	Duodeno	E15: La sección transversal del duodeno muestra un epitelio estratificado no diferenciado con abundante vasculatura. Se observa un tubo epitelial rodeado de una capa mesenquimal con un mesotelio delgado. E15-16: Las células epiteliales son redondas u ovals y no están diferenciadas. E16: Se observa la diferenciación de la túnica muscular compuesta de miocitos lisos inmaduros. No se observa la diferenciación de la capa muscular longitudinal externa de la túnica muscular. Las células epiteliales se observan más alargadas. E17: Se observa la diferenciación de las vellosidades intestinales porque hay un engrosamiento de la capa epitelial. La región basal del epitelio intestinal es invaginada por agrupaciones de células mesenquimales. Se observa la diferenciación de la capa muscular externa. E18: Se observa progreso en la diferenciación de las vellosidades y criptas intestinales, y se observa la diferenciación de células caliciformes.

## Desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso en rata Wistar y en humanos

**Tabla 1.** Artículos incluidos en la discusión cualitativa (continuación)

Autores	Año	Tipo de estudio	Etapas/día de desarrollo rata Wistar	Técnica histológica	Localización	Hallazgos
de Jonge WJ <i>et al.</i> <sup>30</sup>	1998	Experimental	E16-20	Inmunohistoquímica	Intestino delgado	E16: El intestino delgado es inmaduro y se observan enterocitos. E18: Se observa la presencia de vellosidades intestinales en las asas proximales del intestino, mas no en las distales.
Ratineau C <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2003	Experimental	E14	Inmunohistoquímica e inmunofluorescencia	Intestino	Las células de Paneth se encuentran en la base de las criptas intestinales del intestino delgado, pero están ausentes en el epitelio del colon. Dependiendo de la secreción de las células enteroendocrinas, ellas se ubican en localizaciones específicas (CCK en intestino delgado anterior, PYY y GLP 1 en intestino delgado distal y en el colon). La citodiferenciación de los enterocitos y células de Paneth ocurre después de los 14 días de gestación.
Ichikawa S y Yamashita A. <sup>32</sup>	2003	Experimental	E16-19	Inmunohistoquímica	Intestino delgado y recto	E16: Formación inicial de arterias y venas en el recto
Baker-Méio <i>et al.</i> <sup>33</sup>	2008	Experimental	E13-E16	Microscopía óptica y reconstrucción tridimensional	Duodeno	E13: Se diferencia el intestino anterior en el estómago y el duodeno y se observa una proliferación epitelial. E14: Aumento en el diámetro y longitud del intestino medio y posterior. También se observan espacios más grandes en el lumen del duodeno. E15: Sigue aumentando el tamaño del intestino y el lumen del duodeno se observa a lo largo de su extensión. E16: Se observa la presencia de tejido pancreático adyacente al duodeno.
Camargo KC <i>et al.</i> <sup>34</sup>	2016	Experimental	E15, E17, E18, E19	Inmunohistoquímica	Intestino delgado	E15: Epitelio estratificado tapiza el lumen primario. E16: Disrupción de las uniones entre las células epiteliales que originan el lumen secundario en la medida que se une con el lumen duodenal primario. E17: Células epiteliales del epitelio estratificado se reorganizan para formar un epitelio cilíndrico simple en la medida que se inicia la morfogénesis de las vellosidades intestinales. E18: Células epiteliales con microvellosidades en la región apical. E19: Degeneración de células en el lumen y en las vellosidades intestinales para recanalizar el lumen.

nales del intestino delgado (ausentes en este estadio en el resto del intestino delgado y del intestino grueso) en desarrollo y algunos fenotipos de células enteroendocrinas (Figura 5).<sup>31</sup> No obstante, en el estudio de Dulue *et al.*, en el estadio/día 14 el endodermo no presentó signos de diferenciación epitelial.<sup>28</sup>

En los seres humanos, entre las semanas 5 y 6, el duodeno de los seres humanos estrecha su luz por proliferación y estratificación del epitelio, en la media que el asa intestinal primitiva en forma de “U” se proyecta hacia el cordón umbilical para constituir la hernia fisiológica umbilical.<sup>9,11</sup>



### Estadio/día 15

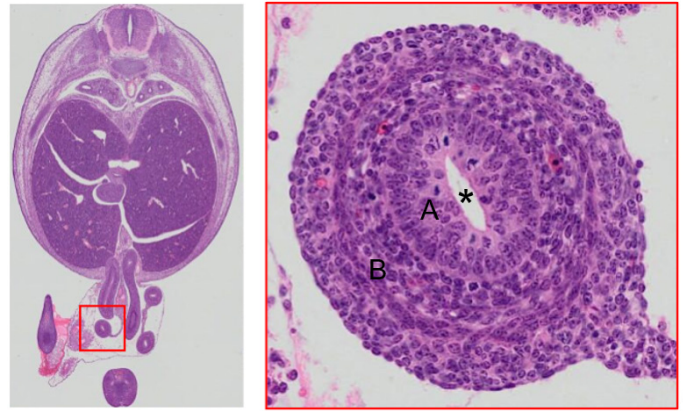
En este estadio el tubo intestinal continúa aumentando de diámetro y de longitud, y se observó la presencia de un epitelio que varía entre pseudoestratificado con células de diferentes alturas a un epitelio cúbico estratificado que reviste un lumen intestinal incipiente, fundamentalmente en el segmento del intestino primitivo en donde se está formando el duodeno (Figura 6).<sup>33,34</sup> Diferentes estudios resaltaron la vasculogénesis en el mesodermo intraembrionario esplácnico a partir de vasos sanguíneos que transcurren desde el mesenterio, tanto en la región del duodeno como en el recto.<sup>29,32</sup> Asimismo, y si bien, Ratineau *et al* identificaron células de Paneth y células enteroendocrinas poco citodiferenciadas en el segmento del colon,<sup>31</sup> Reusens-Billen *et al*<sup>25</sup> y Ono *et al*<sup>29</sup> no encontraron signos de diferenciación celular en el endodermo en este estadio. En los seres humanos, en la hernia fisiológica umbilical, se han identificado enterocitos diferenciados a partir de la semana 6,<sup>6,18</sup> mientras que la presencia de las células de Paneth se ha identificado entre la semana 10 y la semana 13, llegando a su máximo pico 29 semanas después del parto (siete meses de desarrollo extrauterino). En el caso de las células enteroendocrinas, su diferenciación se ha reportado desde las semanas 9 y 11 de gestación.<sup>37</sup> Sin embargo, los libros de embriología describen la diferenciación de las células de Paneth a partir de la semana 20.<sup>9,11</sup> Por otro lado, la herniación del intestino primitivo medio rota al interior del cordón umbilical para formar las asas intestinales que dará origen al yeyuno y al ileon. En este momento, la cloaca está sentida particionada por el tabique urorectal, proceso que se extiende hasta la semana 7 de gestación.<sup>9,11</sup>

### Estadio/ día 16

Entre los días 16 y 19 del desarrollo embrionario de las ratas Wistar es donde se presentan la mayor cantidad de cambios morfogénéticos. En el estadio 16 el endodermo constituido por células cúbicas estratificadas aún presenta segmentos de indiferenciación (Figura 7).<sup>27,30</sup> En contraste, en el duodeno, se identifica un epitelio indiferenciado y la formación del tejido muscular liso de la túnica mucosa (muscular de la mucosa) y muscular (capas longitudinal y circular).<sup>25</sup> Chin *et al* describieron que los miocitos lisos empiezan a diferenciarse desde el estadio 15 en el mesodermo intraembrionario esplácnico, para constituir el músculo liso circular y longitudinal de la túnica mucosa y el músculo liso longitudinal de la muscular de la mucosa de la túnica mucosa del duodeno.<sup>19</sup> En los seres humanos, Fu *et al* observaron que el tejido muscular liso se encuentra diferenciado a lo largo del intestino delgado y grueso en la semana 9.<sup>38</sup>

### Estadio/día 17

En este estadio se hace evidente que el epitelio estratificado empieza a remodelarse hacia un epitelio simple en la media que

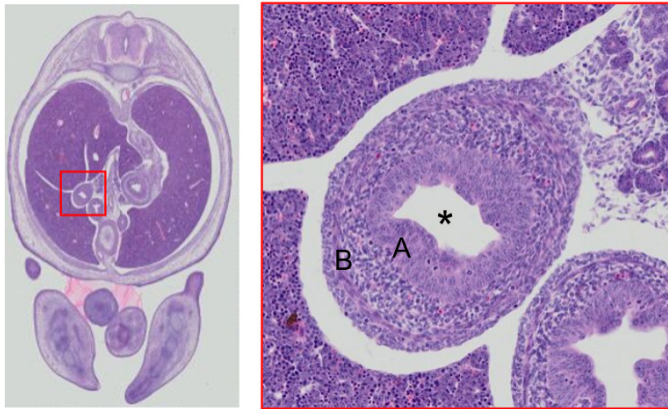


**Figura 5.** Corte transversal a la altura de la hernia fisiológica umbilical de una preparación histológica en hematoxilina-eosina de ratón en el estadio/día 13 de desarrollo (homologable al estadio/día 14 de rata Wistar) en el que se observa, en un segmento del intestino delgado, el endodermo indiferenciado (A) empezando a organizar la túnica mucosa y un mesodermo esplácnico indiferenciado (B) empezando a organizar las túnicas submucosa, muscular y externa. Asimismo, se observa el lumen intestinal (\*) estrecho. Tomado y modificado de Richardson *et al*.<sup>36</sup>

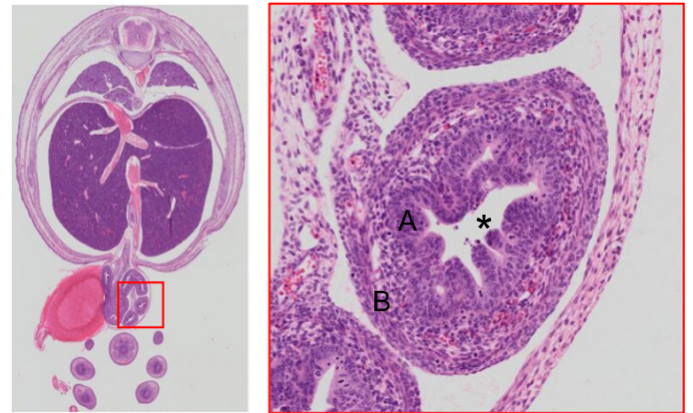
se permea el lumen intestinal y se empiezan a conformar las vellosidades intestinales tras el repliegue de las túnicas mucosa y submucosa (Figura 8).<sup>34</sup> Reusens-Billen *et al*<sup>25</sup> y Ono *et al*<sup>29</sup> encontraron signos de conformación de vellosidades intestinales en el duodeno durante el estadio 17,5, al igual que diferenciación de células enteroendocrinas. Chin *et al* identificaron la presencia de vellosidades intestinales en la semana 7 del desarrollo embrionario humano.<sup>19</sup> Los esbozos de las vellosidades intestinales, producto del repliegue de la túnica mucosa y submucosa, coinciden su formación entre las semanas 6 y 8 con la recanalización del lumen intestinal asociado a la configuración del epitelio cilíndrico simple. Todo el proceso se encuentra regulado por la expresión de señales BMP.<sup>9,11</sup>

### Estadio/día 18

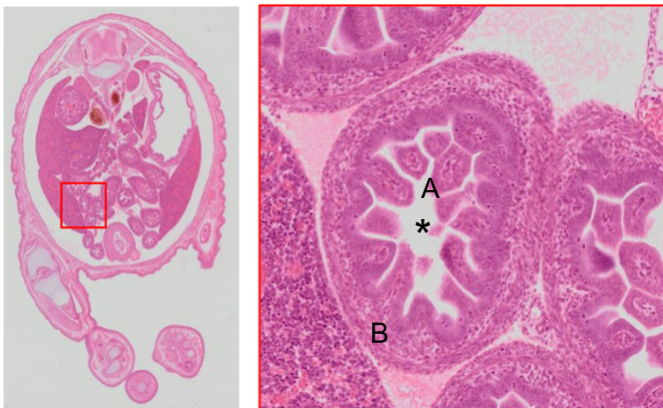
En este estadio resultaron evidentes las vellosidades intestinales y las criptas intestinales a lo largo del intestino delgado, de la misma forma que fueron identificadas las microvellosidades en el dominio apical de los enterocitos, con lo que queda constituida la chapa estriada o borde en cepillo del epitelio cilíndrico simple (Figura 9). De igual forma, en el día 18 fueron identificadas células enteroendocrinas y células caliciformes intercaladas entre los enterocitos.<sup>25,27,29,30,34</sup> En los seres humanos, las células caliciformes se diferencian a partir de la semana 9 y 10 de gestación, producto de la diferenciación de células madre que migran desde el fondo de las criptas intestinales hacia el extremo más apical de las vello-



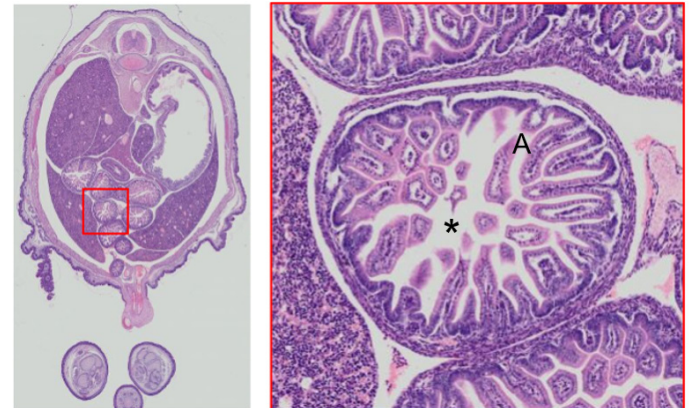
**Figura 6.** Corte transversal de una preparación histológica en hematoxilina-eosina de ratón en el estadio/día 14 de desarrollo (homologable al estadio/día 15.5 de rata Wistar) en el que se observa, en un segmento del intestino delgado, la diferenciación de un epitelio estratificado derivado del endodermo (A) y la organización de las tunicas submucosa (tejido conectivo), muscular (músculo liso) y externa (tejido conectivo) derivados del mesodermo esplácnico indiferenciado (B). En el lumen intestinal (\*) se observan signos incipientes de formación de las vellosidades intestinales. Tomado y modificado de Richardson *et al.*<sup>36</sup>



**Figura 7.** Corte transversal a la altura de la hernia fisiológica umbilical de una preparación histológica en hematoxilina-eosina de ratón en el estadio/día 15 de desarrollo (homologable al estadio/día 16.5 de rata Wistar), en el que se observa, en un segmento del intestino delgado, un epitelio cúbico estratificado (A) en la túnica mucosa y músculo liso en la túnica muscular (B). En el lumen intestinal (\*) se observa la configuración de las vellosidades y los espacios intervillosos. Tomado y modificado de Richardson *et al.*<sup>36</sup>



**Figura 8.** Corte transversal de una preparación histológica en hematoxilina-eosina de ratón en el estadio/día 15 de desarrollo (homologable al estadio/día 16.5 de rata Wistar), en el que se observa, en un segmento del intestino delgado, el epitelio cilíndrico simple (A) apoyado en una lámina propia de tejido conectivo laxo de la túnica mucosa, el tejido conectivo denso irregular de la túnica submucosa, el músculo liso (B) de la túnica muscular y el tejido conectivo de la túnica externa. En el lumen intestinal (\*) se observan las vellosidades intestinales, los espacios intervillosos y la formación incipiente de las criptas intestinales. Tomado y modificado de Richardson *et al.*<sup>36</sup>



**Figura 9.** Corte transversal de una preparación histológica en hematoxilina-eosina de ratón en el estadio/día 17 de desarrollo (homologable al estadio/día 18 de rata Wistar), en el que se observan, en un segmento del intestino delgado, las cuatro tunicas bien definidas, especialmente el epitelio cilíndrico simple con microvellosidades (A) apoyado en una lámina propia de tejido conectivo laxo de la túnica mucosa. En el lumen intestinal (\*) se observan las vellosidades intestinales, los espacios intervillosos y las criptas intestinales. Tomado y modificado de Richardson *et al.*<sup>36</sup>



sidades intestinales. De manera general, desde la semana 6 hasta la 41 (cuando se completa la población de los cuatro fenotipos celulares), señales Wnt regulan la proliferación, migración y diferenciación de las células madre en las criptas intestinales –cuando se ha recanalizado la luz del intestino delgado–. De igual forma, tras la migración de las células de la cresta neural, se da inicio a la formación de los ganglios del sistema nervioso entérico<sup>9,11</sup>

### Estadio/día 19

En este estadio no se encontraron avances importantes en el desarrollo del intestino delgado y grueso de rata Wistar respecto al estadio anterior, más allá del aumento en número de células enteroendocrinas y células caliciformes.<sup>25</sup>

### Estadio/día 20

Vásquez y Vega describieron la aparición de las glándulas de Brunner en este estadio. Adicionalmente, Morikawa *et al* observaron microvellosidades cortas en la superficie luminal de las glándulas de Brunner y mencionó el aumento de células caliciformes en el colon durante los días 20 prenatal y 2 postnatal.<sup>18,26</sup> Botros *et al* observaron el desarrollo de las glándulas de Brunner entre la semana 12 y 16. En los seres humanos, resulta posible identificar los cuatro fenotipos de células epiteliales cuando ha iniciado la regresión de la hernia fisiológica umbilical a la cavidad abdominal.<sup>9,11</sup>

### Estadio/día 21

En el día 21,5 Reusens-Billen *et al* encontraron la presencia de criptas intestinales bien desarrolladas en la túnica mucosa del duodeno, además de describir el aumento del calibre del lumen intestinal, explicado por el aumento de las vellosidades intestinales.<sup>25</sup> En los seres humanos, la presencia de las criptas intestinales se identificó a partir de la semana 10 de gestación, junto con las células caliciformes del intestino delgado desde la semana 11 y del colon desde la semana 16. Ya en la semana 20 se podrán identificar las placas de Peyer en el Íleo y en general, los folículos linfáticos primarios, de todo el intestino delgado.<sup>9,11</sup>

## CONCLUSIONES

Tras la búsqueda de la literatura, se encontró que no existen estudios que describan de manera secuencial los cambios histoembrionarios del intestino delgado y grueso durante el desarrollo intrauterino de la rata Wistar. Así como no hay se encontraron estudios de embriología comparada que extrapolan las descripciones de dicho desarrollo a seres humanos. Revisando diferentes estudios experimentales que describieron procesos de diferenciación celular e histogénesis específico de los intestinos delgado y grueso, se propuso un consenso comparativo entre los estadios/

días de desarrollo intrauterino de la rata Wistar y las semanas de gestación humana descritas en los libros de embriología (Tabla 2), teniendo en cuenta que la mayoría de descripciones realizadas en embriones y fetos humanos de los estudios realizados en los humanos describen los cambios histológicos y morfológicos desde la semana 10 de gestación.

De manera general se concluye la histodiferenciación del mesodermo intraembrionario espláncico y el endodermo que constituyen el intestino primitivo medio y posterior, y que darán origen al intestino delgado y grueso, inicia en el estadio/día 13 del desarrollo intrauterino de la rata Wistar y la cuarta semana de gestación de los seres humanos en sentido cefalocaudal (del duodeno a canal anal) mediado por la expresión regional de los factores morfogénicos SHH, FGF, BMP y Wnt. En un primer evento, y conforme se van desarrollando los diferentes segmentos (duodeno, yeyuno, íleon, colon, recto y estructuras morfológicas asociadas), un epitelio estratificado se diferencia del endodermo para ocluir el lumen intestinal mientras el mesodermo se diferencia en el tejido muscular y conectivo. En un segundo momento, que coincide con la proyección y retracción de la hernia fisiológica umbilical, el lumen intestinal se recanaliza tras la configuración del epitelio cilíndrico simple, lo que genera el repliegue de las túnicas mucosa para constituir las vellosidades y el repliegue de la túnica mucosa y submucosa, forma las válvulas conniventes. En la media que las células madre empiezan a proliferar, migrar y diferenciarse desde el fondo de las criptas intestinales en los cuatro fenotipos de células epiteliales: Los enterocitos con microvellosidades apicales, las células de Paneth, las células enteroendocrinas y las células de Paneth.

Se hace necesario que cada bioterio estandarice sus biomodelos murinos desde el punto de la biología del desarrollo para, a manera de un referente estandarizado, ser extrapolado al desarrollo humano y ser empleado en el estudio de la etiopatogénesis de anomalías congénitas que incluyen el intestino primitivo medio y posterior, contribuyendo también con la reducción del número de muertes innecesarias de biomodelos en la medida que se diseñen protocolos –estandarizados y sostenibles– para estudios de embriología comparada que sustentan estudios de medicina traslacional.

## ABREVIATURAS

BMP	Proteína morfogenética ósea
CDX	Proteína caudal homeobox
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FoxF1	Forkhead box F1
GLP-2	Péptido similar al glucagón 2
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
Pdx-1	Homeobox pancreático y duodenal 1
SHH	Proteína Sonic hedgehog



## Desarrollo embrionario del intestino delgado y grueso en rata Wistar y en humanos

**Tabla 2.** Comparación del desarrollo embrionario del intestino delgado y del intestino grueso en la rata Wistar y en el ser humano

Estadio/día de desarrollo rata Wistar	Hallazgos rata Wistar	Semana/día de desarrollo seres humanos	Hallazgos seres humanos
13	Inicia la diferenciación del intestino en sus respectivas porciones	4/33	Plegamiento del embrión y división del intestino primitivo en intestino anterior, faríngeo, medio y posterior
14	Aumenta el diámetro y longitud del tubo digestivo y del duodeno en la rata Wistar	5/40	Crecimiento de asas intestinales en la cavidad extraembrionaria en el cordón umbilical
15	Inicia la diferenciación entre las capas del intestino delgado donde pasa de ser una monocapa a un epitelio pseudoestratificado. En el duodeno, se encuentra un epitelio estratificado no diferenciado. También, se observan algunas células de Paneth	6/44	Inicia la diferenciación de las células madre hacia los enterocitos
16	Se comienzan a diferenciar las células musculares en la capa longitudinal y circular en el duodeno	7/51	No se encontraron cambios significativos en el sistema digestivo del humano
17	Se observa la presencia de microvellosidades en el intestino y aparición de células endocrinas	7,5/54	Se observa la presencia de microvellosidades en el intestino
18	Organización de células epiteliales con microvellosidades en la región apical en el intestino delgado. Presencia de células caliciformes en el intestino delgado	8/58	No se encontraron cambios significativos en el sistema digestivo del humano
19	No se encontraron cambios significativos en el sistema digestivo de las ratas Wistar	8,5/64	Inicia la diferenciación de las células madre hacia las células enteroendocrinas. En el duodeno inicia la diferenciación de las capas musculares longitudinales y circulares a lo largo del intestino
20	Presencia de glándulas de Brunner en el duodeno y aumento de células caliciformes en el intestino grueso	9/67	Inicia la diferenciación de las células madre hacia las células caliciformes
21	Presencia de las criptas intestinales en la túnica mucosa de pequeño tamaño	10/70	Retorno de las asas intestinales herniadas a la cavidad abdominal. Inicia la diferenciación de las células madre hacia las células de Paneth. Hay presencia de criptas intestinales inmaduras

SOX-2 Sex determining Region Y-box 2  
 TGF- $\beta$  Factor de crecimiento transformante beta  
 Wnt Proteínas de type Wingless

### REFERENCIAS

- Marincola FM. Translational medicine: A two-way road. *J Transl Med.* 2003; 1:1-2. DOI: 10.1186/1479-5876-1-1
- Melcon M, Cristina C. Medicina traslacional. *Neurol Arg.* 2014; 6:4.
- Oyarzún M. Medicina traslacional: Un puente de plata entre las ciencias básicas y la medicina clínica. *Rev Chill Enferm Respir.* 2017; (33):81-84.
- Valdés IP, Ramírez-Santana M, Basagoitia A, Testar X, Vásquez JA. Translational medicine and innovation in health: mechanisms and perspectives. *Rev Med Chil.* 2018; 146(7):890-898. DOI: 10.4067/s0034-98872018000700890.
- Cuellar L, Zafra D, Moreno S, Rosero D, Martínez C, Moreno F. Determinación del tiempo de gestación y desarrollo embrionario en rata Wistar (*Rattus norvegicus*) de un bioterio de Cali (Colombia). *Salutem Scientia Spiritus* 2019; 5(1):14-20.
- Arteaga-Martínez SM, García-Peláez MI. Embriología humana y biología del desarrollo. Primera edición. Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. Quinta edición. Barcelona: Elsevier; 2014.

8. Flores V. Embriología Humana. Bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo. Orientada a la formación médica. Primera edición. Panamericana; 2015.
9. Sadler TW. Embriología médica de Langman. Décima segunda edición. Wolters Kluwer: Barcelona; 2015.
10. Eynard AR, Valentich MA, Rovasio RA. Histología y Embriología Humanas. Bases celulares y moleculares con orientación clínico-patológica. Quinta edición. Panamericana; 2016.
11. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016.
12. Beck F. Homeobox genes in gut development. *Gut*. 2002; 51(3):450-454. DOI: 10.1136/gut.51.3.450
13. Gilbert SF. Biología del desarrollo. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires; 2006.
14. Roa I, Meruane M. Digestive system development. *Int J Morphol*. 2012; 30(4):1285-1294.
15. Lowe JS, Anderson PG. Histología Humana de Stevens y Lowe. Cuarta edición; Elsevier Mosby: Barcelona; 2015.
16. Ross MH, Pawlina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. Séptima edición. Wolters Kluwer: Barcelona; 2016.
17. Gartner LP. Texto de histología: Atlas a color. Cuarta edición. Elsevier: Barcelona; 2017.
18. Vásquez M, Vega H. Desarrollo del epitelio del tracto intestinal y su participación en la defensa del organismo en mamíferos. *REDVET*. 2012; 13(7):1-25.
19. Chin AM, Hill DR, Aurora M, Spence JR. Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine. *Semin Cell Dev Biol*. 2017; 66:81-93. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.01.011
20. Boyd CAR. Amine uptake and peptide hormone secretion: APUD cells in a new landscape. *J Physiol*. 2001; 531(Pt 3):581. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0581h.x
21. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine Cells: A Review of Their Role In Brain-Gut Communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28(5): 620-630. DOI: 10.1111/nmo.12754
22. May CL, Kaestner KH. Gut Endocrine Cell Development. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 323(1):70-75. DOI: 10.1016/j.mce.2009.12.009
23. Nicoletti C. Unsolved mysteries of intestinal M cells. *Gut*. 2000; 47(5):735-9. DOI: 10.1136/gut.47.5.735
24. Ramírez N, Laverde N, Moreno F. Estandarización de los periodos morfogénéticos de la cardiogénesis de rata Wistar (*Rattus norvegicus*). *Salutem Scientia Spiritus*. 2021; 7(4): XX-XX.
25. Reusens-Billen B, Remacle C, Hoet JJ. The development of the fetal rat intestine and its reaction to maternal diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Oct 1988; 6:199-211. DOI: 10.1016/0168-8227(89)90030-2
26. Morikawa Y, Miyamoto M, Okada T. Perinatal Development of Brunner's Glands in the Rat: Morphometrical Study. *Biol Neonate*. 1993; 63:258-267 DOI: 10.1159/000243939
27. Matsui J, Fujimiya M, Matsui S, Amakata Y, Renda T, Kimura H *et al*. Transient expression of [D-Ala<sup>2</sup>] deltrophin i-like immunoreactivity in prenatal rat small intestine. *J Histochem Cytochem*. 1994; 42(10):1377-81. DOI: 10.1177/42.10.7930520
28. Dulue I, Freund JN, Leberquier C, Kedinger M. Fetal endoderm primarily holds the temporal and positional information required for mammalian intestinal development. *J Cell Biol*. 1994; 126(1):211-221. DOI: 10.1083/jcb.126.1.211
29. Ono E, Doi Y, Furukawa H, Hirata K, Fujimoto S. The differentiation of entero-endocrine cells of pre- and postnatal rats: Light and electron microscopy and immunocytochemistry. *Acta Anat (Basel)*. 1994; 149(2):81-8. DOI: 10.1159/000147561
30. De Jonge WJ, Dingemans MA, de Boer PA, Lamers WH, Moorman AF. Arginine-metabolizing enzymes in the developing rat small intestine. *Pediatr Res*. 1998; 43(4 Pt 1):442-51. DOI: 10.1203/00006450-199804000-00002
31. Ratineau C, Duluc I, Pourroyon C, Kedinger M, Freund JN, Roche C. Endoderm -and mesenchyme- dependent commitment of the differentiated epithelial cell types in the developing intestine of rat. *Differentiation*. 2003; 71(2):163-9. DOI: 10.1046/j.1432-0436.2003.t01-1-710203.x
32. Ichikawa S, Yamashita A. Expression of adhesion molecules in the rectum-associated lymph nodules of pre- and postnatal specific pathogen-free rats. *J J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(8):970-9. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03096.x
33. Baker-Méio I, Siviero I, Ferrante SMR, Carvalho JJ. Morphologic study of embryonic development of rat duodenum through a computerized three-dimensional reconstruction: Critical analysis of solid core theory. *Pediatr Surg Int*. 2008; 24:561-565. DOI: 10.1007/s00383-008-2125-9
34. Camargo KC, Gomes JR, Loddi MM, de Sordi R, Costa-Ayub CLS, Soares MA. MT1-MPP and its potential role in the vertebrate intestinal morphogenesis. *Acta Histochem*. 2016; 118(7):729-735. DOI: 10.1016/j.acthis.2016.07.009
35. Hill MA. Embryology: Carnegie Stage Comparison. *UNSW Embryology*; 2021. [Accedido 06 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie\\_Stage\\_Comparison](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Carnegie_Stage_Comparison)
36. Richardson L, Venkataraman S, Stevenson P, Yang Y, Moss J, Graham L *et al*. EMAGE mouse embryo spatial gene expression database: (2014 update) *Nucleic Acids Res*. 2014; 42(1):D835-44. DOI: 10.1093/nar/gkt1155
37. Lueschow SR, McElroy SJ. The Paneth cell: The curator and defender of the immature small intestine. *Front Immunol*. 2020; 11:587. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00587
38. Fu M, Tam PKH, Sham MH, Lui VCH. Embryonic development of the ganglion plexuses and the concentric layer structure of human gut: A topographical study. *Anat Embryol (Berl)*. 2004; 208(1):33-41. DOI: 10.1007/s00429-003-0371-0
39. Botros KG, el-Hady SL, el-Mohandes EA. Prenatal development of the human Brunner's glands. *Anat Anz*. 1990; 171(1):23-30.
40. Buisine MP, Devisme L, Savidge TC, Gespach C, Gosselin B, Porchet N *et al*. Mucin gene expression in human embryonic and fetal intestine. *Gut*. 1998; 43:519-524. DOI: 10.1136/gut.43.4.519