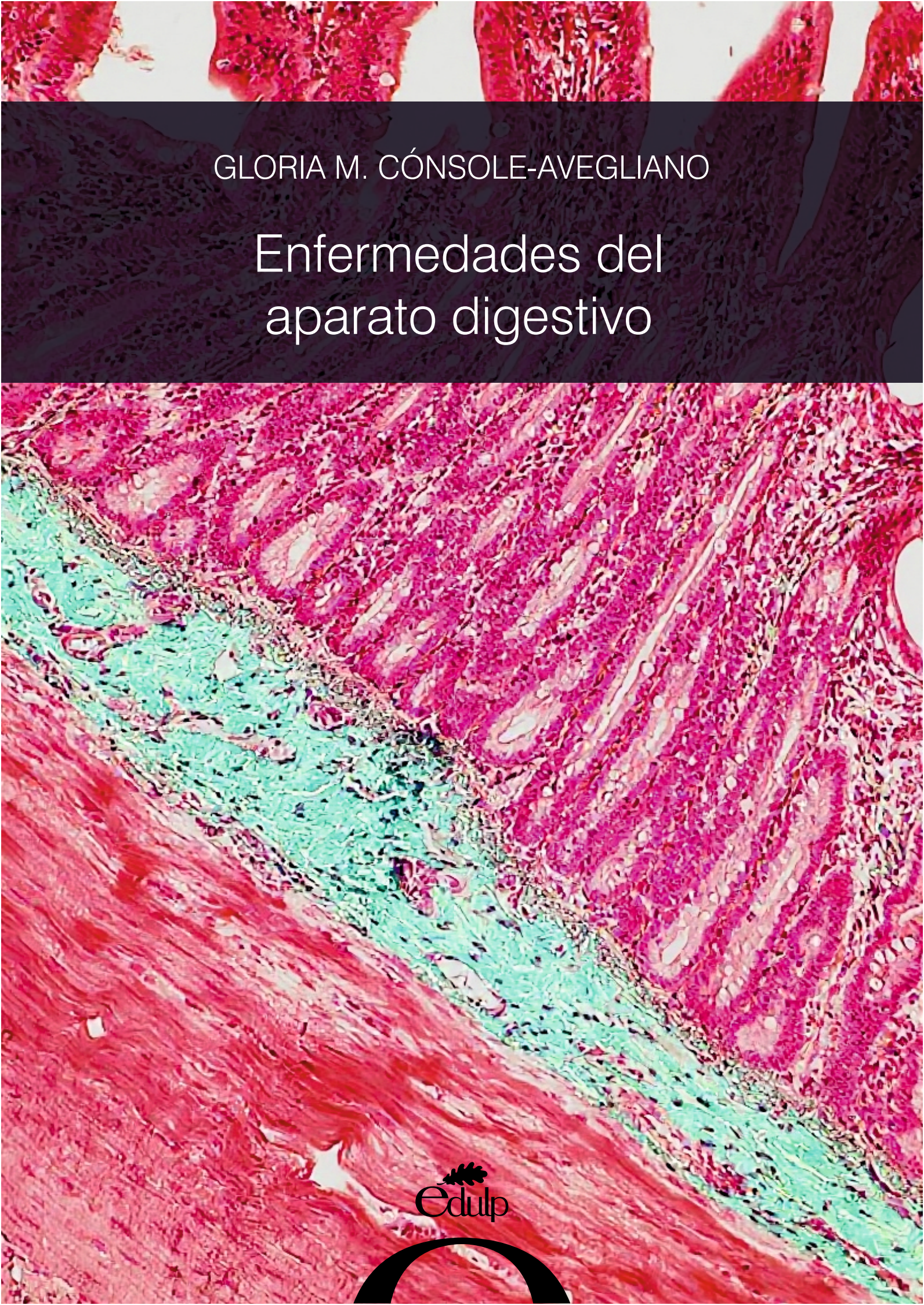


The background of the cover is a composite of microscopic images. The top section shows several vertical strips of tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E), displaying cellular structures. The bottom section is a larger, more detailed view of a tissue section, possibly showing a transition between different tissue types or a pathological process, with a prominent area of lighter, more fibrous or less cellular tissue running diagonally from the bottom left towards the center.

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Enfermedades del aparato digestivo

The logo for EduLP, featuring a stylized black leaf or oak leaf icon above the text "EduLP" in a serif font.

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Cónsole Avegliano, Gloria Miriam
Enfermedades del aparato digestivo / Gloria Miriam Cónsole Avegliano. - 1a ed. -
La Plata: EDULP, 2026.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-6568-78-6

1. Medicina Interna. I. Título.
CDD 306.461

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (Edulp)
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2026

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723
© 2026 - Edulp
Impreso en Argentina

Dedicatoria

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

Agradecimientos

A quienes despertaron mi vocación por la investigación científica: *Prof. Dr. Bernardo Houssay, Prof. Dr. Herberto Prieto Díaz y Prof. Dr. Ricardo R. Rodríguez.*

A mi querido Maestro: *Prof. Dr. César Gómez Dumm.*

A quienes me alentaron para retomar las tareas de investigación y docencia en momentos muy difíciles: *Prof. Dr. Eduardo Charreau y Dr. Rodolfo Goya.*

CAPÍTULO 1

Embriología del aparato digestivo	10
1.1 Histogénesis del aparato digestivo.	10
1.2 Desarrollo del aparato digestivo.	10
1.3 Faringe.	12
1.4 Esófago.	18
1.5 Estómago.	18
1.6 Duodeno.	22
1.7 Hígado y vías biliares.	23
1.8 Páncreas.	27
1.9 Embriología molecular pancreática	28
1.10 Intestino.	30
1.11 Embriología molecular del tubo digestivo.	32
Referencias.	34

CAPÍTULO 2

Aspectos anatómicos del aparato digestivo	36
2.1 Órganos del aparato digestivo.	36
2.2 Cavidad oral (fig. 2.2).	37
2.3 Faringe.	37
2.4 Esófago (fig. 2.3).	38
2.5 Estómago (fig. 2.4).	39
2.6 Intestino delgado: se extiende desde el <i>píloro</i> hasta la <i>válvula ileo-cecal</i> .	39
2.7 Intestino grueso (fig. 2.6).	40
2.8 Páncreas (fig. 2.7).	41
2.9 Hígado.	42
2.10 Vías biliares y vesícula biliar (fig. 2.14).	47
Referencias.	47

CAPÍTULO 3

Histología del aparato digestivo	48
3.1 Capas de la pared del tubo digestivo (fig. 3.1).	48
3.2 Cavidad oral y lengua.	49
3.3 Faringe (fig. 3.5).	50
3.4 Esófago (figs. 3.6 a 3.9).	51
3.5 Estómago: <i>cardias</i> , <i>cuerpo</i> , <i>fondo</i> y <i>antro pilórico</i> (con esfínter pilórico).	53
3.6 Intestino delgado: duodeno, yeyuno e íleon (figs. 3.16 a 3.26)	56

3.7 Intestino grueso: ciego, apéndice, colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoides), recto y conducto anal.	61
3.8 Glándulas salivales	64
3.9 Páncreas (figs. 3.40 a 3.42).	66
3.10 Hígado: cápsula de Glisson con revestimiento mesotelial y parénquima.	68
3.11 Vesícula biliar: depósito extrahepático de bilis.	71
Referencias.	72

CAPÍTULO 4

Fisiología del aparato digestivo	73
4.1 Esquema de la función digestiva.	73
4.2 Inervación del tubo digestivo.	74
4.3 Cavidad oral.	75
4.4 Faringe.	75
4.5 Esófago.	75
4.6 Estómago.	76
4.7 Intestino delgado.	79
4.8 Intestino grueso (fig. 4.14).	84
4.9 Páncreas.	85
4.10 Hígado.	86
Referencias.	87

CAPÍTULO 5

Aspectos inmunológicos de las enfermedades digestivas	88
5.1 Respuesta inmune.	88
5.2 Inmunidad en las enfermedades digestivas.	90
5.4 Polimorfismos de los receptores toll-like en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).	96
5.5 Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) e inmunidad.	97
5.6 Síndrome de colon irritable (SII) e inmunidad.	100
5.7 Hepatitis e inmunidad.	100
5.8 Fibrosis hepática e inmunidad.	104
5.9 Neoplasias digestivas e inmunidad.	106
Referencias	109

CAPÍTULO 6

Enfermedades digestivas	112
6.1 Enfermedades en labios, boca, lengua y glándulas salivales.	112
6.2 Enfermedades del esófago.	122
6.3. Enfermedades del estómago.	124
6.4 Enfermedades del intestino.	127
6.5 Enfermedades del hígado y vesícula biliar.	139
6.6 Enfermedades del páncreas.	144
Referencias.	146

CAPÍTULO 7

Genética de las enfermedades digestivas	148
7.1 Genética Humana.	148
7.2 Hemocromatosis Hereditaria (HH).	151
7.3 Enfermedad de Hirschsprung (HSCR).	152
7.4 Enfermedad celíaca (EC).	153
7.5 Enfermedad de Crohn.	155
7.6 Cáncer de esófago.	156
7.7 Cáncer de estómago.	157
7.8 Cáncer de colon.	158
7.9 Poliposis adenomatosa familiar (PAF).	160
7.10 Cáncer pancreático.	161
7.11 Fibrosis quística (FQ).	163
Referencias.	164

CAPÍTULO 8

Epigenética de las enfermedades digestivas	166
8.1 Epigenética (<i>griego epi: sobre</i>).	166
8.2 Mecanismos epigenéticos.	167
8.3 Epigenoma.	169
8.4 Enfermedad celíaca (EC) y epigenética.	170
8.5 Síndrome de intestino irritable (SSI) y epigenética.	171
8.6 Enfermedad de Crohn (EC) y epigenética.	173
8.7 Hepatitis y epigenética.	179
8.8 Cirrosis hepática y epigenética.	180
8.9 Neoplasias digestivas y epigenética.	184
8.10 Terapia epigenética.	186
Referencias.	188

CAPÍTULO 1

Embriología del aparato digestivo

1.1 Histogénesis del aparato digestivo.

El **endodermo del intestino primitivo** origina *epitelio de revestimiento, glándulas del tubo digestivo y tejido parenquimatoso de glándulas anexas (hígado y páncreas)*. El **mesodermo** origina los *componentes muscular y conectivo (cuadro 1.1)*.

Cuadro 1.1. Histogénesis del intestino primitivo.

Epitelio de revestimiento		Endodermo
Epitelio glandular	Glándulas mucosas y submucosas	
Tejido conectivo		Mesodermo
Tejido muscular		
Adventicia/serosa		

1.2 Desarrollo del aparato digestivo.

El desarrollo del aparato digestivo representa un conjunto de *procesos de crecimiento, plegamientos y rotaciones*. Durante la 4ta. semana se produce el *plegamiento del embrión* y en la *parte dorsal del saco vitelino* se forma el **intestino primitivo**, tubo endodérmico que comprende tres partes: **intestino anterior, intestino medio e intestino posterior (fig. 1.1)**.

1.2.1 Cuarta semana.

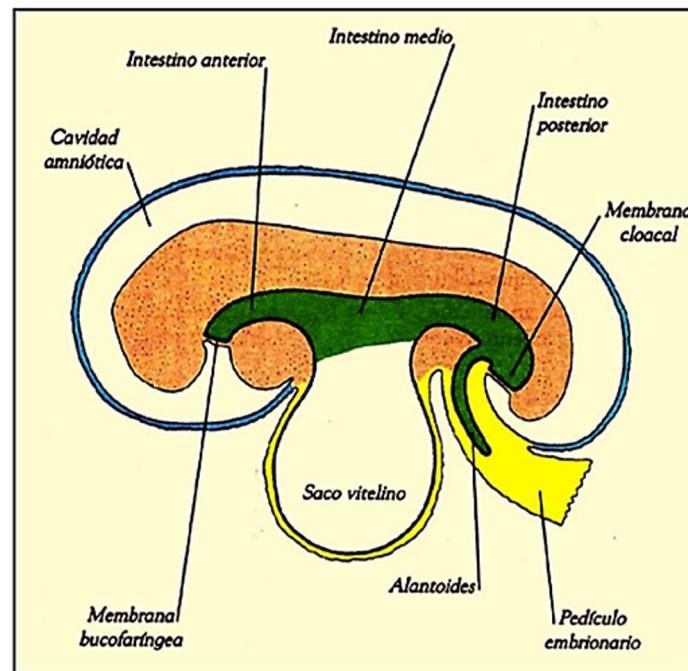


Fig. 1.1 Embrión de 4ta. semana (corte sagital)
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col).

El **intestino anterior** está cerrado por la *membrana bucofaríngea*, junto con el revestimiento ectodérmico externo. Dicha membrana está destinada a reabsorberse, porque la aposición ecto-endodérmica sin mesénquima carece de vasos sanguíneos que la nutran.

El **intestino medio** permanece ampliamente comunicado con el *saco vitelino*, ubicado fuera del embrión.

El **intestino posterior**, en fondo de saco, forma la *membrana cloacal* que también resulta de la aposición ecto-endodérmica y tendrá igual destino que la membrana bucofaríngea.

El **intestino posterior** presenta una evaginación alargada denominada *alantoides*, que en parte integra el *pedículo embrionario*.

1.2.2 Quinta semana.

En la 5ta. semana, el intestino primitivo ha evolucionado y se observa:

A. Intestino faríngeo (cefálico): se extiende desde la *cavidad bucal primitiva o estomodeo* hasta el *brote traqueobronquial*.

B. Esbozo o divertículo hepático (caudal): marca el final del intestino anterior. La membrana bucofaríngea ha desaparecido al final de la 4ta. semana, de manera que el *estomodeo* comunica ahora con la región faríngea.

C. Intestino medio: se origina el *asa intestinal primitiva*, que mantiene una comunicación con el *saco vitelino*, a través del *conducto vitelino*. Se extiende desde el *divertículo hepático* hasta el *comienzo del intestino posterior*.

D. Intestino posterior: desemboca en una porción dilatada del tubo denominada *cloaca*, en comunicación con el alantoides y ocluida por la membrana cloacal. El *alantoides* y el *conducto vitelino*, formarán parte del *pedículo embrionario* (fig. 43.2).

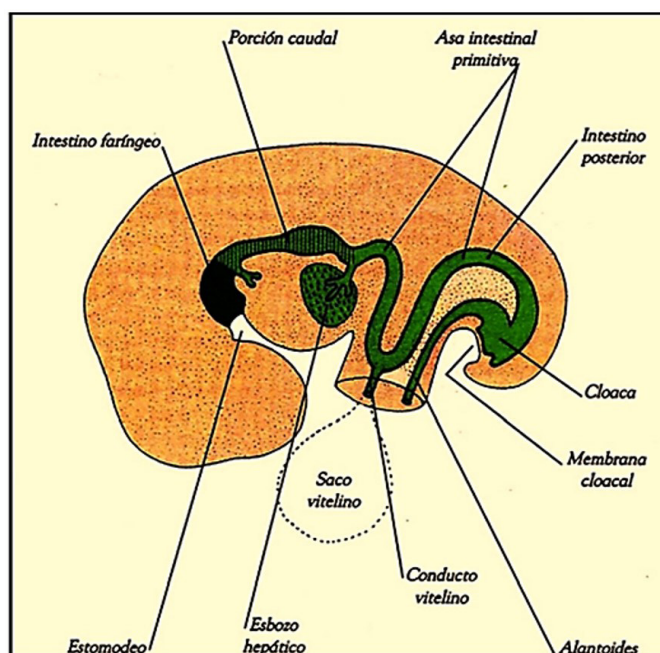


Fig. 1.2 Embrión de 5ta. semana (corte sagital)
(Embriología Humana, Gómez Dumm, CLA y col.).

1.3 Faringe.

La *faringe primitiva* se abre a nivel craneal en el *estomodeo cavidad bucal primitiva*. En su límite caudal y ventral se observa el *esbozo traqueo-pulmonar*, y a nivel dorsal se ubica el origen del *esófago*. La faringe tiene forma de embudo y presenta 5 *divertículos laterales* denominados **bolsas faríngeas**. La última bolsa faríngea es rudimentaria.

Estructuras de la faringe primitiva:

A. Arcos branquiales o faríngeos: en número de 6 a cada lado. Los mismos consisten en *rodetes o barras mesodérmicas*, de las cuales el 5° y 6° son rudimentarios.

B. Bolsas faríngeas: presentan revestimiento endodérmico. Hay 4 pares de bolsas faríngeas, ya que la quinta es rudimentaria.

C. Hendiduras o surcos branquiales o faríngeos con una cubierta ectodérmica. En el embrión de 5ta. semana se presentan 4 hendiduras faríngeas.

La **figura 1.3** muestra los *arcos faríngeos con su nervio, cartilago y arteria*.

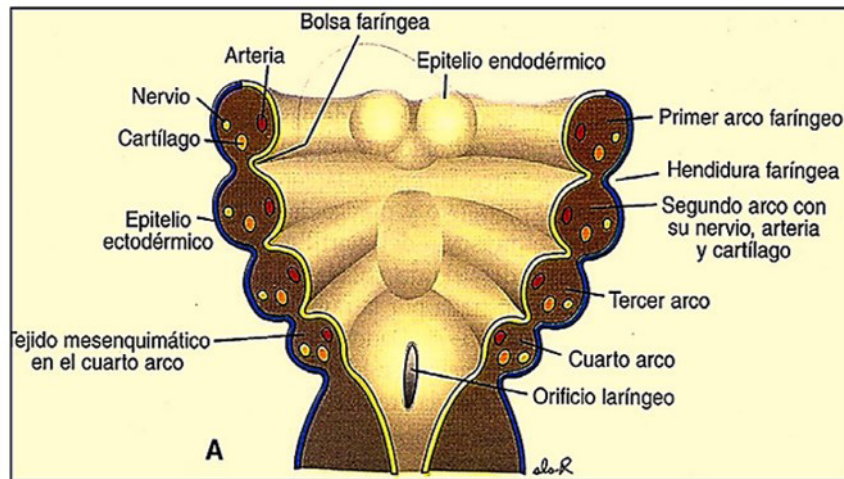


Fig. 1.3 Arcos faríngeos (corte transversal) (Langman).

La **figura 1.4** muestra el *cartílago de Meckel* (AF 1°) y el *cartílago de Reichert* (AF 2°).

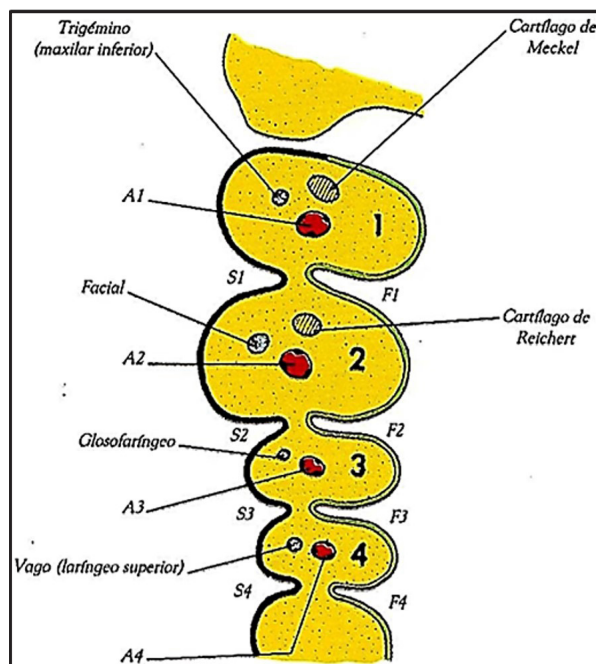


Fig. 1.4 Arcos faríngeos (corte transversal)
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

La **fig. 1.5** muestra los territorios de los *arcos faríngeos (branquiales)* y las *estructuras cartilaginosas y óseas* que originan.

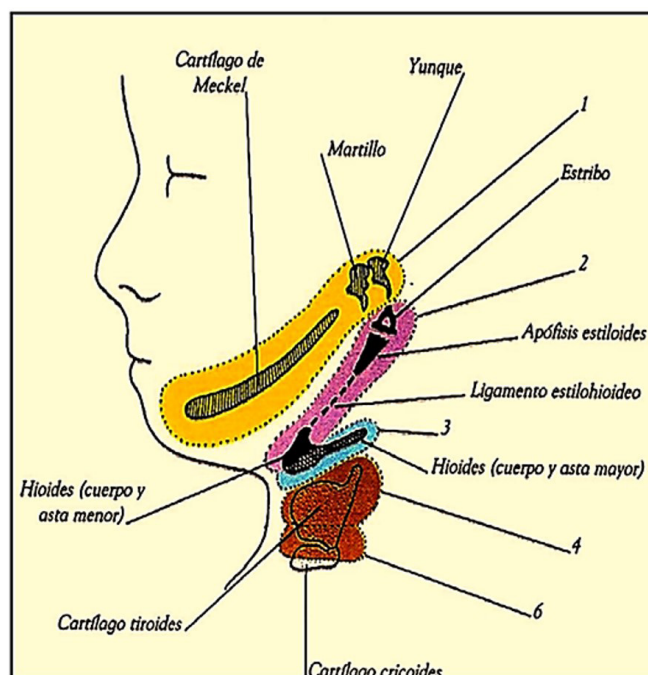


Fig. 1.5 Derivados de los arcos faríngeos (corte transversal).
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

Cuadro 1.2 Arcos faríngeos: derivados.

ARCOS FARÍN-GEOS	NERVIOS	MÚSCULOS	ESQUELETO
1. Maxilar superior (apófisis maxilar superior e inferior)	V: Trigémino: a. Rama maxilar inf. b. Rama oftálmica c. Rama maxilar sup.	Masticatorios: temporal, masetero, pterigoideo Miloioideo Digástrico (vientre ant.) Periestafilino ext. Tensor del tímpano	Premaxilar, maxilar superior e inf. cigomático, parte del temporal. Cartilago de Meckel: martillo, yunque, ligamento del martillo Lig. esfenomandibular
2. Hioides	VII. Facial	Expresión facial: bucal, auricular, frontal, orbicular bucal y palpebral Digástrico (vientre post.), estilohioideo, estapedio	Estribo, cartilago de Reichert , apófisis estiloides del temporal, asta menor y parte sup. cuerpo del hioides
3.	IX. Glosofaríngeo	Estilofaríngeo	Asta mayor y parte inferior del hioides
4-6.	X. Vago Ramas laríngeas superior y recurrente	Cricotiroideo. Elevador del velo del paladar. Constrictores de faringe Intrínsecos de laringe	Cartílagos laríngeos: tiroideos, cricoides y aritenoides

La **fig. 1.6** presenta las hendiduras y bolsas faríngeas: La parte dorsal de la primera hendidura origina el *conducto auditivo externo*. Las *hendiduras segunda, tercera y cuarta* forman el *seno cervical*.

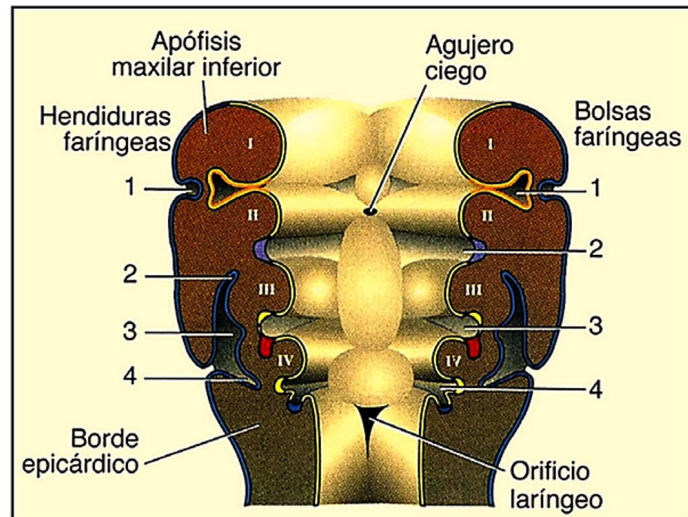


Fig. 1.6 Hendidura y bolsas faríngeas (Langman).

El **cuadro 1.3** muestra los *derivados de las bolsas faríngeas (BF)*.

Primer par	- Porción distal: caja del tímpano. - Porción proximal de la trompa de Eustaquio.
Segundo par	- Amígdala palatina.
Tercer par	- Del ala dorsal: paratiroides inferiores. - Del ala ventral: timo.
Cuarto par	- Del ala dorsal: paratiroides superiores.
Quinto par	- Cuerpo último branquial: células "C" o parafoliculares (glándulas tiroides).

En la **fig. 1.7** se muestra la *evolución de las hendiduras y bolsas faríngeas*, señalando:

- Cavidad timpánica.
- Amígdala palatina.
- Glándula paratiroidea inferior y superior.
- Timo.
- Cuerpo últimobranquial.
- Conducto auditivo externo y seno cervical.

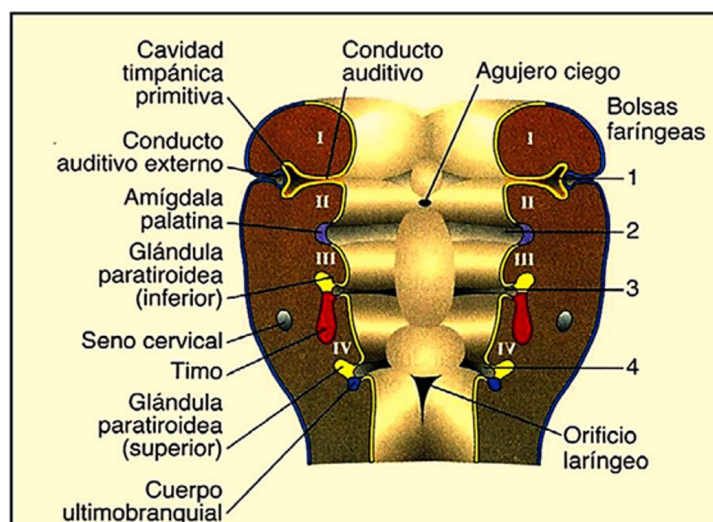


Fig. 1.7 Evolución de las hendiduras y bolsas faríngeas (Langman).

En la **fig. 1.8** se observa la migración de timo que arrastra a las *paratiroides inferiores*: (P3), *paratiroides superiores* (P4) y *cuerpo últimobranquial*. El descenso de *tiroides* se hace desde el *agujero ciego lingual* a través del *conducto tirogloso*.

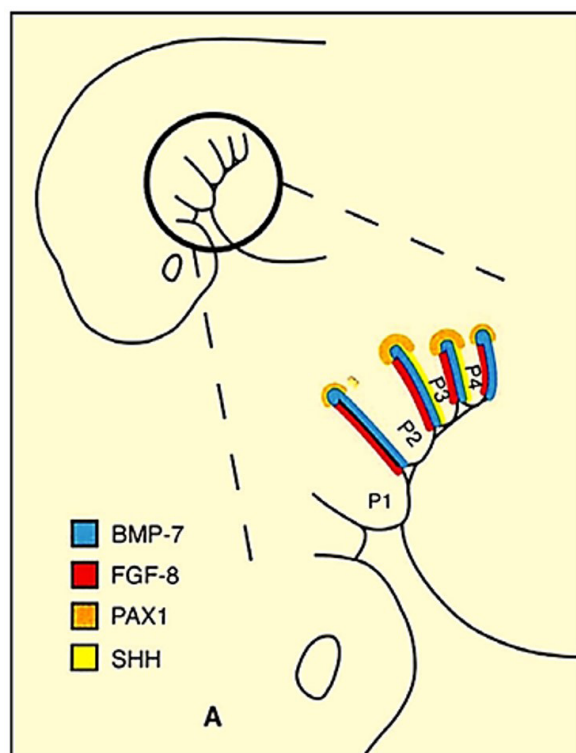


Fig. 1.8 Migración de timo, glándulas paratiroides y cuerpo últimobranquial (Langman).

Piso de la faringe.

La **fig. 1.9** muestra el piso de la faringe en un embrión de 4 semanas. Aparece un *tubérculo impar* por delante del *agujero ciego*. Luego se desarrollan las *protuberancias linguales laterales* que consisten en tres elevaciones nacidas del primer arco branquial.

Los otros tres arcos dan origen a un *abultamiento medial o cópula*. Del cuarto arco se desarrolla la *protuberancia epiglótica*. A nivel caudal se origina el *orificio laríngeo* limitado por las *protuberancias aritenoides*.

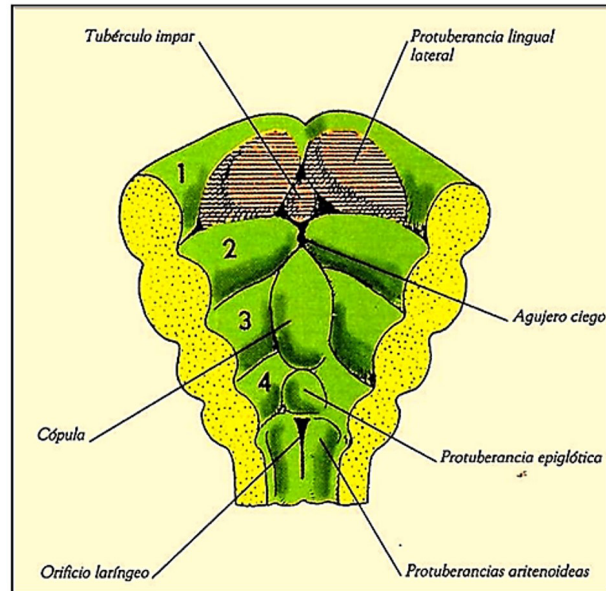


Fig. 1.9 Piso de la faringe primitiva (4ta. semana).

Los números indican los arcos branquiales. (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

La **fig. 1.10** presenta las *protuberancias linguales laterales fusionadas para formar el cuerpo de la lengua*, con un *surco medio dorsal*. La raíz de la lengua que comprende el tercio posterior queda separada por un surco terminal correspondiente a la *V lingual*. La raíz lingual proviene de los arcos branquiales segundo, tercero y parte del cuarto.

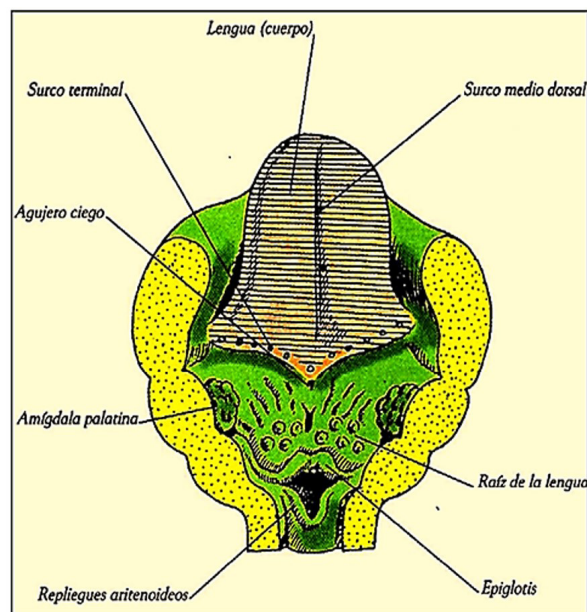


Fig. 1.10 Piso de la faringe primitiva (feto). (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

1.4 Esófago.

Se desarrolla a partir del *intestino anterior* entre el *brote traqueo-pulmonar* y el *estómago*. En 8va. semana su luz está ocluida, pero luego se canaliza. El *músculo de la región caudal* es liso y se origina en el mesodermo esplácnico. El *músculo estriado de la región craneal* deriva de la transdiferenciación de miocitos lisos. La pared muscular esofágica está inervada por el *nervio vago*. El *tabique traqueo-esofágico* separa el *divertículo respiratorio* del *intestino anterior* (**fig. 1.11**).

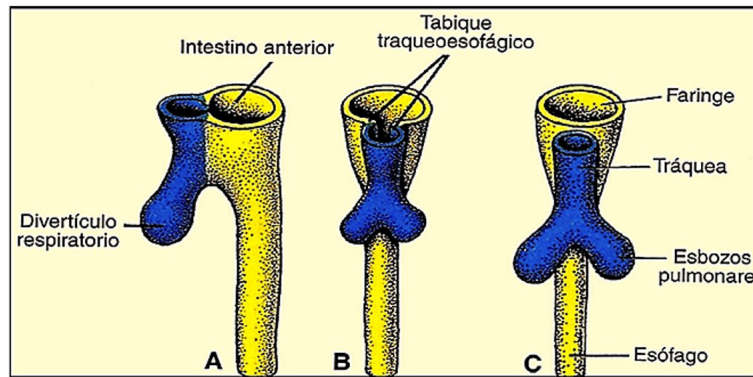


Fig. 1.11 Fases sucesivas del desarrollo del divertículo respiratorio y el esófago.
A. Final de tercera semana (vista lateral. B, C. Cuarta semana (vista ventral). (Langman).

El factor de transcripción que diferencia el esófago es el **SOX-2**.

1.5 Estómago.

Se forma por *dilatación de la porción caudal del intestino anterior*. El estómago *rota 90° alrededor de su eje longitudinal en el sentido de las agujas del reloj*. Esto hace que su lado izquierdo mire hacia la parte anterior y el lado derecho, hacia la posterior (**fig. 1.12 A-C**).

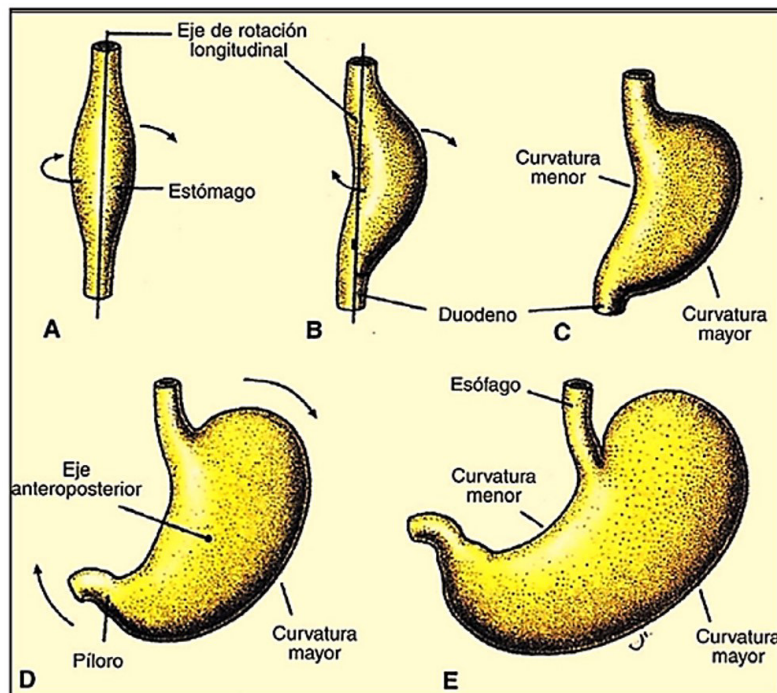


Fig. 1.12 A-C Rotación del estómago alrededor de su eje longitudinal.
D-E Rotación alrededor de su eje antero-posterior (Langman).

Durante la rotación, la pared posterior original crece más rápido que la anterior, lo que genera las *curvaturas menor y mayor*. La parte caudal o pilórica se desplaza hacia la derecha y arriba, y la *porción cefálica o cardial se desplaza hacia la izquierda y hacia abajo*, según un eje anteroposterior (**fig. 1.13 D-E**).

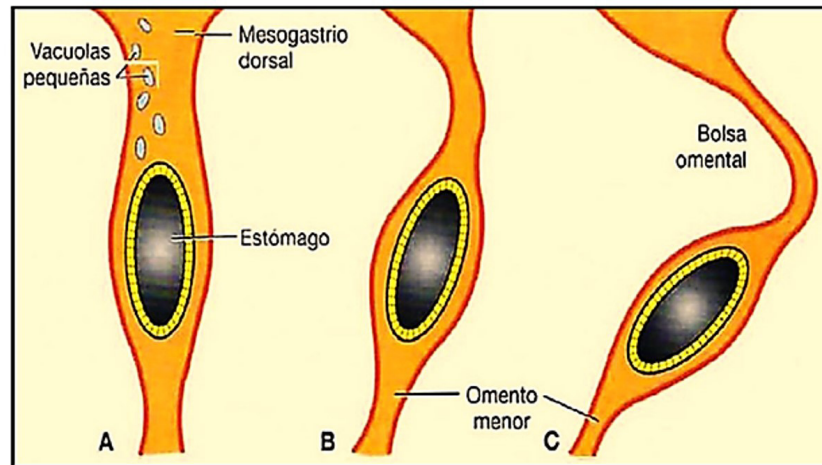


Fig. 1.13 Desarrollo del estómago (Langman).

- A.** Sección transversal de un embrión de 4 semanas que muestra las hendiduras intercelulares en el mesogastrio dorsal. **B-C.** Las hendiduras se han fusionado y detrás del estómago se forma la bolsa omental.

En la **fig. 1.14** se muestran las secciones transversales de la región del estómago, hígado y bazo.

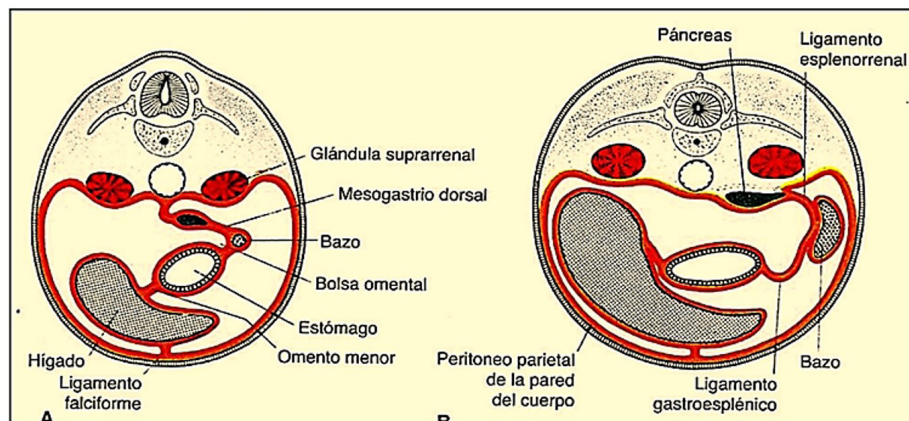


Fig. 1.14 Secciones transversales de la región del estómago, hígado y bazo (Langman).

Muestran la formación del saco peritoneal menor, la rotación del estómago, la posición del bazo y la cola del páncreas entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. Con el desarrollo el páncreas queda en posición retroperitoneal.

El *estómago* está unido a la pared dorsal mediante el **mesogastrio dorsal** y a la pared ventral mediante el mesogastrio ventral. Su rotación y crecimiento alteran la posición de dichos mesenterios. La rotación alrededor del eje longitudinal tira del mesogastrio dorsal hacia la izquierda, originando un espacio detrás del estómago denominado **bolsa omental** (*trascavidad de los epiplones o saco peritoneal menor*). Esta rotación tira del mesogastrio ventral hacia la derecha. En este momento aparece el **primordio del bazo** como una proliferación mesodérmica entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. La porción del mesogastrio dorsal situada entre el bazo y la línea media, se desplaza hacia la izquierda y se fusiona con el peritoneo de la pared posterior. La hoja posterior del mesogastrio dorsal y el peritoneo en esta línea de fusión degeneran. El **bazo**, en su posición intraperitoneal, queda conectado a la pared corporal en la región del riñón izquierdo, mediante el *ligamento esplenorrenal* y al estómago, mediante el *ligamento gastroesplénico*. El **páncreas** crece dentro del *mesoduodeno dorsal*, pero que al final su cola se extiende dentro del mesogastrio dorsal y queda en *posición retroperitoneal*. La **fig. 1.15** muestra secciones transversales que permiten ubicar estómago, bazo e hígado respecto a los mesenterios. El *páncreas* y las *suprarrenales* quedan *retroperitoneales*.

Se ubican:

A. Mesogastrio dorsal, bolsa omental, omento menor, ligamento falciforme.

B. Ligamento esplenorrenal, ligamento gastroesplénico, peritoneo parietal.

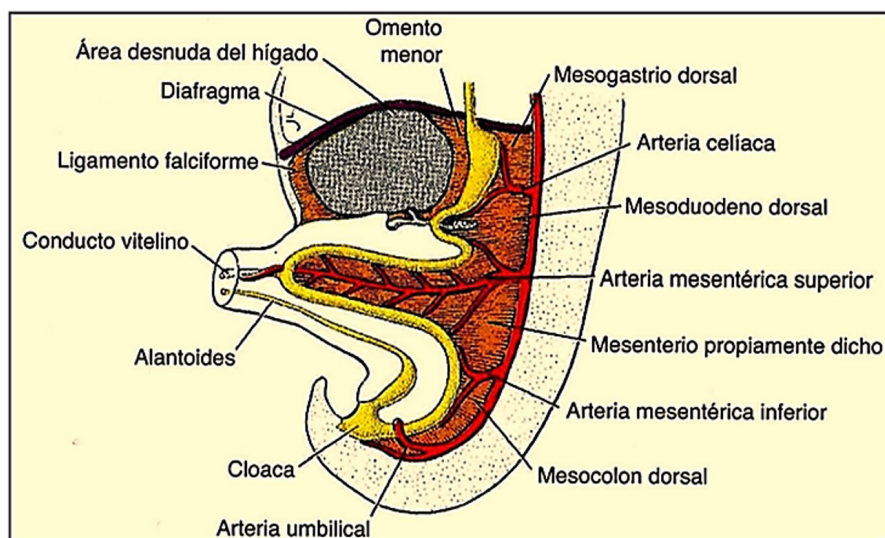


Fig. 1.15 Secciones transversales de estómago, hígado y bazo (Langman).

Algunas porciones del tubo digestivo quedan suspendidas de las paredes dorsal y ventral corporales mediante **mesenterios**, que son capas dobles de peritoneo que rodean a un órgano y lo conectan con la pared corporal. Determinan *órganos intraperitoneales* y *retroperitoneales*. Existen ligamentos peritoneales que pasan de un órgano a otro o de un órgano a la pared. Los mesenterios y ligamentos proporcionan vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos a las vísceras abdominales. Luego se diferencian en:

- Omento menor, mesogastrio dorsal.
- Ligamento falciforme.
- Mesoduodeno dorsal.
- Mesenterio propiamente dicho.
- Mesocolon dorsal (**fig. 1.16**).

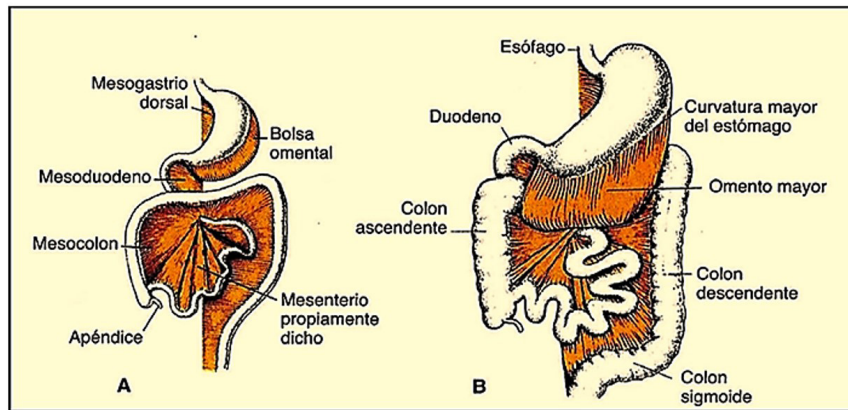


Fig. 1.16 Mesenterios primitivos (3 meses) (Langman).

La rotación del estómago alrededor de su eje anteroposterior hace que el *mesogastrio dorsal* sobresalga hacia abajo. Se forma un *delantal de doble hoja* que se extiende por encima del colon transverso denominado omento mayor. Sus capas se fusionan y la hoja única cuelga de la curvatura mayor del estómago. En la **fig. 1.17** se observan los derivados del mesenterio dorsal.

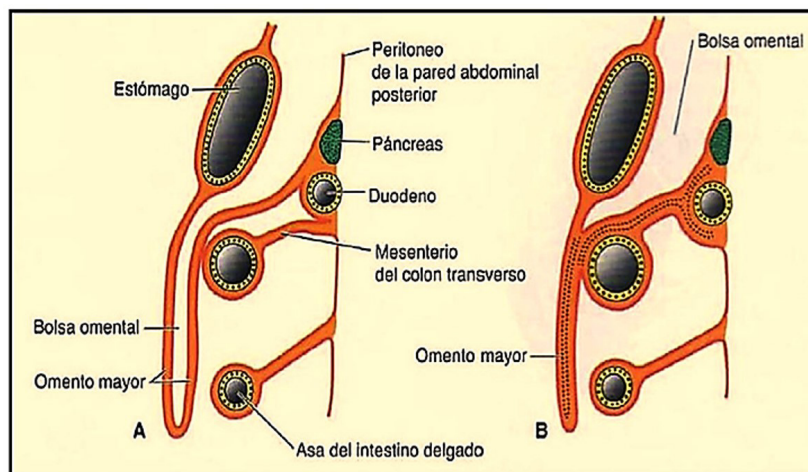


Fig. 1.17 Derivados del mesenterio dorsal. A. 4 meses. B. Recién nacido (Langman).

El factor de transcripción que diferencia el estómago es el **SOX-2**.

1.6 Duodeno.

Se forma en la *parte terminal del intestino anterior* y la *parte cefálica del intestino medio*. La rotación del estómago determina la forma de C del duodeno y se produce un desplazamiento duodenal hacia la derecha. El duodeno y la cabeza del páncreas se ubican contra la pared dorsal corporal, en una posición retroperitoneal. El *mesoduodeno dorsal* desaparece, excepto en el bulbo duodenal. Durante el segundo mes, la luz duodenal se oblitera y luego se recanaliza. Las **figs. 1.18 a 1.20** muestran el desarrollo del duodeno a las 4, 5 y 6 semanas.

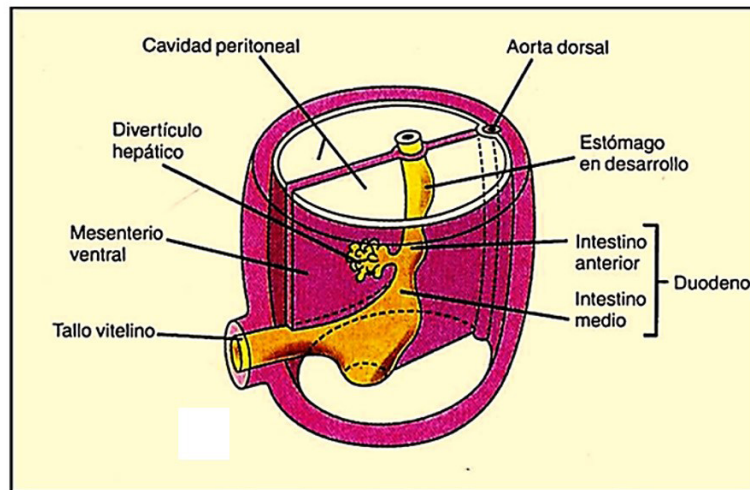


Fig. 1.18 Desarrollo de duodeno a las 4 semanas (Moore).

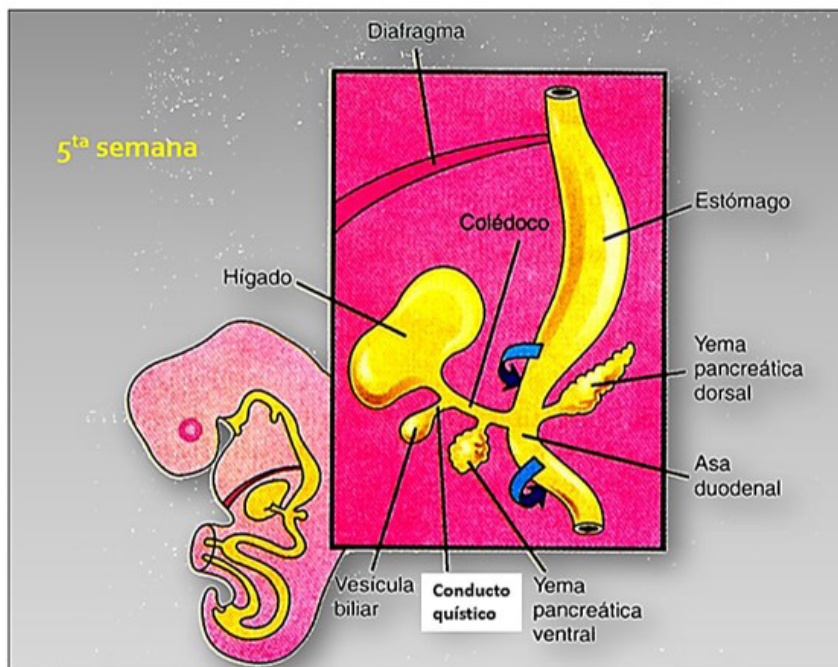


Fig. 1.19 Desarrollo de duodeno a las 5 semanas (Moore).

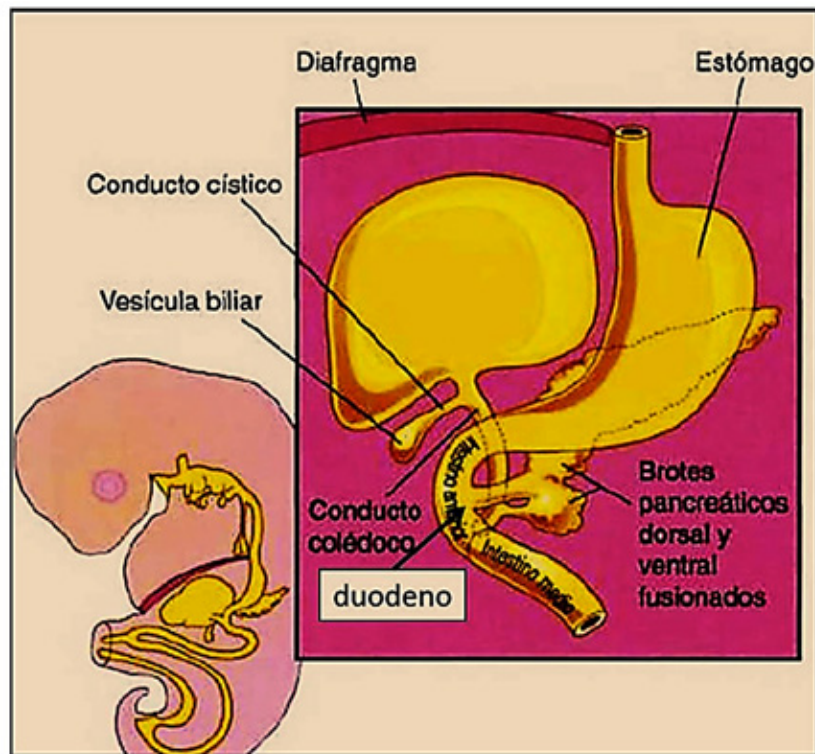


Fig. 1.20 Desarrollo de duodeno a las 6 semanas (Moore).

- **Cuatro meses:** relación entre omento mayor, estómago, colon transversal y asas de intestino delgado. El páncreas y el duodeno han quedado retroperitoneales.
- **Cinco meses:** las hojas del omento mayor se han fusionado entre ellas y con el mesocolon transversal, que cubre el duodeno de ubicación retroperitoneal.

El factor de transcripción que diferencia el duodeno es el **PDX-1**.

1.7 Hígado y vías biliares.

El **divertículo o yema hepática (esbozo hepatobiliar)** aparece en la mitad de la 3ra. semana como una proliferación endodérmica en el extremo distal del intestino anterior. El divertículo hepático crece ventralmente hacia el *septo transversal* ubicado entre el pedículo vitelino y la cavidad pericárdica. Durante la 6ta. semana el conducto hepatobiliar ha originado la **vesícula biliar**, en conexión con el *conducto cístico*, cuya desembocadura limita el **conducto colédoco**.

Fig. 1.21 A-B: **A.** Se observa el hígado en desarrollo en un embrión de aprox. 25 días: se forma la *yema hepática* a partir del endodermo del intestino anterior. **B.** (embrión de aprox. 32 días) Se forman *cordones hepatocíticos* que penetran el tejido mesenquimático del septo transversal. El *brote endodérmico* dará el *epitelio de las vías biliares intrahepáticas*. En etapa posterior, se forman los **cordones hepatocíticos** y los **sinusoides hepáticos**. Las *células hematopoyéticas*, las *células de Kupffer* y las *células del conectivo* derivan del *mesodermo*.

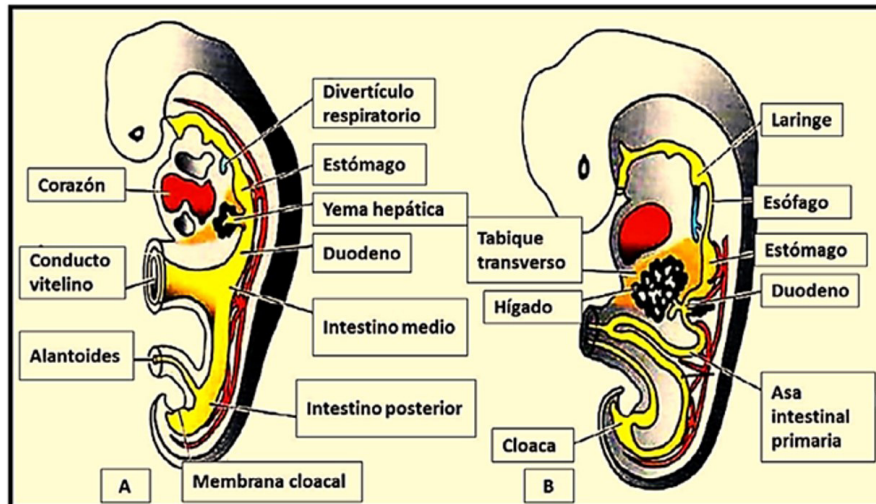


Fig. 1.21 A-B. Desarrollo hepático (25 y 32 días aprox.) (Langman).

El *mesodermo del septo transversal* origina la *cápsula de Glisson*, el *epiplón menor* y *estómago*) y el *ligamento falciforme*. En la semana 12, los hepatocitos elaboran bilis, por lo que el meconio eliminado al nacer, tiene color verdoso oscuro. La **fig. 1.22** muestra un embrión de 36 días aprox. con hígado en expansión caudal dentro de la cavidad abdominal.

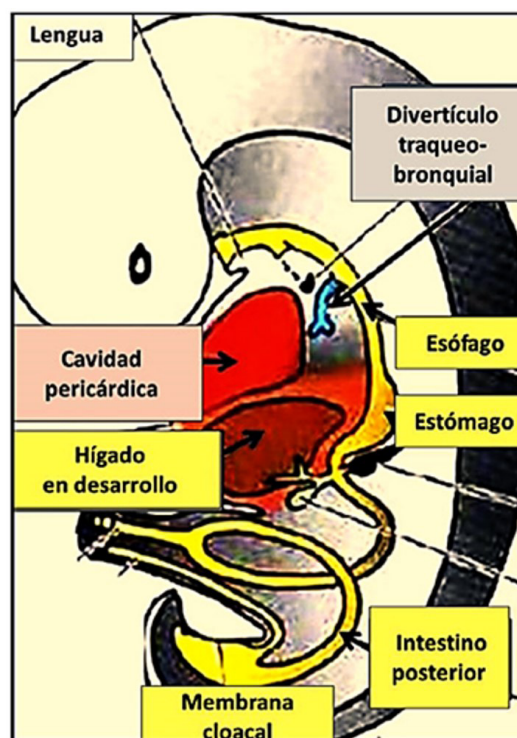


Fig. 1.22 Hígado en desarrollo (Langman).

En la **fig. 1.23** se ve el *ligamento falciforme* que se extiende entre el hígado y la pared abdominal y, el *omento menor* que une hígado e intestino anterior. El hígado está completamente rodeado de peritoneo, excepto en el área de contacto con el diafragma o área desnuda del hígado.

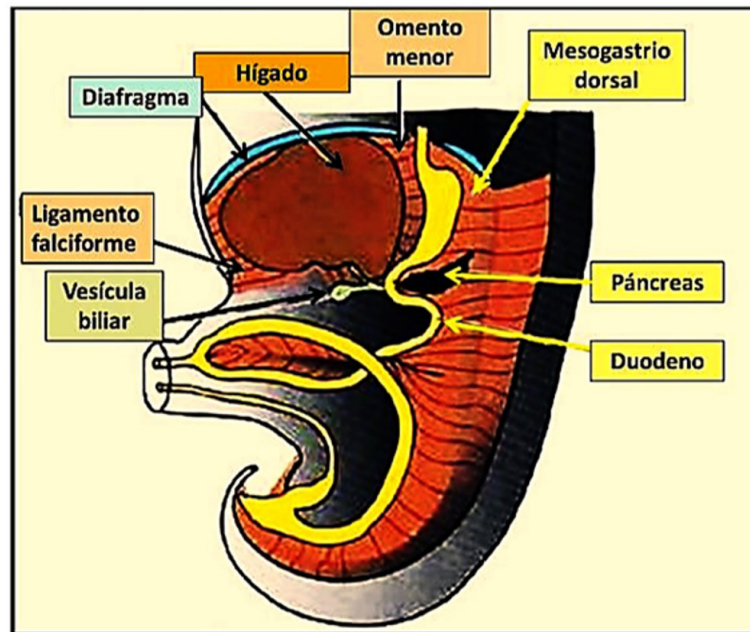


Fig. 1.23 Hígado en desarrollo (Langman).

Vías biliares: el *pedículo* que comunica el *conducto hepático y cístico* se convierte en **colédoco** (fig. 1.24).

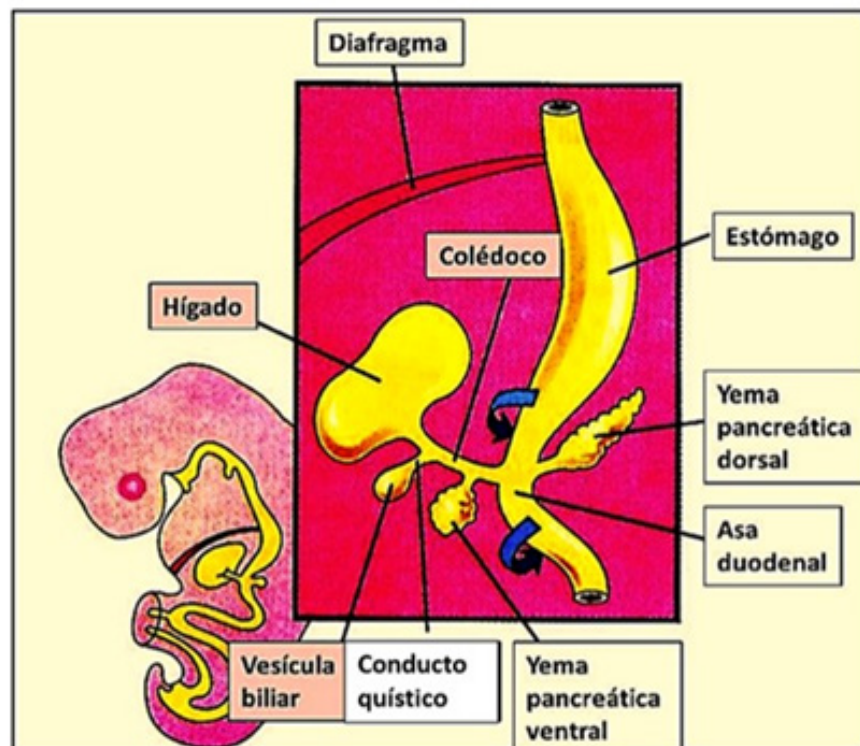


Fig. 1.24 Vías biliares (Moore).

El **cuadro 1.4** muestra la *histogénesis del hígado y de las vías biliares*.

Intestino anterior	Hígado	Hepatocitos	Endodermo	Semana 4
		Epitelio de revestimiento: conductos biliares intrahepáticos		
		Células hematopoyéticas	Mesénquima del septum transversum	
		Células del conectivo		
		Células de Kupffer		
		Células de Ito		
	Colédoco	Epitelio de revestimiento	Endodermo	Semanas 5 y 6
	Vesícula biliar y conducto cístico			

Embriología molecular hepática:

- El endodermo inicial genera endodermo hepático por inducción primaria.
- Por inducción secundaria y **BMP** se originan los cordones hepáticos que primero no tienen depósito de glucógeno y luego se cargan de glucógeno por inducción terciaria.
- El mesodermo hepato-cardíaco origina mesodermo cardíaco y mesodermo hepático que dará endotelio hepático (**figs. 1.25**).

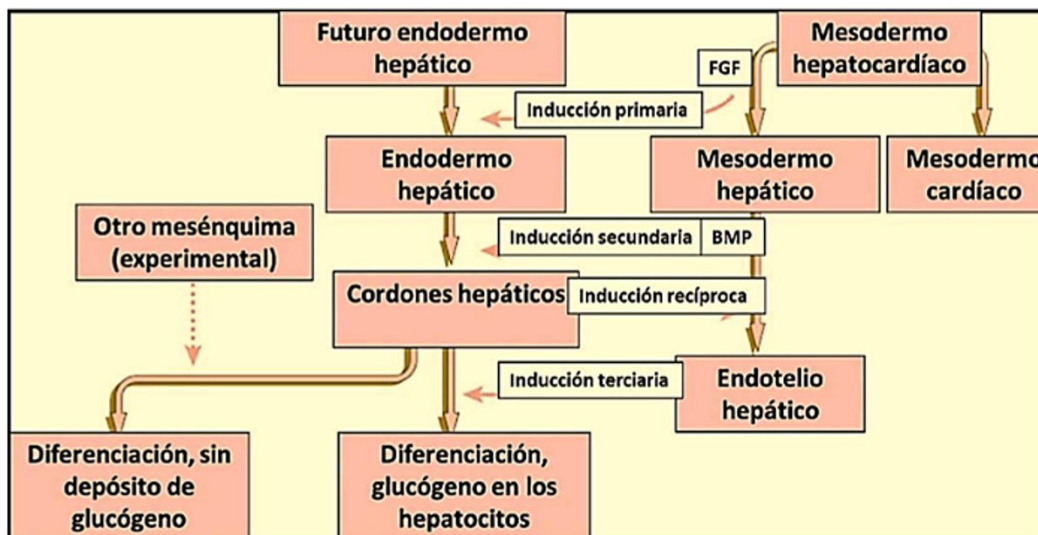


Fig. 1.25 Morfogénesis hepática (Carlson).

El mesodermo cardíaco instruye al endodermo intestinal para que exprese genes hepáticos específicos y para que actúen **FGF-2** y **BMP**.

1.8 Páncreas.

Desde el duodeno primitivo nace un *brote pancreático dorsal*, a la altura del brote hepatobiliar. Desde la extremidad proximal de este conducto aparece el *brote pancreático ventral* que acompaña al colédoco en su movimiento, acercándose al brote pancreático dorsal. En estadio de la 6ta. semana, algo más avanzado, se nota que el colédoco ha completado su rotación por detrás del duodeno. El brote pancreático ventral ha quedado ubicado por debajo del brote pancreático dorsal. Ambos esbozos desembocan separadamente en el duodeno (**fig. 1.26**).

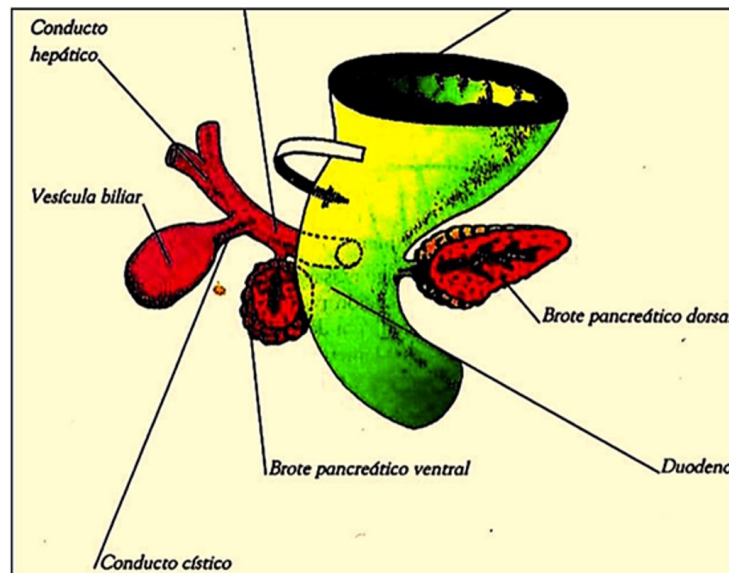


Fig. 1.26 Morfogénesis pancreática (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

En un embrión de 7ma. semana, se nota que tanto el parénquima como los conductos excretores de *ambos brotes pancreáticos se han fusionado*. El esbozo ventral forma la parte inferior de la cabeza del páncreas, mientras que el resto del órgano se origina a partir del brote dorsal. Al fusionarse las vías excretoras, el conducto del brote pancreático ventral, unido con la porción distal del conducto del brote dorsal, forman el **conducto principal de Wirsung**, que se abre en el duodeno conjuntamente con el colédoco, en la denominada *carúncula mayor*. La porción proximal del conducto del brote dorsal se oblitera o bien origina el **conducto accesorio de Santorini**, que en algunos casos puede desembocar separadamente en el duodeno, a nivel de la *carúncula menor* (**fig. 1.27**).

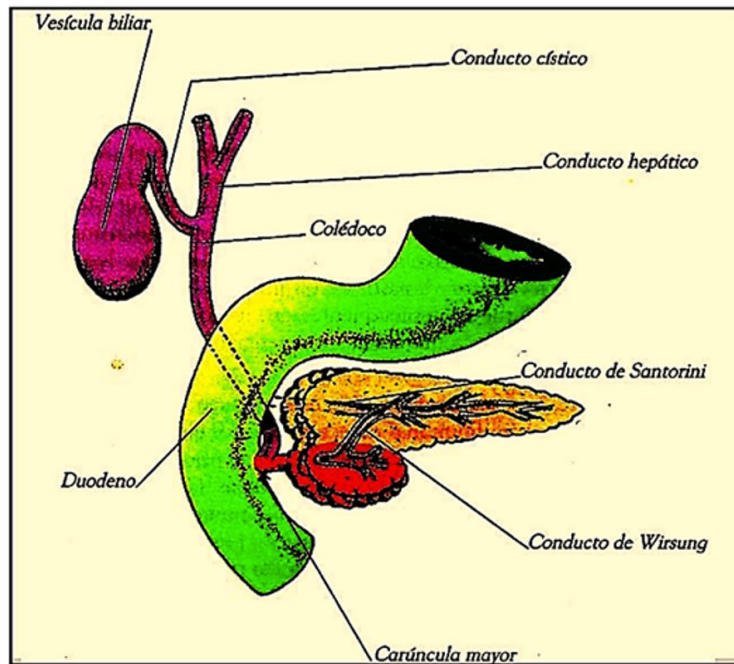


Fig. 1.27 Morfogénesis pancreática (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

1.9 Embriología molecular pancreática (figs. 1.28-1.29).

Se sabe que la notocorda, a través de **FGF-2** y de la **activina β** , inhibe las moléculas de señal **Shh** e **Ihh**, que son mediadores tempranos a nivel de los centros organizadores. Dicha inhibición permite que, en la zona del intestino primitivo donde se desarrolla el páncreas, se exprese **Hb-9**, primero en la región dorsal y luego en la ventral. En el primordio pancreático comienza ahora a expresarse el factor de transcripción **PDX-1**, fundamental para la maduración del tejido endocrino. El endodermo estimula la diferenciación del tejido mesenquimático vecino y a través de la producción de la **folistatina**, promueve el desarrollo del *componente exocrino del páncreas*, e inhibe el *crecimiento del tejido endocrino*. Además, el **Isl-1** representa otro factor de acción temprana, que ejerce la inducción de tejido mesenquimático del brote dorsal, así como la formación de **islotos pancreáticos**. A nivel de ambos brotes pancreáticos, el *endodermo del intestino primitivo* forma *cordones celulares* que **se ramifican** y originan **conductos**. A partir de los mismos, escapan células que se agrupan para constituir *islotos incipientes*, que adquieren su propia vascularización. Los conductos también se diferencian en **acinos**, para dar origen al **páncreas exocrino**. Al principio, los brotes pancreáticos están formados por *células indiferenciadas*, sin enzimas ni hormonas detectables que originan células *protodiferenciadas*, donde comienza a expresarse el **PDX-1**. Dichas células producen dos líneas: las *células precursoras endocrinas* y las *células precursoras exocrinas*. Las primeras, que expresan **PDX-1** y **Ngn-3**, pueden dividirse en nuevos elementos precursores, o bien en células diferenciadas (postmitóticas), que ya contienen *gránulos de secreción endocrina*. Estas células comienzan a expresar **Neuro-D**, **Isl-1**, **Pax-6**. Las *células postmitóticas endocrinas* se diferencian finalmente en *células secretoras de glucagón (alfa)*, *insulina (beta)*, *somatostatina (delta)* y *polipéptido pancreático (PP)*, en orden cronológico. Por otra parte, las células precursoras exocrinas, que expresan **PDX-1** y **p48**, ya contienen varias *enzimas pancreáticas* en poca cantidad. Estas células se diferencian en *células postmitóticas acinares p48+*, que contienen gránulos de *zimógeno*, y en las cuales se detectan claramente las *enzimas digestivas* propias del páncreas. La diferenciación de las *células precursoras* está mediada por el sistema **NOTCH**, que inhibe la línea

endocrina y estimula la exocrina. Los estudios en embriones y fetos humanos han revelado que, durante la 7ma. semana, el primordio pancreático contiene conductos ramificados rodeados de mesénquima laxo. Durante la 8va. semana existen células que forman grupos heterogéneos; la mayoría de dichas células *coexpresan insulina, glucagón y somatostatina*. Esa coexpresión disminuye luego de la 9na. semana, y aparecen células positivas para el *polipéptido pancreático*. Finalmente, cada tipo celular produce y segrega su hormona definitiva. Durante la 11ma. semana, la estructura lobular está claramente definida, lo mismo que ambos componentes: **acinos e islotes pancreáticos**. Insulina y glucagón se detectan en la sangre del feto al final del 5to. mes.

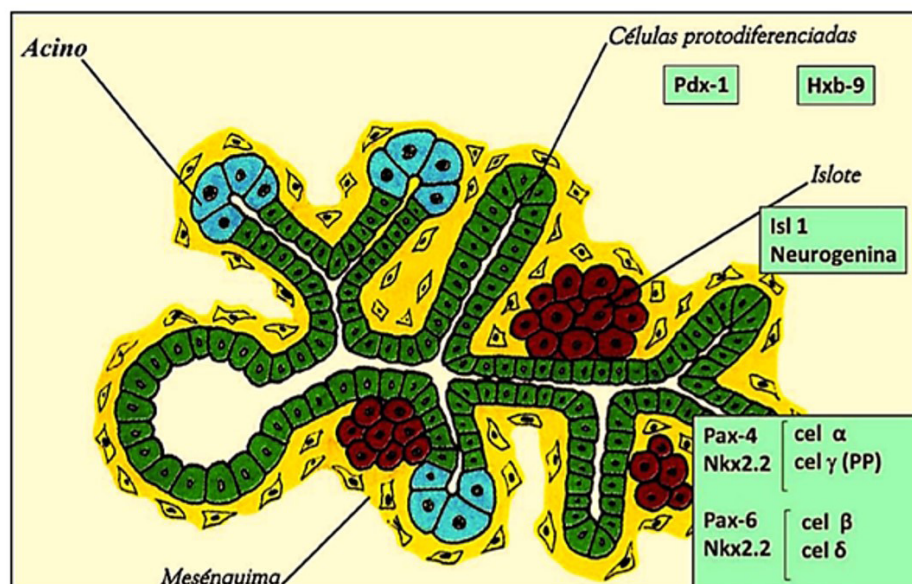


Fig. 1.28 Embriología molecular pancreática. (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

La **fig. 1.29** resume la embriología molecular pancreática, considerando *células progenitoras endocrinas* y *células comprometidas endocrinas* que dan *células diferenciadas endocrinas*, *células progenitoras exocrinas* que dan *células diferenciadas exocrinas*.

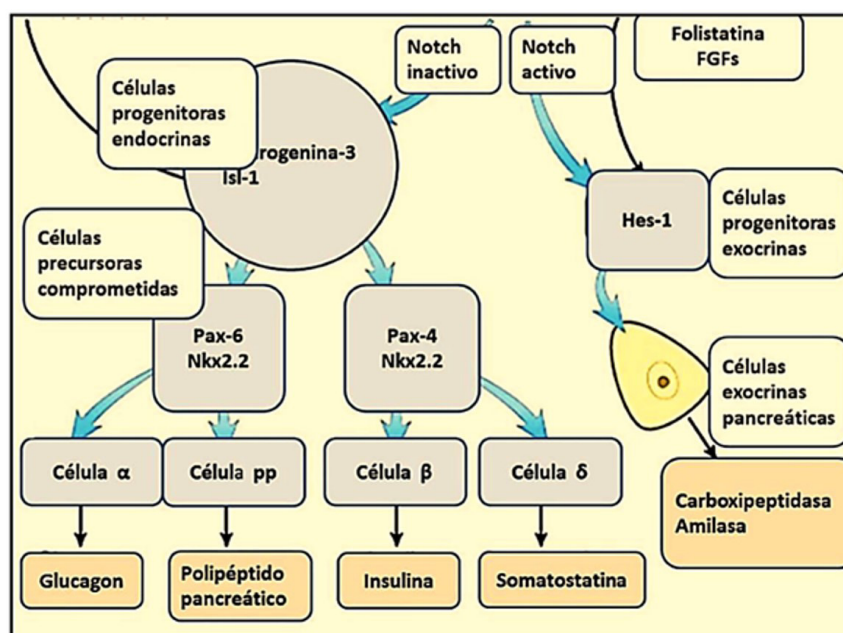


Fig. 1.29 Embriología molecular pancreática (Carlson).

1.10 Intestino.

A partir del *intestino medio* se forma el **asa intestinal primitiva** que se comunica con el *conducto vitelino* y va desde el duodeno hasta el comienzo del intestino posterior. El asa tiene dos partes: *una rama cefálica y una rama caudal*. Está irrigada por la *arteria mesentérica superior* (fig. 1.30).

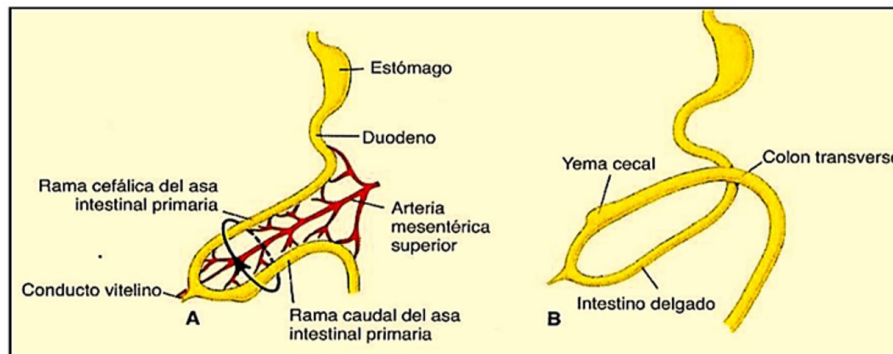


Fig. 1.30 Asa intestinal primitiva. Flecha: rotación antihoraria (Langman).

En 5ta. semana, se observa que el borde dorsal del asa intestinal primitiva permanece unida al *peritoneo parietal* por medio del *mesenterio dorsal*. En 6ta. semana las *ramas del asa intestinal han rotado 90 grados sobre el eje de la mesentérica superior*. En la rama caudal ya se ve una dilatación que es el **esbozo del ciego**. En el embrión de 8va. semana se observa que el asa intestinal primitiva ha completado *180 grados de rotación*. La *rama cefálica* forma las **asas yeyuno-ileales**. La otra rama determina **ciego, apéndice, colon ascendente y dos tercios proximales del colon transverso**. En este momento se nota una *hernia umbilical fisiológica* (fig. 1.31), ya que una parte del intestino se ha introducido en el celoma umbilical y persiste varias semanas.

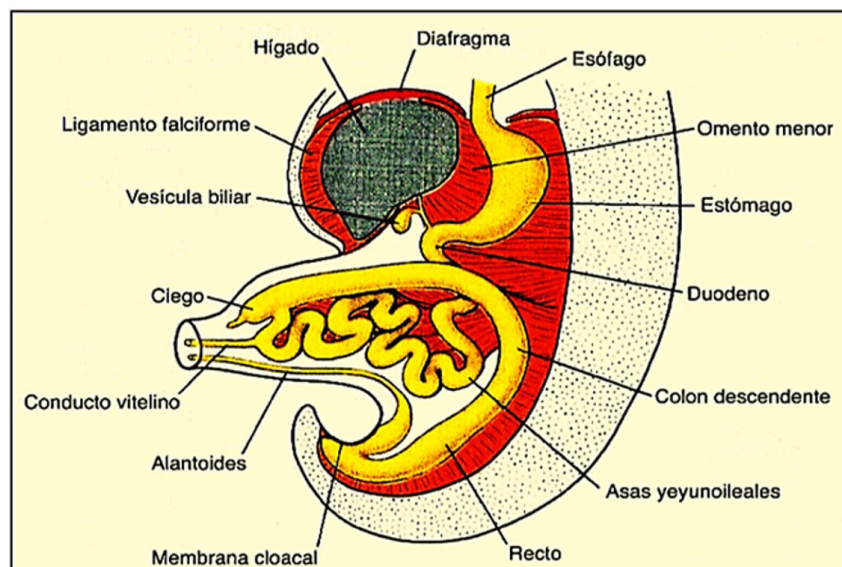


Fig. 1.31 Hernia umbilical (Langman).

Después de la 10ma. semana, el asa intestinal ha completado su *rotación antihoraria de 270 grados*. Existe un *pequeño segmento de conducto vitelino* que puede persistir en el adulto y que constituye el **divertículo de Meckel**. El **intestino posterior** forma *tercio distal del colon transverso, colon descendente, colon sigmoideo, recto, parte del conducto anal y desemboca en la cloaca (fig. 1.32)* que presenta una *membrana cloacal* (aposición ecto-endodémica). El espolón denominado *tabique uorrectal* comienza a crecer hacia la membrana cloacal. Cuando contacta se ven *membrana urogenital y membrana anal*. El **conducto anorrectal** queda separado del **seno urogenital**. El *conducto anal* presenta una *porción superior* (endodermo del intestino posterior) e *inferior: proctodeo* (ectodérmico).

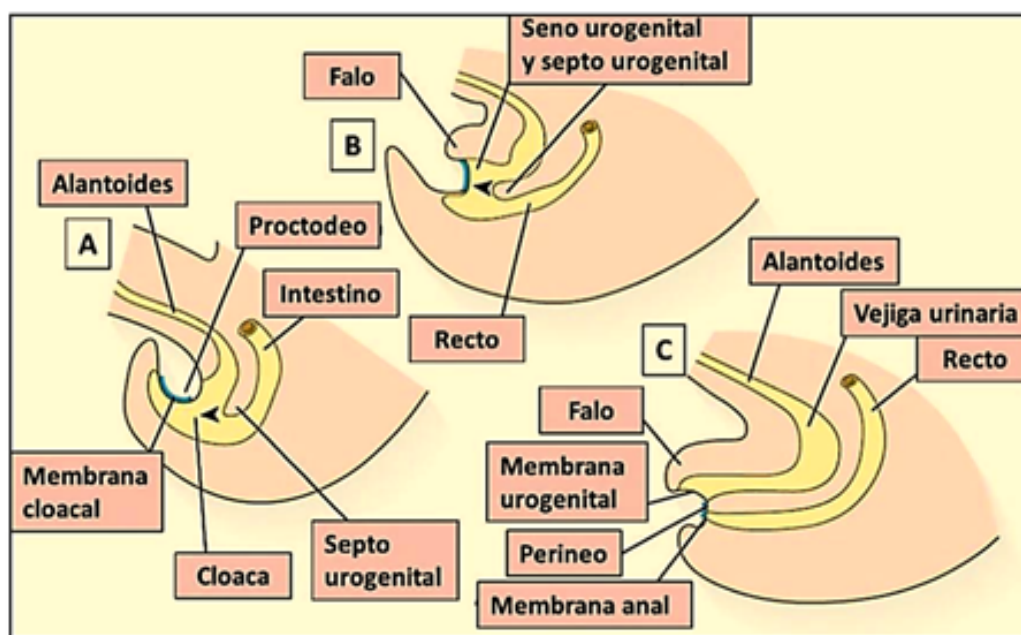


Fig. 1.32 Cloaca (Carlson).

El **cuadro 1.5** muestra los derivados del mesenterio dorsal y ventral.

REGIÓN	MESENTERIO DORSAL
Esófago-gástrica	Mesogastrio dorsal o epiplón mayor: cuelga suspendido de la curvatura mayor gástrica, por delante del colon transverso.
Duodenal	Mesoduodeno dorsal.
Yeyuno-ileal	Mesenterio propiamente dicho: rotación y enrollamiento.
Colónica	Mesocolon dorsal.
REGIÓN	MESENTERIO VENTRAL
Esófago-gástrica	Mesogastrio ventral o epiplón menor.
Duodenal	Ligamento gastrohepático: Hígado → curvatura menor gástrica. Ligamento hepaticoduodenal: Hígado → duodeno.

En el **cuadro 1.6** se resumen las rotaciones en intestino anterior y medio.

Cuadro 1.6				
Intestino anterior	Estómago	Rotación	90°	Lado izquierdo → adelante
		Longitudinal		Lado derecho → atrás
		horaria		
		Rotación	Región pilórica	Arriba y a la derecha
		ántero-posterior	Región cardial	Abajo a la izquierda
Intestino Medio	Asas Ileo-yeyunales	Rotación	90° → durante la formación de la hernia fisiológica	
		Antihoraria de 270°	180° → durante el retorno de las asas intestinales a la cavidad abdominal	

1.11 Embriología molecular del tubo digestivo.

Sonic Hedgehog (Shh): su nombre se debe a que, al ser inhibido en moscas mutantes, las larvas desarrollaron una serie de espinas en todo el cuerpo que les confirieron un aspecto de erizo. Es una glicoproteína perteneciente a la *familia de genes Hh*, que es secretada mediante mecanismos paracrinós para regular la histogénesis y la organogénesis mediante procesos de proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular, formando *campos morfogénicos embrionarios*. El desarrollo del aparato digestivo genera una interacción de señales instructivas y permisivas. Aunque el mesodermo tiene un rol muy importante, se requieren señales endodérmicas, mediadas en parte por la familia de moléculas señalizadoras **Shh**. La respuesta a dichas señales a lo largo del eje craneocaudal lleva a la formación del **intestino anterior, medio y posterior**. **Shh:** agente morfogénico cuyo antagonista molecular es la familia **FGF**, actúa como una señal inductora, un factor de crecimiento y un agente de supervivencia. De esta forma, su acción a través de factores de transcripción **GLI** (vertebrados: **GLI1, GLI2 y GLI3**) genera gradientes de concentración que regulan la formación de los tejidos durante el desarrollo embrionario, lo que permite definirlo como un agente morfogénico. **BMP-4:** activa la expresión del factor de transcripción **FoxF-1**. En ratón la expresión de **FoxF-1** depende de las señales de **Shh** desde el endodermo. La familia **BMP** también es importante en la formación de vellosidades y en el patrón de formación endodérmico/epitelial, mediando relaciones epitelio-mesenquimáticas. La inhibición de **BMP** genera un número exagerado de criptas digestivas. **Genes HOX:** confieren información respecto a los límites en la regionalización del intestino, por lo que otorgan *información posicional*. Existe evidencia de una **vía Hedgehog** hacia **Hox** como patrón de crecimiento radial en el *desarrollo de vellosidades y criptas*. Se ha visto que la vía de señalización *Hedgehog* sirve de morfógeno radial, afectando la posición celular y la proliferación en tejidos mesenquimáticos y epiteliales. **Wnts y FGFs** también cooperan con **Hedgehog y BMP** durante el patrón radial del intestino.

Factores de transcripción:

- Esófago: **CSOX-2**.
- Estómago: **CSOX-2**.
- Páncreas: **PDX-1**.

- Hígado: **HOX**.
- Intestino delgado: **HOX 9-10**.
- Ciego: **HOX 9-11**.
- Intestino grueso: **HOX 9-12**.
- Cloaca: **HOX 9-13** (fig. 1.33).

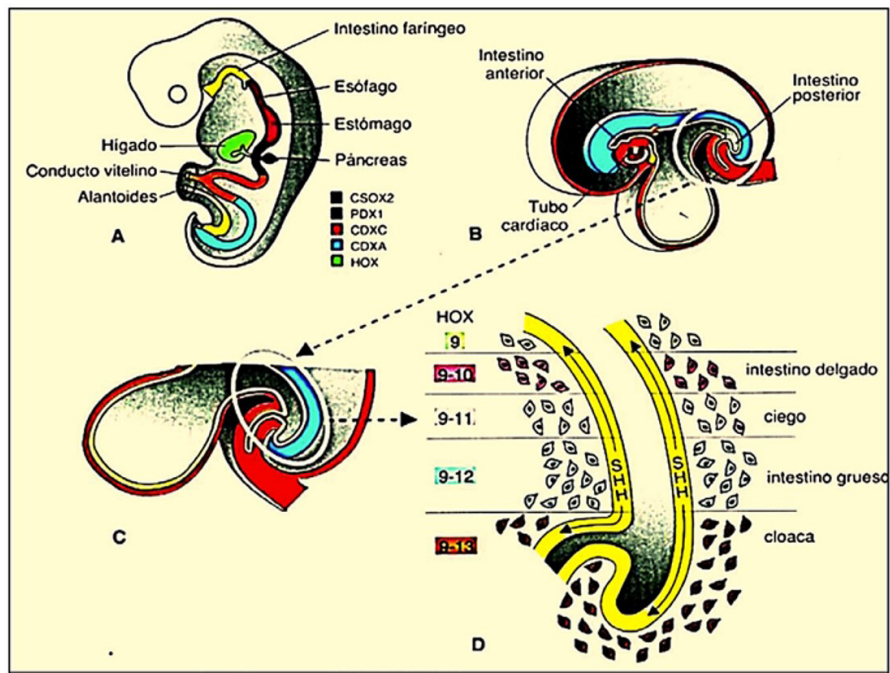


Fig. 1.33 Factores de transcripción en el tubo digestivo (Langman).

La fig. 1.34 muestra la regulación molecular **HOX** en intestino anterior y medio.

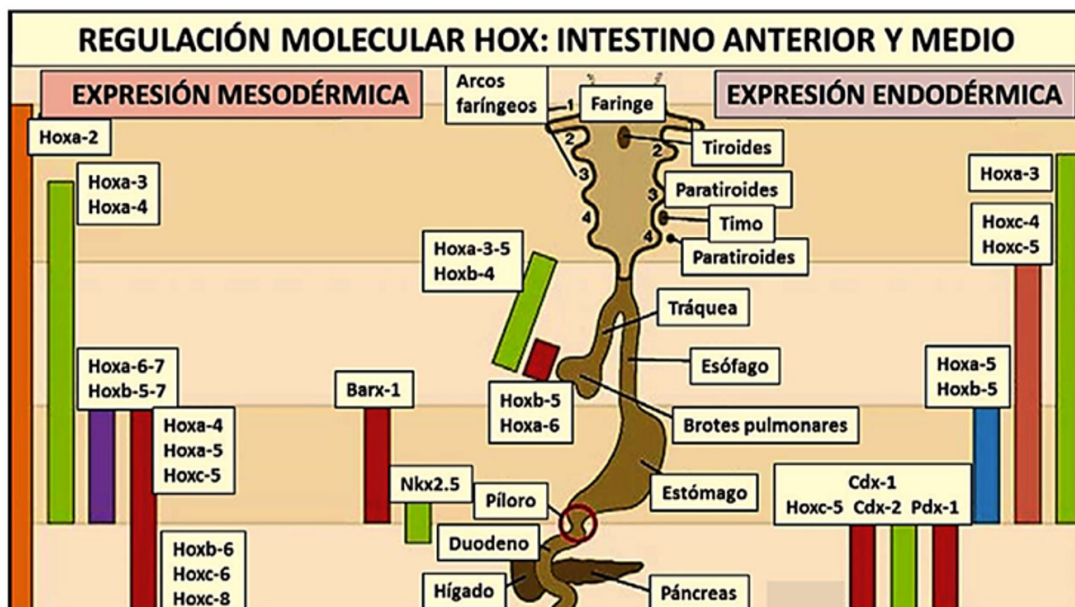


Fig. 1.34 HOX en intestino anterior y medio (Carlson).

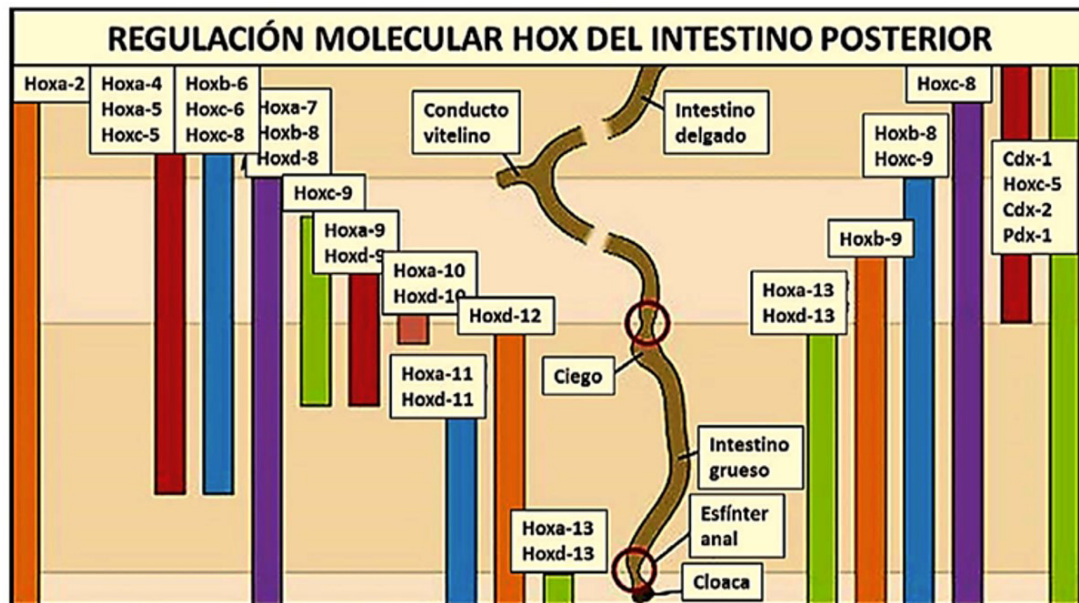


Fig. 1.35 HOX en intestino posterior (Carlson).

Referencias.

- Aza-Blanc P et al. Expression of the vertebrate Gli proteins in *Drosophila* reveals a distribution of activator and repressor activities. *Development* 127(19):4293-301, 2000.
- Bastidas-Ponce A et al. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development* 15; 144(16):2873-2888, 2017.
- Batts LE et al. BMP signaling is required for intestinal growth and morphogenesis. *Dev Dyn* 235:1563-70, 2006.
- Carlson BM. *Human Embryology & Developmental Biology*. Mosby.
- Choudhry Z et al. Sonic hedgehog signalling pathway: A complex network. *Ann Neurosci* 21(1):28-31, 2014.
- Deschamps J, van Nes J. Developmental regulation of the Hox genes during axial morphogenesis in the mouse. *Development* 132:2931-42, 2005.
- Falkenstein KN, Vokes SA. Transcriptional regulation of graded Hedgehog signaling. *Semin Cell Dev Biol* 33:73-80, 2014.
- Fukuda K, Yasugi S. Versatile roles for sonic hedgehog in gut development. *J Gastroenterol* 37(4):239-46, 2002.
- Gilbert S. *Biología del Desarrollo*. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2005.
- Gómez Dumm CLA y col. *Embriología humana. Atlas y texto*. Ed. El Ateneo.
- Harris MP et al. Shh-Bmp2 signaling module and the evolutionary origin and diversification of feathers. *J Exp Zool* 294(2):160-76, 2002.
- Langman-Sadler. *Embriología médica*. Lippincott. Williams & Wilkins.

- Larsen HL, Grapin-Botton A. The molecular and morphogenetic basis of pancreas organogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 66:51-68, 2017.
- McLin VA, Henning SJ, Jamrich M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 136:2074-91, 2009.
- Moore-Pesaud. *Embriología clínica*. Mc Graw Hill.
- Ramsbottom SA, Pownall MA. Regulation of hedgehog signalling inside and outside the cell. *J Dev Biol* 4(23):1-20, 2016. - Roa I, Meruane M. Digestive system development. *Int J Morphol* 30(4):1285-1294, 2012.
- Roberts DJ. Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract. *Dev Dyn* 219(2):109-20, 2000.
- Tiyaaboonchai A et al. GATA6 desempeña un papel importante en la inducción del endodermo definitivo humano, el desarrollo del páncreas y la funcionalidad de las células β pancreáticas. *Informes de células madre* 8 (3): 589-604, 2017.
- Tremblay KD, Zaret KS. Distintas poblaciones de células de endodermo convergen para generar la yema del hígado embrionario y los tejidos ventrales del intestino anterior. *Dev Biol* 280(1):87-99, 2005.
- Villasenor A, Stainier DYR. In the development of the hepatopancreatic ductal system. *Semin Cell Dev Biol* 66:69-80, 2017.

CAPÍTULO 2

Aspectos anatómicos del aparato digestivo

2.1 Órganos del aparato digestivo.

La **figura 2.1** muestra los órganos del aparato digestivo.

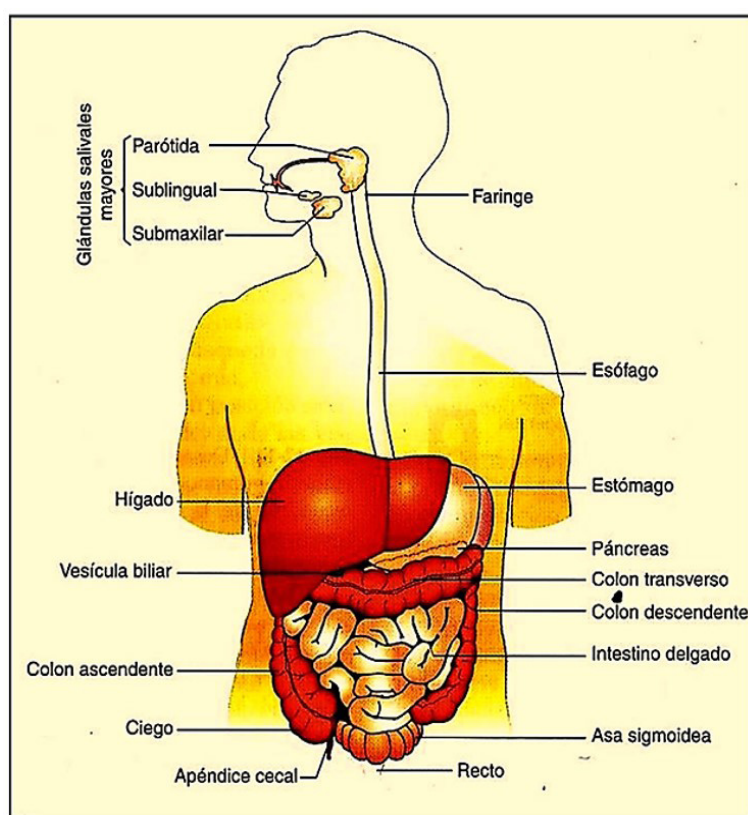


Fig. 2.1 Aparato digestivo (Slideshare).

Cuadro 2.1 Aparato digestivo.

Cavidad oral-orofaringe			
Tubo digestivo	Esófago		
	Estómago		
	Intestino delgado	Duodeno	
		Yeyuno	
		Ileon	
	Intestino grueso	Apéndice	
		Ciego	
		Colon	Ascendente
			Transverso
			Descendente
			Sigmoidees
		Recto → conducto anal	

2.2 Cavidad oral (fig. 2.2).

a. Vestíbulo, cavidad oral, techo: paladar duro y blando, labios.

b. Glándula salivales.

- Parótidas.
- Submaxilares.
- Sublinguales.

c. Dientes.

d. Lengua: raíz, punta, dorso, V lingual, superficie inferior. Papilas linguales: filiformes, fungiformes, foliadas, caliciformes. Músculos intrínsecos: longitudinal superior, longitudinal inferior, transversos, vertical.

2.3 Faringe.

- Rinofaringe.
- Orofaringe.
- Laringofaringe (fig. 2.2).

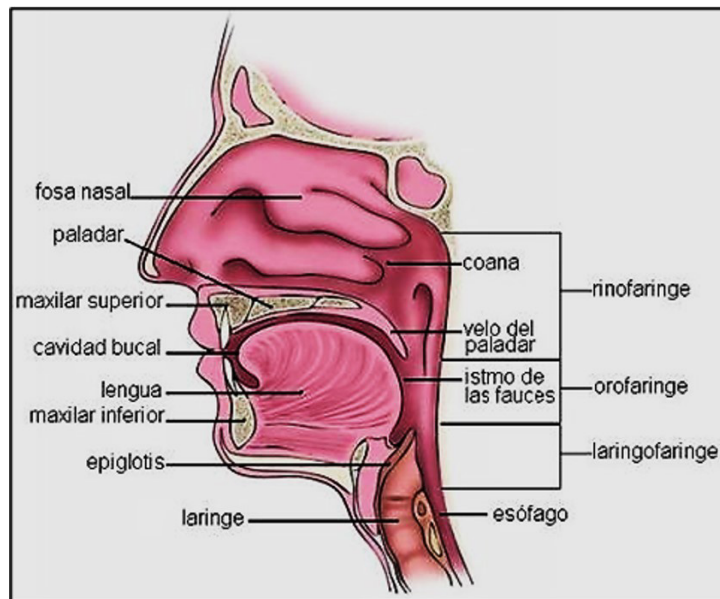


Fig. 2.2 Cavidad bucal y faringe (Slideshare).

2.4 Esófago (fig. 2.3).

Tubo muscular de unos 20 cm de longitud que comunica faringe con estómago. Esfínter esofágico inferior (cardias). Conecta la faringe con el estómago. El esófago es el órgano por el que pasan los alimentos para llegar al estómago y continuar su digestión. Pasa por detrás de la tráquea y el corazón, por delante de la columna vertebral y a través del diafragma antes de entrar en el estómago.

Se subdivide en tres segmentos anatómicos: **cervical, torácico y abdominal.**

- **Segmento cervical:** comienza en el *cricofaríngeo* y termina en la *escotadura supraesternal*. Este segmento se encuentra justo detrás de la *tráquea*. Posteriormente, la fascia prevertebral conecta el esófago con los cuerpos de la sexta a la octava vértebra cervical.

- **Segmento torácico:** se encuentra entre la *columna vertebral* y la *tráquea* en el *mediastino superior*, extendiéndose desde la *escotadura supraesternal* hasta el *diafragma*. A medida que el esófago se sigue distalmente, pasa detrás del *arco aórtico* a nivel de los discos intervertebrales T4 a T5 y entra en el *mediastino posterior*.

- **Segmento abdominal:** se extiende desde el diafragma hasta el *fondo del estómago*. Este segmento desciende y atraviesa el *pilar derecho del diafragma* a la altura de la décima vértebra torácica, hasta llegar a *cardias* del estómago.

- **Esfínter esofágico superior:** permite el paso unidireccional de los alimentos hacia el esófago.

- **Esfínter esofágico inferior:** permite el paso unidireccional de los alimentos hacia el estómago.

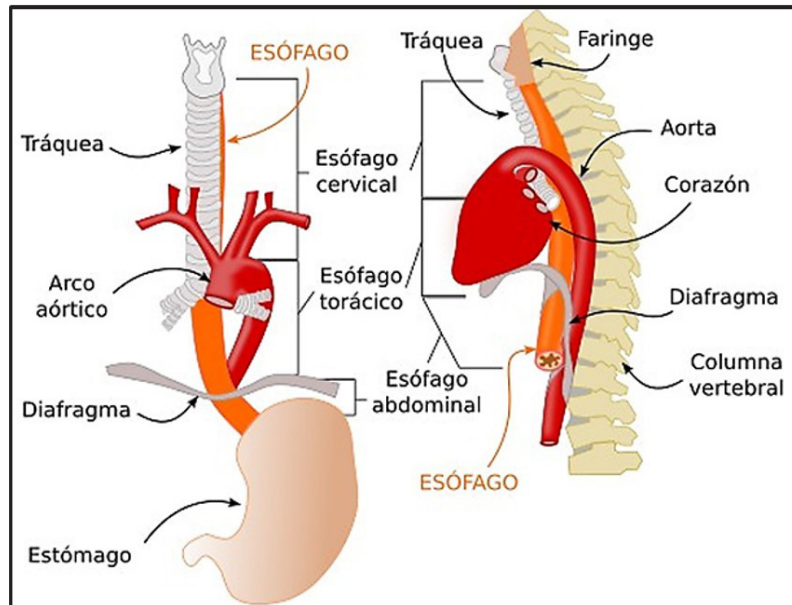


Fig. 2.3 Esófago (Slideshare).

2.5 Estómago (fig. 2.4).

*Curvaturas menor y mayor. Presenta: **fondo, cuerpo, antro pilórico**. Glándulas gástricas: **cardiales, principales y pilóricas**.*

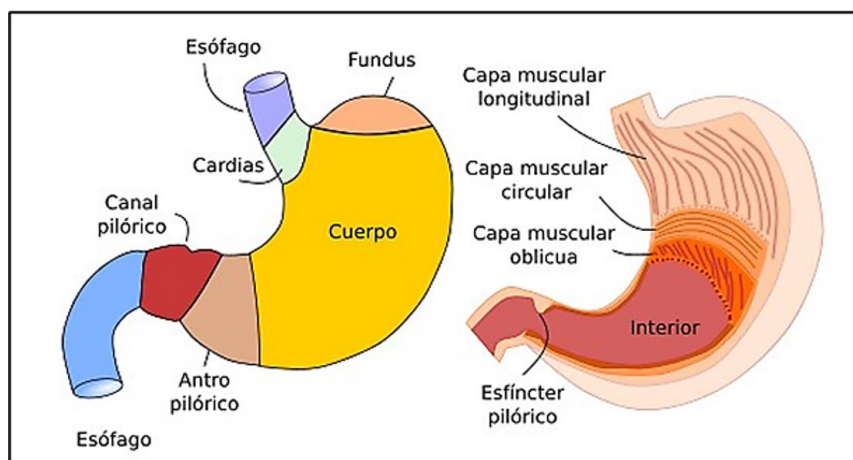


Fig. 2.4 Estómago (Slideshare).

2.6 Intestino delgado: se extiende desde el píloro hasta la válvula ileo-cecal.

a. Duodeno.

Mide 20 a 25 cm de longitud. Forma un círculo incompleto alrededor de la *cabeza del páncreas*. Presenta *vellosidades* que aumentan la superficie de absorción.

b. Yeyuno: diámetro: unos 4 cm. Presenta pliegues mucosos circulares (válvulas de Kerkring) y *vellosidades*.

c. Íleon: diámetro unos 2-3 cm. Presenta *folículos linfáticos* (fig. 2.5).

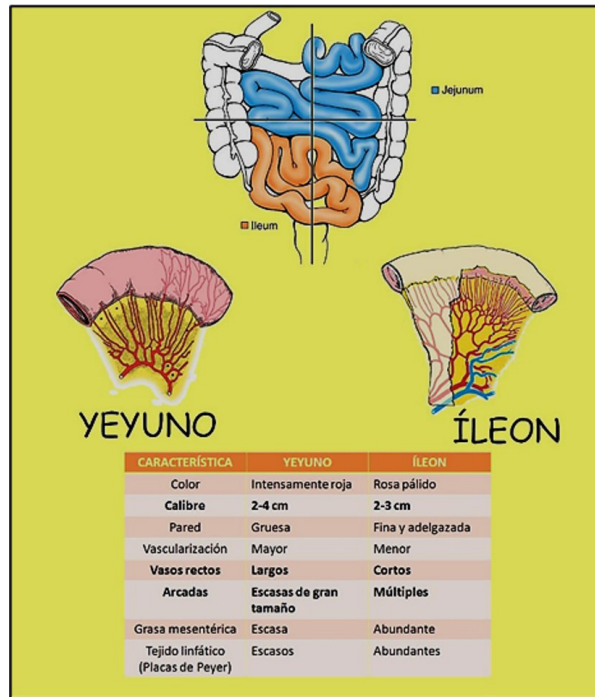


Fig. 2.5 Yeyuno-íleon (UNAM).

2.7 Intestino grueso (fig. 2.6).

- a. **Colon:** *ascendente, transverso, descendente y apéndice vermiforme.*
- b. **Recto:** 12 cm de longitud.
- c. **Conducto anal:** 4 cm de longitud. *Esfínteres anales: interno y externo.*

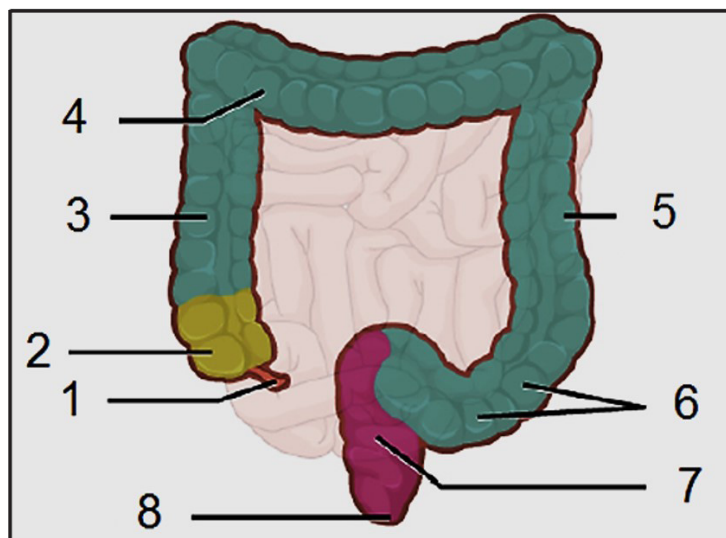


Fig. 2.6 Intestino grueso (Labster).

Apéndice (1), ciego (2), colon ascendente (3), colon transverso (4), colon descendente (5) y colon sigmoideo (6), recto (7), ano (8).

2.8 Páncreas (fig. 2.7).

El *páncreas* está dispuesto transversalmente en el *retroperitoneo* entre el *duodeno* a la derecha y el *bazo* a la izquierda, a la altura de L1 -L2. Se relaciona con la *trascavidad de los epiplones* por arriba, el *mesocolon transverso* por adelante y el *epiplón mayor* por abajo. La glándula pancreática pesa entre 85 a 100 gr y mide entre 14 a 18 cm.

Está dividido en 4 porciones: **cabeza, cuello, cuerpo y la cola.**

- **Cabeza:** se relaciona hacia adelante con el *estómago*, el *colon* y el *mesocolon transverso*. Por detrás con el *riñón derecho*, *hilio renal* y *vena cava inferior*. La adherencia del duodeno al páncreas empieza aproximadamente a 3 cm del píloro, en donde la *arteria gastroduodenal*, cruza la cara posterior de la primera porción del duodeno.

- **Cuello:** la segunda porción duodenal está *pegada a la superficie del páncreas* lo que hace imposible la separación total de estos dos órganos. La implantación de la raíz del mesocolon divide a la cabeza en una *porción supramesocolónica* y otra *inframesocolónica*.

- **Cuerpo:** es completamente *supramesocolónico*. Su cara anterior se transparenta a través de la *hojilla peritoneal* que constituye la pared posterior de la *bolsa retrogástrica de la trascavidad*. Está fijo al plano posterior por la *fascia de coalescencia retropancreática de Toldt*. Por mediación de esta fascia la cara posterior se corresponde con el *pilar izquierdo del diafragma*, el *riñón izquierdo* y su *pedículo* y con la cara anterior de la *vena suprarrenal*. En contacto con la cara posterior del cuerpo discurre la *vena esplénica*, la misma tiene un recorrido rectilíneo y está íntimamente adherida a la cara posterior del cuerpo páncreas.

- **Cola:** es el único *segmento intraperitoneal* y está contenida en el espesor del *epiplón pancreático-esplénico*.

- **Conductos pancreáticos:** el *conducto pancreático principal o conducto de Wirsung* drena la *secreción exocrina del páncreas*. El mismo nace en la cola a partir de la confluencia de pequeños conductos, recorre todo el páncreas y desemboca junto con el colédoco en la *ampolla de Vater*. Durante su trayecto el conducto de Wirsung recibe en ángulo recto numerosos conductos secundarios que drenan la secreción exocrina de todo el páncreas. Un drenaje adicional del páncreas puede ser realizado a través del *conducto accesorio (Santorini)* que se anastomosa con el *conducto pancreático principal* y drena su contenido en el duodeno a través de la *papila menor*, localizada aprox. a 2cm por arriba de la papila mayor.

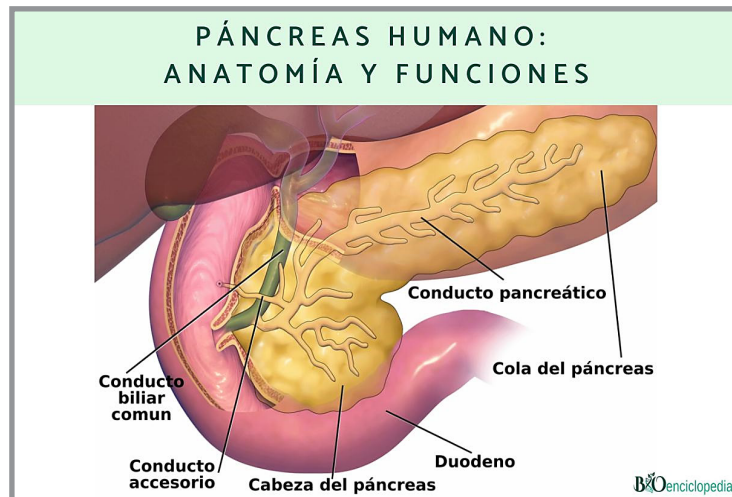


Fig. 2.7 Páncreas (Bioenciclopedia).

2.9 Hígado.

El hígado es la víscera más voluminosa del organismo, correspondiendo al 2-3% del peso corporal en un adulto. Pesa 1.400-1.600 g. Tiene forma de cuña con base en D y ápice izquierdo (fig. 2.8).

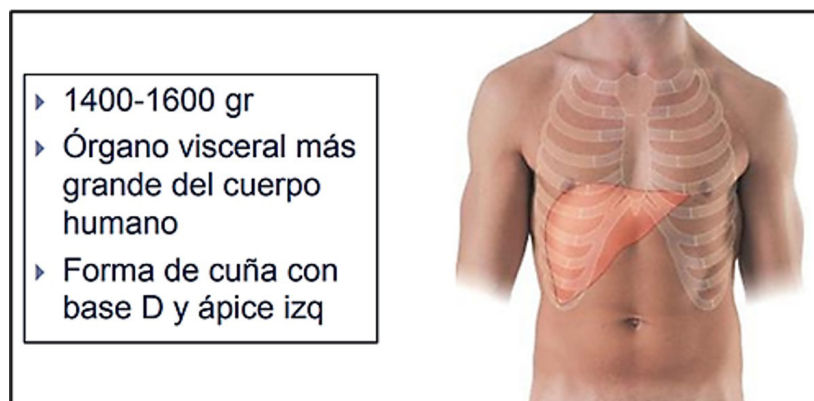


Fig. 2.8 Hígado (Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN).

Anatomía de la superficie: lóbulos, cisuras, sectores y segmentos.

- **Lóbulo:** porción de un órgano demarcada por *surcos*, *cisuras* o *fisuras*.

Presenta: **lóbulo derecho, izquierdo, cuadrado y caudado.**

El *lóbulo derecho* es mayor que el izquierdo. Un tercer lóbulo, más pequeño y posterior, es el *lóbulo caudado* (o lóbulo de Spiegel). Desde la cara inferior, se identifica una porción bien demarcada entre el lecho vesicular y la fisura umbilical, denominado *lóbulo cuadrado*, que en realidad no es formalmente un lóbulo ya que no tiene límites precisos y en sentido tridimensional corresponde al lóbulo derecho.

- **Cara anterior del hígado:** se distinguen: cara diafragmática del lóbulo derecho. Borde inferior, ligamento coronario, cara diafragmática del lóbulo izquierdo, ligamento falciforme, ligamento redondo, salida de la vesícula biliar.
- **Cara inferior del hígado:** cara visceral del lóbulo izquierdo, lóbulo cuadrado, vena cava inferior, vena porta, arteria hepática propia, colédoco, conducto cístico, vesícula biliar, ligamento coronario, cara visceral del lóbulo derecho (fig. 2.9).

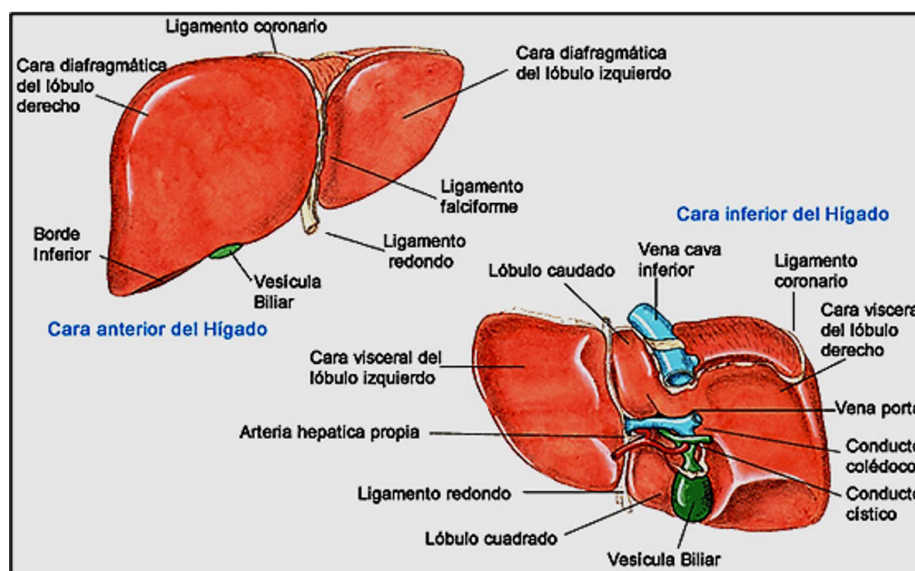


Fig. 2.9 Hígado: cara anterior e inferior (Amhigo).

- Superficie posterior:** está en relación con la *porción ascendente del diafragma*.
- Superficie anterosuperior:** está igualmente relacionada con el *domo diafragmático*.
- Cara inferior:** se relaciona con *vísceras intraabdominales*, con las que permanece en contacto.

La *vena cava inferior* se relaciona con la *porción posterior del hígado*, recibe las *venas hepáticas* en la conjunción de la superficie posterior con la anterosuperior, próxima al orificio diafragmático de ingreso de la cava. Esta zona constituye un verdadero punto de anclaje del hígado.

d. Surcos: *lecho vesicular*, *surco transverso del hilio* y *fisura umbilical* están localizados en la *cara visceral*. Estos tres elementos demarcan el **lóbulo cuadrado**.

e. Porción posterior: se encuentran los *ligamentos coronarios izquierdo y derecho* que corresponden a la línea de reflexión del peritoneo. El *ligamento venoso* incide en una fisura visible ecográficamente.

f. Porción anterosuperior: 2 capas peritoneales del *ligamento falciforme*.

- **Plexo nervioso hepático:** fibras procedentes de los *ganglios simpáticos T7 a T10* con sinapsis en el plexo celíaco, nervios vagos derecho e izquierdo y el nervio frénico derecho.

- **Vasos linfáticos del hígado:** terminan en pequeños *grupos de ganglios* congregados en torno al *hilio hepático*. Los *vasos eferentes* van a los *ganglios que rodean el tronco celíaco*.
- *Linfáticos superficiales:* ganglios de vena cava inferior, cardiales, hepáticos, celíacos.
- *Linfáticos profundos:* mediastínicos, hepáticos (**fig. 2.10**).

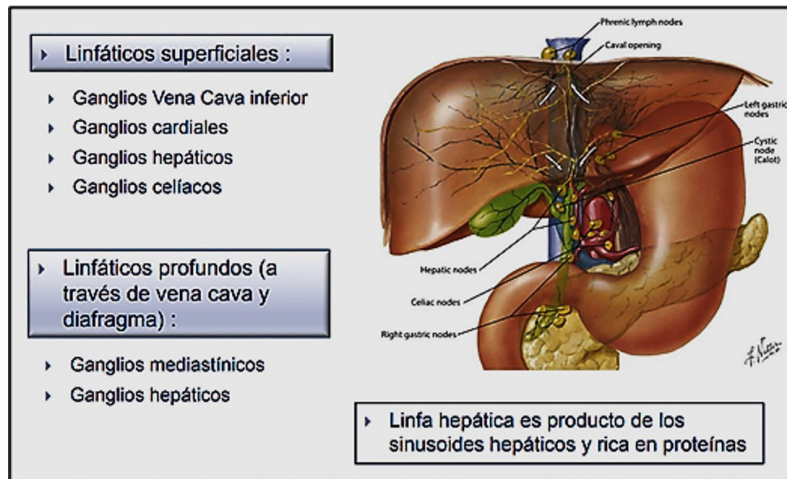


Fig. 2.10 Hígado: cara anterior e inferior (Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN).

Vascularización hepática: arterias y venas hepáticas (fig. 2.11).

A. Arterias hepáticas:

- **Arteria hepática común:** *arteria gastroduodenal, arteria supraduodenal, arteria gástrica derecha.*
- **Arteria hepática propia:** *arteria hepática derecha, arteria hepática izquierda.*

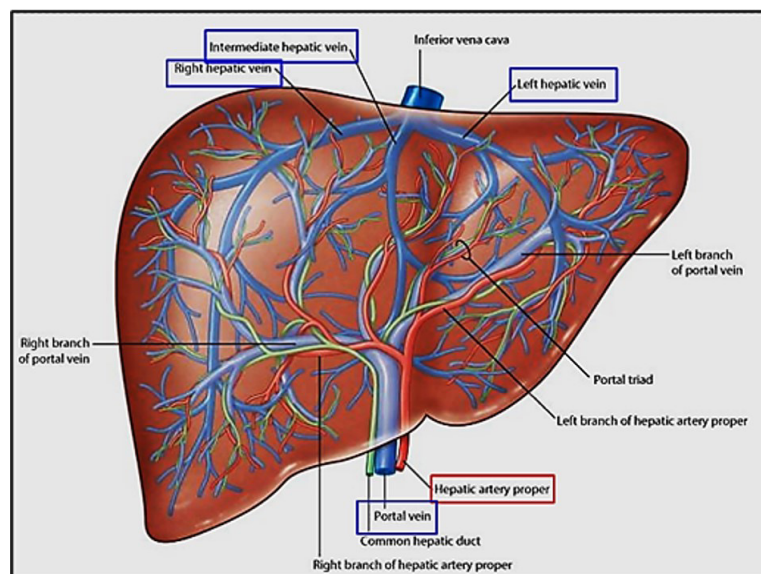


Fig. 2.11 Vascularización hepática
(Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN).

B. Venas hepáticas.

a. **Vena porta:** ramas derecha e izquierda (entran al hígado).

- **Rama derecha:** *posterior y anterior con segmentos craneal y caudal.*

- **Rama izquierda:** *vena del segmento póstero-lateral y rama izquierda paramediana.*

A nivel del hilio, la **vena porta** se divide en 2 ramas de primer orden: **izquierda y derecha.**

- **Rama derecha:** *se divide en venas: posterior y anterior.* Cada sector se divide a su vez en **dos segmentos: craneal y caudal** cada uno con su representación vascular. Esto da origen a 4 segmentos denominados V, VI, VII, VIII.

- **Rama izquierda:** *también se divide en 2 venas de segundo orden: vena del segmento póstero-lateral (segmento II):* es pequeña en calibre e irriga sólo a un segmento situado en la porción posterosuperior del lóbulo izquierdo. **Vena paramediana izquierda:** *se divide en 2:* una irriga al segmento III, y la otra para el segmento IV.

b. **Venas suprahepáticas:** *vena derecha y un tronco común donde desembocan en conjunto las venas intermedia e izquierda.* La **vena suprahepática derecha** corre por un plano frontal, la **media** tiene un recorrido sagital, mientras que la **vena suprahepática izquierda** corre por un plano diagonal, casi frontal.

c. Sistema de drenaje venoso del hígado (fig. 2.12).

Está compuesto por 3 **venas** que confluyen en la **vena cava inferior**. Recibe *vena hepática derecha, vena hepática izquierda, vena hepática intermedia, ramificación venosa derecha e izquierda (fig. 2.x).*

- **Vena hepática derecha:** es en 2/3 de los casos una vena ancha corta (0,2-2 cm largo, >1 cm diámetro). Se forma por la convergencia de un tronco anterior situado en la fisura portal derecha (drenando segmentos V y VI) y un tronco posterior que drena al segmento VII.

- **Vena hepática izquierda:** se forma de la confluencia de la *sagital con la transversa izquierda.*

- **Tronco venoso:** está ubicado en la *fisura portal izquierda* en la parte posterior del surco del ligamento venoso.

- **Vena hepática intermedia:** drena la parte central del hígado y está ubicada en la parte media de la fisura portal.

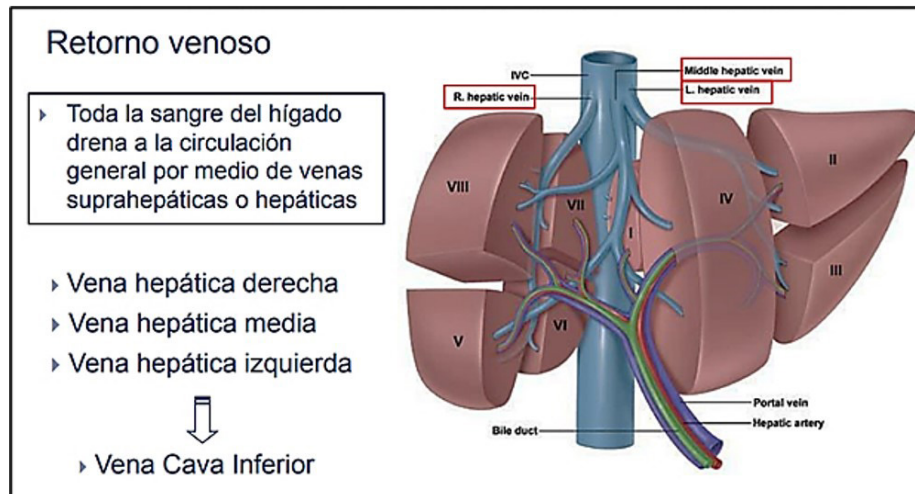


Fig. 2.12 Retorno venoso (Red Española de Registros de Cáncer: REDECAN).

Segmentación hepática (fig. 2.13).

a. Porción hepática derecha: *división lateral y medial derecha. Porción hepática izquierda:* *división medial y lateral.*

b. Porción posterior (lóbulo caudado) *y divisiones entre las porciones hepáticas derecha e izquierda. Fisura sagital derecha.*

c. Vista anteriores: *segmento anterior lateral derecho, segmento posterior medial derecho, segmento medial izquierdo, segmento posterior lateral izquierdo, segmento anterior lateral izquierdo.*

d. Vistas posteriores: *segmento anterior lateral izquierdo, segmento lateral izquierdo posterior, segmento posterior (caudado), segmento posterior lateral derecho, segmento anterior lateral derecho, segmento medial izquierdo, segmento anterior medial derecho.*

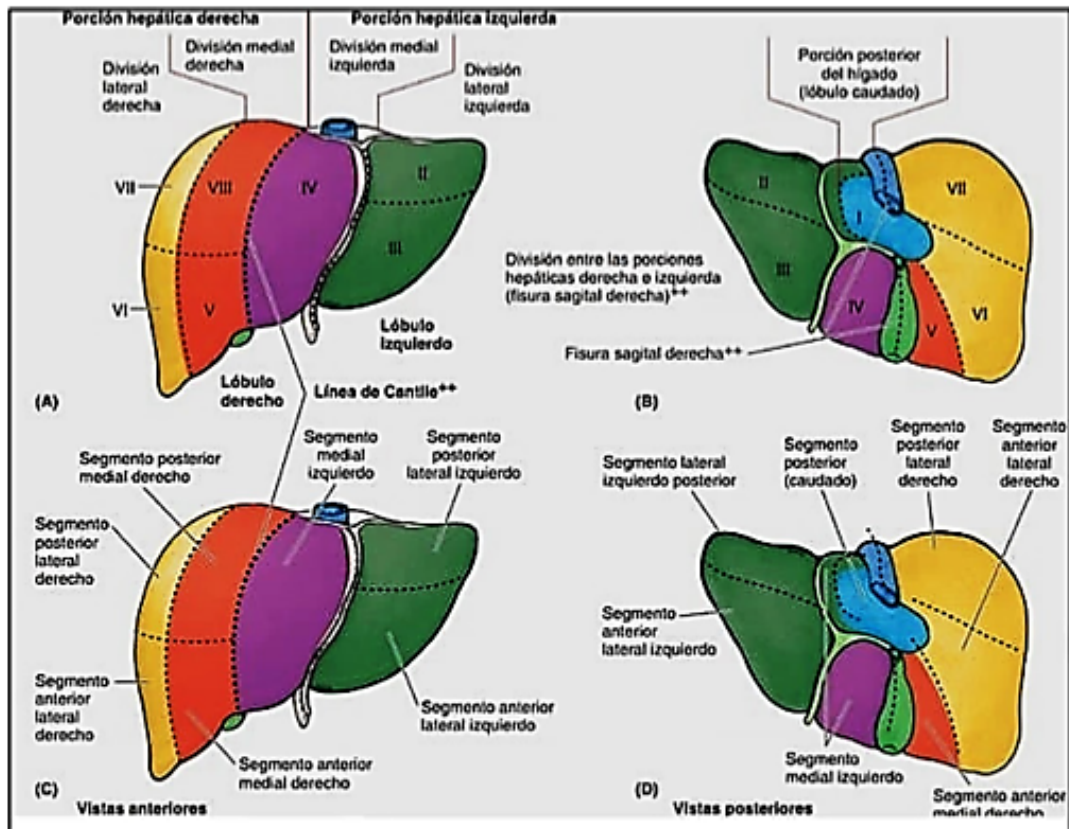


Fig. 2.13 Segmentación hepática (Paradigmia).

2.10 Vías biliares y vesícula biliar (fig. 2.14).

Conductillos biliares intrahepáticos → Conducto hepático derecho → conducto hepático izquierdo → conducto hepático común → conducto cístico → conducto biliar común → colédoco (ampolla de Vater).

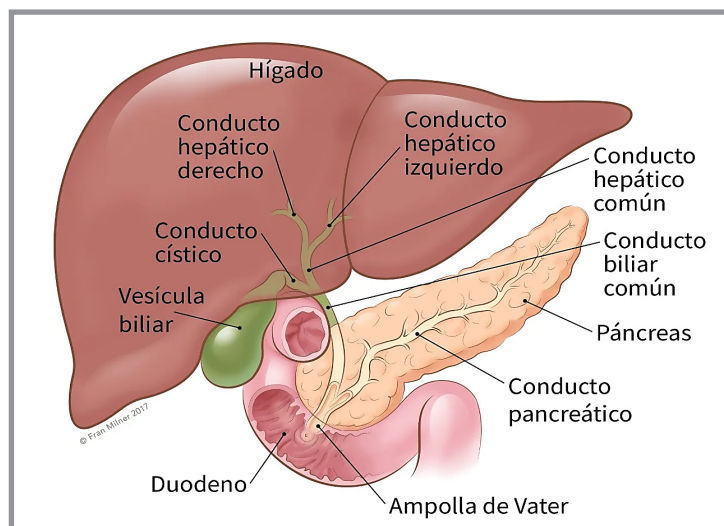


Fig. 2.14 Vías biliares (American Cancer Society).

Referencias.

- Anatomía de Gray. Churchill Livingstone.

CAPÍTULO 3

Histología del aparato digestivo

En el **cuadro 3.1** se muestran los órganos del aparato digestivo I.



Cuadro 3.1 Aparato digestivo I.

3.1 Capas de la pared del tubo digestivo (fig. 3.1).

- Mucosa: epitelio - lámina propia* (conectivo laxo) y *muscular de la mucosa* (músculo liso).
- Submucosa* (conectivo laxo a denso moderado) y plexo de Meissner.
- Muscular externa* (músculo liso) y plexo de Auerbach.
- Adventicia*: conectivo laxo por encima del diafragma y *serosa* por debajo (con mesotelio).

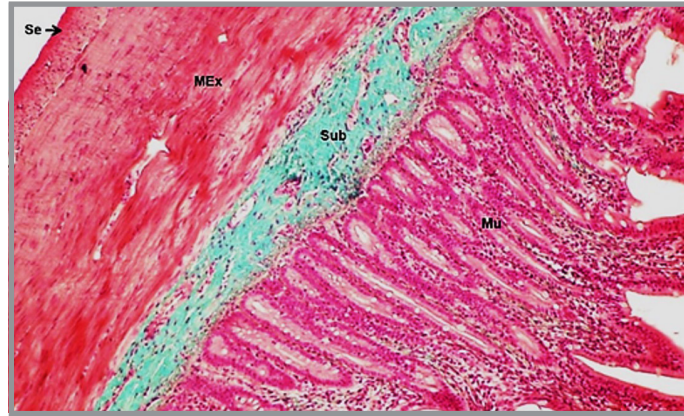


Fig. 3.1 Tubo digestivo: capas. Mucosa (Mu): epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa. Submucosa (Sub) (plexo nervioso de Meissner). Muscular externa (MEx): circular interna y longitudinal externa (plexo nervioso de Auerbach). Serosa (Se). Gomori 300 (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.2 Cavidad oral y lengua.

Histogénesis: epitelio de revestimiento y glándulas derivan del *endodermo*. Los tejidos conectivo y muscular se originan en el *mesodermo esplacno-pleura*

A. Cavidad oral.

- a. Mucosa: *epitelio plano estratificado no queratinizado*.
- b. Lámina propia.
- c. Dientes: *esmalte, dentina, odontoblastos y fibroblastos pulpares*.

B. Lengua (figs. 3.2 a 3.4).

Bloque central de *fibras musculares estriadas viscerales*. Presenta *papilas linguales*: fungiformes, caliciformes, foliadas con corpúsculos gustativos y filiformes sin corpúsculos gustativos.



Fig. 3.2 Lengua. Se muestra mucosa con epitelio (Ep) estratificado plano no queratinizado y lámina propia (LP) con conectivo laxo: arterias pequeñas (APe), arteriola (Al) y capilares sanguíneos (CS). Se señalan papilas filiformes (PFI) (únicas que no tienen corpúsculos gustativos) y papilas fungiformes (PFu). Se ve músculo estriado visceral (MEV). Gomori 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

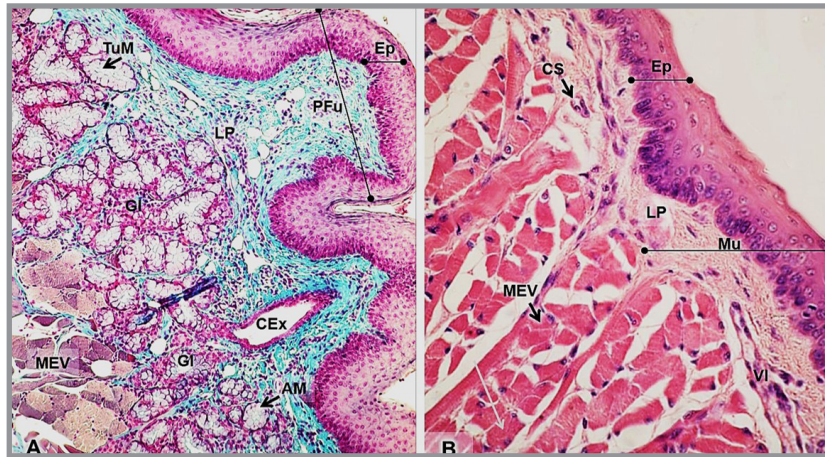


Fig. 3.3 A y B. Lengua. **A:** *papila fungiforme* (PFu), *epitelio* (Ep) *estratificado plano* y *lámina propia* (LP). En el *conectivo* hay *glándulas* (GI): *conducto excretor* (CEx), *túbulos y acinos mucosos* (TuM-AM) y *músculo estriado visceral* (MEV). **B:** *Mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) *estratificado plano* y *lámina propia* (LP): *conectivo laxo* con *vénula* (Vl) y *capilar sanguíneo* (CS). Se ve *músculo estriado visceral* (MEV). **A.** Mallory-Azán 600x. **B.** H-E: 700x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

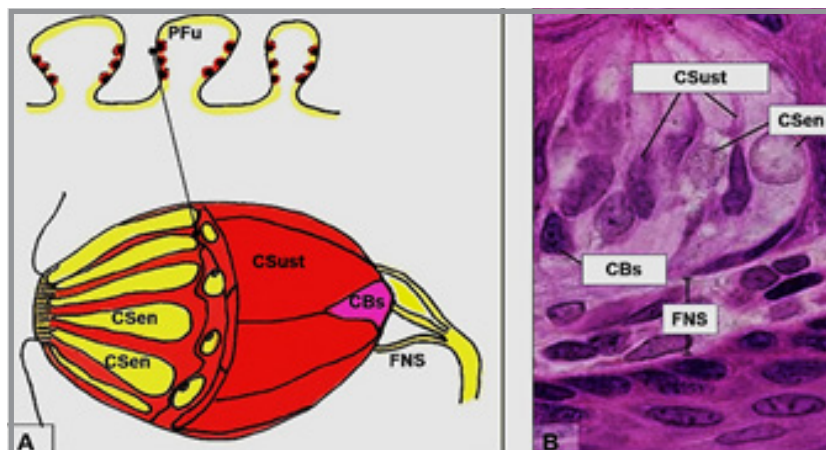


Fig. 3.4 Lengua. Corpúsculo gustativo. *Células sensoriales* (CSen), *células basales* (CBs), *células sustentaculares* (CSust) y *fibras nerviosas sensoriales* (FNS). Extraído de Lippincott, Williams & Wilkins, 800x.

3.3 Faringe (fig. 3.5).

Presenta:

- Mucosa: *epitelio estratificado plano* no queratinizado y *lámina propia* de *conectivo fibro-elástico* con *capilares sanguíneos*.
- *Músculo estriado visceral*.
- *Adventicia*.

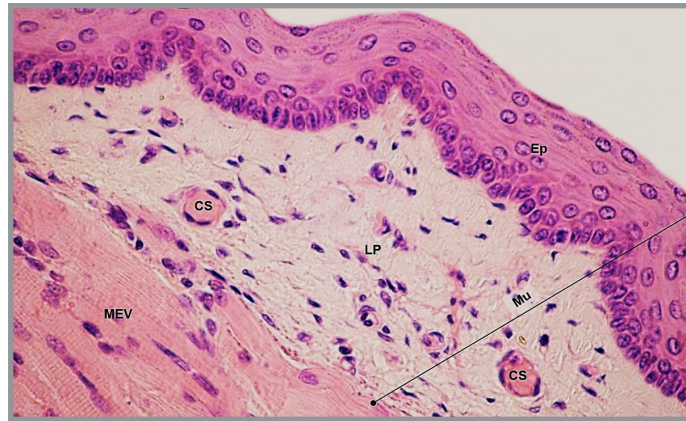


Fig. 3.5 Faringe. *Mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado y *lámina propia* (LP) de conectivo fibro-elástico con *capilares sanguíneos* (CS). Por fuera se ve el *músculo estriado visceral* (MEV). H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.4 Esófago (figs. 3.6 a 3.9).

Tubo de unos 25 cm que conduce los alimentos desde la cavidad bucal hacia el estómago e impide el reflujo del jugo gástrico. Tiene *esfínteres*, el *superior* que está compuesto por *músculo estriado*, se encuentra cerrado en forma tónica y se abre con la deglución. El *esfínter inferior* es auxiliado por el músculo estriado del diafragma.

- a. *Mucosa*: *epitelio* plano estratificado no queratinizado - *lámina propia* con glándulas cardiales.
- b. *Submucosa*: glándulas mucosas.
- c. *Muscular externa*: en el tercio superior hay fibras musculares estriadas viscerales y el tercio distal presenta fibras musculares lisas.
- d. *Adventicia/serosa*.

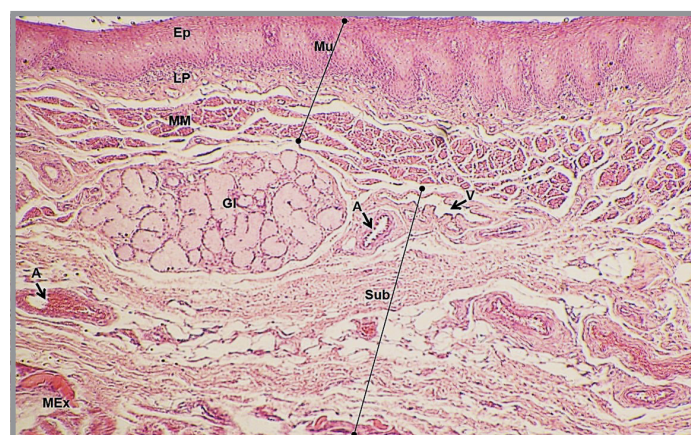


Fig. 3.6 Esófago. Se observa: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado - *lámina propia* (LP) - *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub): *arterias* (A), *vena* (V) y *glándulas* (Gl) mucosas túbulo-acinosas. *Muscular externa* (MEEx) con fibras musculares estriadas viscerales (esófago de la región torácica). H-E 200x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

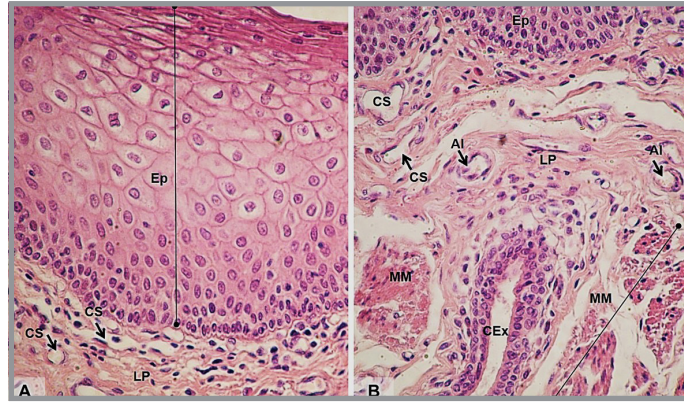


Fig. 3.7 A y B. Esófago. A. Mucosa esofágica con *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado y *lámina propia* (LP) con *capilares sanguíneos* (CS). B. *Epitelio* (Ep) (capas profundas) - *lámina propia* (LP) con *capilares sanguíneos* (CS) y *arteriolas* (Al) - *muscular de la mucosa* (MM) atravesada por un *conducto excretor* (CEx) glandular. H-E A. 800x y B. 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

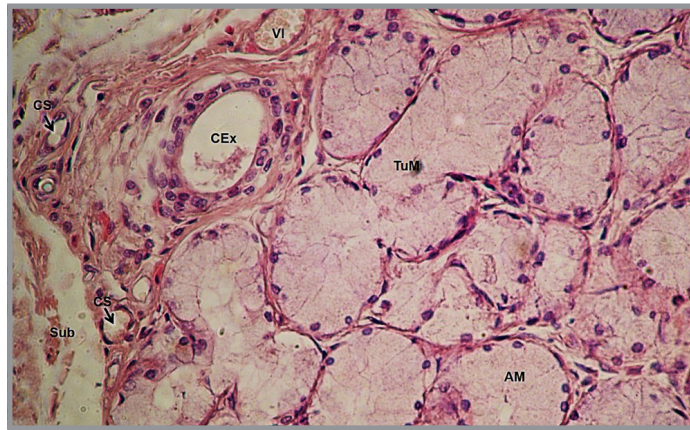


Fig. 3.8 Esófago. Capa submucosa: se ven glándulas mucosas túbulo-acinosas compuestas con *acinos* y *túbulos mucosos* (AM y TuM), *vénula* (VI) y *capilares sanguíneos* (CS). Se señala un *conducto excretor* (CEx) con epitelio biestratificado cúbico. H-E 700x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



Fig. 3.9 Unión cardio-esofágica. Se observa la terminación brusca del *epitelio esofágico* (EpE) (estratificado plano) y el inicio del *epitelio gástrico* (EpG) (simple cilíndrico) con una *fovéola* (Fov), *lámina propia* (LP) y *glándulas tubulares cardiales* (GITC). H-E 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.5 Estómago: *cardias, cuerpo, fondo y antro pilórico (con esfínter pilórico)*.

El estómago secreta el jugo gástrico (ácido clorhídrico, enzimas proteolíticas: pepsina y factor intrínseco).

a. *Mucosa*: *epitelio* simple cilíndrico con invaginaciones (fovéolas) donde desembocan las glándulas cardiales, corpofúndicas y pilóricas.

b. *Muscular*: gran desarrollo.

c. *Serosa*.

El *cardias* ocupa 1-3 cm y sus glándulas enrolladas (1/3 del espesor de la mucosa) producen moco alcalino para proteger la mucosa gástrica. El *cuerpo* y el *fondo* ocupan la mayor parte del estómago. Contienen glándulas productoras de ácido clorhídrico y *fovéolas* de profundidad moderada (1/4 del espesor de la mucosa).

En el fondo de la fovéola desembocan hasta 7 glándulas gástricas que presentan: *células mucosas del cuello* (ubicación: cuello; secreción: moco), *células madre* (ubicación: parte superior del cuello; función: renovación del epitelio), *células parietales* eosinófilas (ubicación: parte superior y media de la glándula; secreción: ácido clorhídrico y factor intrínseco: glucoproteína necesaria para la absorción de la vitamina B12), *células principales* basófilas serosas (ubicación: parte inferior de la glándula; secreción: pepsinógeno que se transforma en pepsina) y *células endócrinas* (somatostatina, serotonina, histamina, gastrina, polipéptido pancreático).

El estómago distal presenta un marcapaso activo que cumple funciones de mezclado. El músculo ocluser de la salida gástrica es el *esfínter pilórico* y entrega el quimo al duodeno. La última porción gástrica o *antro pilórico* presenta *fovéolas* profundas y *glándulas* ramificadas enrolladas (1/2 del espesor de la mucosa) que secretan moco, pepsina y lisozima.

La secreción del jugo gástrico es compleja y comprende mecanismos estimuladores e inhibidores. Estimulación: fase cefálica, gástrica e intestinal. Las células parietales tienen receptores histamínicos H₂, receptores de acetilcolina y receptores de gastrina. El nervio vago aporta: acetilcolina, las células endócrinas enterocromafines: histamina y las células endócrinas G de las glándulas pilóricas: gastrina.

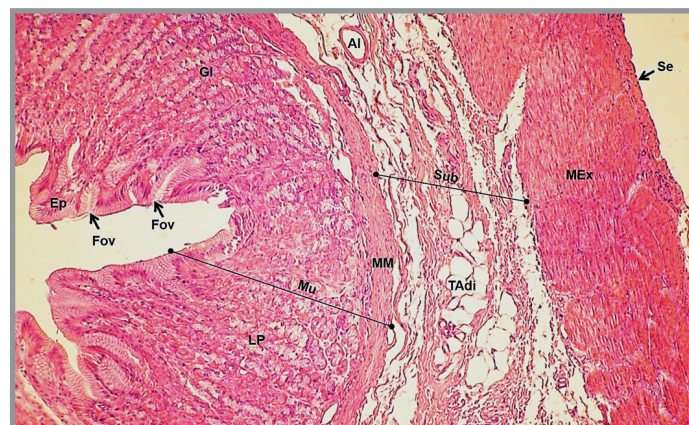


Fig. 3.10 Estómago. 1. *Mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) simple cilíndrico mucosecretor con *fovéolas* (Fov), *lámينا propia* (LP) con *glándulas* (Gl) y *muscular de la mucosa* (MM). 2. *Submucosa* (Sub) con *tejido adiposo* (TAdi) y *arteriola* (AI). 3. *Muscular externa* (MEEx) (músculo liso). 4. *Serosa* (Se). H-E 300x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

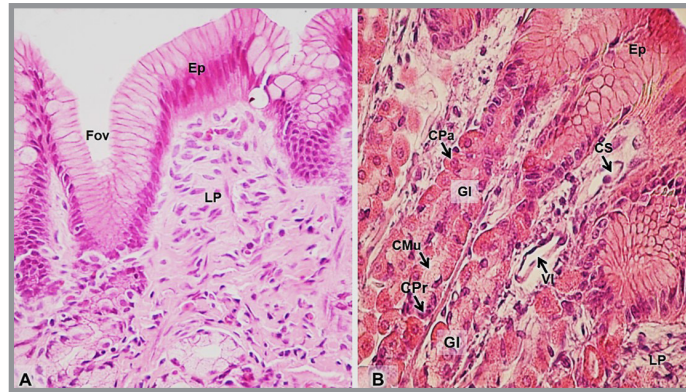


Fig. 3.11 A y B. Estómago. Se ve la mucosa gástrica de la región corpo-fúndica: *Epitelio* (Ep) simple cilíndrico con *fovéola* (Fov) y *lámina propia* (LP) con *glándulas* (GI) tubulares simples ramificadas. *Células mucosas* (CMu), *parietales* (CPa) y *principales* (CPr). *Lámina propia* (LP): *vénula* (VI) y *capilar sanguíneo* (CS). H-E A. y B. 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

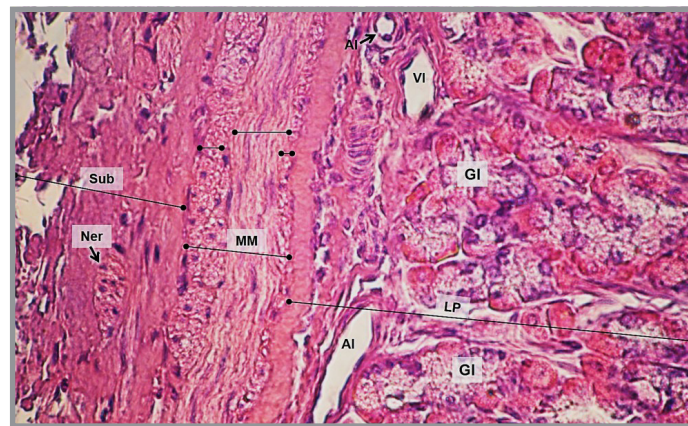


Fig. 3.12 Estómago. Se observa la *lámina propia* (LP) con *glándulas* (GI) corpo-fúndicas, *arteriolas* (Al) y *vénula* (VI), *muscular de la mucosa* (MM) (longitudinal-circular-oblicua) y *submucosa* (Sub) con un *nervio* (Ner) que representa al plexo submucoso de Meissner. H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



Fig. 3.13 Estómago: glándulas corpo-fúndicas. Se muestran *glándulas tubulares* corpo-fúndicas con *células mucosas del cuello* (CMu) (claras) entremezclas con *células parietales* (CPa) periféricas (acidófilas con núcleos centrales). Las *células principales* (CPr) son basófilas (ribosomas) y tienen núcleos basales. Hay una *lámina propia* (LP) interglandular y subglandular. H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

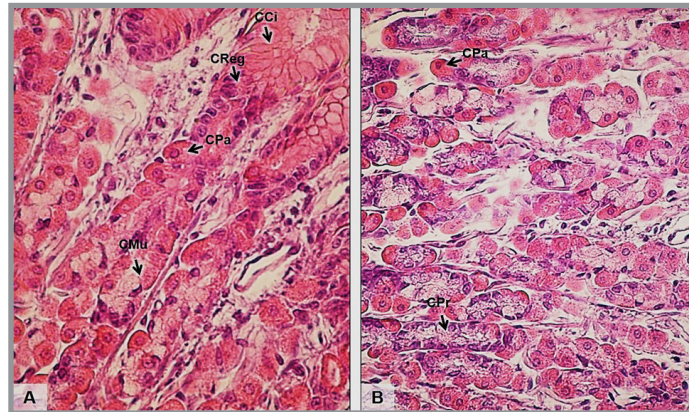


Fig. 3.14 A y B. Glándulas corpo-fúndicas: tipos celulares gástricos (istmo-cuello-base). *Célula cilíndrica (CCi), célula regenerativa (CReg), célula mucosa del cuello (CMC), célula parietal (CPa), célula principal (CPr) y célula endócrina (CEnd).* 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

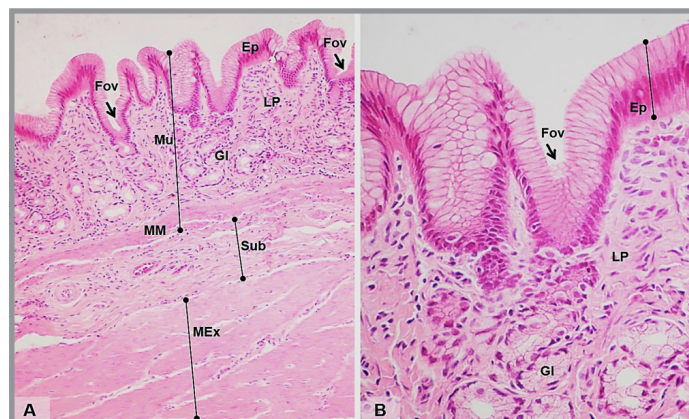


Fig. 3.15 A y B. Antro pilórico. En A se observa: *mucosa (Mu): epitelio (Ep) simple cilíndrico que se invagina formando foveolas (Fov), lámina propia (LP), muscular de la mucosa (MM), submucosa (Sub) y muscular externa (MEx).* En B se muestra el *epitelio (Ep) de revestimiento y la lámina propia (LP) de conectivo laxo con sus glándulas (GI) muco-secretoras.* H-E A. 200x y B. 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



Cuadro 3.2 Órganos del aparato digestivo II.

3.6 Intestino delgado: duodeno, yeyuno e íleon (figs. 3.16 a 3.26)

Histogénesis: Intestino: epitelio de revestimiento y glándulas del tubo digestivo derivan del endodermo. Los tejidos conectivo y muscular se originan en el mesodermo esplacno-pleural.

El **intestino delgado** del adulto mide unos 3 m de longitud y su función es la absorción de alimentos. El páncreas y el hígado le aportan sus secreciones para tal fin. Su superficie está amplificada mediante los *pliegues (válvulas conniventes)* que abarcan mucosa y submucosa, las *vellosidades* de la mucosa y las *microvellosidades* de la membrana apical del epitelio.

A. Duodeno.

Mide unos 15 cm y posee las *válvulas conniventes* más altas y más juntas. Las válvulas y las vellosidades disminuyen en dirección al yeyuno-íleon y, en cambio, las criptas se tornan más profundas. El duodeno tiene gran número de *células cilíndricas* absortivas y *células endócrinas*. Las *glándulas mucosas de Brünner* que secretan moco y bicarbonato, se hallan en la capa submucosa.

B. Yeyuno.

Es el segmento más largo del intestino delgado. No contiene glándulas de Brünner, ni placas de Peyer, pero muestra *folículos linfáticos* en la mucosa.

C. Íleon.

Es el segmento terminal del intestino delgado. Tiene *válvulas conniventes* cortas, *válvulas bajas* y *placas de Peyer* características. Cada placa tiene unos 300 folículos con linfocitos B y zonas parafooliculares con linfocitos T. En el epitelio de la *cúpula* folicular hay *células M* que captan antígenos (Ag) de la luz intestinal y los envían a las células presentadoras de Ag, macrófagos y linfocitos subyacentes.

1. Mucosa.

a. Epitelio simple cilíndrico (*enterocitos* con chapa estriada), *células caliciformes* y *células endócrinas*.

b. *Lámina propia*: *criptas de Lieberkhün*: glándulas intestinales tubulares en cuyas bases hay *células de Paneth* (lisozima).

c. *Vellosidades*: evaginaciones de mucosa cuyo eje conectivo tiene plexos capilares sanguíneos, linfáticos, fibras nerviosas y musculares lisas.

Tipos celulares de la vellosidad: *células cilíndricas* (absortivas), *células caliciformes* (moco), *células endócrinas* (colecistocinina, secretina, somatostatina), *células en cepillo* (sensitivas) y *linfocitos*. *Cripta*: *células de Paneth* (granulares, eosinófilas: secretan lisozima; tienen lisosomas (función fagocítica) y *células regenerativas* (renuevan el epitelio intestinal en 5-6 días).

2. *Submucosa*: protruye en la mucosa formando las *válvulas conniventes*.

3. *Muscular externa*: circular interna y longitudinal externa.

d. *Serosa*.

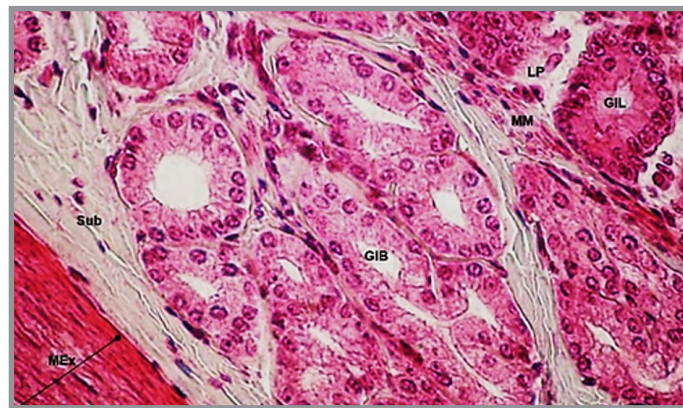


Fig. 3.16. Duodeno. Adenómeros de las glándulas submucosas de Brünner (GIB) (tubulares ramificadas, secreción mucosa) y glándulas de Lieberkühn (GIL) en la lámina propia (LP), muscular de la mucosa (MM), submucosa (Sub) y muscular externa (MEx). Gomori 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

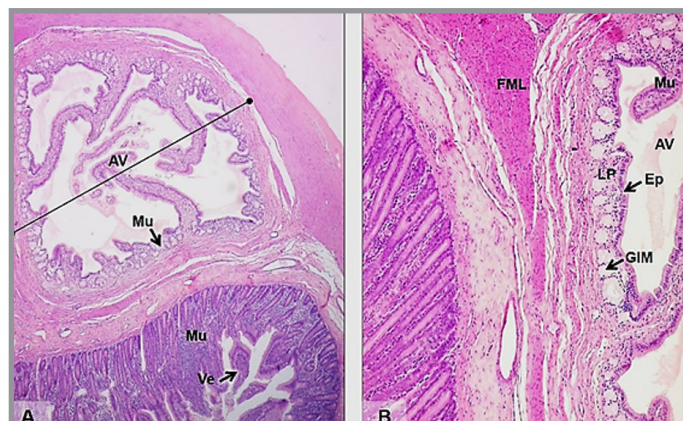


Fig. 3.17 A y B. Duodeno: ampolla de Vater (AV): pliegues con vellosidades (Ve), *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) cilíndrico simple y *lámina propia* (LP) con glándulas mucosas (GIM). Su apertura es regulada por las *fibras musculares lisas* (FML) circulares. H-E A. 200x y B. 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

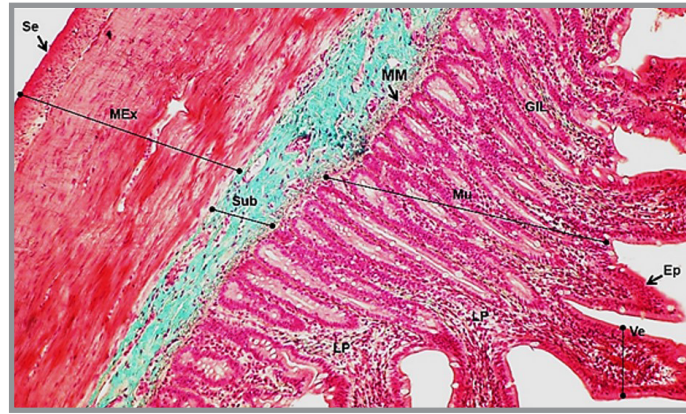


Fig. 3.18 Intestino delgado: yeyuno: Mucosa (Mu) con vellosidades (Ve): epitelio (Ep) cilíndrico simple y lámina propia (LP). Glándulas de Lieberkühn (GIL), muscular de la mucosa (MM). Submucosa (Sub). Muscular externa (MEx). Serosa (Se). Gomori 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

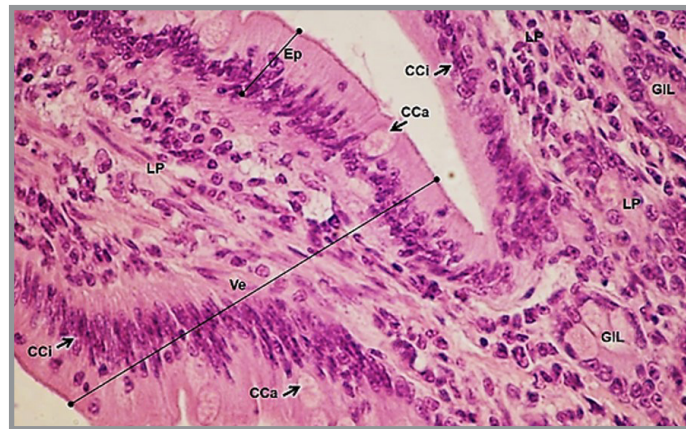


Fig. 3.19 Intestino delgado. Vellosidad (Ve): epitelio (Ep) de revestimiento: simple cilíndrico: células cilíndricas (CCi) y células caliciformes (CCa). Eje central de lámina propia (LP): conectivo laxo con capilares sanguíneos y linfáticos. Se ven glándulas de Lieberkühn (GIL). H-E 700x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



Fig. 3.20 Intestino delgado. Con esta técnica se tiñe de rojo el contenido de los gránulos apicales de las células caliciformes (CCa) y las fibras musculares lisas del eje conectivo de la vellosidad (Ve). Red picrosirio 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

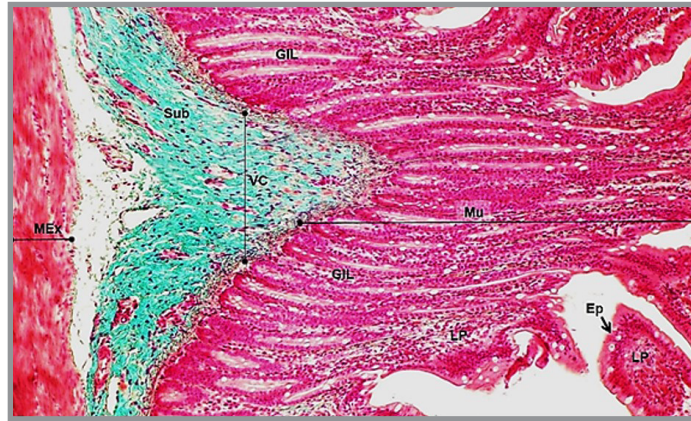


Fig. 3.21 Yeyuno. Válvula connivente (VC). 1. Mucosa (Mu): epitelio (Ep) - lámina propia (LP) y glándulas de Lieberkühn (GIL). 2. Submucosa (Sub). 3. Muscular externa (MEx). Gomori 300x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

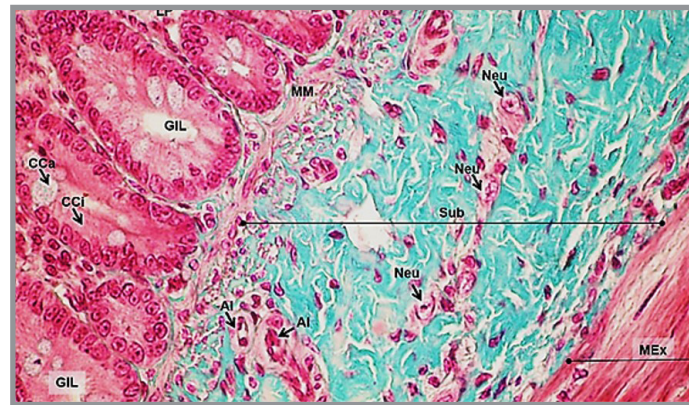
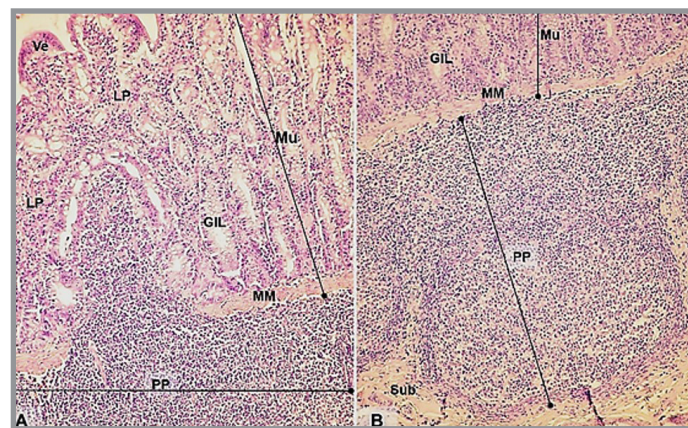


Fig. 3.22 Intestino delgado: yeyuno. Se observa una válvula connivente (VC). 1. Mucosa (Mu): epitelio (Ep), lámina propia (LP) y glándulas de Lieberkühn (GIL) en corte longitudinal. 2. Submucosa (Sub). 3. Muscular externa (MEx). Gomori 300x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



ig. 3.23 A y B. Cortes de intestino delgado: íleon. Se muestra tejido linfático asociado al tubo digestivo (GALT) representado por las placas de Peyer (PP) (lámina propia y submucosa), en el borde anti-mesentérico de la pared. Mucosa (Mu), vellosidad (Ve), lámina propia (LP), glándulas de Lieberkühn (GIL), muscular de la mucosa (MM) y submucosa (Sub). Se observa que a nivel de los nódulos linfáticos las vellosidades se acortan. H-E 300x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

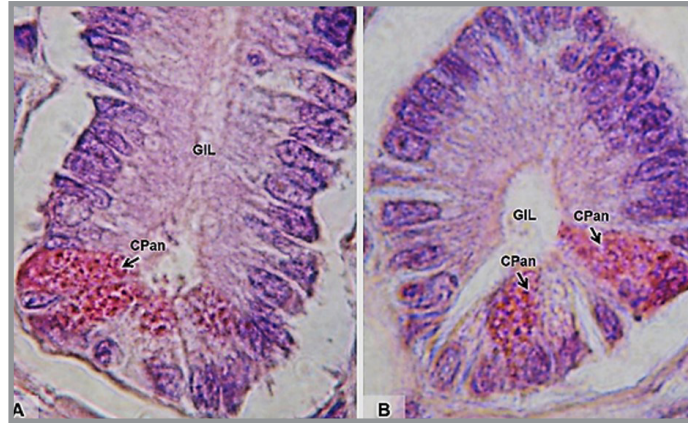


Fig. 3.24 A y B. Cortes de intestino delgado. En el fondo de la *glándula de Lieberkühn* (GIL) se observan *células de Paneth* (CPan) con gránulos apicales eosinófilos. **A.** Corte sagital. **B.** Corte transversal. H-E 1000x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

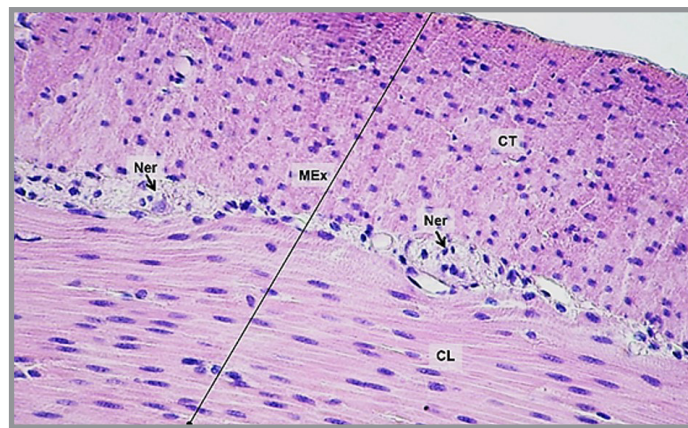


Fig. 3.25 Intestino delgado. Se observa *muscular externa* (MEx): capa interna circular: *corte longitudinal* (CL) y capa externa longitudinal: *corte transversal* (CT). Se ven *nervios* (Ner) del plexo mientérico de Auerbach. H-E 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

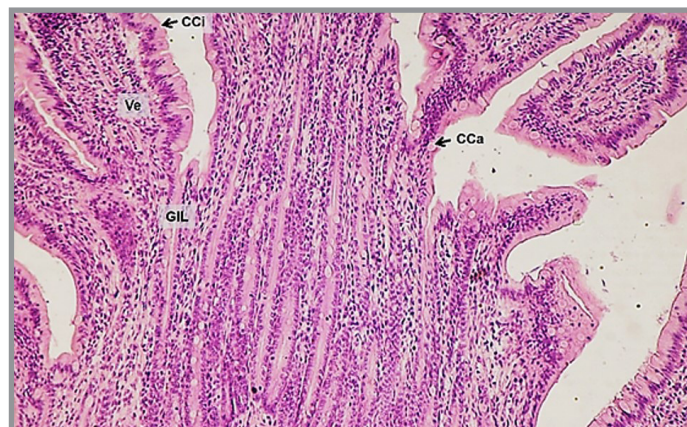


Fig. 3.26 Tipos celulares del intestino delgado. *Vellosidad* (Ve) y *glándula de Lieberkühn* (GIL). *Célula cilíndrica* (CCi) (absortiva) y *célula caliciforme* (CCa). H-E 400x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.7 Intestino grueso: ciego, apéndice, colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoides), recto y conducto anal.

El intestino grueso mide 1.4 m, transporta el contenido intestinal y absorbe ClNa y agua. Presenta *criptas* profundas y *células cilíndricas* absortivas, numerosas *células caliciformes* (moco) y *células enteroendócrinas*. La capa interna de la muscular es circular y la capa externa forma *tenias* constituidas por tres haces. Colon: pliegues semilunares de orientación transversal y serosa con *apéndices epiploicos*. El *conducto anal* muestra 3 zonas: *colorrectal*, *de transición anal* y *de piel perianal*. Apéndice cecal: anexo del ciego, con linfáticos.

a. *Mucosa*: no tiene vellosidades y está tapizada por un *epitelio* simple cilíndrico (chapa estriada) con numerosas células caliciformes. Hay glándulas de Lieberkhün sin células de Paneth.

b. *Submucosa*: no se encuentran válvulas conniventes. En el apéndice hay infiltrados y folículos linfáticos.

c. *Muscular externa* (capa interna circular y externa longitudinal).

d. *Serosa*.

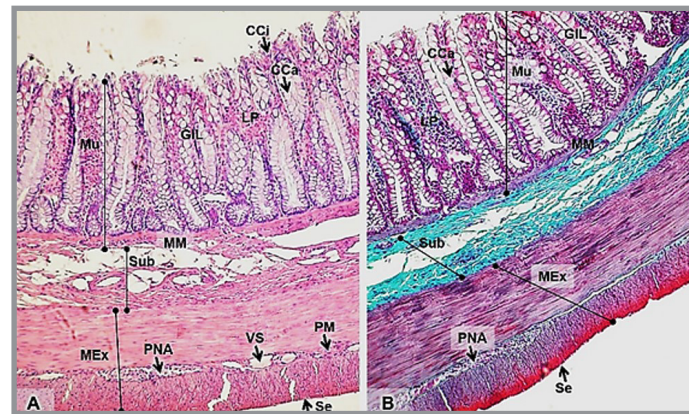


Fig. 3.27 A y B. Colon. Mucosa (Mu) sin vellosidades: *epitelio* (Ep): *células cilíndricas* (CCi) y *células caliciformes* (CCa), *lámina propia* (LP): *glándulas de Lieberkhün* (GIL): profundas, rectas y *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub). *Muscular externa* (MEx): *plexo nervioso de Auerbach* (PNA), *vasos sanguíneos* (VS). *Serosa* (Se). A. H-E. B. Gomori: ambas: 300x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

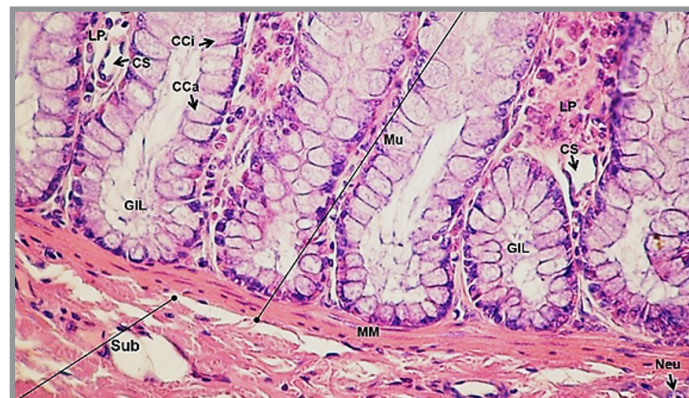


Fig. 3.28 Colon. Mucosa (Mu). *Glándulas de Lieberkhün* (GIL) en la *lámina propia* (LP): conectivo laxo con *capilares sanguíneos* (CS). Gran número de las *células caliciformes* (CCa) respecto a las *células cilíndricas* (CCi). *Muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub): *neurona* (Neu) del plexo nervioso de Meissner. H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

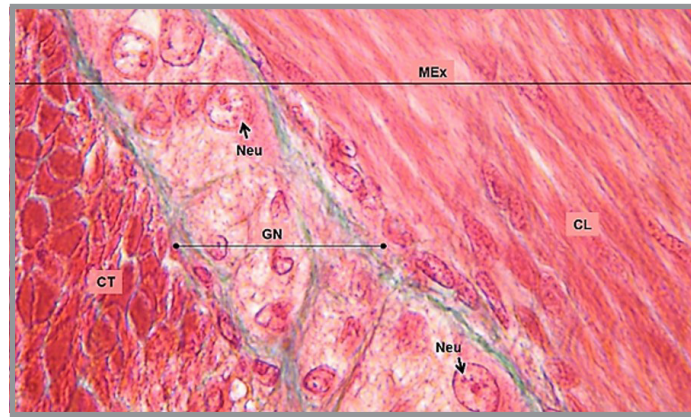


Fig. 3.29 Colon. Se ve la *capa muscular externa* (MEx): interna circular: *corte longitudinal* (CL) y externa longitudinal: *corte transversal* (CT) (tenias). Plexo mientérico de Auerbach: *ganglio nervioso* (GN) con *neuronas* (Neu). Gomori 900x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

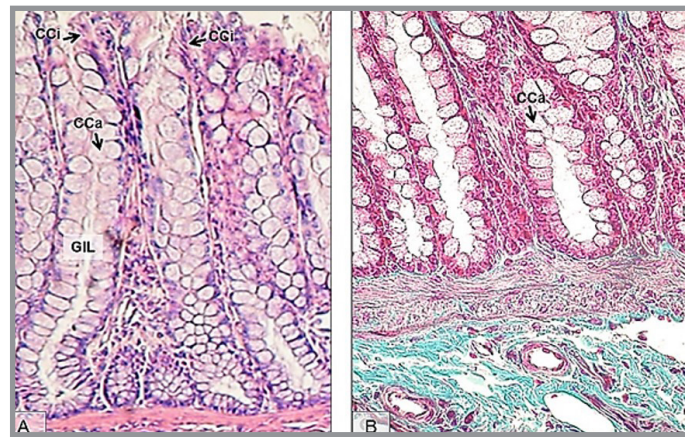


Fig. 3.30 A y B. Glándula de Lieberkühn (GIL): *células cilíndricas* (CCi) y *células caliciformes* (CCa). A. H-E y B. Gomori 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

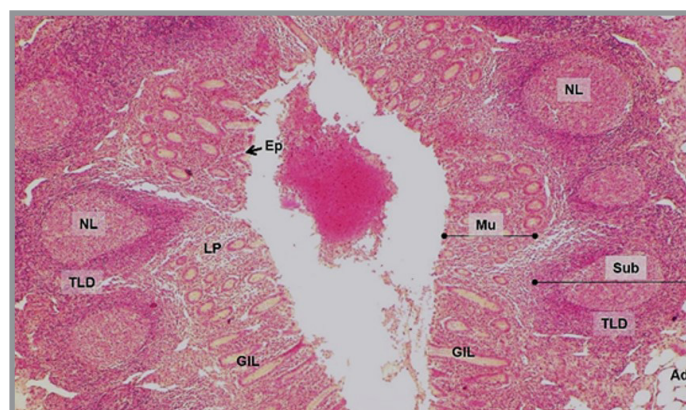


Fig. 3.31 Apéndice cecal. *Mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) - *lámina propia* (LP): menos glándulas de Lieberkühn (GIL). *Submucosa* (Sub) con *tejido linfoide difuso* (TLD) y *nódulos linfáticos* (NL). Se ven *adipocitos* (Adi). Mallory-Azán 300x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



Fig. 3.32 Apéndice cecal. La microfotografía muestra: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) - *lámina propia* (LP): *glándulas de Lieberkühn* (GIL). *Submucosa* (Sub) con *tejido linfoide difuso* (TLD) (LcT) y **nódulos linfáticos** (NL) reactivos con *centros germinativos* (CGer) (LcB). *Muscular externa* (MEx). Se ven *adipocitos* (Adi). Mallory-Azán 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

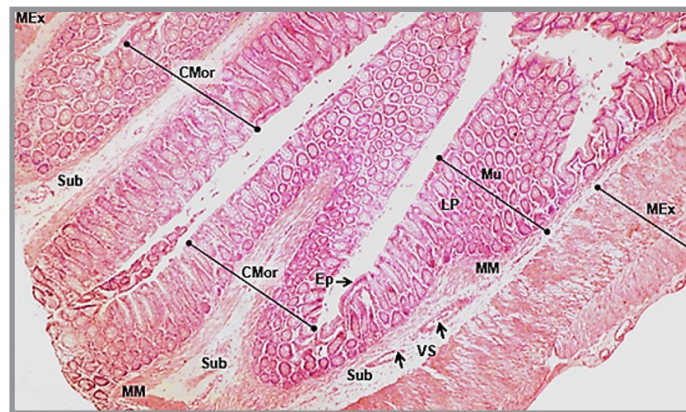


Fig. 3.33 Recto. Se distinguen: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) - *lámina propia* (LP) - *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub): *vasos sanguíneos* (VS). *Columnas de Morgagni* (CMor) con eje central de submucosa. *Muscular externa* (MEx). H-E 200x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

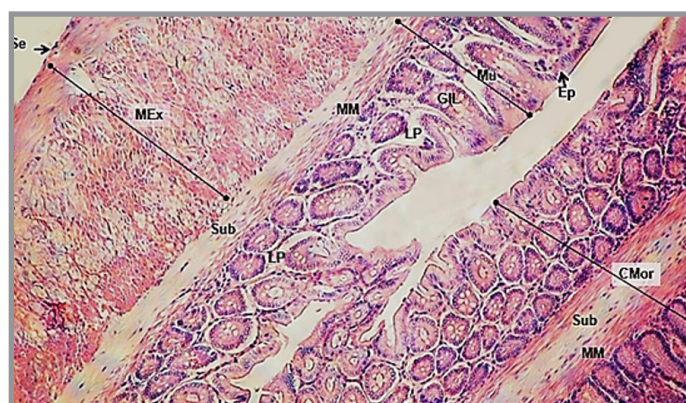


Fig. 3.34 Recto. *Mucosa* (Mu) - *lámina propia* (LP) - *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub). *Muscular externa* (MEx). *Serosa* (Se). Derecha: *columna de Morgagni* (CMor) con eje de *submucosa* (Sub). H-E 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

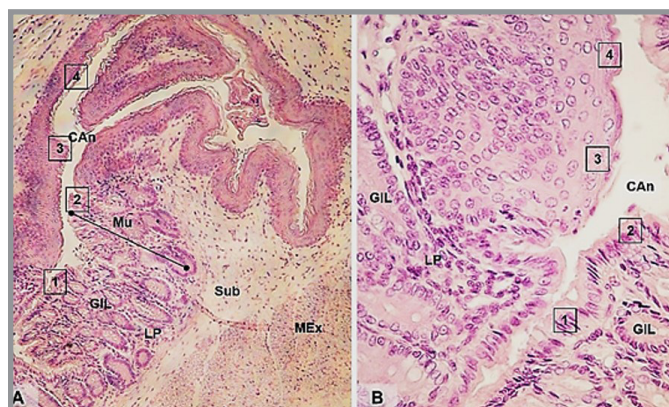


Fig. 3.35 A y B. Conducto anal (CAAn). La mucosa rectal se continúa con la epidermis **1.** *Mucosa (Mu): epitelio (Ep): simple cilíndrico, lámina propia (LP): glándulas de Lieberkühn (GIL).* **2.** *Epitelio (Ep): cilíndrico biestratificado.* **3.** *Epitelio (Ep): estratificado plano no queratinizado.* **4.** *Epitelio (Ep): estratificado plano queratinizado.* *Submucosa (Sub). Muscular externa (MEx).* H-E **A.** 200x. **B.** 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).



Cuadro 3.3 Glándulas anexas al tubo digestivo.

Histogénesis: glándulas salivales: la *parótida* se origina en el *ectodermo* y las *glándulas submaxilar* y *sublingual* derivan del *endodermo*. **Hígado:** divertículo hepático endodérmico y mesénquima del septo transversal. **Páncreas:** primordios endodérmicos ventral y dorsal.

3.8 Glándulas salivales

a. Glándulas salivales mayores: túbulo-acinosas y muco-serosas:

Parótida (serosa), *submaxilar*, *subsublingual*. (muco-serosas).

b. Glándulas salivales menores: *linguales*, *labiales*, *bucales (yugales)*, *molares* y *palatinas*. Formadas por adenómeros y conductos excretores.

En la figura 3.36 se ven *glándulas salivales menores con papilas fungiformes* con epitelio y lámina propia. Entre la lámina propia y los planos musculares se presentan *acinos serosos y conductos excretores*. En el conectivo se observan adipocitos y por debajo se halla *músculo estriado visceral*.

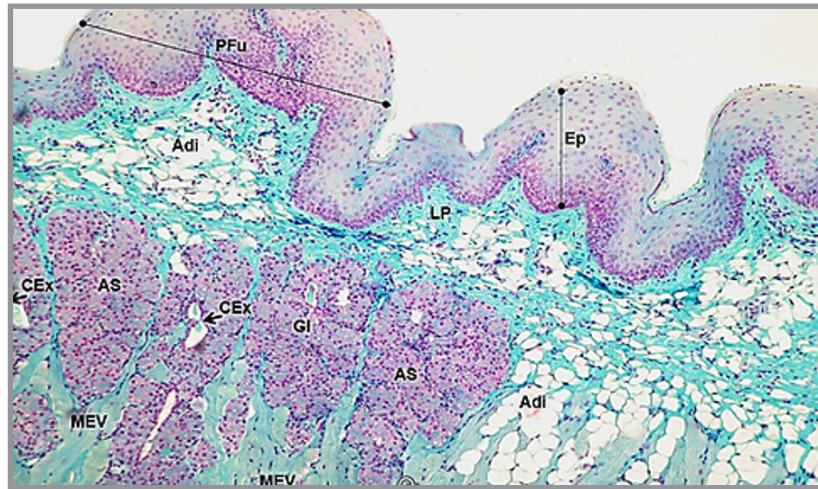


Fig. 3.36 Glándulas linguales. Epitelio (Ep), lámina propia (LP), adipocitos (Adi). Papila fungiforme (PFu). Glándulas (Gl) con acinos serosos (AS) y conductos excretores (CEx). Músculo estriado visceral (MEV). Mallory-Azán 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **fig. 3.37** se ven *glándulas salivales menores túbulo-acinosas ramificadas* con mucosa: epitelio y lámina propia de conectivo laxo. Se señalan acinos y túbulos mucosos.

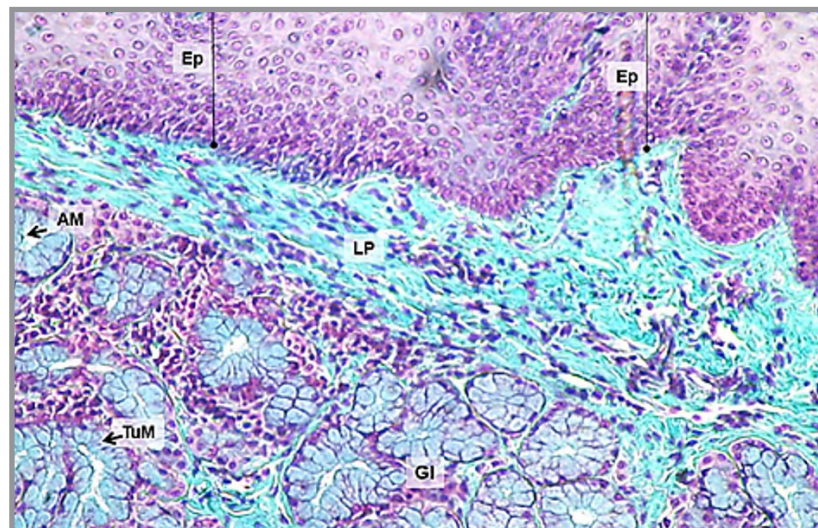


Fig. 3.37. Glándulas linguales. Se observa la mucosa lingual con epitelio (Ep) y lámina propia (LP) de conectivo laxo. Se ven glándulas (Gl) linguales **túbulo-acinosas ramificadas** con acinos y túbulos mucosos (AM y TuM). Mallory-Azán 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En las **figs. 3.38 A-B y 3.39 A-B** se ven *glándulas salivales mayores con acinos mucosos y túbulos mucosos ramificados y conductos excretores intralobulillares: conductos salivales o estriados*.

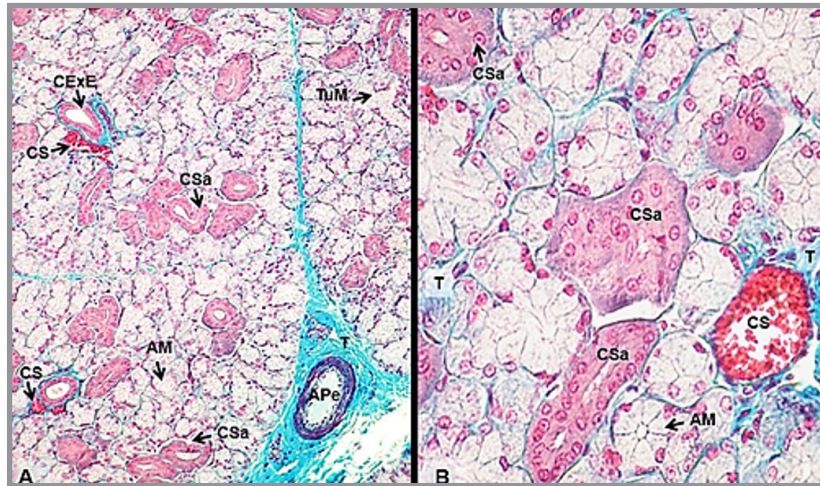


Fig. 3.38 A y B. Glándulas salivales mayores. En ambas imágenes se ven acinos y túbulos mucosos (AM y TuM). Hay conductos salivales (CSa) o estriados. En las trabéculas (T) se observan: conducto excretor extralobulillar (CExE), arteria pequeña (APe) y capilares sanguíneos (CS). Gomori A. 400x B. 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

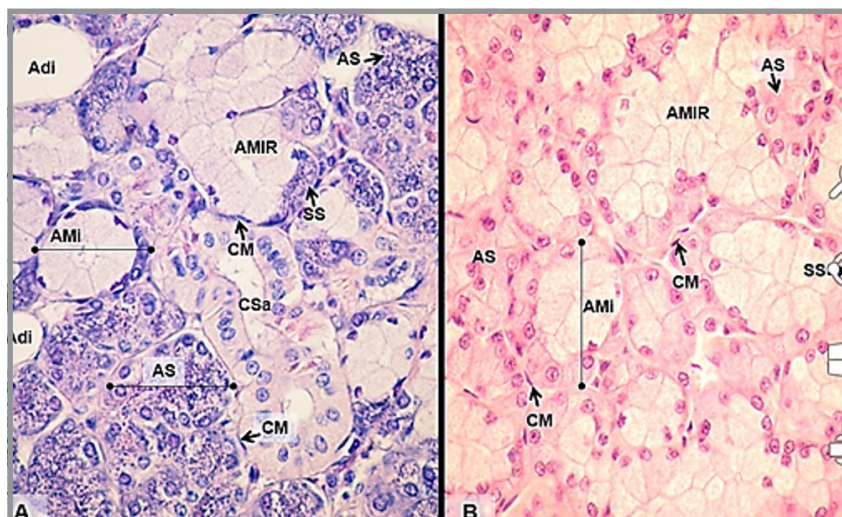


Fig. 3.39 A y B. Glándulas submaxilares. Acinos serosos (AS) predominantes. Hay acinos mucosos (AM), acinos mixtos ramificados (AMIR) con semilunas serosas (SS). Se ven células mioepiteliales (CM) y adipocitos (Adi). A. H-E. B. Mallory-Azán, ambas: 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.9 Páncreas (figs. 3.40 a 3.42).

Páncreas exócrino: glándula túbulo-acinosa serosa. Secreta enzimas: amilasa, lipasa, fosfolipasa, colesterol esterasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa, aminopeptidasa, elastasa. Adenómeros túbulo-acinosos: con células secretoras de proteínas y células mioepiteliales. En sus acinos hay células centroacinosas.

Histofisiología: Páncreas exócrino: aporta enzimas para facilitar la digestión.

Páncreas endócrino: secreción de insulina, somatostatina, glucagon y polipéptido pancreático.

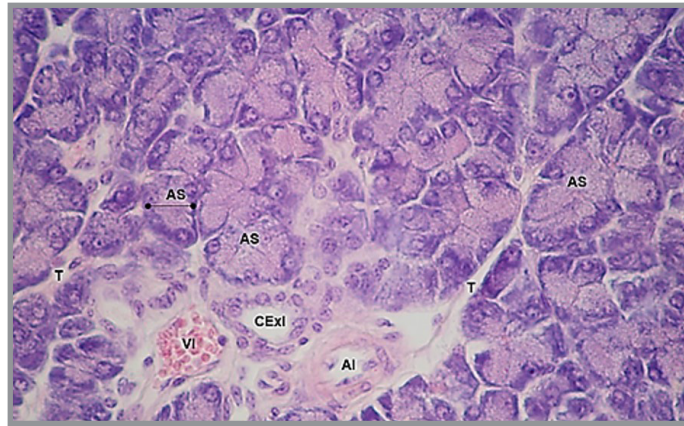


Fig. 3.40 Páncreas. Se observan acinos serosos (AS), conductos excretores intralobulillares (CEXI), vena (VI), arteria (AI). H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

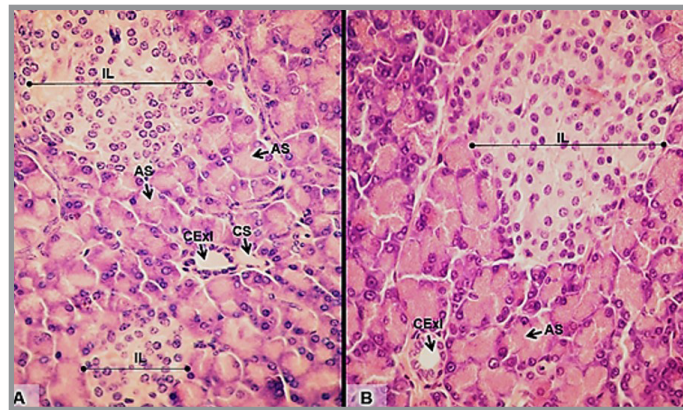


Fig. 3.41 A y B. Páncreas. Se observan acinos serosos (AS), conductos excretores intralobulillares (CEXI), capilar sanguíneo (CS) e islotes de Langerhans (IL). H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

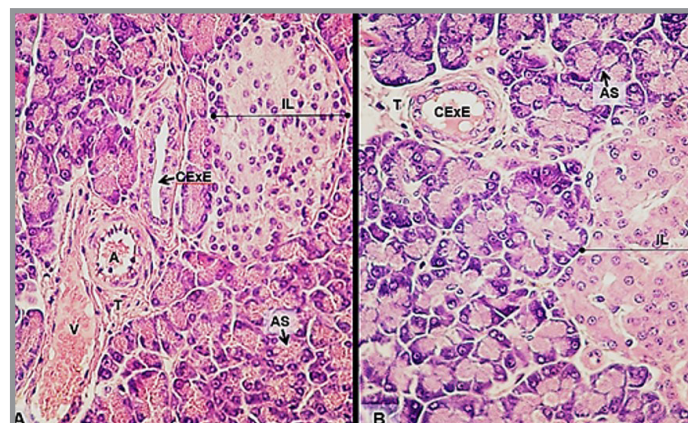


Fig. 3.42 A y B. Páncreas. Se ven acinos serosos (AS) e islotes de Langerhans (IL). En las trabéculas (T) hay conductos excretores extralobulillares (CEXE), arteria (A) y vena (V). H-E 700x. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.10 Hígado: cápsula de Glisson con revestimiento mesotelial y parénquima (figs. 3.43 a 3.49).

a. Lobulillo hepático clásico (*vena centrolobulillar*): láminas hepatocíticas radiales (cordones de Remak), sinusoides con macrófagos de Küpffer, vena central y espacios porta: ramas de arteria hepática, vena porta, conducto biliar y vaso linfático en un conectivo laxo.

b. Lobulillo portal (*espacio porta central*) tiene forma triangular y en sus vértices hay 3 *venas centrolulillares*.

c. Acino hepático: presenta forma romboidal y presenta 3 zonas: *a. central:* con alto contenido de oxígeno y nutrientes; *b. intermedia:* con menos oxígeno y nutrientes; *c. periférica:* escaso oxígeno y nutrientes.

Histofisiología: *síntesis de bilis y proteínas, metabolismo de glúcidos, lípidos, y proteínas.*

En la **fig. 3.43** se muestran los tipos de **lobulillos hepáticos:** *lobulillo clásico, lobulillo portal y acino hepático.* 1. Zona más oxigenada. 2. Gradiente medio. 3. Zona menos oxigenada.

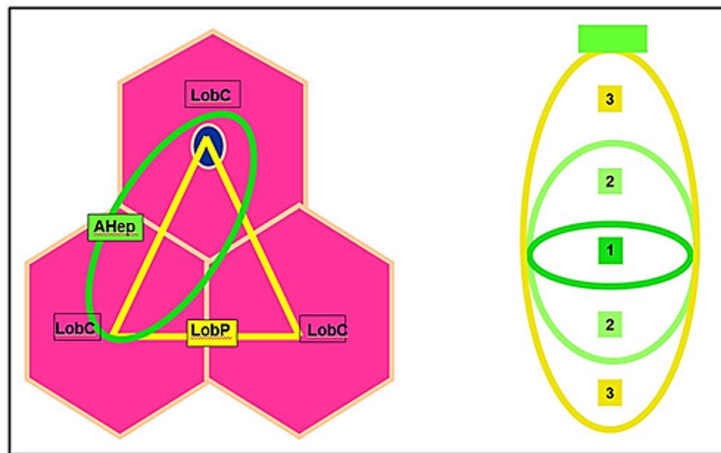


Fig. 3.43 Tipos de lobulillos hepáticos: lobulillo clásico (LobC), lobulillo portal (LobP) y acino hepático (AHep): zona 1: más oxigenada, zona 2: gradiente medio y zona 3: menos oxigenada (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **fig. 3.44 A-B** se ve el hígado: *lobulillo hepático clásico* (pentagonal o hexagonal). *Centro del lobulillo:* vena central donde confluyen capilares sinusoides. En los ángulos se ubican los *espacios porta* con una *tríada*: rama de la arteria hepática (arteriola), rama de la vena porta (vénula) y conductos biliares.

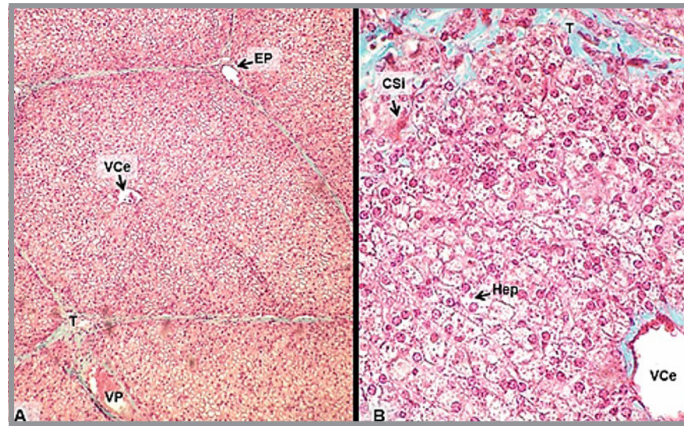


Fig. 3.44 A y B. Hígado. En ambas imágenes se ven venas centrales (VCe) y trabéculas (T). **A.** Espacios porta (EP) y rama de la vena porta (VP). **B.** Hepatocitos (Hep) y capilar sinusoide (CS). Gomori 300 y 600x. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

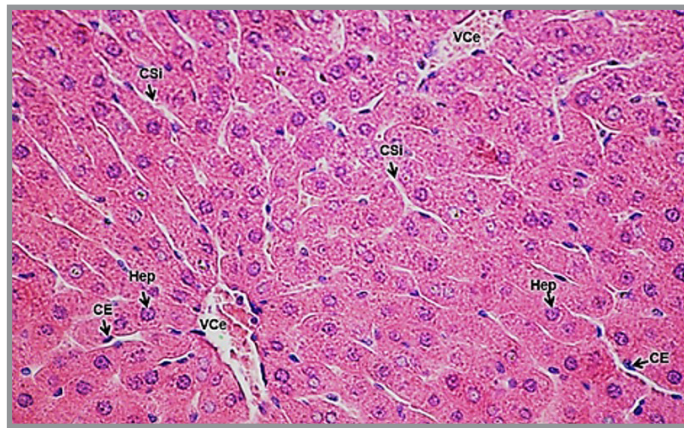


Fig. 3.45 Hígado. Venas centrales (VCe), columnas de hepatocitos (Hep) y entre las mismas: capilares sinusoides (CSi) revestidos de células endoteliales (CE). H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En **fig. 3.46** se ven columnas anastomosadas *de hepatocitos con núcleos centrales* que convergen hacia las venas centrales y capilares sinusoides revestidos de células endoteliales.

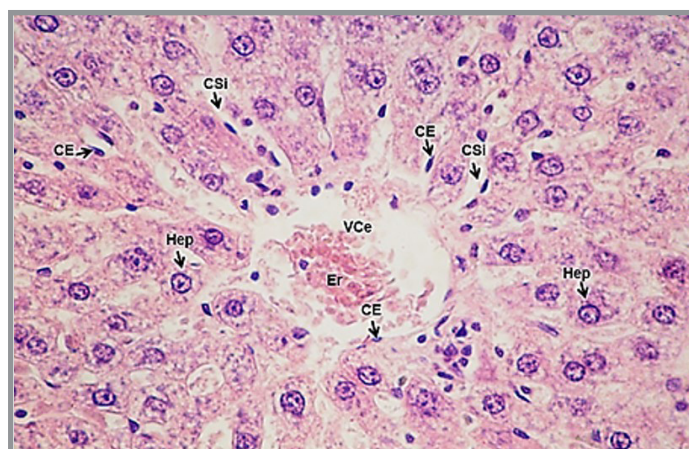


Fig. 3.46 Hígado. Vena central (VCe) con eritrocitos (Er), hepatocitos (Hep) y capilares sinusoides (CSi) con células endoteliales (CE). H-E 1000x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **fig. 3.47** se ve: *espacio porta*: arteriolas hepáticas, conductos biliares, vénula porta, capilar linfático y capilares sanguíneos en un conectivo laxo.

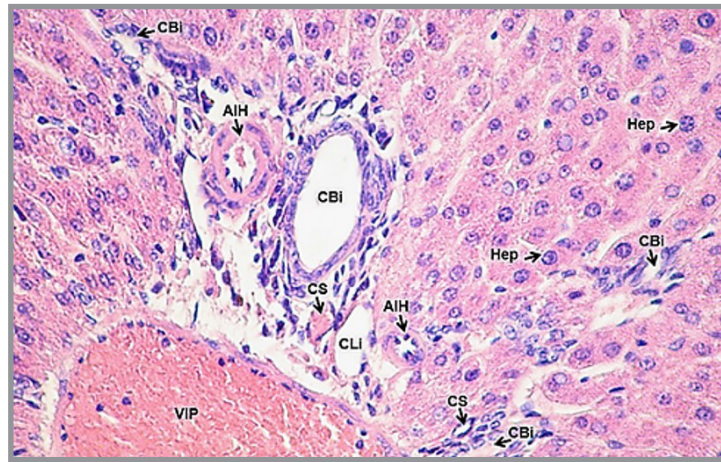


Fig. 3.47 Hígado. Espacio porta: arteriolas hepáticas (AIH), conductos biliares (CBI), vénula porta (VIP), capilar linfático (CLI) y capilares sanguíneos (CS). Hepatocitos (Hep). H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **fig. 3.48** se ven *capilares sinusoides* y *columnas de hepatocitos* que forman una *pared o muralium* (zona 1 con mayor gradiente de oxígeno). Se observan los componentes de la *tríada portal*: conducto biliar, arteriola hepática y vénula portal.

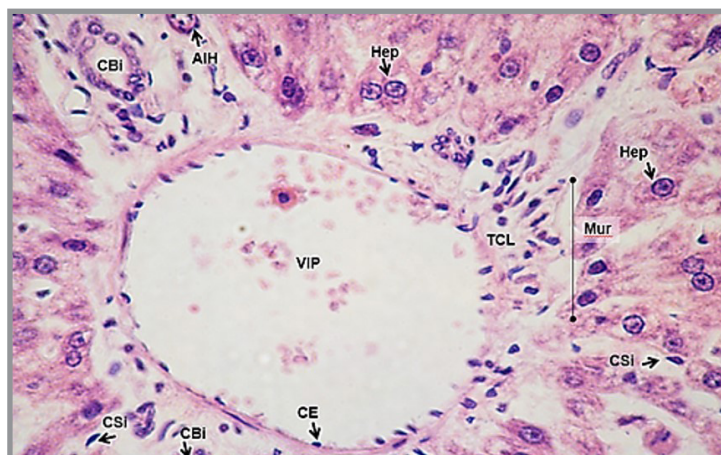


Fig. 3.48 Hígado. Tríada portal. Muralium (Mur) de hepatocitos (Hep) y capilares sinusoides (CS). Tejido conectivo laxo (TCL): tríada portal: conductillo biliar (CBI), arteriola hepática (AIH) y vénula portal (VIP). Se señala una célula endotelial (CE). H-E 1000x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

La **vía biliar intrahepática** se inicia en el *canalículo o capilar biliar* cuya pared está formada por los *hepatocitos*. Los canalículos se reúnen y forman los *conductillos biliares o colangiólos* (epitelio simple cúbico bajo). En el espacio porta se forman los *conductos biliares* (epitelio simple cúbico a cilíndrico) que forman los *conductos hepáticos derecho e izquierdo* que se fusionan para dar el *conducto hepático común*. La **fig. 3.49** permite ver un *conducto biliar interlobulillar*, con

epitelio cilíndrico, rodeado por una cubierta de lámina propia con capilares sanguíneos, arteria pequeña y fibras musculares lisas. Se señalan en el parénquima los *núcleos de hepatocitos* y los *capilares sinusoides*.

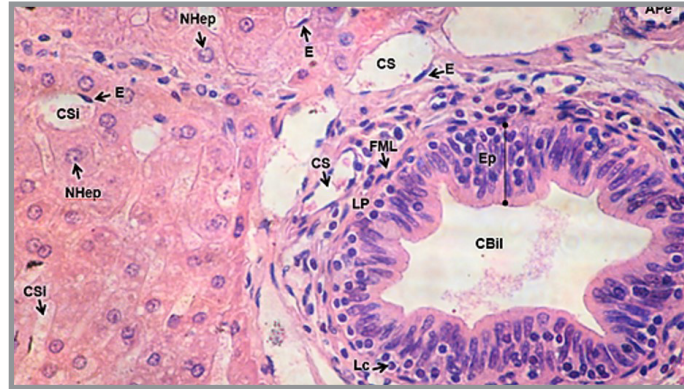


Fig. 3.49 Hígado. Núcleos de hepatocitos (NHep) y capilares sinusoides (CSi) con endotelio (E). Conducto biliar interlobulillar (CBil): epitelio (Ep), lámina propia (LP), capilares sanguíneos (CS), arteria pequeña (APe), linfocitos (Lc) y fibras musculares lisas (FML). H-E 900x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

3.11 Vesícula biliar: depósito extrahepático de bilis.

Vías biliares: canalículos → colangiololes → conductos biliares (espacios porta) → conductos hepáticos (derecho e izquierdo) → hepático común. La vesícula tiene un conducto cístico que desemboca en el *colédoco* que desemboca a nivel de la *carúncula mayor en la ampolla de Vater* duodenal.

Capas de la vesícula biliar:

- Mucosa con pliegues anastomosados:* epitelio simple cilíndrico y lámina propia.
- Muscular:* gruesa capa con haces longitudinales, transversales y oblicuos de *músculo liso* cuya contracción está regulada por acetilcolina y colecistoquinina.
- Serosa:* mesotelio y conectivo subepitelial.

La **fig. 3.50** muestra **vesícula biliar:** vía biliar extrahepática → vesícula biliar → conducto cístico → conducto hepático común → colédoco → duodeno (2º porción): ampolla de Vater.

La microfotografía muestra una mucosa (Mu) con receso mucoso (RMu) especializada en la absorción de agua y electrolitos. Presenta: *epitelio simple cilíndrico y lámina propia* de conectivo laxo con *capilares fenestrados*. *No tiene muscular de la mucosa, ni submucosa*. Se ve una muscular externa con *haces de fibras musculares lisas* que expulsan el contenido vesicular hacia el conducto cístico y se señala una *adventicia* de conectivo denso.

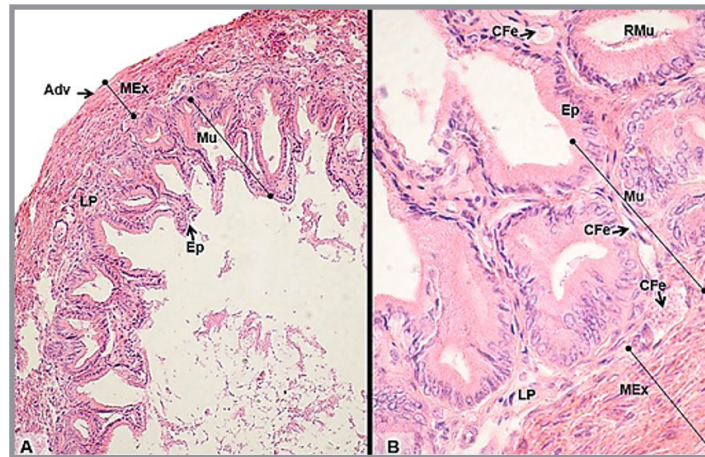


Fig. 3.50 A y B. Vesícula biliar. Mucosa (Mu), receso mucoso (RMu): epitelio (Ep), lámina propia (LP): capilares fenestrados (CFe). Muscular externa (MEx), adventicia (Adv). H-E 200 y 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

Referencias.

- Cónsole GM y Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal.
- Gartner LP Histología básica. Ed. Elsevier.
- Ross-Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

CAPÍTULO 4

Fisiología del aparato digestivo

La función del aparato digestivo es *digerir y absorber los alimentos y luego excretar los desechos* con la ayuda de las glándulas anexas: hígado, vesícula biliar y páncreas.

4.1 Esquema de la función digestiva.

a. Ingestión.

b. Digestión:

- Digestión mecánica: masticación.

- Deglución: 1ra. etapa oral: voluntaria; 2da. etapa faríngea: involuntaria; 3ra. etapa: esofágica: involuntaria.

c. Motilidad: peristaltismo (movimiento ondulado); *segmentación* (movimiento de mezcla).

Motilidad gástrica: vaciamiento: 2-6 hs. Regulación del vaciamiento gástrico: hormonas: gastrina, enterogastrona, nervio vago. *Motilidad intestinal:* demora 5 hs y la mucosa secreta colecistoquinina y pancreatozimina (**fig. 4.1**).

d. Secreción.

e. Eliminación.

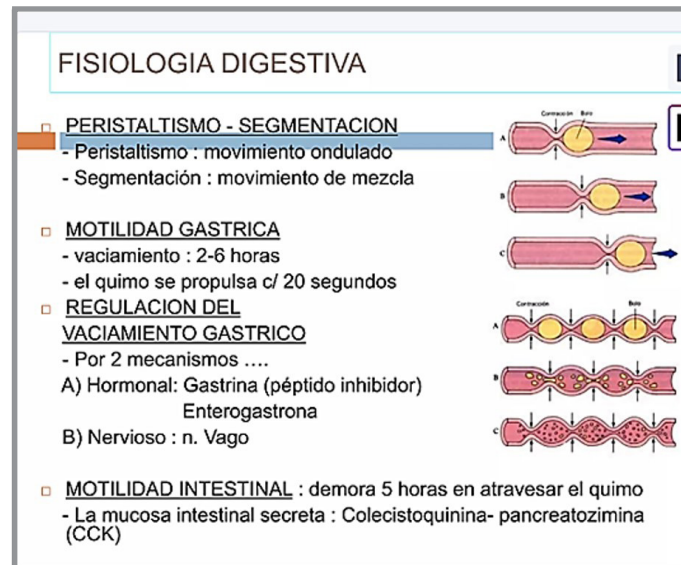


Fig. 4.1 Fisiología digestiva (Slideshare).

4.2 Inervación del tubo digestivo.

a. Sistema nervioso entérico:

- *Plexo mientérico de Auerbach*: dirige la motilidad peristáltica del tubo digestivo.
- *Plexo submucoso de Meissner*: dirige la función secretora, el movimiento de la mucosa y regula el flujo sanguíneo.

b. Sistema simpático y parasimpático:

- Los *nervios simpáticos* inhiben la peristalsis y activan los músculos de los esfínteres.
- La *inervación parasimpática* estimula la peristalsis, inhiben los músculos de los esfínteres y desencadenan la actividad secretora (fig. 4.2).

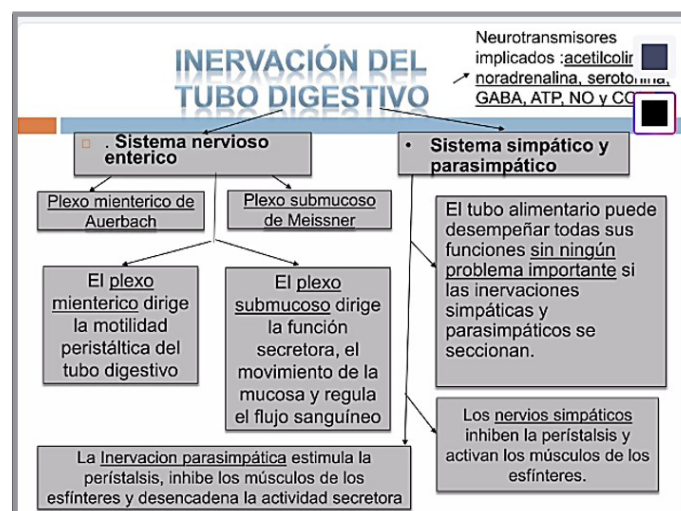


Fig. 4.2 Inervación del tubo digestivo (Slideshare).

4.3 Cavidad oral.

Permite el análisis sensorial de los alimentos antes de la deglución y su procesamiento mecánico mediante la acción de los dientes, la lengua y las superficies palatinas. La **cavidad oral** proporciona lubricación al mezclar los alimentos con moco y secreciones de las glándulas salivales, y digiere parcialmente los carbohidratos y los lípidos. La mucosa oral está revestida por células epiteliales escamosas queratinizadas y no queratinizadas.

- **Lengua:** hace el *procesamiento mecánico* de los alimentos mediante *compresión, abrasión y distorsión, facilitando la masticación* y prepara el alimento para la *deglución con un análisis sensorial* mediante *tacto, temperatura y receptores gustativos*. Además, *secreta mucinas y lipasa lingual*.

- **Glándulas salivales:** en la cavidad oral existen *tres pares de glándulas salivales*:

- **Parótidas:** ubicadas por debajo del arco cigomático y posterolaterales a la mandíbula. Producen secreciones serosas que contienen una gran cantidad de amilasa salival, la cual descompone complejos de carbohidratos.

- **Salivales sublinguales:** ubicadas en el piso de la boca. Estas glándulas producen una secreción mucosa que actúa como lubricante.

- **Salivales submaxilares:** ubicadas en el piso de la boca, dentro del surco mandibular. Funcionan secretando una mezcla de amortiguadores, mucinas, y amilasa salival.

En total, estas glándulas producen entre 1,0 y 1,5 litros de saliva al día. El 99,4 % de la saliva producida es agua, y el 0,6 % restante se compone de electrolitos, tampones, mucinas, anticuerpos y enzimas. Estos funcionan para evitar la fricción entre la mucosa oral y los alimentos, humedecerlos para facilitar su deglución e iniciar la digestión de complejos lipídicos y carbohidratos.

- **Dientes:** *trituran mecánicamente los alimentos*. El proceso satura las secreciones salivales y las enzimas presentes en los alimentos.

4.4 Faringe.

Sirve como vía de paso de los alimentos hacia el esófago. Durante la *deglución, la nasofaringe y la laringe se cierran* para mantener la dirección correcta de los alimentos. Este proceso se logra mediante los *nervios glossofaríngeo y vago*. Desde la faringe, los alimentos pasan al esófago.

4.5 Esófago.

Transporta los alimentos al estómago mediante ondas de contracción de sus músculos longitudinales y circulares, conocidas como **peristalsis**. El *tercio superior* del esófago está compuesto predominantemente por *músculo esquelético*, el *tercio medio* es una *mezcla de músculo esquelético y liso*, y el *tercio inferior* es principalmente *músculo liso*. Los músculos esqueléticos de la faringe y la parte superior del esófago están controlados por el *reflejo de deglución*. Las fases faríngea y esofágica de la deglución están bajo *control involuntario* a través de fibras aferentes y eferentes de los nervios glossofaríngeo y vago. Los *músculos lisos circulares y longitudinales del esófago* están dispuestos contribuyen al movimiento peristáltico durante la deglución (**fig. 4.3**).



Fig. 4.3 Esófago (Slideshare).

4.6 Estómago.

Cuando los alimentos llegan al estómago, pueden almacenarse temporalmente y descomponerse mecánica y químicamente mediante la acción de los *ácidos y enzimas gástricas*. La *secreción del factor intrínseco* producido por el estómago ayuda a absorber adecuadamente la *vitamina B12*. La capacidad del estómago para almacenar alimentos se debe a su adaptabilidad y capacidad de cambiar de tamaño. En promedio, la curvatura menor del estómago tiene una longitud de aprox. 10 cm, y la curvatura mayor, de aprox. 40 cm. El estómago se extiende desde las vértebras T7 hasta L3, lo que le otorga la capacidad máxima de retener una gran cantidad de alimento. El estómago descompone mecánicamente los alimentos y para ello, cuenta con *tres capas musculares*: una oblicua interna, una circular media y una longitudinal externa. La contracción y relajación de estas tres capas musculares facilita la *mezcla y el batido*, esenciales para la *formación del quimo*. Luego, se produce la *descomposición química de los alimentos* por el trabajo de las *glándulas gástricas* que tienen *células parietales, células principales, células G, células foveolares y células mucosas del cuello*.

Los *agentes neurohumorales* relajan el estómago proximal, entre ellos la *CCK, secretina, PIV, gastrina, somatostatina, dopamina, glucagón, péptido insulíntrófico dependiente de glucagón (GIP) y bombesina*. El SNC juega un papel no menos importante, el estrés mental prolonga la periodicidad del MMC, el hambre aumenta la actividad motora física, el miedo y la depresión reducen las contracciones gástricas así como el frío y la isquemia. En general, las alteraciones motoras más comunes debido al estrés son el *retraso en el vaciamiento gástrico y la aceleración del tránsito colónico*. Los mediadores de la interacción cerebral-gástrica han sido evaluados intensamente, entre ellos los péptidos cerebrales de acción central, la **TRH** (hormona liberadora de Tirotropina) y el **CRF** (factor liberador de corticotropina) principalmente. La infusión intraventricular de **TRH** induce una respuesta contractual rápida y prolongada, *acelerando el vaciamiento gástrico*; su efecto es abolido por *vagotomía y atropina*, y respecto a su localización podemos decir que gran parte de la TRH medular total se encuentra en el núcleo motor dorsal del vago y sus receptores se encuentran en *neuronas gástricas vagales preganglionares*. La inyección de **CRF** en el líquido cerebroespinal *inhibe la motilidad gastrointestinal, disminuyendo el vaciamiento gástrico*; la *atresina*, un derivado de la CRF con una actividad intrínseca muy baja

y gran afinidad por los receptores **CRF2 β** (receptores de ubicación periférica), *previene estas alteraciones propias del estrés*. Otros mediadores como la *CCK, opiáceos, bombesina, taquikinas, somatostatina, factor atrial natriurético, GABA y calcitonina retrasan el tránsito gástrico*.

Estómago distal.

Las contracciones rítmicas sincronizadas del estómago distal son controladas por señales eléctricas generadas en un *marcapaso en la curvatura mayor* y siempre están asociadas con las ondas suaves. La motilidad antral de llenado es cíclica y es llevada a cabo mediante el complejo motor migratorio (MMC) en unos 100 min. El esfínter pilórico, durante la fase III MMC se mantiene abierto y el contenido gástrico puede ser evacuado hacia el duodeno. Bajo condiciones de llenado, el **píloro** exhibe una compleja respuesta motora con prolongados períodos de cierre durante el mezclado y la retropulsión duodenal. Las *vías neurohumorales* también afectan la actividad distal, las *contracciones antrales son estimuladas por la ACh, CCK, bombesina y motilina*, mientras la *secretina, somatostatina, glucagón, GIP, TRH, neurotensina y PGE2 la inhiben*. El NO, PIV, PGE1, galanina y 5-HT son *mediadores inhibidores del esfínter pilórico*; la ACh, SP y CCK son *mediadores excitatorios*.

Enzimas gástricas:

- **Amilasa salival:** sigue la digestión de carbohidratos en el fundus.
- **Lipasa lingual:** degrada triglicéridos en ácidos grasos y diglicéridos.
- **Jugo gástrico:** estimula la secreción de hormonas que promueven el flujo biliar y el jugo pancreático segregados en el intestino delgado.
- **Pepsina:** digestión de proteínas a péptidos.
- **Lipasa gástrica:** desdobla triglicéridos en ácidos grasos y monoglicéridos (figs. 4.4-4.5).

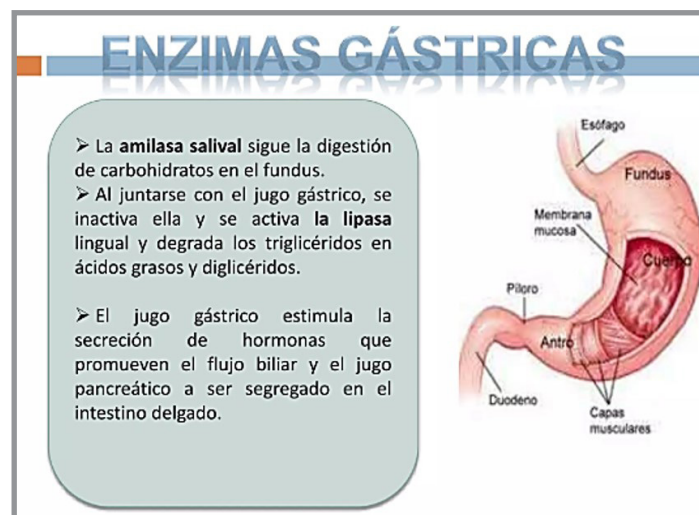


Fig. 4.4 Enzimas gástricas (Slideshare).

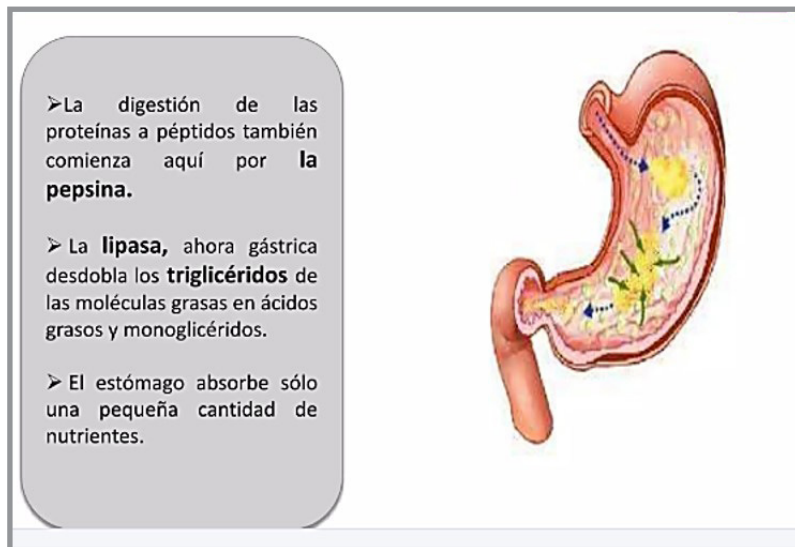


Fig. 4.5 Enzimas gástricas (Slideshare).

Tipos celulares gástricos:

- **Células parietales:** *secretan factores intrínsecos y ácido clorhídrico. El factor intrínseco se une a la B12*, lo que permite una absorción adecuada en el íleon del intestino delgado. El **ácido clorhídrico** es producido por la *célula parietal* y mantiene el pH del estómago entre 1,5 y 2,0. La acidez gástrica provocada por el ácido clorhídrico *destruye microorganismos* ingeridos con los alimentos, *desnaturaliza las proteínas* y activa la *pepsina*, enzima que digiere las proteínas.

La formación de **ácido clorhídrico** incluye los siguientes pasos:

- El ión cloruro es activamente transportado del citosol hacia el lumen del canalículo y lo opuesto sucede con los iones de sodio que son transportados activamente fuera de los canales hacia el citoplasma. Es decir, el ClK principalmente y el ClNa entran al canalículo.
- El agua se disocia en iones hidrógeno e hidroxil en el citoplasma parietal, los iones hidrógeno son secretados activamente hacia el canalículo en intercambio por iones potasio mediante la HK-ATPasa. Los iones de sodio son activamente reabsorbidos por otra bomba de manera que la mayoría del sodio y potasio difundidos hacia el canalículo son reabsorbidos dentro del citoplasma. El HCl es entonces secretado por el extremo abierto del canalículo hacia el lumen glandular.
- El agua pasa hacia el canalículo mediante ósmosis debido a los iones ya excretados hacia el canalículo. Así la secreción final tiene agua, HCl (150-160mEq/L), ClK (15mEq/L) y una pequeña concentración de ClNa.
- Por último, el dióxido de carbono, ya sea formado durante el metabolismo celular o proveniente de la sangre, se combina bajo la influencia de la anhidrasa carbónica con los iones hidroxil para formar iones bicarbonato, los cuales se difundirán hacia el líquido extracelular en intercambio por iones cloruro.

- **Células principales:** producen un *pepsinógeno*, que se activa a un pH entre 1,5 y 2 para convertirse en *pepsina* que es una enzima que digiere las proteínas.

- **Células foveolares y mucosas del cuello:** producen *moco*, protegiendo el epitelio gástrico de la corrosión ácida.
- **Células G:** abundan en la sección pilórica del estómago y producen *gastrina*, que estimula las secreciones de las células parietales y principales.
- **Células D:** producen *somatostatina*, que inhibe la liberación de *gastrina*.

Funciones del estómago:

- Almacenamiento:** el volumen inicial es de 50 ml pero llega a 4 litros.
- Mezcla:** movimientos peristálticos involuntarios gracias al músculo liso mezclan los alimentos con las secreciones y producen el **quimo**.
- Vaciamiento gástrico** (fig. 4.6).



Fig. 4.6 Funciones del estómago (Slideshare).

4.7 Intestino delgado.

El **quimo** se dirige al intestino delgado, donde continúa la digestión. *El 90% de la absorción de alimentos ocurre en el intestino delgado.* Presenta tres segmentos: **duodeno, yeyuno e íleon.**

- Duodeno:** recibe el quimo del estómago y el material digestivo del páncreas y el hígado.
- Yeyuno:** es donde ocurre la mayor parte de la digestión y absorción química.
- Íleon:** también cumple funciones de digestión y absorción. El íleon es el último segmento del intestino delgado y contiene la *válvula ileocecal*, un esfínter que controla el flujo de material desde el íleon hasta el ciego del intestino grueso.

La mucosa del intestino delgado posee vellosidades, y cada vellosidad posee múltiples microvellosidades, que aumentan la superficie para una absorción óptima. Dentro de las vellosidades existen extensas *redes de capilares* que transportan los nutrientes absorbidos a la *circulación portal hepática*.

Además, numerosos *capilares linfáticos*, llamados *vasos quilíferos*, contribuyen al transporte de *quilomicrones* a la circulación.

La mucosa intestinal forma pliegues cortos y es controlada por el *plexo submucoso* que regula las secreciones. Las fibras nerviosas de la capa muscular se extienden hasta las vellosidades, lo que provoca que se contraigan de modo intermitente facilitando la absorción.

- *Glándulas de Brunner*:

Están ubicadas principalmente en el duodeno, producen *bicarbonato* para la neutralización del ácido.

- *Criptas de Lieberkuhn*.

Están localizadas entre las vellosidades intestinales. Su epitelio presenta: *células caliciformes secretoras de moco* y *enterocitos que secretan agua y electrolitos* (figs. 4.7-4.8).

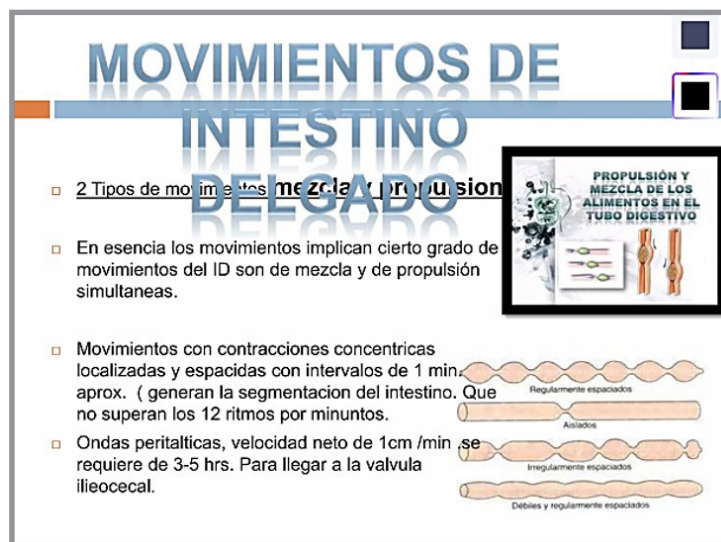


Fig. 4.7 Mucosa intestinal (Slideshare).



Fig. 4.8 Criptas de Lieberkuhn (Slideshare).

El intestino posee *glándulas endócrinas y exócrinas* que producen *hormonas, enzimas y mucosidad alcalina*.

- **Enzimas:** **lipasa** para la digestión de las grasas, **peptidasa** para la degradación de los péptidos, y **sacarasa, maltasa y lactasa** para la degradación de la sacarosa, la maltosa y la lactosa, respectivamente. Las **nucleasas** descomponen los nucleótidos (**fig. 4.9**).

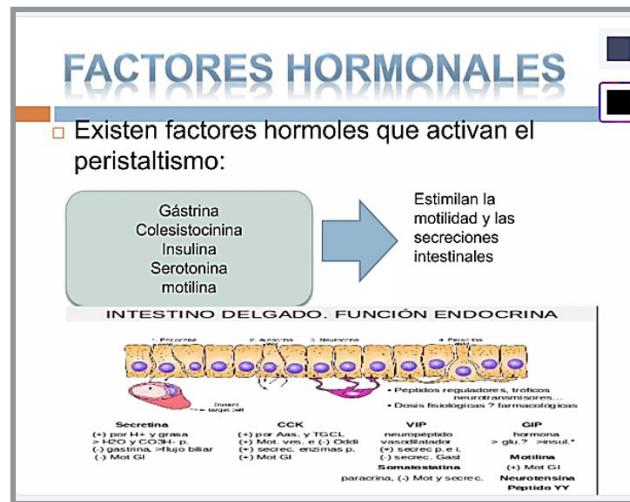


Fig. 4.9 Función del duodeno (Slideshare).

Hormonas intestinales:

- **Gastrina:** producida por las *células G* en el intestino delgado superior (pero que se encuentra principalmente en el estómago). Secreta ácido clorhídrico y pepsina.
- **Colecistoquinina (CCK):** secretada por las células I, mucosa del duodeno y yeyuno, en presencia de grasas potencia la motilidad y vaciamiento. Estimula la liberación de bilis y enzimas pancreáticas, ayudando en la digestión de grasas y proteínas.
- **Secretina:** producida por las *células S* en el intestino delgado superior en respuesta a la disminución del pH. En presencia de jugo gástrico libera bicarbonato.
- **Péptido inhibidor gástrico (GIP):** producido por las *células K* en el intestino delgado superior en respuesta a la grasa, los aminoácidos y la glucosa. Tiene efecto reductor de actividad gástrica, retrasa el vaciamiento cuando el contenido del estómago está colmado
- **Proglucagón:** producido por las *células L* en el íleon distal y el colon en respuesta a la glucosa y la grasa.
- **Somatostatina:** producida por las *células D* en el intestino delgado, incluido el estómago y el páncreas.
- **Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP):** producido por los *ganglios parasimpáticos* en el intestino delgado en respuesta a la distensión.

- **Motilina:** producida por las *células M* en el intestino delgado superior. Actúa en ayunas para impulsar el “complejo motor migratorio”, un patrón de contracciones que mueve los restos de comida del intestino delgado al grueso.
- **Grelina:** se libera en el estómago y le dice al cerebro que se necesita comer, aumentando el apetito.
- **Péptido-1 similar al glucagón (GLP-1):** estimula la secreción de insulina y puede inhibir la liberación de glucagón, ayudando a regular los niveles de glucosa en sangre (**fig. 4.10**).

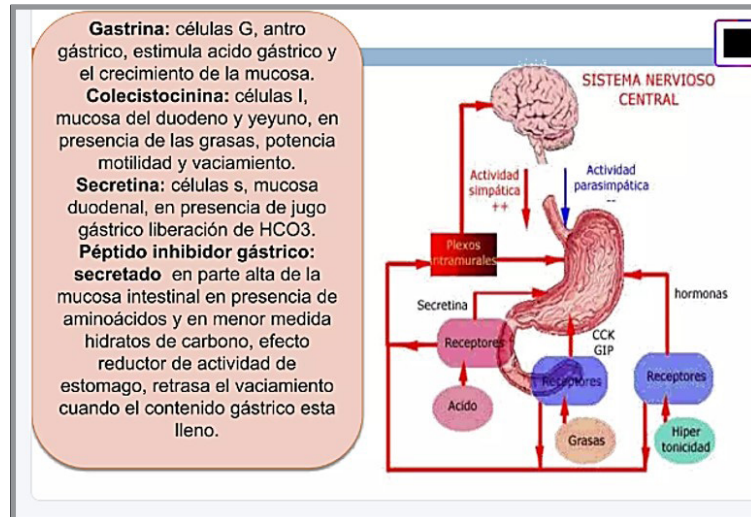


Fig. 4.10 Hormonas (Slideshare).

Movimientos del intestino delgado: mezcla y propulsión.

- *Movimientos con contracciones concéntricas localizadas y espaciadas:* con intervalos de 1 min aprox. (segmentación del intestino que no superan los 12 ritmos por minuto).
- *Ondas peristálticas:* velocidad 1 cm/min, se requieren 3-5 hs para llegar a la válvula ileo-cecal (**fig. 4.11**).

La *frecuencia de ondas lentas en el músculo liso intestinal* determina el ritmo con el que se producen los potenciales de acción y las contracciones en el intestino delgado:

- Duodeno. 12 ondas por min.
- Ileón: 9 ondas por min.
- Complejo motor migratorio (MMC): cada 90 min (**fig.4.12**).

Parasimpático: nervio vago; **simpático:** ganglio celíaco y mesentérico superior.

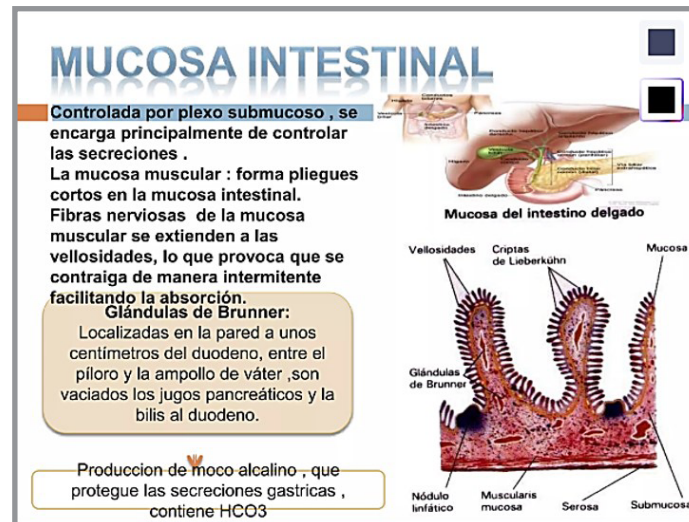


Fig. 4.11 Movimientos del intestino delgado (Slideshare).

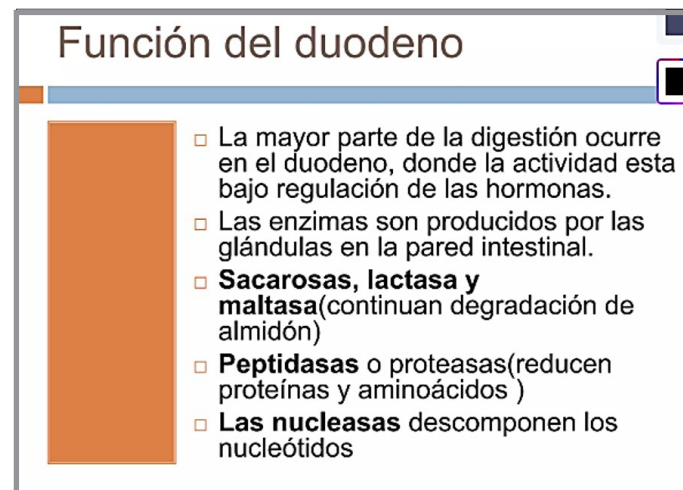


Fig. 4.12 Frecuencia de ondas lentas intestinales (Slideshare).

Control del peristaltismo.

- **Nervioso:** movimientos y secreciones.

El **peristaltismo** aumenta mucho después de la comida. Esto se debe al *reflejo gastro-entérico* que se refiere a la distensión del estómago que activa el plexo mientérico y aumenta el peristaltismo del estómago e intestino delgado (fig. 4.13).

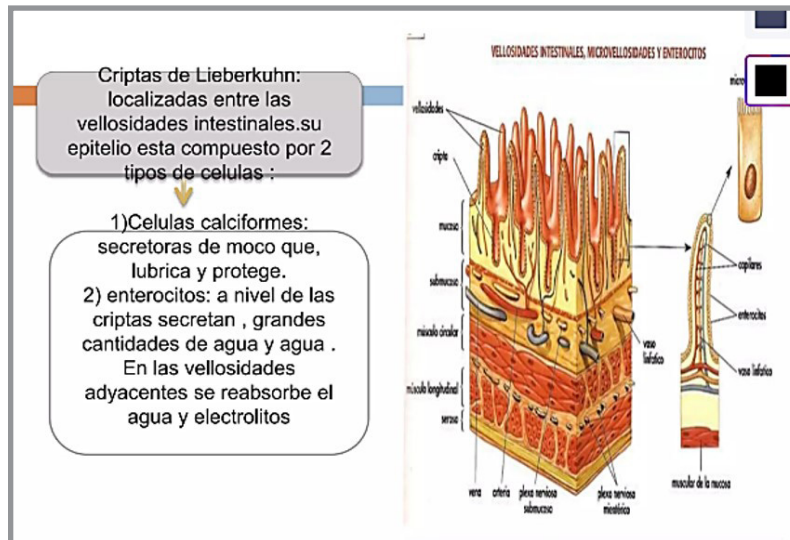


Fig. 4.13 Control del peristaltismo (Slideshare).

4.8 Intestino grueso (fig. 4.14).

Los alimentos no absorbidos ni digeridos pasan al intestino grueso, donde se denominan **heces**. El intestino grueso mide aproximadamente dos metros de largo y comprende: **ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente y colon sigmoide**. El intestino grueso absorbe agua y electrolitos. Compacta el quimo para su eliminación. Además, gracias a los billones de microbios que viven en el intestino grueso (*microbiota*), estos organismos pueden descomponer los alimentos no digeridos. La acción bacteriana produce gases compuestos de CO_2 , metano e hidrógeno. El intestino contiene unos 7 a 10 l de gases, de los cuales se expulsan 0.5 a 1l, el resto se reabsorbe.

Además, nutrientes como la *vitamina K* se producen y absorben en el intestino grueso. El movimiento peristáltico del intestino grueso desplaza las heces hacia el recto. En el **recto**, los receptores de estiramiento indican el inicio del *proceso de defecación*, que incluye una *relajación refleja del músculo liso del esfínter anal interno* y una *relajación consciente del músculo esquelético del esfínter anal externo*.



Fig. 4.14 Intestino grueso (Slideshare).

4.9 Páncreas.

También posee *glándulas exocrinas* que producen múltiples **enzimas: tripsinógeno, quimo-tripsinógeno y procarboxipeptidasa**, que son activadas por la *enteropeptidasa* en el intestino delgado; **alfa-amilasa** (almidón); **lipasas** (*triglicéridos y fosfolípidos*; **ribonucleasa, desoxiribonucleasa** (ácidos nucleicos), **tripsina, elastasa y collagenasa** (proteínas). Cada día produce entre 100 y 1500 ml de jugo pancreático que amortigua el jugo gástrico y frena la pepsina (**figs. 4.15 a 4.17**).

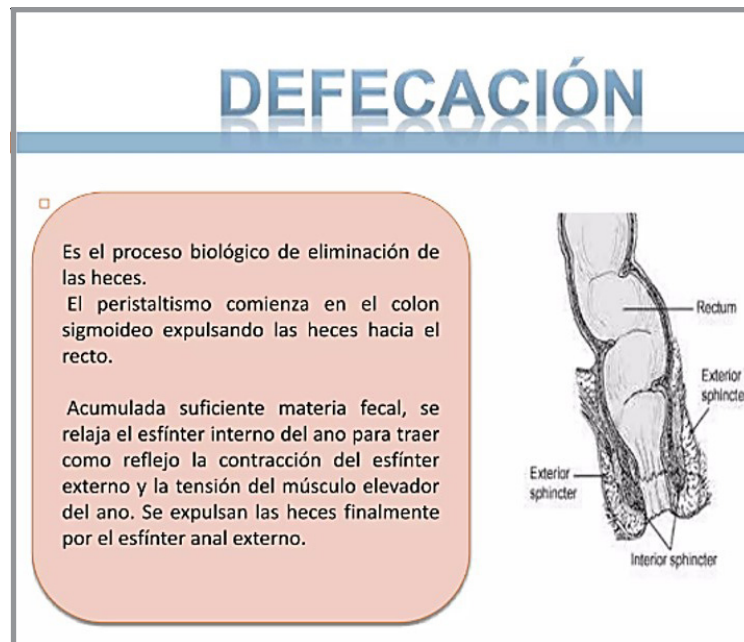


Fig. 4.15 Principales enzimas pancreáticas y sus funciones (Slideshare).

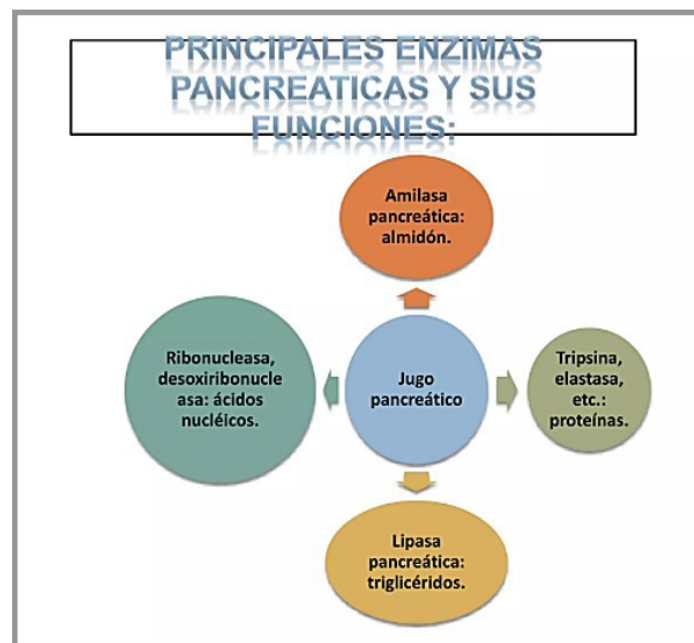


Fig. 4.16 Principales enzimas pancreáticas y sus funciones (Slideshare).

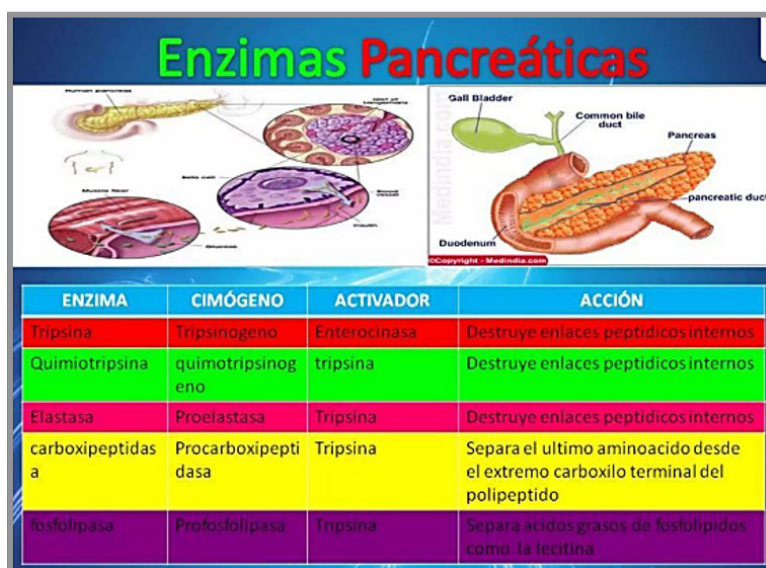


Fig. 4.17 Enzimas pancreáticas (Slideshare).

4.10 Hígado.

Los hepatocitos secretan al día entre 800 a 1000 ml, de bilis a la vesícula biliar. La bilis emulsiona *emulsiona las grasas y diversos lípidos* para una digestión óptima. *La bilis producida en el hígado se almacena en la vesícula biliar* que se contrae para *liberar bilis en el duodeno cuando hay alimentos ricos en grasas* (fig. 4.18).

En el hígado se produce el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Además, se degradan drogas y medicamentos.

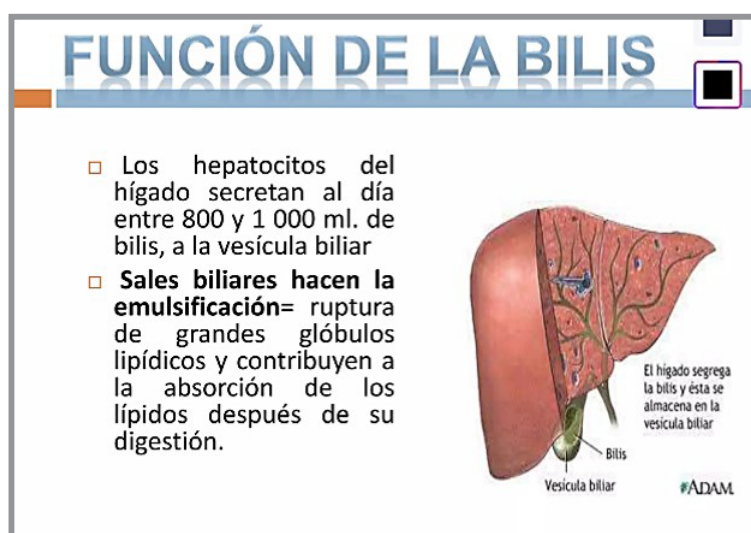


Fig. 4.18 Función de la bilis (Slideshare).

Composición de la bilis (fig. 4.19).

- Agua.
- Ácidos biliares.
- Lecitina, fosfolípidos.
- Colesterol no esterificado.
- Moco.
- Bilirrubina.
- Igs.
- Metabolitos de drogas.

COMPONENTES DE LA BILIS		
Composición de la bilis		
Componente		Porcentaje
Agua		82 %
Ácidos biliares		12 %
Lecitina, Fosfolípidos		4 %
Colesterol no esterificado		0.7 %
Moco		0.4 %
Bilirrubina, Inmunoglobulina A		0.3 %
Metabolitos de drogas		trazas

	LIVER BILE	GALLBLADDER BILE
Water	97.5 gm/dl	92 gm/dl
Bile Salts	1.1 gm/dl	6 gm/dl
Bilirubin	0.04 gm/dl	0.3 gm/dl
Cholesterol	0.1 gm/dl	0.3 to 0.9 gm/dl
Fatty Acids	0.12 gm/dl	0.3 to 1.2 gm/dl
Lecithin	0.04 gm/dl	0.3 gm/dl
Na ⁺	145 mEq/liter	130 mEq/liter
K ⁺	5 mEq/liter	12 mEq/liter
Ca ⁺⁺	5 mEq/liter	23 mEq/liter
Cl ⁻	100 mEq/liter	25 mEq/liter
HCO ₃ ⁻	28 mEq/liter	10 mEq/liter

Fig. 4.19 Componentes de la bilis (Slideshare).

Referencias.

- Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica.

CAPÍTULO 5

Aspectos inmunológicos de las enfermedades digestivas

5.1 Respuesta inmune.

Existe una *respuesta inmune innata y adquirida*. En la innata se activan los *fagocitos* y las *células natural killer (NK)*, mientras que en la *adquirida* asumen su rol los *linfocitos B (LB)* que generan *anticuerpos* a través de los *plasmocitos* y los *linfocitos T (LT)* que se expresan en las *células T efectoras* (fig. 5.1).

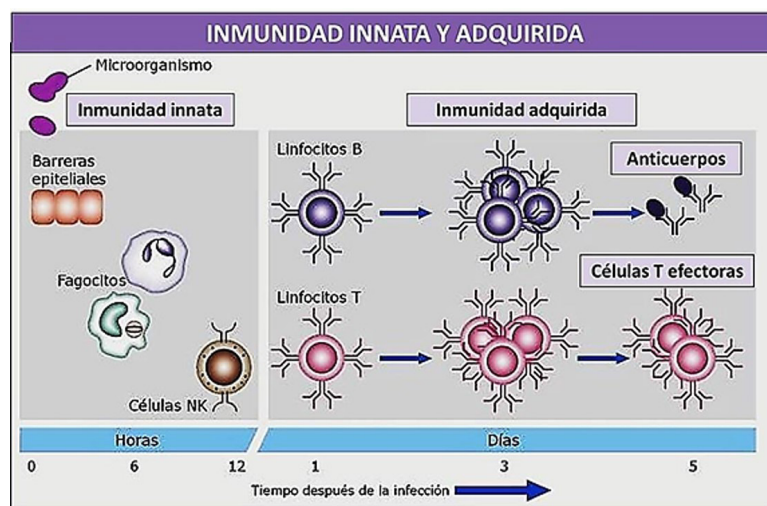


Fig. 5.1 Inmunidad innata y adquirida (educar.chile).

La respuesta inmune implica la *captación y presentación del antígeno* mediante: *células dendríticas, macrófagos y LB* que deriva en las respuestas de la **inmunidad celular** (*LT y macrófagos*) y **humoral** (*LB y plasmocitos*) (fig. 5.2).

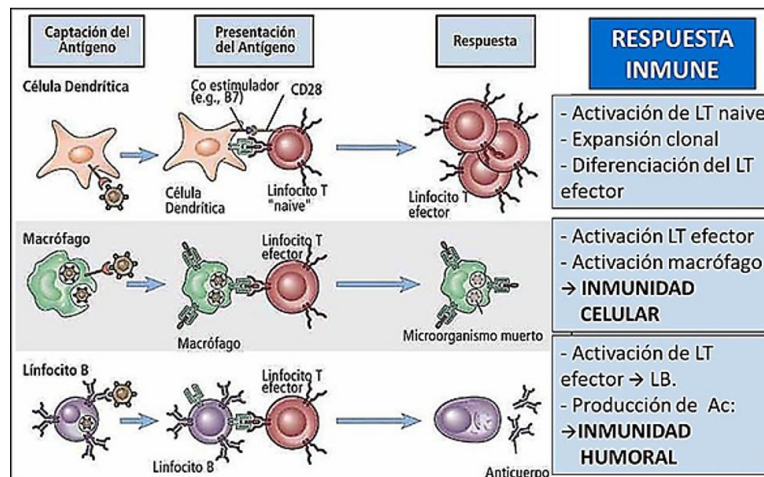


Fig. 5.2 Inmunidad celular y humoral (elsevier.es).

Cuando se activa la línea de **LB** de la respuesta inmune, también se estimulan los *plasmocitos* (productores de anticuerpos), los *fagocitos*, las *NK* y la *cascada del complemento*. Se logra:

- **Neutralización.**
- **Opsonización.**
- **Fagocitosis.**
- **Lisis de los microorganismos.**
- **Activación del complemento (fig. 5.3).**

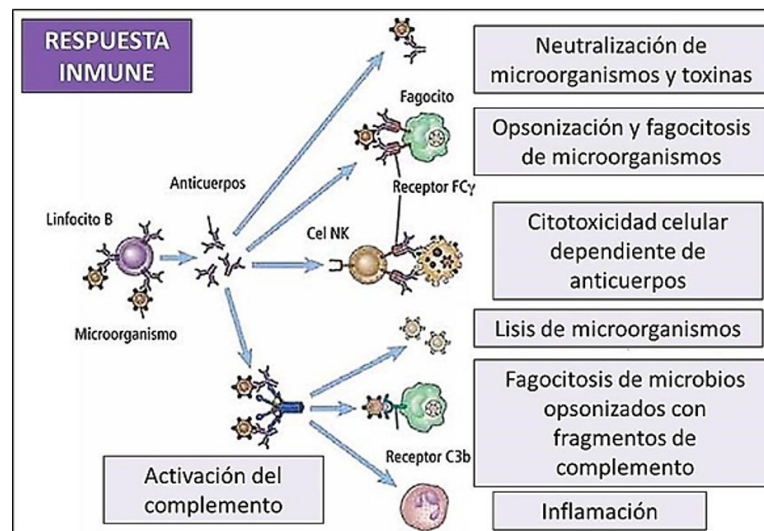


Fig. 5.3 Respuesta inmune (sciencedirect).

En la **figura 5.4** se presentan las *vías de diferenciación T e interleuquinas*: **Th1, Th2, Th9, Th17, Treg**. Con ello se logra:

- La regulación de la respuesta inmune celular frente a virus y patógenos intracelulares.
- La regulación de la respuesta inmune humoral.
- Respuesta inmune a parásitos extracelulares.
- Reclutamiento de neutrófilos y macrófagos ante bacterias y hongos.
- Efecto supresor que impide las reacciones exageradas y la autoinmunidad.

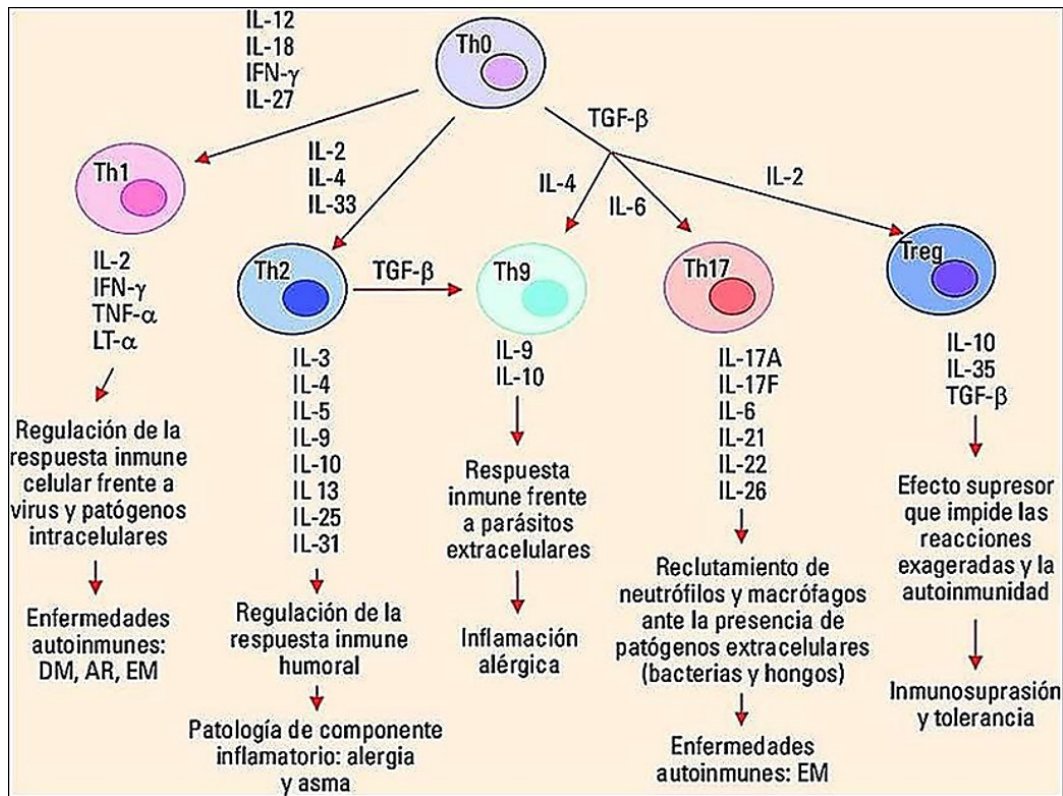


Fig. 5.4 Vías T de la respuesta inmune (Researchgate.net).

5.2 Inmunidad en las enfermedades digestivas.

El *tracto gastrointestinal* presenta un complejo sistema inmune compuesto por la *mucosa intestinal* (superficie aproximada de 300-400 m² en el adulto) y la *flora del tubo digestivo*, (500 a 1.000 especies de microorganismos por gramo de contenido intestinal). Esto excede en 10 veces la totalidad de las células somáticas y germinales de nuestro organismo. La superficie intestinal está compuesta por capa única de células, dispuesta en *criptas y vellosidades*. Diversas células conforman esta estructura y desempeñan *funciones de barrera, regeneración, absorción, secreción, defensa e inmunotolerancia*.

- Células troncales.
- Células de Paneth.
- Enterocromafines.

- d. Enterocitos.
- e. Células M.
- f. Linfocitos intraepiteliales.
- g. Células dendríticas.

- Inmunidad innata en el aparato digestivo.

La mucosa intestinal tiene la difícil tarea de *limitar la respuesta inflamatoria contra la flora y generar una **respuesta inmunitaria contra los microorganismos patógenos***. El *sistema inmunitario innato de la mucosa intestinal*, a través de un conjunto de *receptores, células y mediadores*, es capaz de *censar, procesar y generar una respuesta inflamatoria o de inmunotolerancia*. Cuenta con un componente celular: *células dendríticas, macrófagos, enterocitos, células M y células B*, que censan el medio utilizando *receptores de inmunidad innata* y ante una señal de peligro generan una *respuesta inflamatoria*; o si el microambiente no presenta alteración significativa, crean *señales de inmunotolerancia*.

- Receptores toll-like.

Se conocen *11 receptores glucoproteínicos transmembrana* que pertenecen a la superfamilia de los *receptores de la interleuquina-1 (IL-1)* y activan la cascada de señales intracelulares al interactuar con una *serie de adaptadores (MyD88, TRIF, TICAM, TIRAP)* y *cofactores (IRAK, TRAF, TAB, TAK)*. Además, activan distintos *factores de transcripción nuclear (NF-κB, IRF3)* y *mitogen activated protein (MAP) quinasas*, lo que determina la modulación de la transcripción de genes de la respuesta inflamatoria. Estos receptores son capaces de reconocer diversas estructuras conservadas de los microorganismos e incluso estructuras del huésped. Su localización puede ser tanto extracelular (**TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6**) como intracelular (**TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9**). En la mucosa intestinal su expresión puede ser *constitutiva o inducible*. En el epitelio, en forma constitutiva, los receptores **TLR2 y TLR4** se expresan en la *superficie apical*, **TLR5** en la *basolateral* y **TLR3** intracelular, lo que permite reconocer una gama de productos derivados de patógenos e iniciar así una respuesta inmunitaria a través de la secreción de **péptidos antimicrobianos y citoquinas proinflamatorias**. Las **células de Paneth** vía **TLR9** degranulan su contenido en las criptas, ricas en péptidos antimicrobianos y tienen *función lítica y quimiotáctica para células dendríticas, monocitos y LT*. Las **células dendríticas** expresan todos los **receptores toll** que las estimulan y provocan un cambio morfofuncional que las transforma en **células presentadoras de antígenos**, modulando así la respuesta inmunitaria respecto a un patrón **Th-1, Th-2 o Th-3 (LT reguladores)**. Dichos receptores, al interactuar con la flora, tienen un importante *rol no inmunitario en la homeostasis de la mucosa intestinal y regulan las uniones intercelulares de la barrera epitelial, el equilibrio entre proliferación/diferenciación celular de los enterocitos y la producción de factores protectores para la mucosa, como IL-6 y la heat shock protein* que previenen el daño celular (**fig. 5.5**).

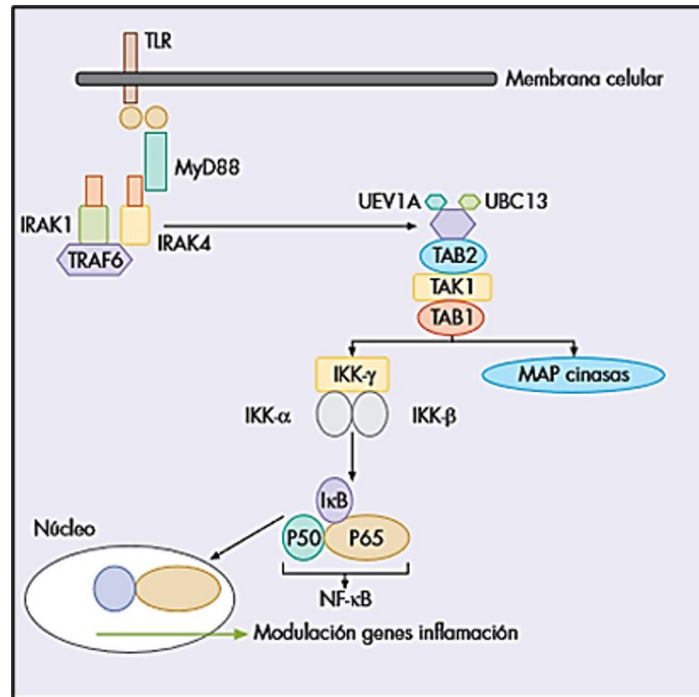


Fig. 5.5 Señalización intracelular de TLR (Correa I).

La estimulación de los **TLR** genera la asociación con el adaptador **MyD88** (myeloid differentiation primary-response protein 88), que selecciona al cofactor **IRAK4** (IL-1R-associated kinase 4) y éste el de **IRAK1** al que fosforila. Luego, se asocia a este complejo **TRAF6** (tumor necrosis associated factor 6). **IRAK4** y **TRAF6** se disocian de este complejo y se unen con **TAK1** (transforming factor B activated kinase) y **TAB1** (TAK1 binding protein), fosforilando a ambos en la membrana celular. Se degrada **IRAK1** y el complejo se traslada al citoplasma, donde se asocia a **UBC13** (ubiquitin conjugating enzyme 13) y **UEV1A** (ubiquitin conjugating enzyme E2 variant) ubiquitilando a **TRAF6**, lo que induce la activación de **TAK1**. **TAK1** fosforila a las **MAP** (mitogen activated protein) quinasas y al complejo **IKK** (inhibitor of nuclear factor κ B kinase). Al final el complejo **IKK** activado fosforila a **I κ B**, lo que determina su ubiquitilación y degradación, liberando a **NF κ B**, el que se traslada al núcleo donde induce la *expresión de los genes proinflamatorios*.

- Receptores NOD.

Los receptores **NOD1** o **CARD4** (caspase-recruitment domain) y **NOD2** o **CARD15**, pertenecen a la familia **CATERPILLER** (CARD, transcription enhancer, R [purine] binding, pyrin, lots of leucine repeats) y se caracterizan por presentar 3 dominios:

a. Efecto aminoterminal que interactúa con una serie de adaptadores (**RICK**), activando distintos factores de transcripción nuclear (**NF- κ B**, **AP-1** y **Elk1**), que determina la modulación de genes de la respuesta inflamatoria y de la apoptosis.

b. Efecto central (NOD) regulador y el **carboxiterminal rico en leucinas (LRR)**, implicado en el reconocimiento del ligando. Ambos receptores son intracelulares: *NOD1 tiene una distribución ubicua*, en cambio, *NOD2 se expresa constitucionalmente en la serie mielomonocítica, células dendríticas y células de Paneth y en forma inducible en el epitelio intestinal*. Ambos reconocen pequeños derivados del *peptidoglucano*, *muramildipéptido* en el caso de **NOD2** y *mesoá-*

cido diaminopimélico por NOD1. Su estimulación induce la secreción de múltiples mediadores inflamatorios como **citoquinas, quimioquinas, factores hematopoyéticos y moléculas de adhesión** que en conjunto modulan la respuesta inflamatoria. En las *células de Paneth*, el **receptor NOD2** está implicado en la secreción de **péptidos antibióticos (defensinas)**.

c. Dominio reconocedor (carboxiterminal), rico en leucinas encargado del reconocimiento del ligando (LRR: leucine rich repeats) (**fig. 5.6**).

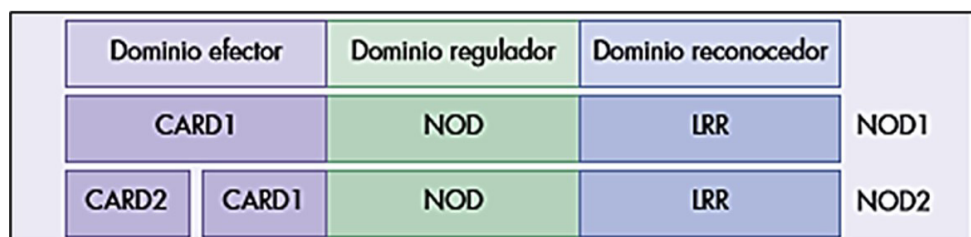


Fig. 5.6 Estructura NOD1 y NOD2 (Correa I).

Las proteínas **NOD** están compuestas por 3 dominios: **Dominio efector**: CARD1 (CARD2 y CARD1). **Dominio regulador**: NOD-NOD (dominio central que cumple la función de autoligomerización). **Dominio reconocedor** (carboxiterminal), rico en leucinas encargado del reconocimiento del ligando (LRR: leucine rich repeats).

En el **cuadro 5.1** se muestran los **receptores toll-like y sus ligandos**.

Receptor	Ligando	Origen ligando
TLR1	Triacil lipopéptidos	Bacterias y micobacterias
TLR2	Peptidoglucano Ácido lipoteicoico Zymosan Proteína golpe de calor 70	Bacterias grampositivas Bacterias grampositivas Hongos Huésped
TLR3	ARN doble hebra	Virus
TLR4	Lipopolisacáridos Fibrinógeno	Bacterias gramnegativas Huésped
TLR5	Flagelina	Bacteria
TLR6	Diacil lipopéptidos Zymosan	Micoplasma Hongos
TLR7	ARN monocatenario	Virus
TLR8	ARN monocatenario	Virus
TLR9	ADN	Bacterias y virus
TLR10	Sin describir	Sin describir
TLR11	Sin describir	Bacterias uropatógenas

Cuadro 5.1 Receptores toll-like y sus ligandos (Correa I).

Los distintos receptores de inmunidad innata interactúan entre sí, lo que genera, en algunas ocasiones, una *respuesta sinérgica*, o en otras, una *respuesta antagónica* para secreción de una determinada IL.

La coestimulación permite modular la respuesta y actividad de determinadas *células del sistema inmunitario*. Del resultado de la coestimulación y la interacción con el microambiente se generan productos derivados de los mastocitos, enterocitos o fibroblastos, dando una *respuesta inflamatoria* (fig. 5.7).

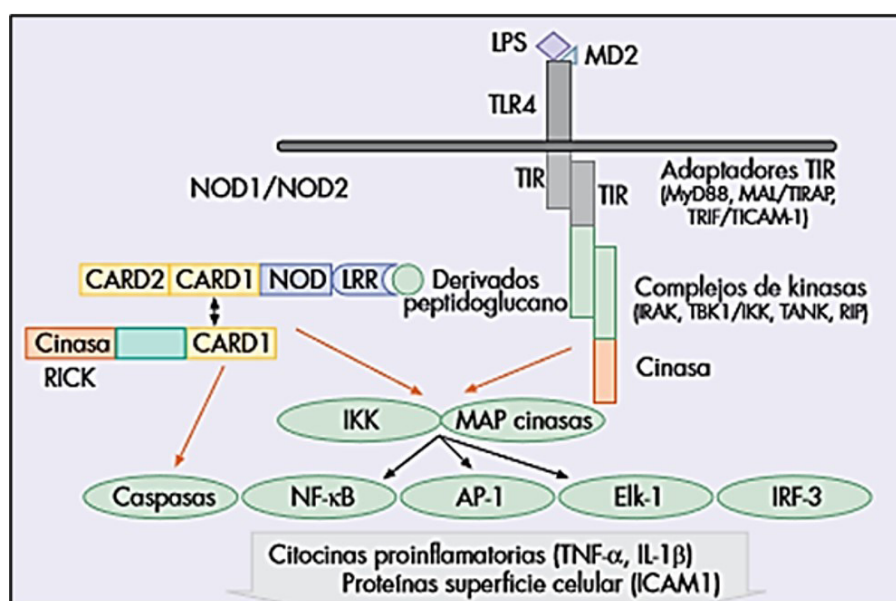


Fig. 5.7 Modulación de la respuesta inflamatoria (Correa I).

TLR4 → NOD1/NO2 → TIR → quinasas. Derivados de peptidoglicano: CARD2-CARD1-NOD-LRR → Quinasa RICK → CARD1 → caspasas. IKK-MAPquinasas → NF-κB → AP1 → Elk1 → IRF3. Citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL1β). Proteínas de la superficie celular (ICAM1).

5.3 Polimorfismos del receptor NOD en la enfermedad intestinal inflamatoria (EII).

En la historia de la EII, los primeros polimorfismos para los que se tuvo evidencia de su asociación con la **enfermedad de Crohn (EC)**, fueron los del **gen NOD2/CARD15 (R702W, G908R y el 1007fs)** que afectan a la región **LRR** encargada en el reconocimiento del ligando y que reconoce el muramildipéptido y, por tanto, no activa el **NF-κB**. Estos polimorfismos confieren a los individuos portadores de un alelo un riesgo relativo para desarrollar la enfermedad de 2 a 4 veces mayor que la población general y, cuando son homocigotos o heterocigotos compuestos, un riesgo relativo de 15 a 40 veces. Además, confieren una mayor probabilidad de afectación del íleon terminal y de un fenotipo estenosante. Estos polimorfismos no son del todo suficientes ni necesarios para desarrollar EC, ya que el 60 a 70% de los enfermos no los poseen y, además, del 6 al 19% de la población general son portadores sanos. Es interesante observar una interacción en el patrón fenotípico entre **NOD2** y otros polimorfismos para EC. se observa

un mayor riesgo relativo en los pacientes portadores de ambos polimorfismos para **NOD2** y **SLC22A-TC** o **NOD2** y **TLR4**, para desarrollar **EC** y un **fenotipo estenosante**.

Los pacientes afectados por los polimorfismos presentan una expresión disminuida de las **alfadefensinas en las células de Paneth**, especialmente en el íleon. Dado que las defensinas son polipéptidos con una potente acción bactericida e inflamatoria, esto podría explicar una alteración en los mecanismos defensivos de la mucosa intestinal, lo que perpetuaría el proceso inflamatorio a nivel local. Por su ubicación preferente en el íleon, podría explicar la alta predilección de la **EC** en dicha ubicación. Además, los pacientes portadores de los polimorfismos presentan una deficiente producción de **IL** (**TNF**, **IL-1 β** , **IL-2**, **IL-4**, **IL-6**, **IL-10**) y **quimioquinas** (**MCP-1**) cuando sus células mononucleares de sangre periférica son estimuladas con *agonistas para NOD* o *coestimuladas con agonistas para NOD y TLR*. Más aún, en estos pacientes se observa una clara relación dosis-respuesta, y es progresivamente decreciente la producción de **IL** proinflamatorias entre los pacientes control, heterocigotos y homocigotos para las variantes **NOD2**, respectivamente. Esto impediría generar una respuesta inflamatoria adecuada para controlar la flora bacteriana, perpetuándose así la inflamación. Los pacientes con **polimorfismos para NOD2** presentan una alteración en la producción de las **IL tipo Th-1 y tipo Th-2**. En los pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para los **polimorfismos de NOD2** sus *células mononucleares de sangre periférica, al ser coestimulados con agonistas para TLR2 y muramildipéptido, producen menos IL-10, IL Th-2 antiinflamatoria*. En cambio, sus *células dendríticas producen más IL-12 y menos IL-10 al ser coestimulados con agonistas para TLR2 y muramildipéptido*, generándose así un desequilibrio a favor de un *patrón Th-1*. En definitiva, los **polimorfismos para el gen NOD2** producen **un defecto en la inmunidad innata que impide generar una respuesta inflamatoria adecuada para controlar localmente la flora o patógenos y coordinar la respuesta inmunitaria adaptativa**, favoreciendo el proceso inflamatorio crónico (**fig. 5.8**).

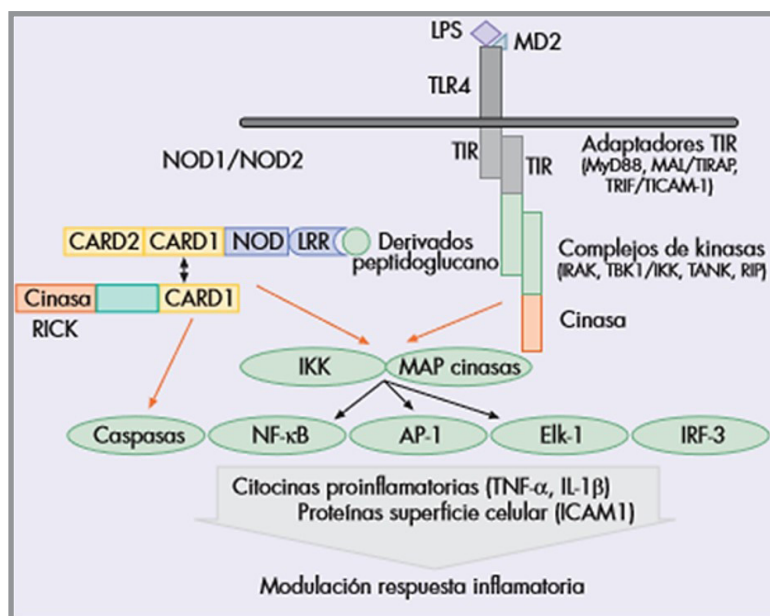


Fig. 5.8 Estructura y mecanismos de acción del TLR4 y NOD (Correa I).

Los **receptores NOD1 y NOD2** están implicados en el reconocimiento intracelular de moléculas derivadas del *peptidoglucano*. Al reconocer dichas moléculas, interactúan con el *adaptador RICK* (Rip-like interacting caspase-like apoptosis-regulatory protein kinase) y, luego activan diversos *factores de trans-*

cripción (NF- κ B: nuclear factor- κ B, AP1: activaing protein-1 y Elk-1: member of ETS oncogenes family) y las caspasas. El TLR4, en conjunto con el cofactor MD2, reconoce el lipopolisacárido (LPS) en la superficie celular; luego interactúa con una serie de adaptadores TIR (toll/IL-1 receceptor) (MyD88:myeloid differentiation primary-response gene 88), MAL:MyD88 adaptor like protein o TIRAP: TIR-domain-containing adaptor protein, TRIF: TIR-domain-acontaing adaptor protein unducing IFN β o TICAM-1: TIR-domain-containing adaptor molecule 1) y complejos de quinasas (IRAK:IL-1-receptor associated kinase, TBK1:TANK binding kinase 1, IKKi:inhibitor of NF- κ Bkinase inhibitor, TANK:-TRAF family member associated NF- κ B activator, RIP: receptor interacting protein) que al interactuar y activarse fosforilan IKKs (inhibitor of NF- κ B kinases), MAPKs (mitogen-activator protein kinases) e IRF3 (interferon regulatory factor 3). La ruta de ambos receptores conduce a la transcripción de genes de citoquinas proinflamatorias (TNF α y IL-1 β entre otras) y moléculas de la superficie celular (ICAM1) (Correa I).

5.4 Polimorfismos de los receptores toll-like en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Se han descrito polimorfismos para el receptor TLR4 (Asp299Gly y Thr399Ile), que confieren un mayor riesgo relativo para desarrollar EC y colitis ulcerosa. También se ha reportado asociación entre EC y el polimorfismo del receptor TLR9 (-1237C/T). Al interactuar los polimorfismos del NOD2 con los del receptor TLR4, se produce un aumento en el riesgo relativo para desarrollar EC. En infecciones bacterianas, estos polimorfismos confieren un mayor riesgo de sepsis grave, lo que apunta a un defecto de la inmunidad innata. Por otro lado, se requiere indemnidad de los TLR para mantener la homeostasis de la mucosa intestinal (Fig. 5.9).

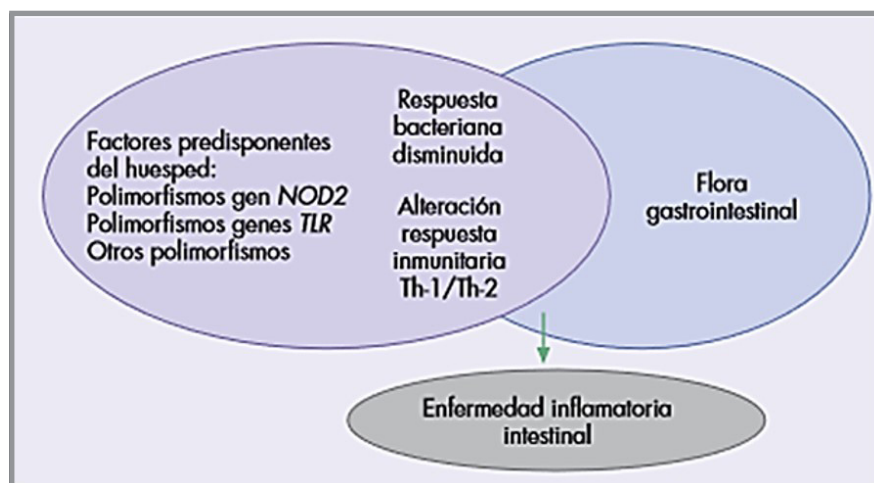


Fig. 5.9 Factores implicados en la patogenia de la EII (Correa I).

La interacción entre los factores genéticos del huésped (polimorfismos de los receptores de la inmunidad innata y otros) y la flora gastrointestinal genera una respuesta inmunitaria alterada (disminución de la actividad bactericida) y alteración del equilibrio Tb-1/Tb-2 que conduce a un proceso inflamatorio crónico intestinal.

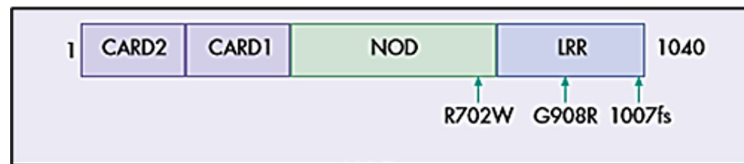


Fig. 5.10 Polimorfismos en gen NOD2 (Correa I).

El gen para **NOD2** consta de 3 dominios: uno variable, efector compuesto por **2 CARD**, otro central (**NOD**: nucleotide-binding oligomerization domain) y uno carboxiterminal rico en **leucinas**.

1. La **flora gastrointestinal** establece con el organismo una relación de **mutualismo**. Provee de *rutras metabólicas inexistentes, contribuye al desarrollo y el mantenimiento del sistema inmunitario y a la homeostasis de la barrera epitelial intestinal*.
2. La **inmunidad innata gastrointestinal** a través de un *conjunto de receptores* en diversos tipos celulares *mantiene la capacidad de generar una respuesta inflamatoria frente a los patógenos y generan una respuesta de inmunotolerancia frente a la flora gastrointestinal*.
3. En la **etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal** son de vital importancia: la *interacción de la flora gastrointestinal y un sistema inmunitario innato alterado* que genera una *respuesta inflamatoria defectuosa frente a la flora*.
4. Los **polimorfismos del gen NOD2** confieren a los individuos portadores una *mayor susceptibilidad para desarrollar EC y un fenotipo ileal y estenosante*. Estos polimorfismos producen un *defecto en la inmunidad innata intestinal que impide controlar la flora, generando un proceso inflamatorio crónico*.
5. Los **receptores toll-like** tienen un rol importante en la homeostasis de la mucosa intestinal (Correa I).

El intestino desempeña un papel vital en la resistencia a la invasión de posibles patógenos en el organismo. La *disfunción inmunitaria intestinal* sigue siendo una patogénesis importante de la **EII**. En la revisión, se explican las *interacciones entre la flora simbiótica, las células epiteliales intestinales y el sistema inmunitario*. Además, la *fibrosis intestinal* es una complicación significativa en pacientes con **EII** crónica.

5.5 Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) e inmunidad.

La **EII** comprende la **colitis ulcerosa (CU)** y la **enfermedad de Crohn (EC)**, y afecta aproximadamente a 6-8 millones de personas en todo el mundo. La *fibrosis intestinal* es una complicación crítica para los pacientes con **EII** crónica. El objetivo es resumir la interacción entre la *flora simbiótica, células epiteliales intestinales (CEI) y el sistema inmunitario*.

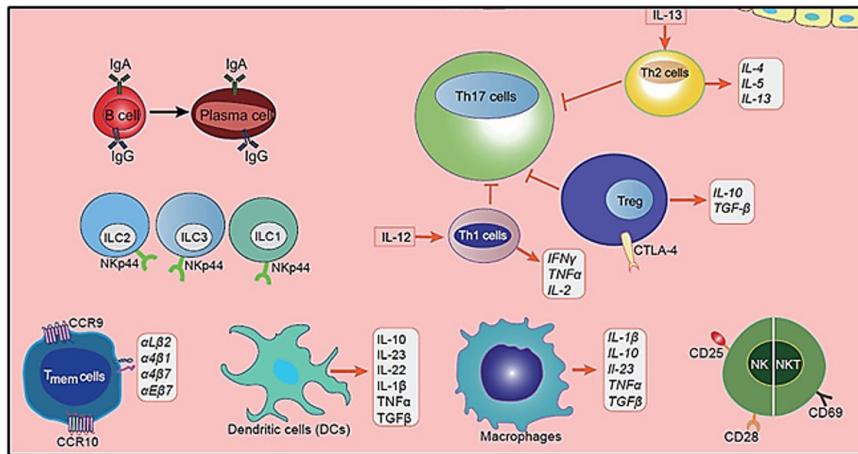


Fig. 5.11 Alteración de la célula inmune en la progresión de la EII (Quan Lu).

LB→célula plasmática. NK44→ILC2, ILC3, ILC1. LT memoria, CD: célula dendrítica→IL-10,23,22,1β, TNFα, TNFβ. Células Th, Treg, macrófagos, NK.

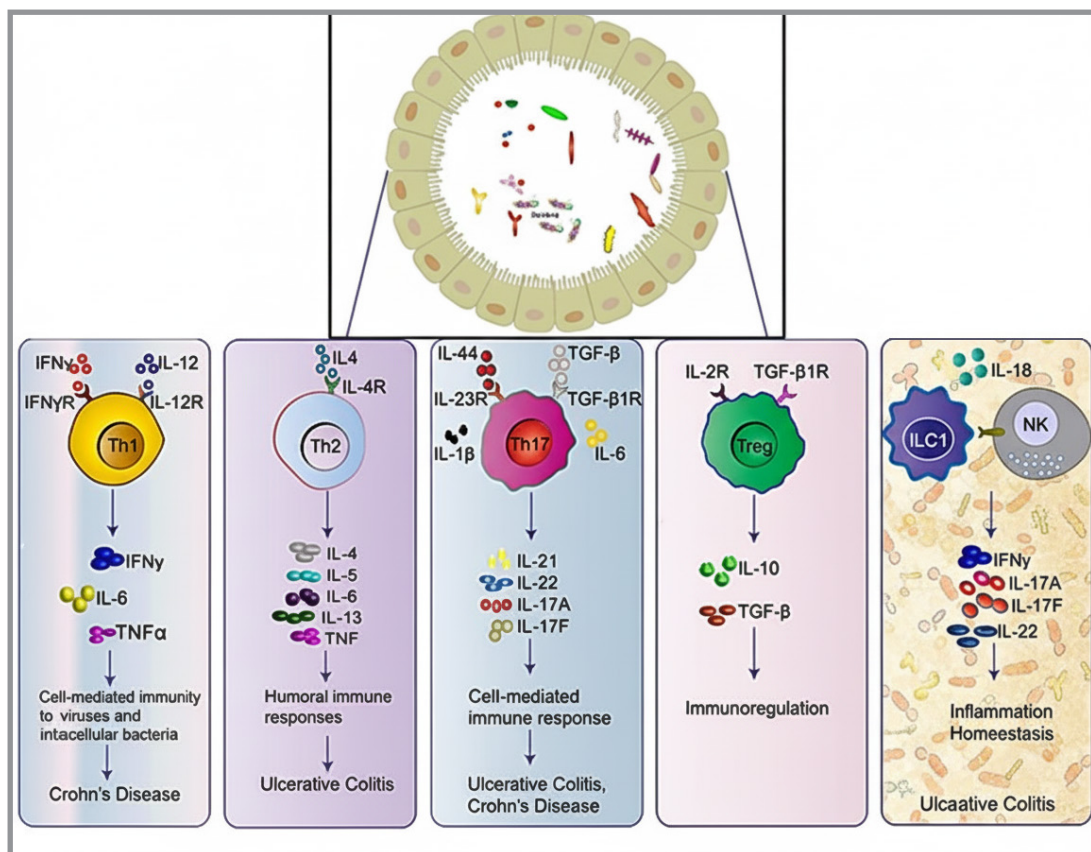


Fig. 5.12 Comunicación entre las células inmunes y las células epiteliales en el intestino (Quan Lu).

IFNγ-IFNγR-IL12-IL12R: Th1→ FNγ-IL6, TNFα→inmunidad celular a virus y bacteria intracelular→EC.

IL4-IL4R:Th2→IL4-IL5-IL6-IL13-TNF→inmunidad humoral→colitis ulcerosa.

IL23-IL23R-TGβ-TGβ1R→TH17→IL1β-IL6→IL21-IL22-IL17A-IL17F→inmunidad celular: EC y CU.

IL2R-TGF-β1R→Treg→il10tgfβ→ inmunoregulación.

IL18→ILC1-NK→IFNγ-IL17A-IL17F-IL22→ inflamación-homeostasis.

- **Microbiota intestinal humana:** constituida por billones de microorganismos: hongos, protozoos, virus y *predominio de bacterias*. La microbiota regula la activación del sistema inmunitario innato, homeostasis/maduración inmunitaria y mantenimiento de la integridad de la mucosa. La **disbiosis** determina la pérdida de organismos beneficiosos y el crecimiento excesivo de organismos dañinos (Quan Lu y col., 2022).

La **fibrosis intestinal** es una complicación grave y frecuente de la EII en aprox. >30% de los pacientes con EC y 5% de los pacientes con CU. La fibrosis intestinal se caracteriza por una inflamación intestinal crónica, recurrente o no resuelta, que a una acumulación excesiva de *matriz extracelular (ECM)* y a la pérdida de la función normal.

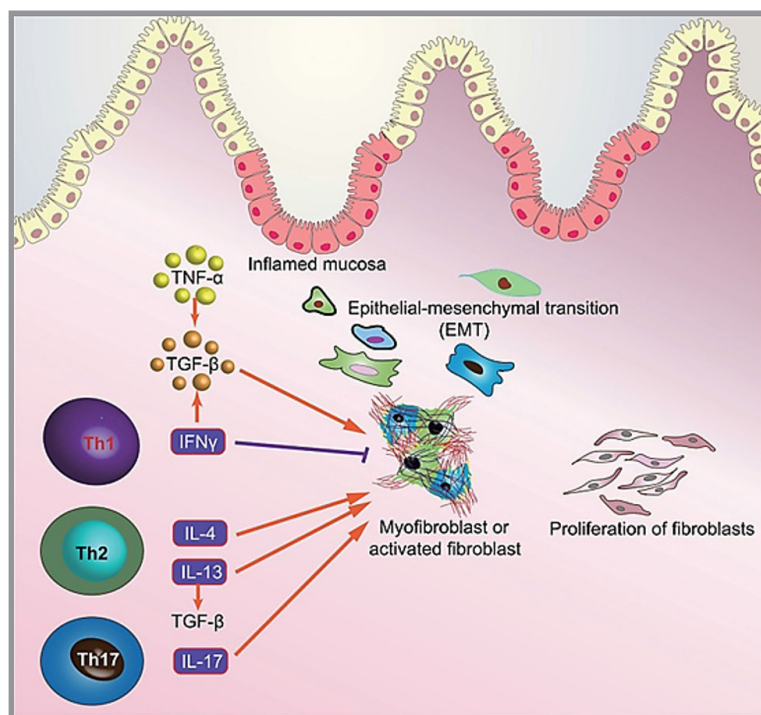


Fig. 5.13 Interacciones entre sistema inmune intestinal y fibroblastos intestinales (Quan Lu).

Mucosa inflamada: Th1→IFNγ: TGFβ-TNFα→Transición epitelio-mesenquimática (ETM)

-Th2→IL4-IL13: TGFβ→miofibroblasto o fibroblasto activado→proliferación de fibroblastos.

-Th17→IL17→miofibroblasto o fibroblasto activado→proliferación de fibroblastos.

5.6 Síndrome de colon irritable (SII) e inmunidad.

La posible relevancia de la *activación inmunitaria sistémica y gastrointestinal en la fisiopatología y la generación de síntomas en el síndrome del intestino irritable (SII)* está respaldada por diversas observaciones. La gastroenteritis infecciosa es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del SII. El número de **LT** y **mastocitos**, los mediadores liberados por las células inmunitarias, y otras células no inmunocompetentes, afectan la función de los nervios aferentes entéricos y sensoriales, así como las uniones estrechas epiteliales que controlan la barrera mucosa de tejidos intestinales humanos aislados. *Se han detectado anticuerpos contra antígenos de la microbiota, que sugieren la existencia de interacciones huésped-microbiota anormales y respuestas inmunitarias sistémicas.* Es probable que el género, la edad, las diferencias geográficas, la predisposición genética, la dieta y las diferencias en la microbiota intestinal influyan, y es necesario realizar más investigaciones para aclarar su relevancia como posibles mecanismos en la desregulación del sistema inmunitario. La activación inmunitaria ha despertado el interés por la posible identificación de *biomarcadores útiles* para fines clínicos, de investigación y nuevos enfoques terapéuticos (Giovanni y col., 2011).

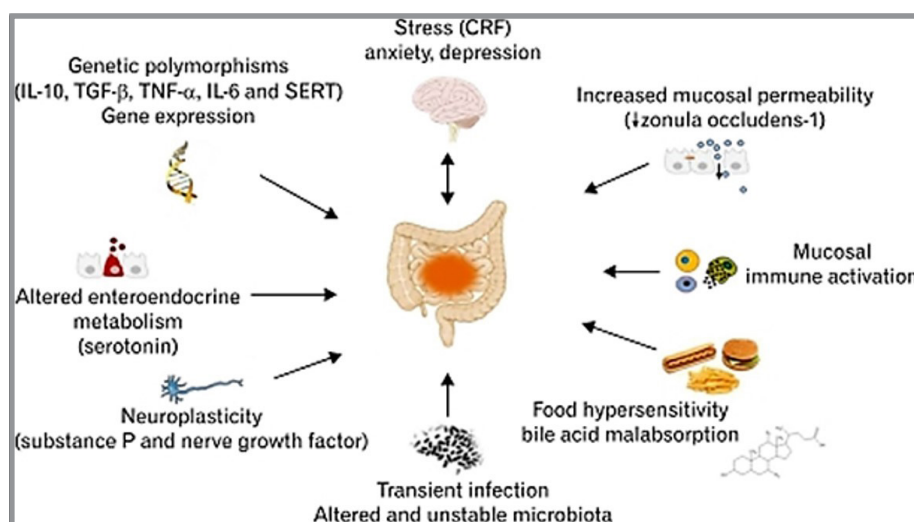


Fig. 5.14 Factores biológicos potenciales implicados en la fisiopatología del síndrome del intestino irritable (Giovanni y col., 2011).

CRF: factor liberador de corticotropina; **SERT:** transportador de recaptación de serotonina. Polimorfismos, serotonina, sustancia P, FGN, microbiota alterada, malabsorción de ácidos biliares, activación de la mucosa, aumento de permeabilidad de la mucosa.

5.7 Hepatitis e inmunidad.

La inmunidad frente a la hepatitis puede ser natural o inducida. La **inmunidad natural** se desarrolla al recuperarse de una infección viral, como la *hepatitis A*, mientras que la **inmunidad inducida** se logra a través de la vacunación, por ejemplo, contra la *hepatitis B*. Sin embargo, en la **hepatitis autoinmune** el sistema inmunitario ataca erróneamente al propio hígado, no protege contra él. Produce anticuerpos y linfocitos que atacan las células sanas del hígado, causando inflamación crónica y daño hepático.

Los antivirales de acción directa eliminan el virus de la **hepatitis C (VHC)** en más del 95% de los individuos tratados y *pueden eliminar la lesión hepática, detener la fibrogénesis y revertir la fibrosis*. Sin embargo, la regeneración hepática suele ser un proceso lento y menos eficaz en las etapas tardías de la fibrosis. Además, la fibrogénesis puede predominar en pacientes con cirrosis avanzada, donde puede progresar a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. Se necesita el desarrollo de fármacos antifibróticos que detengan y reviertan la progresión de la fibrosis que se produce debido al proceso de reparación del tejido hepático dañado y su eventual cicatrización. **La respuesta inmunitaria innata contra el VHC es esencial en el inicio y la progresión de la fibrosis hepática.** Los hepatocitos y macrófagos hepáticos infectados por el VHC secretan *citoquinas* proinflamatorias y *quimioquinas* que promueven la activación y diferenciación de las *células estrelladas hepáticas (HSC)* a *miofibroblastos* que producen componentes de la matriz extracelular (**ECM**). La producción prolongada de los miofibroblastos debido a la inflamación crónica es esencial para el desarrollo de la *fibrosis*. La revisión analiza el conocimiento más avanzado sobre tratamientos dirigidos al *sistema inmunitario innato* para revertir la fibrosis hepática crónica asociada a la *hepatitis C*. Los agentes que causan daño hepático pueden variar (alcohol, infección viral, etc.), pero la progresión de la fibrosis muestra patrones comunes entre ellos, como la inflamación crónica y la desregulación inmunitaria, la lesión de los hepatocitos, la activación de las células madre hematopoyéticas (**CTH**). Los mecanismos subyacentes a estos procesos son dianas prometedoras para las *terapias antifibróticas generales* (Sepúlveda-Crespo y col., 2021).

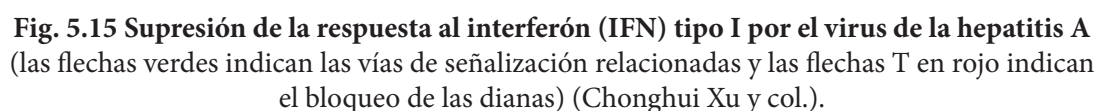
Las principales vías de transmisión de la enfermedad hoy en día son la vía sexual y perinatal. Una vez el virus entra en el cuerpo humano, se une a un receptor de la superficie de los hepatocitos, y entra a través de endocitosis. Una vez dentro, el virus se multiplica y produce nuevos viriones. El daño hepático que se produce es fruto de la destrucción de las células infectadas por parte del **sistema inmune**. Cuando el virus entra en la célula, unos receptores específicos, los *Toll-like receptors* reconocen el *ADN viral*. La activación de estos receptores induce la producción de diversas **citoquinas**, principalmente **interferones (IFN α/β)**. Estos mediadores inmunitarios *reclutarán diversas células del sistema inmune*, como **LT citotóxicos o células natural killer (NK)** que destruirán los hepatocitos infectados y generarán otras citoquinas, como el **IFN- γ** con un papel inmunosupresor en la replicación del virus.

Los virus de la hepatitis son los principales agentes causales de la hepatitis. El **sistema inmunitario innato del huésped constituye la primera línea de defensa contra los virus de la hepatitis**. Los virus de la hepatitis son detectados por *receptores de reconocimiento de patógenos (PRR)* que desencadenan la *respuesta inmunitaria innata y la producción de interferón (IFN)*. Sin embargo, los virus de la hepatitis evaden la vigilancia inmunitaria del huésped mediante múltiples estrategias, lo que contribuye a comprometer la respuesta inmunitaria innata y crea un entorno favorable para la replicación viral. El ácido nucleico viral, que representa un **PAMP** importante, puede ser reconocido por los *receptores similares al gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) (RLR)*, los *receptores Toll (TLR)* y los receptores NOD, así como sensores de ADN citosólico: sintasa de **GMP-AMP cíclico (cGAMP) (cGAS)**, *factores reguladores del interferón (IFN)* y la *proteína 16 inducible por interferón gamma (IFI16)*. Los PRR luego reclutan proteínas adaptadoras descendentes, que incluyen: *proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS)*, **IFN- β** inductor de adaptador que contiene el dominio TIR (**TRIF**), *gen de respuesta primaria a la diferenciación mieloide 88 (MyD88)* y *estimulador intracelular de genes de IFN (STING)*. Estas proteínas adaptadoras finalmente conducen a la *activación del factor de transcripción factor nuclear-kappa B (NF- κ B)* y el *factor regulador del interferón 3 (IRF3)*, induciendo la expresión de **IFN de tipo I** y **citoquinas proinflamatorias**, que contribuyen al establecimiento del estado antiviral.

El hígado está enriquecido con *células inmunitarias innatas*, *células de Kupffer (KC)*, *células asesinas naturales (NK)*, *LT* y *células dendríticas hepáticas (DC)*. La evidencia sugiere que los hepatocitos son responsables de la biosíntesis del 80-90% de las proteínas inmunitarias innatas, incluidos los componentes del complemento y los PRR secretados. El hígado puede expresar **PRR** unidos a la membrana, como los **TLR**. Sin embargo, los virus también han desarrollado una variedad de estrategias para evadir la respuesta inmunitaria innata con el fin de optimizar su capacidad de replicación. Las investigaciones sobre los virus de la hepatitis, en particular **VHB** y **VHC**, han identificado varios mecanismos moleculares que emplean los virus de la hepatitis para evadir el sistema inmunitario innato del huésped (Chonghui Xu ycol., 2021).

Los receptores tipo Toll desempeñan papeles importantes contra la infección por VHB. Los **TLR3**, **TLR4**, **TLR5**, **TLR7** y **TLR9**, pueden inhibir la replicación del **VHB** de una manera dependiente de **IFN- α/β** en ratones transgénicos para el **VHB** en 24 hs. El **VHB** se produce en células infectadas y el **ARNdc** es el objetivo principal de **TLR3**. La regulación positiva de la síntesis de **ARNdc** en el **CHC** con infección por **VHB** puede activar **TLR3**, que a su vez promueve las células inmunorreactivas intersticiales e induce la producción de **citoquinas** inflamatorias. En cuanto a **TLR4**, se demostró que su activación reprime la infección por **VHB** a través de la **vía NF- κ B**. Otro estudio reveló que las células mononucleares de sangre periférica (**PBMC**) aisladas de pacientes con infección crónica por **VHB** (**CHB**) tienen una expresión disminuida de **TRIF**, que puede atenuar la señalización de **TLR3** y **TLR4** y podría ser una de las razones por las que la infección por **VHB** es estable en pacientes con **CHB**. **TLR7** desempeña un papel clave en la inducción de una respuesta inmunitaria contra el **VHB**. La regulación a la baja de los **TLR** podría ser una estrategia para que el **VHB** evada las respuestas inmunitarias innatas activadas por el huésped.

Además, se demostró que el antígeno de superficie del **VHB** (**HBsAg**), el antígeno e del **VHB** (**HBeAg**) e incluso los **viriones del VHB** pueden suprimir la inmunidad innata mediada por **TLR** y la inducción de **IFN- β** en las células hepáticas. Se demostró que el **HBsAg** inhibe la expresión de **IRF7** mediada por **TLR9** y la translocación nuclear, que son importantes para la inducción de la transcripción del gen **IFN- α** . El **HBeAg** puede asociarse con **NEMO** e inhibir su ubiquitinación ligada a **K63** mediada por **TRAF6**. La ubiquitinación disminuida de **NEMO** contribuye a la regulación negativa de la actividad de **NF- κ B**, promoviendo así la replicación del **VHB**. La proteína **HBeAg** también puede modular la **vía NF- κ B** en células de hepatoma al suprimir la señalización **NF- κ B** mediada por **IL-18** e **IL-1 β** (Chonghui Xu ycol., 2021).



The diagram illustrates the HBV signaling pathway in the cytoplasm. HBV enters the cell and its surface proteins (HBsAg) interact with the host cell's signaling machinery. The pathway involves the activation of IRF3 and IRF7, which then translocate to the nucleus to initiate the IFN-β response. The pathway is regulated by various factors, including PTEN, NF-κB, and the ubiquitin-proteasome system. The diagram shows the following components and interactions:

- HBV**: Hepatitis B Virus, shown as a blue icosahedral particle.
- HBsAg**: Hepatitis B surface antigen, shown as a pink oval.
- HBx**: Hepatitis B x-antigen, shown as a pink oval.
- MAVS**: Mitochondrial antiviral signaling protein, shown as a pink oval.
- IRF3**: Interferon regulatory factor 3, shown as a brown oval.
- IRF7**: Interferon regulatory factor 7, shown as a brown oval.
- IFN-β**: Interferon beta, shown as a blue oval.
- cccDNA**: Covalently closed circular DNA, shown as a blue oval.
- ISG**: Interferon-stimulated gene, shown as a blue oval.
- PTEN**: Phosphatidylinositol (3)-OH kinase, shown as a red oval.
- NF-κB**: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, shown as a blue oval.
- TLR9**: Toll-like receptor 9, shown as a blue oval.
- NEMO**: IκB kinase, shown as a brown oval.
- Ub**: Ubiquitin, shown as a brown oval.
- DDX3**: DEAD-box protein 3, shown as a yellow oval.
- IKKα**: IκB kinase alpha, shown as a blue oval.
- Polymerase**: RNA polymerase, shown as a green oval.
- STAT1/2**: Signal transducer and activator of transcription 1/2, shown as a green oval.

Fig. 5.16 Supresión de la respuesta del interferón (IFN) tipo I por el virus de la hepatitis B (las flechas verdes indican las vías de señalización relacionadas y las flechas T en rojo indican el bloqueo de los objetivos) (Chonghui Xu y col.).

El **HBsAg** inhibe **TLR9** y media la ubiquitinación de **NEMO** para suprimir la vía NF- κ B. El **HBeAg** puede inhibir la fosforilación de **NF- κ B**. La polimerasa del VHB puede bloquear la translocación nuclear del activador de la transcripción 1 (**STAT1**). La polimerasa del VHB puede interrumpir la interacción entre **TBK1/IKK ϵ** y la proteína DEAD box 3 (**DDX3**) para desempeñar un nuevo papel en la contrarrestación de la producción de IFN- β por el VHB. El HBx interactúa con **MAVS** para actuar como un supresor de la inducción de IFN **tipo I** desencadenada por el virus. La infección por VHB también puede reducir la expresión de la proteína **PTEN** para inhibir la vía de señalización del IFN.

5.8 Fibrosis hepática e inmunidad.

*La inmunidad juega un papel central y complejo en la **fibrosis hepática**, tanto en la respuesta inmune innata como la adaptativa* participan en la lesión hepática crónica que la desencadena y en el *proceso de cicatrización*. Las células inmunitarias, como los macrófagos, liberan citoquinas pro-fibróticas que promueven la acumulación de tejido cicatrizal, y las células estrelladas hepáticas (HSC) se activan en respuesta al daño para producir *matriz extracelular en exceso*, siendo el principal mecanismo de la fibrosis. Por el contrario, otras células inmunes pueden degradar este tejido.

Células Inmunitarias Involucradas:

- **Macrófagos (o células de Kupffer)**: secretan citoquinas pro-fibróticas como el factor de crecimiento transformante beta (**TGF- β**) e **interleuquinas**, que estimulan el crecimiento de tejido cicatricial. También pueden secretar enzimas que degradan la matriz extracelular, teniendo un rol dual en la *fibrosis*.
- **Células estrelladas hepáticas (HSC)**: son las células principales involucradas en la fibrosis hepática, ya que se activan para producir un exceso de *colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (MEC)* en respuesta al daño.
- **Células inmunes innatas y adaptativas**: la respuesta inmune innata y adaptativa interactúa con las células hepáticas para gestionar el daño y la reparación del tejido.
- **Citoquinas**: la liberación de citoquinas pro-fibróticas como el **TGF- β** es crucial para la activación de las HSC y el depósito de MEC.

El papel del sistema inmune en la fibrosis

- **Lesión crónica y muerte celular**: la fibrosis hepática se inicia con un daño hepático crónico, que puede provenir de causas como infecciones virales, abuso de alcohol o enfermedades metabólicas. *Esta lesión causa la muerte de los hepatocitos.*
- **Inflamación y activación de células**: la muerte de hepatocitos genera un proceso inflamatorio donde las células inmunitarias y otras células del hígado se activan, incluyendo las HSC.
- **Acumulación de tejido cicatrizal**: las HSC activadas producen y depositan un exceso de matriz extracelular (tejido cicatrizal) en un intento de reparar el hígado dañado.
- **Desequilibrio entre producción y degradación**: la fibrosis ocurre cuando hay un desequilibrio entre la síntesis excesiva de MEC y una degradación insuficiente de la misma, lo que *lleva a la acumulación de tejido fibrótico*.

La **fibrosis hepática** es una enfermedad crónica causada por lesiones hepáticas estimuladas por varios factores, como el consumo excesivo de alcohol, la infección por virus (incluidas las hepatitis B y C), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la hepatitis autoinmune. La fibrosis hepática resultará gradualmente en **carcinoma hepatocelular** sin un tratamiento oportuno. Las características de la fibrosis hepática son la acumulación excesiva de matriz extracelular (ECM), que consiste en *glicoproteínas, colágeno y proteoglicanos*. Las **células estrelladas hepáticas (HSC)** se reconocen como la principal causa del inicio y la progresión de la fibrosis hepática. El daño hepático provoca la activación de las HSC, que cambian del estado inactivo a **miofibroblastos**, y conduce a la producción y acumulación de la MEC, lo que en última instancia causa fibrosis hepática que puede ser leve a moderada, pero un 30% de los pacientes desarrollarán **cirrosis**, en la que más del 80% de los pacientes finalmente progresarán al **carcinoma hepatocelular** (Li Chen y col., 2022)

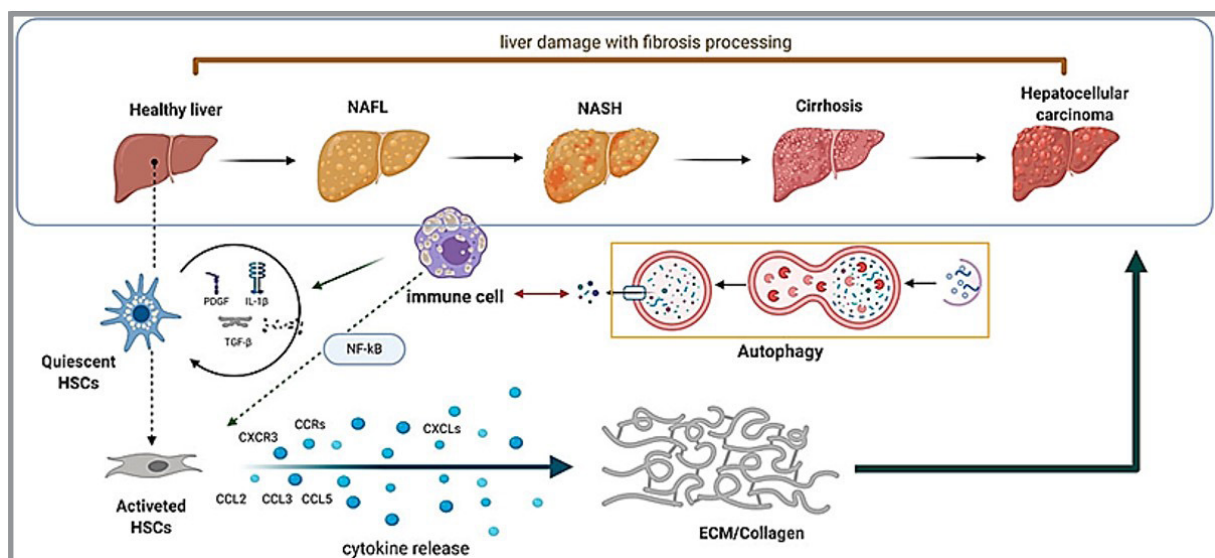


Fig. 5.17 Diagrama de la interacción entre autofagia e inmunidad innata en el proceso de fibrosis hepática (Li Chen).

Hígado sano → NAFL → NASH → Cirrosis → Carcinoma hepatocelular.

HSCs quiescentes → activadas (células inmunes → autofagia → NF-κB → liberación de citoquinas → EMC/colágeno

Hay diferentes factores involucrados en la activación de las **HSC**, incluyendo *toxinas, hepatitis, trastornos autoinmunes y esteatohepatitis*. La activación temprana de las HSC está impulsada por factores de crecimiento paracrinós y autocrinos, incluyendo el factor de crecimiento derivado de plaquetas (**PDGF**), el factor de crecimiento de fibroblastos (**FGF**), el factor de crecimiento endotelial vascular (**VEGF**) y el factor de crecimiento transformante (**TGF-β**). La MEC se compone principalmente de actina de músculo liso α (**α-SMA**) y colágeno. El papel de la **autofagia** en el proceso de fibrosis hepática es complejo y bidireccional. La regulación positiva de la autofagia puede agravar la fibrosis hepática principalmente al promover la activación de **HSC**. Varios estudios de vías de señalización sugieren que la regulación positiva de la autofagia de HSC agrava la fibrosis hepática.

5.9 Neoplasias digestivas e inmunidad.

El cáncer es el resultado de *cambios en la regulación de la proliferación, replicación o división de una célula*. Cuando los **genes supresores de tumores**, cuya función es inhibir el crecimiento celular, sufren mutaciones que hacen que pierdan su función, la proliferación se descontrola y como resultado se forman los tumores. Por otro lado, los **genes inductores de tumor o proto-oncogenes** regulan el ciclo celular induciendo la proliferación de células normales. En el cáncer, las **mutaciones en estos genes** hacen que se pierda el control, disminuyan los controles de integridad del genoma, se incremente la inestabilidad genómica, produciéndose **un incremento de las mutaciones y de la expresión de proteínas anormales, así como el bloqueo de la apoptosis**.

- Células tumorales o neoplásicas:

- Potencial replicativo ilimitado.
- Evasión de la apoptosis.
- Insensibilidad a señales de inhibición de crecimiento.
- Angiogénesis sostenida.
- Evasión de la destrucción por el **sistema inmune**.
- Inestabilidad genómica y mutación.
- Invasión de tejidos y metástasis.

El sistema inmune y el cáncer.

El sistema inmune es capaz de reconocer lo propio y lo ajeno. Puede actuar a través de una *respuesta innata* (rápida, inespecífica y sin memoria a largo plazo) y *respuesta inducida* (más lenta, específica y con memoria inmunológica de largo plazo). La relación entre el sistema inmunológico y el cáncer es muy compleja. A lo largo de la vida de todos los individuos, se produce una renovación celular continua y en este proceso se producen algunas mutaciones en las células las cuales son reconocidas y eliminadas por un sistema inmune. Las células neoplásicas aunque son muy parecidas a las normales presentan alguna característica diferente, por lo que son reconocidas por el sistema inmune que de forma natural tiende a destruirlas, y lo que conocemos como cáncer serían casos en los que las células malignas han burlado al sistema inmune. La teoría de la *vigilancia inmune* sugiere que el sistema inmune es capaz de eliminar de forma proactiva células anormales y prevenir la formación de cáncer. Los pacientes con función inmune comprometida o suprimida están en mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Las células cancerígenas no se comportan igual que el resto de las células del propio organismo, ya que pueden producir proteínas alteradas o nuevas proteínas. Sobre estas *proteínas o antígenos tumorales* actúa el sistema inmune.

La relación entre el cáncer y la inmunidad implica tres principios básicos de cómo actúa el sistema inmune para defender y proteger a un individuo:

- Detecta antígenos “no propios” de células malignas.
- Abarca funciones efectoras para apuntar específicamente y destruir las células malignas mientras protege al huésped.

- Desarrolla memoria inmunológica a través de las respuestas inmunes adaptativas.

El **sistema inmune** está compuesto por *moléculas bioactivas solubles, citoquinas, proteínas y células que forman la red multifacética de procesos bioquímicos que reconocen y defienden contra proteínas o antígenos “no propios”*. Para brindar protección y mantener el estado normal de homeostasis del huésped, el sistema inmunitario consta de *dos formas de respuestas inmunitarias: innata y adaptativa*. Las *innatas* son inespecíficas e inmediatas. La inmunidad innata es de *corta duración y no puede formar una memoria inmunológica, pero puede detectar antígenos no propios mediante los receptores tipo Toll (TLR) y otros que reconocen patrones moleculares específicos asociados a peligros o patógenos (DAMP o PAMP)*. Uno de los marcadores de la superficie celular es el **MHC de clase I** cuya expresión se altera o reduce en las células cancerosas y conduce a la activación de las células NK a través de receptores activadores como **NKG2D**. La *muerte celular programada inducida por NK (apoptosis)* puede ocurrir por la liberación dependiente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF - α) de gránulos citoplasmáticos (perforina y granzimas) que forman poros en las membranas celulares o por citotoxicidad del complemento dependiente del receptor de anticuerpos (**CD16**) en la superficie de la célula NK; y por la *liberación de citoquinas como IFN- γ que media la activación y maduración de células presentadoras de antígenos como las células dendríticas*. Los **neutrófilos** contribuyen a la patogénesis del cáncer ya que promueven su progresión. Otras proteasas de los gránulos de neutrófilos ayudan a escindir las proteínas de la matriz extracelular, lo que permite la *invasión y metástasis del cáncer*.

Varios tipos de células también sirven como *enlaces entre la inmunidad innata y adaptativa: células dendríticas, LT $\gamma\delta$, macrófagos y células NKT*. Un mecanismo común por el que las células NKT contribuyen a las respuestas inmunes frente a las células tumorales es a través de la secreción de **IFN- γ** que activa las funciones efectoras de células como las células NK o **LTCD8⁺** para mediar la lisis tumoral a través de granzimas o perforina. **CD40** se expresa en varios tipos de células presentadoras de antígenos y actúa como una señal coestimuladora cuando se une al ligando **CD40** en células NK, mastocitos, macrófagos, células B, células epiteliales, células endoteliales y LT activados.

Las funciones efectoras de la inmunidad adaptativa dan como resultado la erradicación o la proliferación del tumor dependiendo de las señales ambientales. Está compuesta de varios componentes que pueden erradicar células cancerosas o promover su proliferación. Esta forma de respuesta inmune es capaz de dirigirse a antígenos específicos de las células cancerosas explotando las funciones efectoras de anticuerpos, **LT, LB y células presentadoras de antígenos**. El dogma central detrás del concepto de inmunidad del cáncer implica la *formación de neoantígenos*, que se forman debido a la oncogénesis, que son fagocitados por células presentadoras de antígenos (**APC**) o por *células dendríticas* para el procesamiento de antígenos. Las moléculas de **MHC clase II** presentan péptidos exógenos de antígenos tumorales, mientras que las moléculas de **MHC clase I** presentan péptidos endógenos derivados de antígenos de cáncer. Los antígenos asociados al tumor procesados son luego presentados por moléculas **MHC clase II y MHC clase I** al receptor de LT específico del antígeno en **LTCD4⁺ o LT CD8⁺** respectivamente. Después de la activación de **LB**, se secretan **anticuerpos que pueden unirse al antígeno derivado del tumor**. Dentro de este dogma central de la inmunidad contra el cáncer, existen varios factores reguladores que actúan como puntos de control inmunitarios en el contexto de las respuestas inmunitarias adaptativas para mediar la *progresión o regresión del cáncer*. Por ejemplo, durante el primer encuentro con el *antígeno/MHC de clase II en las células presentadoras de antígeno*, es fundamental que se transmitan dos señales entre las **CPA y LT**: la interacción del *MHC de clase*

II unido al antígeno con el receptor de LT y las señales coestimuladoras: **CD28, ICOS y CD80 (B7.1) /CD86 (B7.2)**. Si estas señales coestimuladoras no están presentes cuando se activan LT vírgenes, entonces no se diferenciarán ni proliferarán. La falta de una señal coestimuladora apropiada finalmente resulta en anergia de LT y un estado de tolerancia inmunitaria a antígenos asociados a células cancerosas; bajo este escenario, la inmunidad adaptativa se apaga y el cáncer progresa. Las respuestas inmunes en el entorno oncogénico también pueden ser suprimidas por **Tregs**. Los tumores/células cancerosas pueden secretar quimioquinas como **CCL22** que reclutan **Tregs** al sitio oncogénico y ayudan a suprimir las funciones efectoras de otras células T que pueden ser necesarias para erradicar las células cancerosas. En conjunto, el papel de estas respuestas inmunes innatas y adaptativas en la oncogénesis sirve como base subyacente para la vigilancia inmunológica (Pandya y col., 2016).

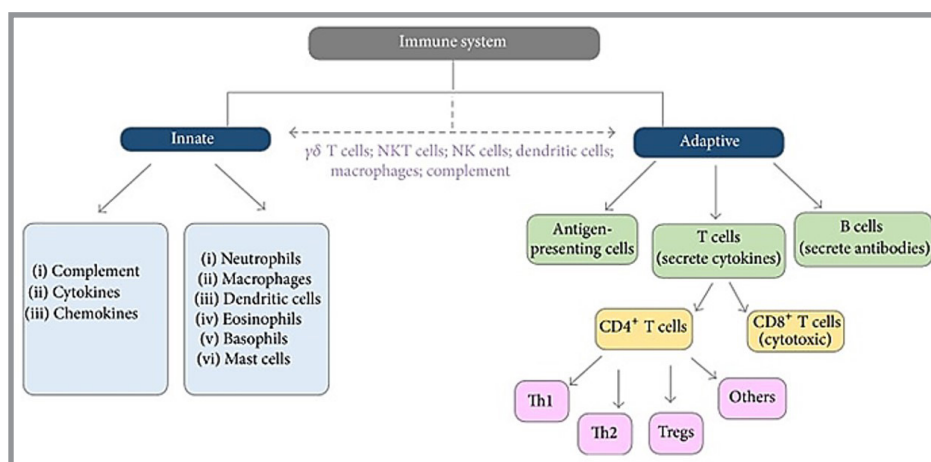


Fig 5.18 Sistema inmune: inmunidad innata y adaptativa (Pandya y col., 2016).

← LT $\gamma\delta$, NKT, NK, células dendríticas, macrófagos, complemento →

Innata: complemento, citoquinas, quimioquinas. Células: neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, mastocitos.

Adaptativa: células presentadoras de antígeno, LT (citoquinas), LB (anticuerpos), LTCD4+ → Th1-Th2. LTCD8+.

- Adenocarcinoma ductal de páncreas.

El adenocarcinoma ductal de páncreas es un cáncer altamente agresivo con una esperanza de vida increíblemente corta. A lo largo de los años se han probado diferentes esquemas de agentes quimioterapéuticos sin éxito significativo. Además, la inmunoterapia tampoco logra controlar la enfermedad, incluso en combinación con otros enfoques estándar. La autofagia se destaca como un mecanismo de quimiorresistencia y también está adquiriendo relevancia como responsable de la ineficacia de la inmunoterapia. En este complejo escenario, los exosomas han emergido como un nuevo actor clave en el entorno tumoral. Actúan como mensajeros entre las células tumorales, incluyendo las células inmunitarias del microambiente tumoral. Por ejemplo, los exosomas derivados de tumores son capaces de generar un microambiente tolerogénico, que a su vez condiciona el comportamiento del sistema inmunitario. Además, los exosomas derivados de células inmunitarias, en condiciones no tolerogénicas, inducen la supresión tumoral, aunque pueden promover la quimiorresistencia. De esta manera, las células NK son reguladores bien conocidos de la carcinogénesis y la inhibición de su función es perjudicial para la supresión tumoral. Además, cada vez hay más evidencia que sugiere una interacción entre la biogénesis de

exosomas y la vía de la autofagia. Esta minirevisión pretende resumir los datos disponibles sobre las complejas relaciones entre la vía de la autofagia y el amplio espectro de subpoblaciones de exosomas en el cáncer de páncreas, centrándose en la respuesta de las células NK (Papademetrio y col., 2021).

- **Carcinoma mucinoso de recto.**

El carcinoma mucinoso de recto se asocia con una mayor incidencia de inestabilidad de microsatélites y una peor respuesta a la quimiorradioterapia adyuvante en comparación con otros subtipos de adenocarcinoma de recto. Los inhibidores de puntos de control inmunitario son una familia emergente de terapias anticancerígenas asociadas con resultados muy variables en el cáncer colorrectal. Se cree que la presencia de **mucina** *actúa como una barrera que previene la infiltración de células inmunitarias.* El objetivo del estudio fue determinar las propiedades inmunes del cáncer rectal mucinoso e investigar el grado de infiltración de linfocitos. Se trata de una cohorte retrospectiva que implicó tinción de inmunofluorescencia multiplexada de microarrays tumorales. Se incluyeron 15 casos de cáncer rectal mucinoso y 43 casos de cáncer rectal no mucinoso. Se clasificaron y cuantificaron las células inmunitarias. Se compararon los recuentos de células inmunitarias entre cohortes mucinosas y no mucinosas. Se evaluó la expresión de marcadores inmunitarios en el tejido epitelial tumoral para determinar el grado de infiltración linfocitaria. Se observó una sobrerrepresentación de LT citotóxicos ($p=0,022$) y reguladores ($p=0,010$) en la cohorte mucinosa en comparación con la no mucinosa. La expresión de la proteína de muerte celular programada también fue significativamente mayor en el grupo mucinoso ($p=0,001$). Las expresiones de **CD3** ($p=0,001$) y **CD8** ($p=0,054$) dentro del epitelio tumoral también fueron mayores en el grupo mucinoso, lo que sugiere una infiltración inmunitaria adecuada a pesar de la presencia de mucina. *El cáncer rectal mucinoso se asocia a un microambiente tumoral con alto nivel inmunitario, el cual no se asoció con la inestabilidad de microsatélites* (Duggan y col., 2023).

Referencias

- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol 4:499-511, 2004.
- Álvarez-Lobos M et al. Crohn's disease patients carrying NOD2/CARD15 gene variants have an increased and early need for surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. Ann Surg 242:693-700, 2005.
- Angriman I. et al. Activación de la inmunidad innata en la enfermedad de Crohn ileocólica recién diagnosticada: un estudio de cohorte. Dis Colon Recto 67(5):681-692, 2024.
- Backhed F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA 101:15718-23, 2004.
- Barreiro de Acosta, Peña AS. Aplicaciones clínicas de las mutaciones NOD2/CARD15 en la enfermedad de Crohn. Acta Gastroenterol Latinoam 37(1):49-54, 2007.
- Beutler B. Innate immunity: an overview. Mol Immunol 40:845-59, 2004.
- Bonen DK et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. Gastroenterology 124:140-6, 2003.
- Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. Gastroenterology 127:224-38, 2004.

- Chonghui Xu et al. Inmunidad innata del huésped contra los virus de la hepatitis y evasión inmunitaria viral. *Front Microbiol* 12: 740464, 2021.
- Eckmann L, Karin M. NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? *Immunity* 22:661-7, 2005.
- Duggan WP et al. Las imágenes de inmunofluorescencia multiplexada revelan un microambiente tumoral inmunológicamente rico en cáncer rectal mucinoso caracterizado por una mayor infiltración de linfocitos y una mayor expresión de la proteína 1 de muerte celular programada. *Dis Colon Recto* 66(7):914-922, 2023.
- Fukata M. et al. Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288: G1055-G65, 2005.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3:710-20, 2003.
- Giovanni B et al. El sistema inmunológico en el síndrome del intestino irritable. *J Neurogastroenterol Motil* 17 (4): 349–359, 2011.
- Hisamatsu T et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 124:993-1000, 2003.
- Inohara N et al. Proteins: Role in Host-Microbial Interactions and Inflammatory Disease. *Annu Rev Biochem* 74:355-83, 2005.
- Lala S et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 125:47-57, 2003.
- Li Chen et al. Interacción entre la autofagia y la inmunidad innata: un papel fundamental en la fibrosis hepática. *Pharmacol Gastrointest Hepat* volumen 13, 2022.
- MacPherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 4:478-85, 2004.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 3:331-41, 2003.
- Netea MG et al. NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: implications for Crohn's disease. *Eur J Immunol* 34:2052-9, 2004.
- Newman B et al. A risk haplotype in the Solute Carrier Family 22A4/22A5 gene cluster influences phenotypic expression of Crohn's disease. *Gastroenterology* 128:260-9, 2005.
- Ogura Y, Lala S, Xin W, et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 52:1591-7, 2003.
- Oostenbrug LE et al. Association between Toll-like receptor 4 and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11:567-75, 2005.
- Pandya PH et al. El sistema inmunitario en la patogénesis del cáncer: posibles enfoques terapéuticos. *J Immunol Res* 4273943, 2016.

- Papademetrio DL et al. Exosomas mediados por autofagia como inmunomoduladores de células asesinas naturales en el microambiente del cáncer de páncreas. *Oncol frontal* 10:622956, 2021.
- Quan Lu et al. Inmunología de la enfermedad inflamatoria intestinal: mecanismos moleculares y terapéutica. *J. Inflamm Res* 15:1825–1844, 2022.
- Rakoff-Nahoum S et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 118:229-41, 2004.
- Rimoldi M et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol* 6:507-14, 2005.
- Rioux KP, Madsen KL, Fedorak RN. The role of enteric microflora in inflammatory bowel disease: human and animal studies with probiotics and prebiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 34:465-82, 2005.
- Rosenstiel P et al. TNF-alpha and IFN-gamma regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 124:1001-9, 2003.
- Sartor RB. Targeting enteric bacteria in treatment of inflammatory bowel diseases: why,how,and when. *Curr Opin Gastroenterol* 19:358-65, 2003.
- Sepúlveda-Crespo D et al. Estrategias dirigidas a la respuesta inmunitaria innata para el tratamiento de la fibrosis hepática asociada al virus de la hepatitis C. *Drogas* 81(4):419-443, 2021.
- Smythies LE et al. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest* 115:66-75, 2005.
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21:335-76, 2003.
- Torok HP et al. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. *Gastroenterology* 127:365-6., 2004
- Watanabe T et al. NOD2 is a negative regulator of toll like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 5:800-8, 2004.
- Wehkamp J et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 53:1658-64, 2004.

CAPÍTULO 6

Enfermedades digestivas

6.1 Enfermedades en labios, boca, lengua y glándulas salivales.

1. **Labio leporino:** defectos del desarrollo por falta de fusión de los procesos maxilares y nasal (fig. 6.1).



Fig. 6.1 Labio leporino (Slideshare).

2. **Paladar hendido:** falta de fusión o fusión incompleta de los procesos palatinos laterales (fig. 6.2).



Fig. 6.2 Paladar hendido (Slideshare).

Etiología: multifactorial.

Causas: genéticas, ambientales (rubéola, radiación) y nutricionales (falta de vitaminas del grupo B).

Clínica.

Problemas de alimentación, pérdida de peso, expulsión de alimentos por la nariz, infecciones recurrentes de oído, separación de labios/paladar, deficiencia en el habla. **Clasificación.** En la fig. 6.3 se observa la clasificación de labio leporino/paladar hendido.

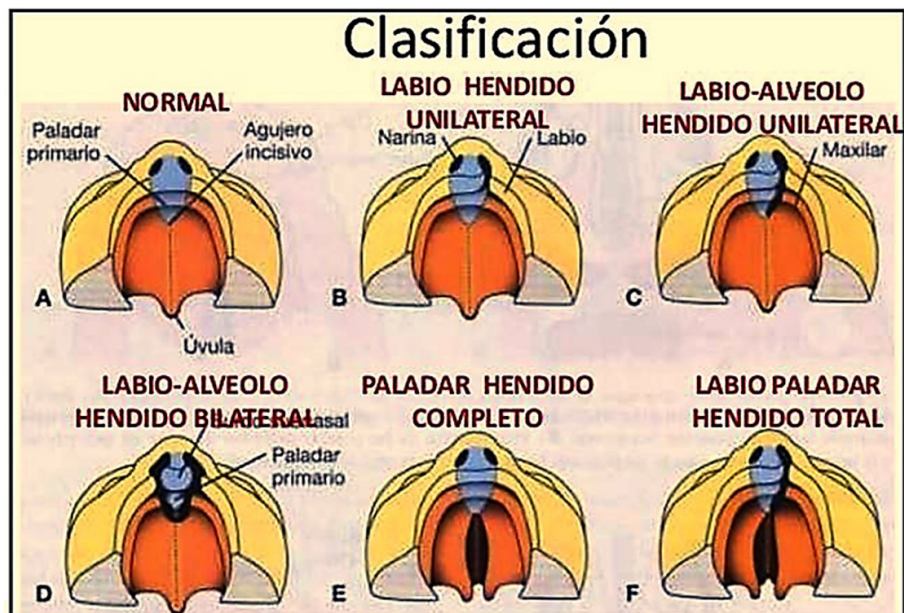


Fig. 6.3 Clasificación (Slideshare).

Tratamiento: quirúrgico, educación de los padres, tratar infecciones asociadas.

3. Herpes labial: infección en los labios causada por el virus del herpes simple (**fig. 6.4**).

Etiología: virus herpes simple (**fig. 6.4**).

Se relaciona con dientes quebrados, prótesis, quemaduras, cambios hormonales, virus, estrés, radiación solar.

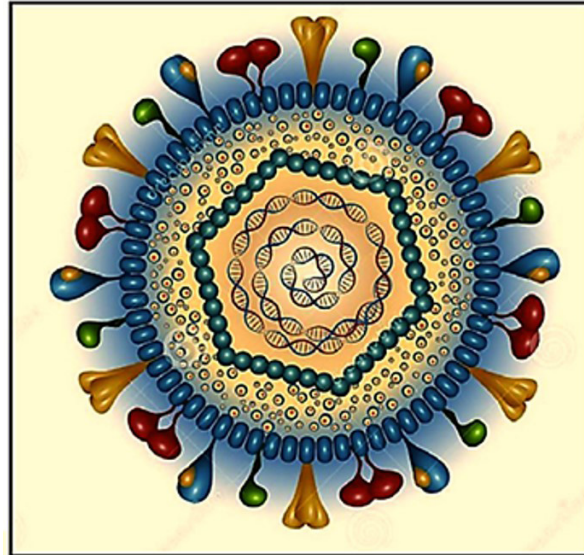


Fig. 6.4 Virus del herpes simple (es.dreamstime.com).

Cursa con formación de vesículas que se desarrollan en los labios o en el interior de la boca que pueden causar dolor.

Clínica.

Fases: 1. Hormigueo; 2. Ampollas; 3. Drenaje; 4. Costra; 5. Curación (**fig. 6.5**).



Fig. 6.5 Herpes labial con vesículas (VIX).

Tratamiento: antivirales (Aciclovir, famciclovir, interferón).

4. Aftas: pequeñas ulceraciones que aparecen en la mucosa bucal. Son dolorosas y pueden durar semanas a meses (**fig. 6.6**).

Etiología: no identificada. Se asocia a alimentos ácidos o muy calientes.



Fig. 6.6 Aftas (Mall).

Tipos:

- a. Aftas menores:** pequeñas úlceras en la mucosa bucal, 10 mm de diámetro.
- b. Aftas mayores:** aisladas o confluyentes, más de 10 mm de diámetro, más profundas.
- c. Aftas herpetiformes:** repartidas en grupos, más de 3 mm, confluyentes.

Tratamiento: enjuagues con agua salada, vinagre y sal, agua y bicarbonato de sodio.

5. Glositis.

Inflamación de la lengua. Lengua geográfica: presencia de placas blanquecinas irregulares, rodeadas de epitelio engrosado enrojecido (**fig. 6.7**).

Etiología: deficiencia de vitamina B, consumo de alcohol, alimentos calientes o picantes.

Clínica.

Parches blanquecinos y llagas rojas irregulares, sensibilidad aumentada, dolor urente.

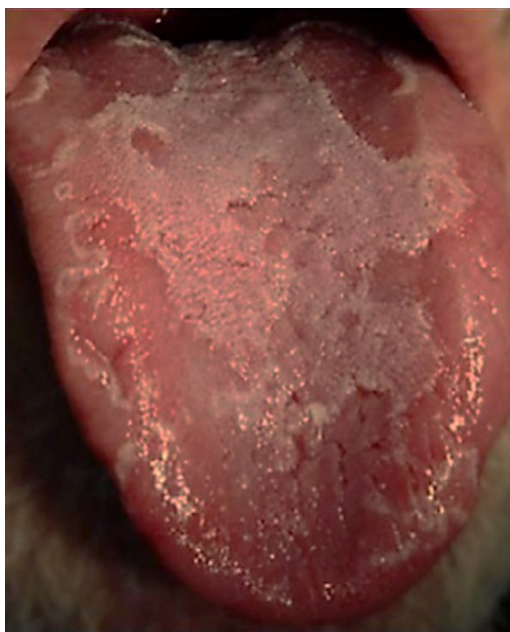


Fig. 6.7 Lengua geográfica (Slideshare).

Tratamiento: higiene bucal, enjuagues, no ingerir alimentos irritantes.

6. Candidiasis oral: lesiones bucales de distinto tipo.

Etiología: la más común es por un hongo denominado *Candida albicans* (**fig. 6.8**). Es un hongo ascomiceto, un organismo eucariota comensal. Su presencia se asocia a deficiencia de B12, prótesis dentales, alteraciones hormonales, xerostomía, antibióticos, corticoides, inmunosupresores, antineoplásicos, SIDA.



Fig. 6.8 *Candida albicans* (Slideshare).

Clínica.

Formas agudas:

- a. Pseudomembranosa (muguet): manchas blancas, halitosis.
- b. Eritematosa: zonas enrojecidas, pérdida de las papilas gustativas, disfagia.

Formas crónicas:

- c. Pseudomembranosa: cuadro persistente.
- d. Eritematosa: zonas enrojecidas (SIDA).
- e. Leucoplasia: zona blanquecina con ulceración superficial.
- f. Nodular: retrocomisural, con nódulos.

Tratamiento: suprimir irritantes (tabaco, alcohol, calor, ácidos). Enjuagues bucales: Mycostatin.

7. Parotiditis: inflamación de la glándula parótida que causa dolor e hinchazón. **Etiología:** virus de la familia *paramyxoviridae*, género *paramixovirus*. Tiene forma esférica y mide 90 a 300 nm de diámetro. Contiene ARN (fig. 6.9).

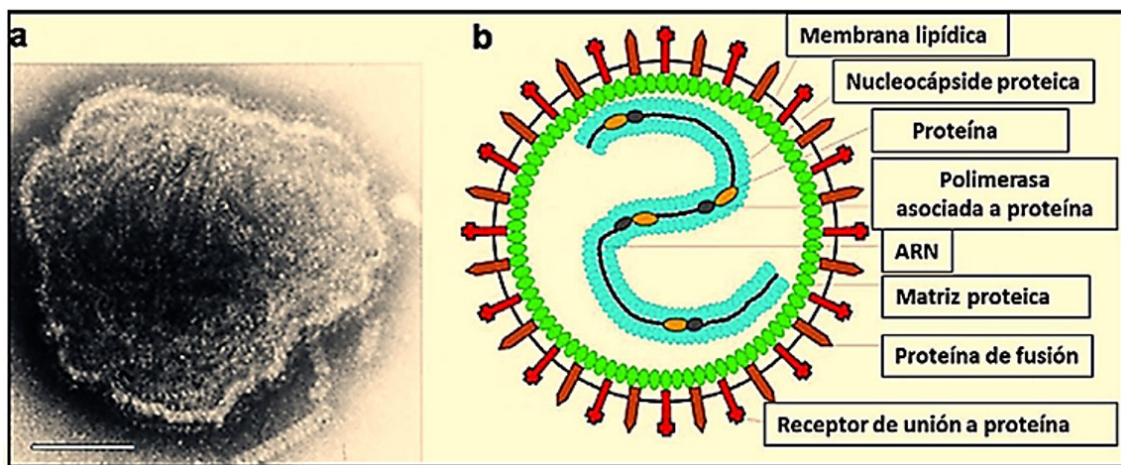


Fig. 6.9 Virus de la familia *paramyxoviridae* (ICTV).

Clínica.

Período de incubación: 14-24 días. Se presenta en pacientes de 5-45 años. Es más frecuente en el sexo masculino. Deja inmunidad. Cefalea, fiebre, malestar general, hinchazón facial, tumefacción en la glándula parótida (fig. 6.10).

Complicaciones: encefalitis, esterilidad (epidídimo-orquitis), sordera.



Fig. 6.10 Parotiditis (blogfisioterapia).

Tratamiento: reposo, alimentos blandos.

8. Leucoplasia: afección inflamatoria crónica de las mucosas, especialmente de la boca, caracterizada por la producción de placas blancas adherentes indoloras (**fig. 6.11**).



Fig. 6.11 Leucoplasia (Elsevier).

Etiología: virus implicados: subtipos de virus del papiloma humano: HVP-16 y HPV-18.

Tipos: leucoplasias idiopáticas y asociadas al tabaco. Homogénea, no homogénea: verrucosa, moteada, eritroleucoplasia, verrucosa proliferativa. Es considerada una lesión precancerosa (5% se transforma en carcinoma epidermoide). Se asocia a factores: infeccioso, factor nutricional y hábito alcohólico.

Clínica.

Placas blancas (leuco) indoloras. Mayor incidencia: por encima de los 40 años (70-90%). Década mayor afectación: 50 a 60 años (varones) y 60 a 70 años (mujeres).

Tratamiento:

1. Evitar microtraumas (prótesis dentales); suprimir alcohol y tabaco; aumentar la higiene bucal. Candida: tratamiento antimicótico; aplicación tópica de ácido retinoico.
2. Sistémico: vitamina A y E; ácido 13-cis-retinoico, bleomicina.
3. Quirúrgico (convencional, laser o crioterapia).

9. Neoplasias bucales.

Proliferación benigna o maligna (fig. 6.12).

A. Tumores benignos: papiloma, fibroma, angioma, lipoma, mixoma, queratoacantoma, molusco contagioso.

B. Tumores malignos derivados del epitelio:

- a. Carcinoma oral de células escamosas o epidermoide (90%).
- b. Carcinoma verrucoso.
- c. Carcinoma de células fusiformes.
- d. Melanoma.
- e. Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide.
- f. Carcinoma basocelular.

C. Tumores malignos derivados del tejido conectivo.

- a. Fibrosarcoma (fibroblastos).
- b. Fibrohistiocitoma maligno (fibroblastos e histiocitos malignos).
- c. Liposarcoma (adipocitos).
- d. Angiosarcoma (células endoteliales).
- e. Neurosarcoma (cubierta de los nervios periféricos).
- f. Rabdomiosarcomas (células del músculo estriado).
- g. Leiomiosarcomas (células del músculo liso).

Clínica.

Úlcera indurada, de bordes evertidos y en ocasiones dolorosa que, generalmente, se acompaña de adenopatías cervicales. Hay dolor, hemorragia, cambios en la mordida, disfagia.



Fig. 6.12 Neoplasias malignas de la mucosa bucal (slideserver).

Tratamiento: quirúrgico, citostáticos.

10. Sialadenitis: inflamación de las glándulas salivales (fig. 6.13).

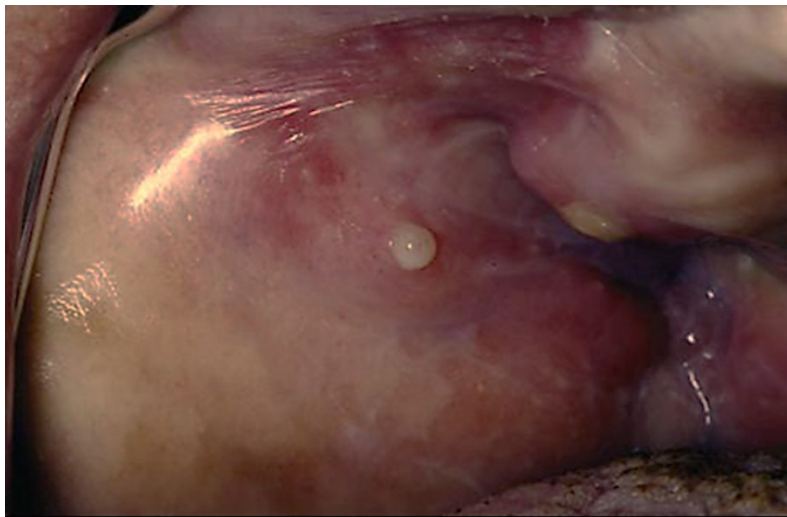


Fig. 6.13 Sialadenitis (sciencedirect).

- **Aguda:** puede ser el resultado de infecciones bacterianas e infecciones virales.

- **Crónica:** es secundaria a la obstrucción ductal (sialolitiasis) o en ciertos trastornos del sistema (síndrome de Sjögren, sarcoidosis).

Clínica.

Dolor en la glándula salival, xerostomía, fiebre.

Tratamiento: amoxicilina, clindamicina.

11. Litiasis de la glándula salival: formación de una concreción (cálculo), que se forma en los conductos de las glándulas salivales (**fig. 6.14**).



Fig. 6.14 Sialolitiasis (EcuRed).

Rx: se observa una imagen radiopaca de bordes definidos que puede tener una estructura laminar. Sialografía: se inyecta medio de contraste por sondaje en los orificios de los conductos salivales (Stenon, Warthon).

Tratamiento: quirúrgico.

12. Gingivitis: inflamación de las encías con enrojecimiento, inflamación y sangrado (**fig. 6.15**).



Fig. 6.15 Gingivitis (perioexpertise).

Clínica.

a. Fase inicial: las encías sangran ante el cepillado.

b. Lesión temprana: más sangrado, encías enrojecidas.

c. Lesión establecida: grave. Sangrado espontáneo.

Tratamiento: limpieza dental, enjuagues antisépticos, corrección de dientes no alineados.

13. Periodontitis: infección crónica en encías, huesos, cemento y ligamentos. La placa dental bacteriana se endurece y forma sarro (**fig. 6.16**).



Fig. 6.16 Periodontitis (propdental).

El tejido periodontal une el diente al hueso alveolar.

Clínica.

Encías inflamadas, rojas y retraídas (se ven los dientes), sangrado, halitosis.

Tratamiento: limpieza del sarro: raspado: mecánico, laser, ultrasonido, antisépticos, antibióticos, cirugía (injertos).

6.2 Enfermedades del esófago.

1. Esofagitis por reflujo: alteración crónica por reflujo del contenido gástrico hacia el esófago por deficiencia del esfínter esofágico inferior (**fig. 6.17**).

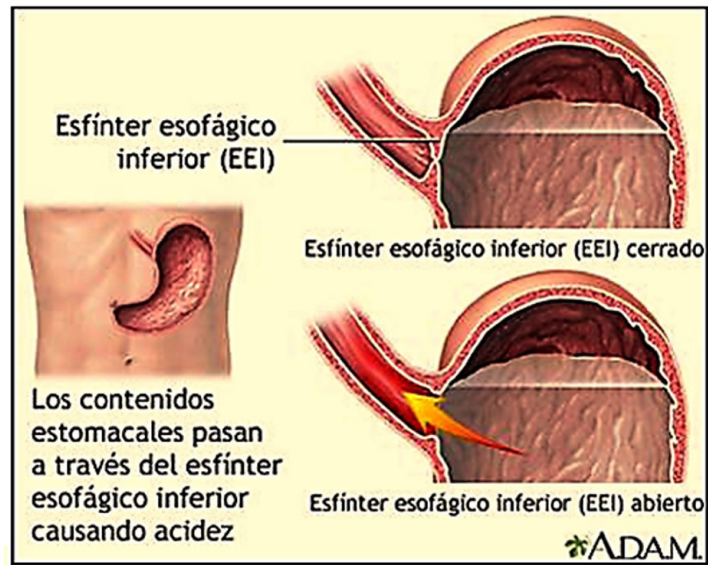


Fig. 6.17 esfínter esofágico inferior (ADAM).

Clínica.

Regurgitación urente, laringitis por reflujo, alteración del sueño.

Tratamiento: cambios en el estilo alimentario, elevar cabecera de la cama, perder peso, disminuir consumo de alcohol. Omeprazol. Cirugía.

2. Hernia de hiato esofágico.

Parte del esófago y del estómago son traccionadas hacia arriba a través del hiato o abertura del diafragma (fig. 6.18).

a. Tipo I: Hernia por deslizamiento: hay desplazamiento del cardias hacia el mediastino posterior. Algunos pacientes no tienen reflujo gastroesofágico.

b. Tipo II: Hernia paraesofágica: se desplaza el fundus gástrico. Poco frecuente, se ve en pacientes longevos.

c. Tipo III: Hernia mixta: desplazamiento del fundus y del cardias.

d. Tipo IV: contiene víscera: colon, intestino delgado, bazo, páncreas.

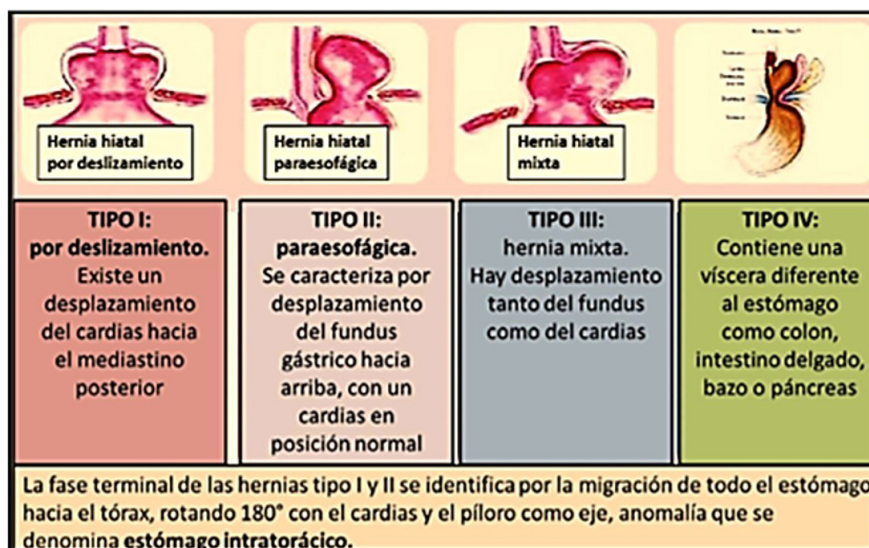


Fig. 6.18 Tipos de hernias del hiato esofágico (slideshare).

Clínica.

Dolor urente retroesternal y epigástrico, disfagia.

Tratamiento: comidas frecuentes de poco volumen, alimentos bajos en grasas, bloqueadores de receptores H2, cirugía.

6.3. Enfermedades del estómago.

1. Gastritis.

Inflamación de la mucosa gástrica: aguda o crónica (fig. 6.19).

Gastritis aguda: inflamación transitoria de la mucosa gástrica. Se asocia a irritantes. Cura en pocos días con regeneración.



Fig. 6.19 Endoscopía: gastritis (MSD).

Etiología:

- a. **Agentes exógenos:** *Helicobacter pylori*, irritantes, drogas, alcohol, tabaco, radiación.
- b. **Agentes endógenos:** ácido gástrico, pepsina, jugo pancreático, estrés, anticuerpos contra células parietales.

Tipos:

- a. **Gastritis antral no atrófica (gastritis tipo B):** asociada a *H. pylori*. Es superficial, sin atrofia
- b. **Gastritis atrófica multifocal antral y corporal:** factores externos: *H. pylori*.
- c. **Gastritis atrófica corporal difusa (gastritis tipo A):** es autoinmune. Se asocia a anemia perniciosa.

Clínica.

- **Gastritis aguda:** dolor epigástrico, náuseas, vómitos. Puede haber hemorragia digestiva alta.
- **Gastritis crónica:** dolor, náuseas, vómitos, pirosis, molestias en abdomen superior, anorexia, pérdida de peso. Sin erosiones visibles, la inflamación crónica lleva a la atrofia del epitelio glandular. Causas: inmunológicas, *H. pylori*, tóxicas (alcohol, tabaco), radiación.

Tratamiento: inhibidores de bomba de protones, Omeprazol, amoxicilina, metronidazol, evitar alcohol y alimentos irritantes.

2. Úlcera péptica.

Lesión de la mucosa gástrica que se perpetúa como consecuencia de la actividad ácido-péptica. La más frecuente es la úlcera duodenal (fig. 6.20).



Fig. 6.20 Úlcera péptica (ADAM).

Etiología: *helicobacter pylori*, hiperclorhidria, estrés, gastrinoma, mastocitosis.

Clínica.

Dolor epigástrico irradiado a hipocondrio derecho o espalda. Complicaciones: hemorragia, perforación, obstrucción pilórica.

Tratamiento: corregir alimentación (grasas, tabaco, alcohol), *H. pylori*: Amoxicilina, claritromicina; antagonistas de receptores H2, cirugía.

3. Cáncer de estómago.

Adenocarcinoma gástrico (90%) (fig. 6.21).

a. Lesión precancerosa: displasia.

b. Punto crítico: herencia, sistema inmune, edad, dieta, lesión persistente.

c. Cáncer gástrico precoz.

d. Cáncer gástrico avanzado. En términos anatómo-patológicos existen dos formas microscópicas:

- **Forma intestinal:** las células adoptan formas de las glándulas gástricas y con estrecha asociación con factores de riesgos ambientales y dietéticos.

- **Forma difusa:** más indiferenciada, con debut a edades más tempranas y asociado a peor pronóstico.

Tipos: (fig. 6.21):

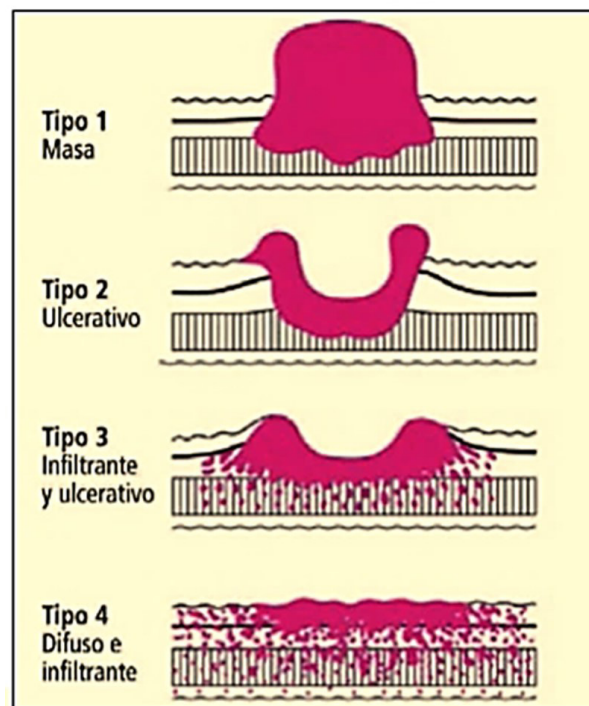


Fig. 6.21 Tipo de cáncer gástrico (ADAM).

Clínica.

Pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, masa epigástrica palpable, hemorragia digestiva. Tratamiento: resección endoscópica, gastrectomía, linfedectomía, quimioterapia.

Tratamiento: resección endoscópica, gastrectomía, linfedectomía, quimioterapia.

6.4 Enfermedades del intestino.

1. Colitis ulcerosa.

Enfermedad ulceroinflamatoria que afecta a la mucosa del colon. Su principal síntoma es la rectorragia. Tipos: (fig. 6.22).

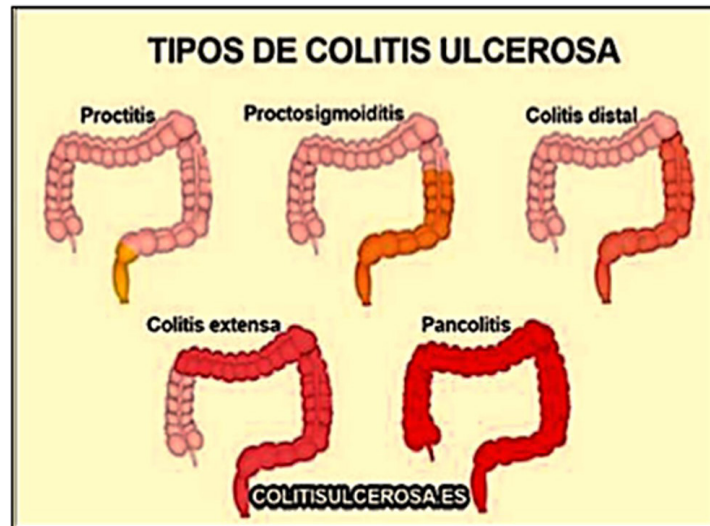


Fig. 6.22 Tipos de colitis ulcerosa (colitisulcerosa.es).

Etiología: desconocida. Parece tener predisposición genética asociada a cambios ambientales: dieta, cirugía, estrés, alteración de la flora intestinal. Sólo afecta el colon.

Clínica.

Episodios de diarrea mucosanguinolenta, dolor abdominal difuso, pérdida de peso, aumento de deposiciones (fig. 6.23).

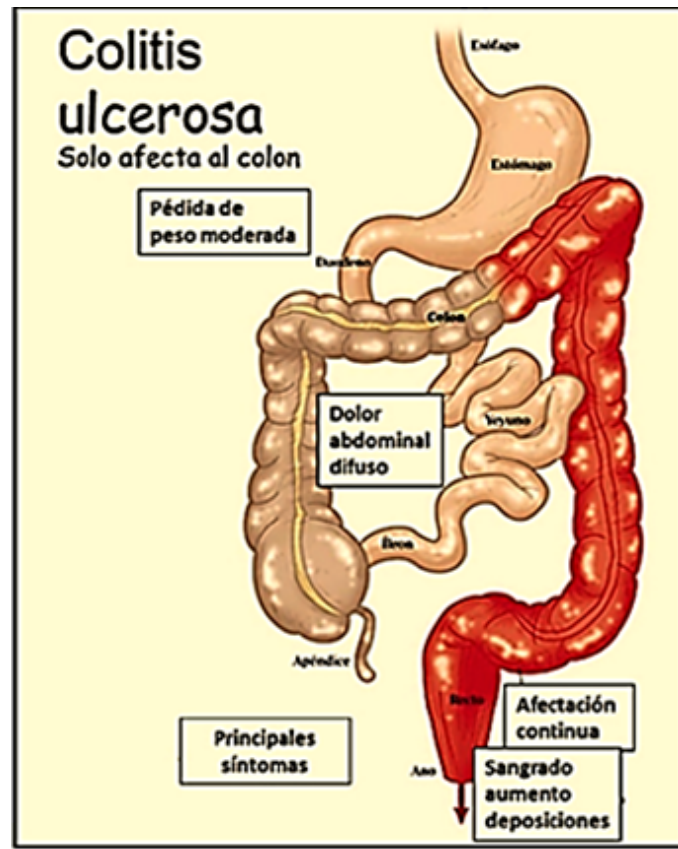


Fig. 6.23 Clínica de la colitis ulcerosa (AVIDEPO).

Tratamiento: antiinflamatorios (sulfasalazina, mesalazina), corticoides, antibióticos.

2. Enfermedad de Crohn.

Afección transmural y segmentaria del tubo digestivo (boca → ano). Es más frecuente en el íleon.

Etiología: susceptibilidad genética, desregulación inmunológica, factores ambientales (infección, dieta, tabaco).

Clínica.

Pérdida de peso, fiebre, dolor abdominal (hipocondrio derecho), fístulas, colonitis (**figs. 6.24 a 6.27**).

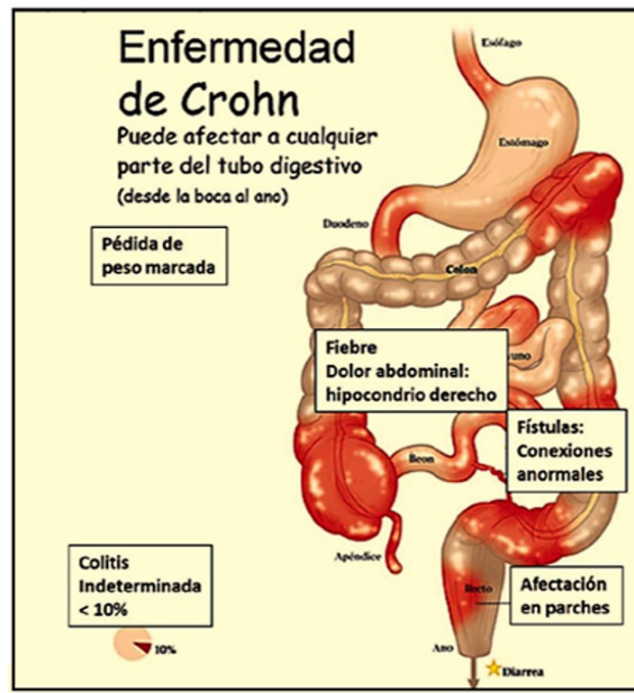


Fig. 6.24 Clínica de la enfermedad de Crohn (AVIDEPO).



Fig. 6.25 Clínica de la enfermedad de Crohn (Slideshare).



Fig. 6.26 Clínica de la enfermedad de Crohn (Slideshare).

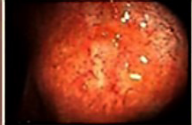
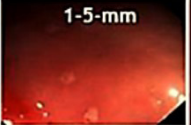
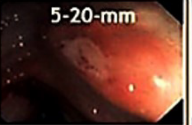
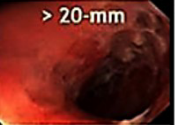
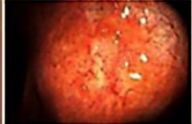
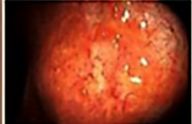
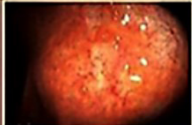
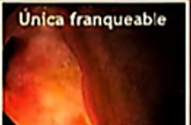
Índice de actividad SES-CD				
SES-CD	0	1	2	3
Presencia y tamaño de las úlceras		1-5-mm 	5-20-mm 	> 20-mm 
Extensión de la superficie ulcerada		< 10 %	10-30 %	> 30 %
Extensión de la superficie afecta		< 50 %	50-70 %	> 70 %
Presencia y tipo de estenosis		Única franqueable 	Múltiples franqueables 	Infranqueable 
5 segmentos	Recto Colon izquierdo Colon trasverso Colon derecho Íleon	SES-CD	≤ Inactivo 3-6 Actividad leve 7-15 Actividad moderada ≥ 16 Actividad grave	

Fig. 6.27 Índice de actividad de las úlceras en la enfermedad de Crohn (endoinflamatoria).

Tratamiento:

- Antiinflamatorios no específicos: sulfasalazina, aminosalicilatos.
- Antibióticos (metronidazol).
- Corticoides.
- Inmunosupresores.
- Infliximab.
- Actual: terapia con células madre.

3. Enfermedad celíaca (EC).

Proceso sistémico de naturaleza autoinmune que es producido por intolerancia al gluten, en personas con predisposición genética (figs. 6.28-6.29).

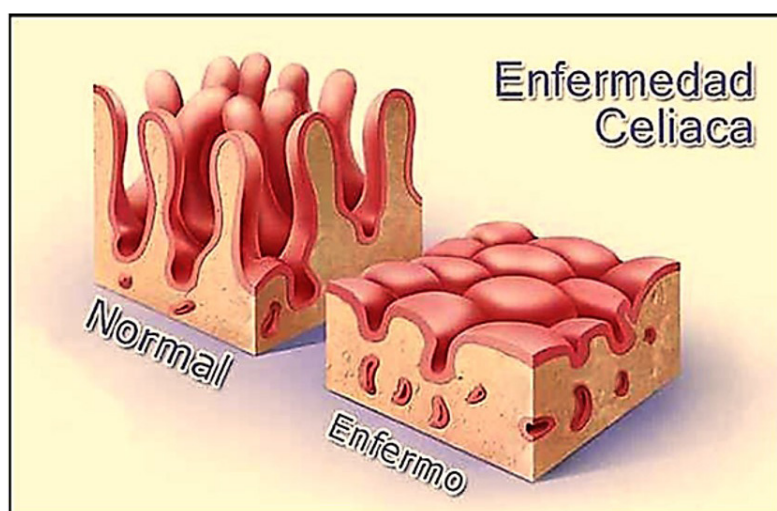


Fig. 6.28 Vellosidades aplanadas en la enfermedad celíaca (Asoc. celíacos).



Fig. 6.29 EC: gluten (slideshare).

Tipos:

- **EC clásica:** patrón de malabsorción con diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso, retraso del crecimiento, distensión abdominal.
- **EC no clásica:** pacientes con síntomas digestivos (dispepsia), manifestaciones extraintestinales.

Fisiopatología:

- **Inmunidad adquirida:** la gliadina atraviesa el epitelio intestinal y sufre desamidación por transglutaminasa 2.
- Las células dendríticas presentan la gliadina deamidada a los LCD4.
- Se liberan citoquinas que lesiona el intestino.
- Dan señal para que los plasmocitos sintetizen anticuerpos.

Clínica.

Dispepsia, colon irritable, dolor abdominal recurrente, pérdida de peso, dolor óseo/articular, abortos, astenia, depresión.

Signos: malnutrición, edemas, neuropatía, anemia ferropénica, osteopenia, deficiencia de ácido fólico/B12, hipertransaminasemia.

Tratamiento: dieta sin gluten de por vida. Mejoría clínica: a las dos semanas. Las vellosidades se recuperan a los dos años.

4. Síndrome del intestino irritable (SII).

Conjunto de trastornos funcionales del intestino que se caracterizan por la presencia de episodios recurrentes de dolor abdominal, hinchazón abdominal y alteraciones en la frecuencia y/o en la consistencia de las deposiciones.

Etiología: multifactorial: genética, alteraciones en la motilidad, hipersensibilidad visceral, dieta, psicosocial, flora intestinal.

Clínica.

- Dolor que mejora con la evacuación.
- Distensión abdominal.
- Aumento de la frecuencia de las deposiciones.

Tratamiento: antiespasmódicos, antibióticos, dieta.

5. Infarto intestinal.

Se produce cuando un segmento del intestino queda privado de su provisión de sangre. Se debe a arterioesclerosis, trombos, émbolos que proceden de otra parte del cuerpo y que se aloja en una arteria intestinal. Por lo general se debe a la trombosis o isquemia de la arteria mesentérica superior (**fig. 6.30**).

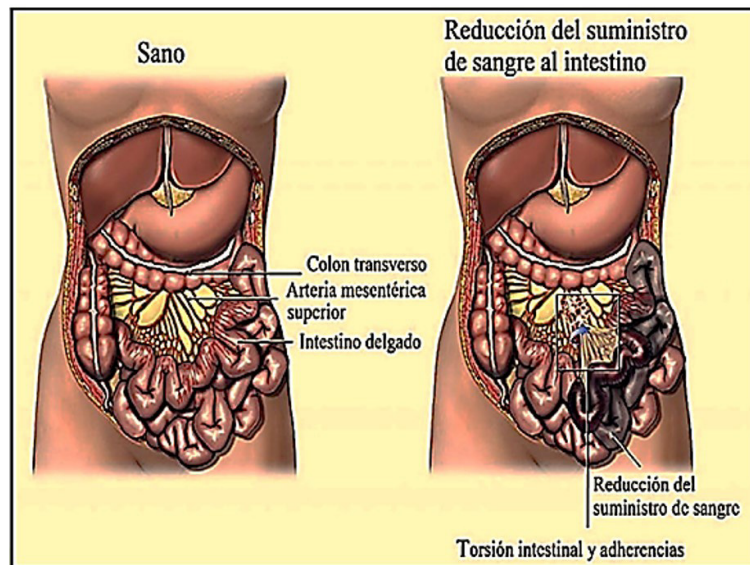


Fig. 6.30 Infarto intestinal (slideshare).

Clínica.

Cuadro de dolor abdominal difuso.

Tratamiento: estabilizar la hemodinamia, corregir alteraciones electrolíticas, antibióticos, sonda nasogástrica, laparatomía: embolectomía y resección del intestino infartado.

6. Hernia intestinal.

Protusión del contenido intraperitoneal a través de un orificio congénito o adquirido en la pared abdominal. Dependiendo de su localización puede ser hernia umbilical, inguinal o crural (fig. 6.31).

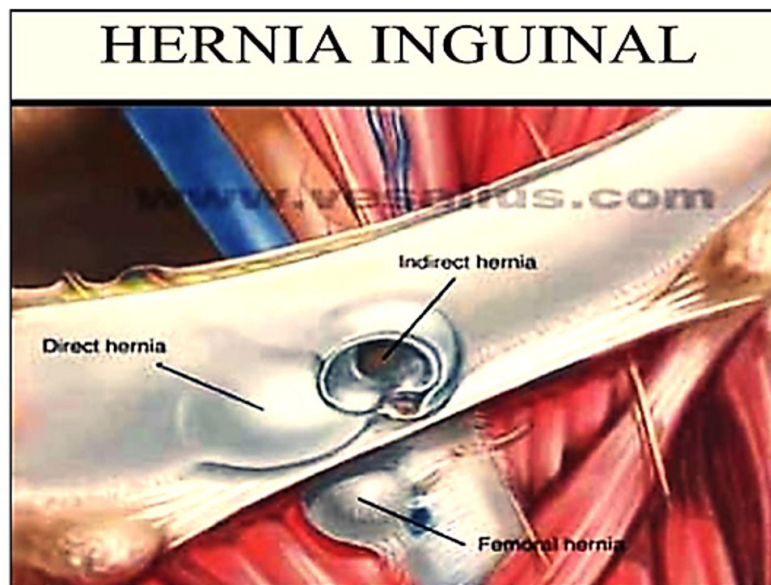


Fig. 6.31 Hernia inguinal (slideshare).

Partes: orificio, saco herniario.

Tipos: irreductible, estrangulada, incoercible, deslizada.

Clasificación: inguinal, femoral, obturatriz, lumbar, de Spiegel, umbilical, epigástrica, hipogástrica, intercostal abdominal.

Hernia inguinal: la más común. La región inguinal se extiende por debajo de las espinas ilíacas. El canal inguinal contiene el cordón espermático en varones y el ligamento redondo en mujeres.

Hernia inguinal indirecta: atraviesa el anillo inguinal interno, recorre el canal y emerge a través del anillo externo.

Hernia inguinal directa: se ubica por encima del ligamento inguinal. En general es adquirida.

Cordón espermático: músculo cremáster, arteria espermática, plexo venoso pampiniforme, conducto deferente con su arteria, rama genital del nervio abdominogenital y nervio genitocrural.

Clínica.

Abultamiento en ingle o escroto, dolor a la presión, dolor abdominal agudo y vómitos: hernia estrangulada.

Tratamiento: quirúrgico.

7. Apendicitis.

Inflamación del apéndice cecal, primera parte del colon ascendiente.

Clínica.

Presenta dolor abdominal, fiebre, náuseas, vómitos. Representa el 60% de los casos de abdomen agudo quirúrgico. Ubicación del apéndice:

- Retrocecal (más frecuente).
- Pélvico.
- Subcecal.
- Preileal.
- Pericólico.

Secuencia de la apendicitis: obstrucción → inflamación → perforación. Fases de la apendicitis: catarral, supurativa, gangrenosa (**fig. 6.32**).

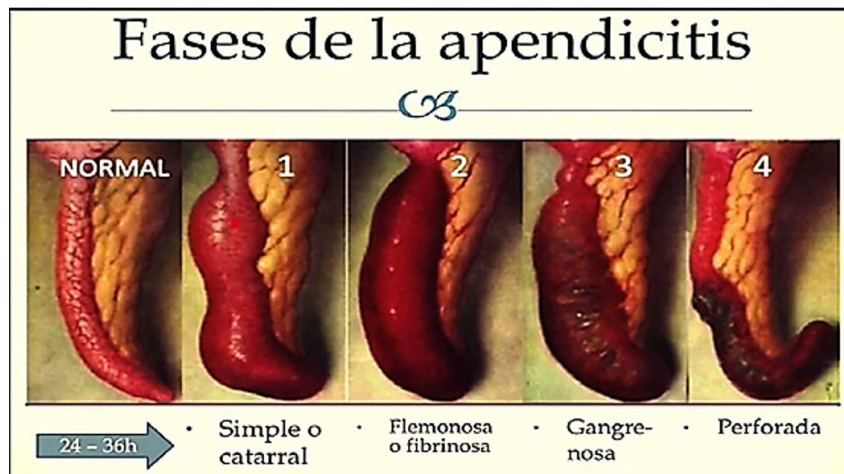


Fig. 6.32 Fases de la apendicitis (slideshare).

Complicaciones: perforación, peritonitis, flemón apendicular, piletromboflebitis supurativa, obstrucción intestinal.

Tratamiento: quirúrgico, antibióticos.

8. Pólipos del colon.

Proyección anómala de la mucosa del intestino grueso (fig. 6.33).

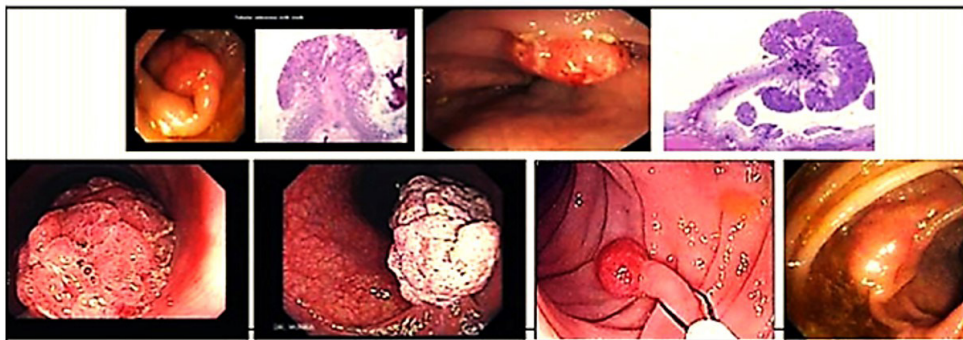


Fig. 6.33 Pólipos colónicos (slideshare).

Epiteliales: hiperplásico, inflamatorio, hamartomatoso, metaplásico, neoplásico.

No epiteliales: lipoma, leiomioma, hemangioma, neurofibroma.

Clínica.

Por lo general son asintomáticos, diarrea, sangre oculta en heces.

Tratamiento: cirugía endoscópica.

9. Cáncer colorrectal (CCR).

Neoplasias de la porción terminal del colon y del recto (fig. 6.34).

Factores de riesgo: edad, sexo, nivel socioeconómico.

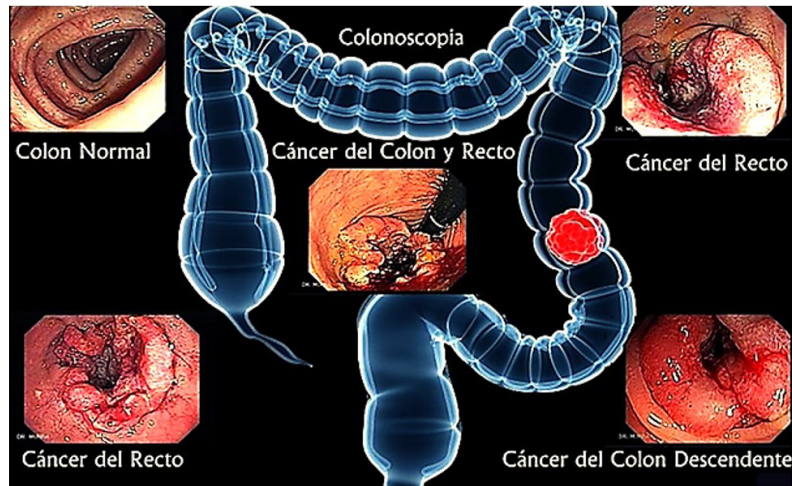


Fig. 6.34 Cáncer colorrectal (CCR) (slideshare).

Factores genéticos (fig. 6.35): mutaciones heredadas y mutaciones genéticas (progresión de pólipo displásico a CCR invasivo).

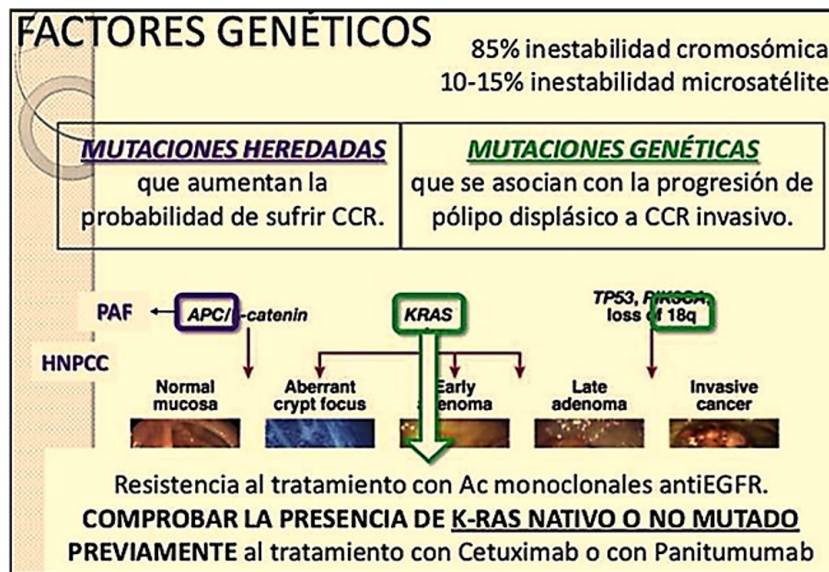


Fig. 6.35 Factores genéticos en CCR (slideshare).

Factores ambientales: dieta, enfermedades inflamatorias intestinales.

En la fig. 6.36 se observa el desarrollo del CCR.

- **Pólipo adenomatoso (pre maligno) (adenoma con displasia):** aparecen criptas aberrantes.
- **Adenocarcinoma invasivo (90-95%).**

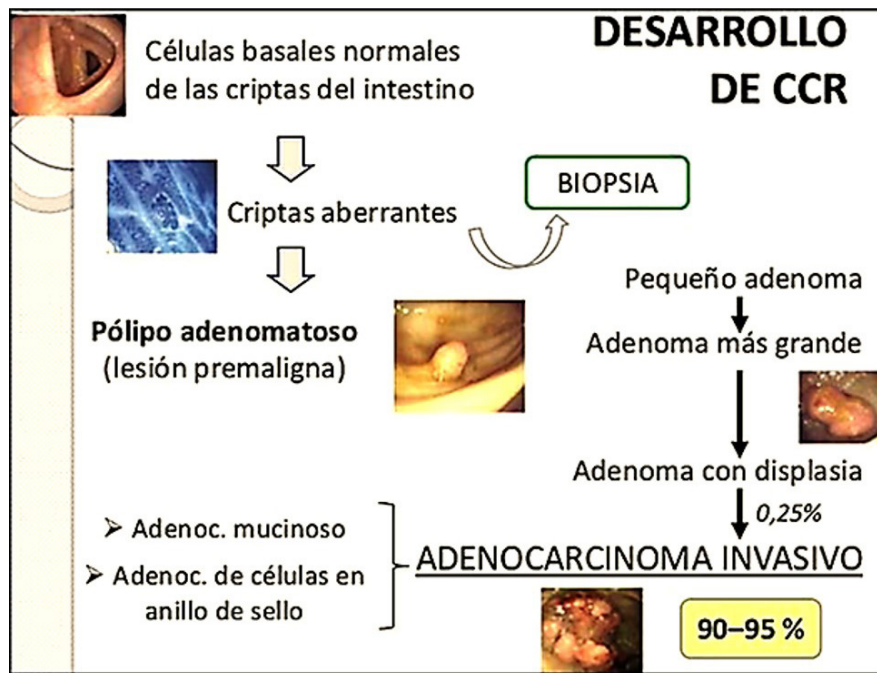


Fig. 6.36 Desarrollo del CCR (slideshare).

Clínica.

Dolor abdominal, cambios del hábito intestinal, melenas, astenia, anemia, pérdida de peso, tenesmo rectal.

Tratamiento: cirugía, quimioterapia.

10. Hemorroides.

Cojinetes rodeados de mucosa que contienen vénulas varicosas localizadas en la región anal. Causas: esfuerzo excesivo, elevación de la presión abdominal, heces duras. Cursan con ingurgitación venosa, prolapso, hemorragia o trombosis.

- **Hemorroides externas:** se forman a partir del plexo hemorroidal inferior. Están en un punto distal respecto a la línea dentada.

- **Hemorroides internas:** originadas en el plexo superior. Se hallan cerca de la línea dentada. Pueden prolapsarse o dar hemorragia (fig. 6.37).



Fig. 6.37 Hemorroides externas e internas (slideshare).

Clínica: rectorragia, prolapso, prurito, dolor, anemia.

Tratamiento médico: evitar sedentarismo, dieta rica en fibras y líquidos, baños de asiento, anestésicos, evitar esfuerzos.

Tratamiento quirúrgico.

11. Fístula anal.

Pasaje que se abre desde el canal anal hasta la superficie de la piel. Presenta orificio interno y externo (fig. 6.38).



Fig. 6.38 Fístula anal (slideshare).

Clasificación: interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana, extraesfinteriana. **Etiología:** antecedentes de absceso anorrectal. Puede asociarse a traumas, enfermedad de Crohn, neoplasias, infecciones, radiación.

Clínica.

Supuraciones.

Tratamiento: erradicar la infección sin sacrificar la continencia: fistulectomía y fistulotomía.

6.5 Enfermedades del hígado y vesícula biliar.

1. Hepatitis.

Inflamación del tejido hepático. La hepatitis es causada generalmente por infecciones virales. Puede ser autoinmune, alcohólica.

Hepatitis: aguda, fulminante, subclínica, crónica.

Fases de la hepatitis aguda (fig. 6.39):

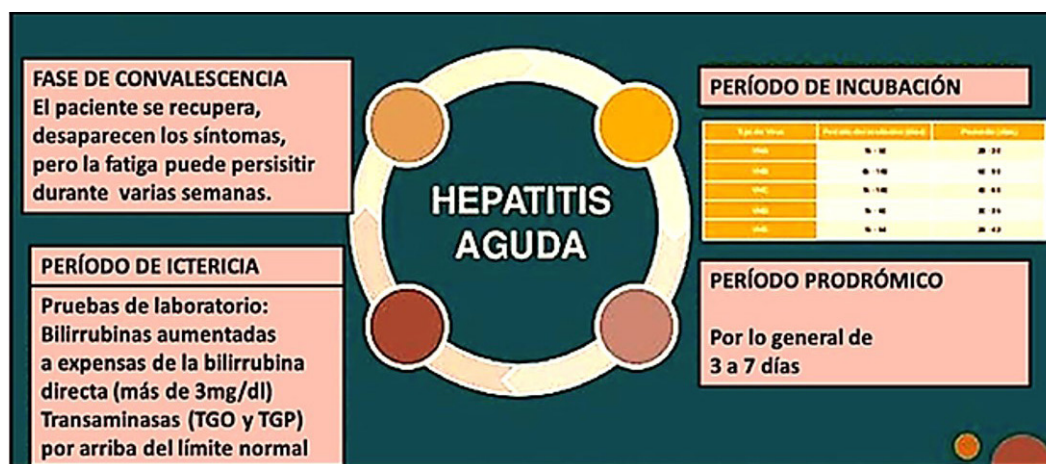


Fig. 6.39 Fases de la hepatitis aguda (slideshare).

Clasificación de hepatitis: A, B, C, D, E:

A: virus: VHA (ARN) (*picornaridae*), ingesta de agua y alimentos contaminados.

B: virus: VHB (ADN) (*hepadnaviridae*), semen, saliva, sudor, lágrimas, leche materna, derrames.

C: virus: VHC (ARN) (*flaviviridae*), vía parenteral.

D: virus: VDH (ARN) (*deltaviridae*), con presencia de VHB, sangre, líquidos orgánicos.

E: virus: VHE (ARN) (*calciviridae*), vía enteral, agua contaminada.

Diagnóstico (fig. 6.40).



Fig. 6.40 Diagnóstico de hepatitis (slideshare).

Clínica.

Hepatitis A: incubación: 14-21 días, síntomas inespecíficos, malestar general súbito, náuseas, dolor abdominal, orina oscura. Puede evolucionar a hepatitis colestásica o hepatitis fulminante.

Hepatitis B: 90 % con recuperación completa. Síntomas similares a hepatitis A y C. Se hacen crónicas un 2-10%. presenta 3 fases: preictérica, icterica y convalecencia.

Hepatitis C: 95% de los pacientes presentan infección subclínica y 5% infección aguda con ictericia. Cursa con aminotransferasas que se elevan y normalizan de modo alternativo.

Hepatitis D: manifestaciones similares a otras hepatitis. Un 70-80% presentan cirrosis.

Hepatitis E: náuseas, vómitos, coluria, dolor abdominal, prurito, dolor articular, diarrea, fiebre, hepatomegalia.

Hepatitis G: curso benigno, mínimo daño hepatocítico, corta duración, transaminasas ligeramente elevadas.

Tratamiento: A: sintomático, vacunación; B: recuperación espontánea, interferón, vacunación; C: no hay tratamiento específico, interferón; D: no hay tratamiento específico, se da interferón; E: sintomático.

2. Cirrosis hepática.

Enfermedad crónica con necrosis hepatocítica y reemplazo por tejido fibroso. Hay zonas de regeneración en nódulos rodeados de fibrosis.

Clasificación: Morfología: macronodular (> 3 mm), micronodular (< 3 mm), mixta (**fig. 6.41**).

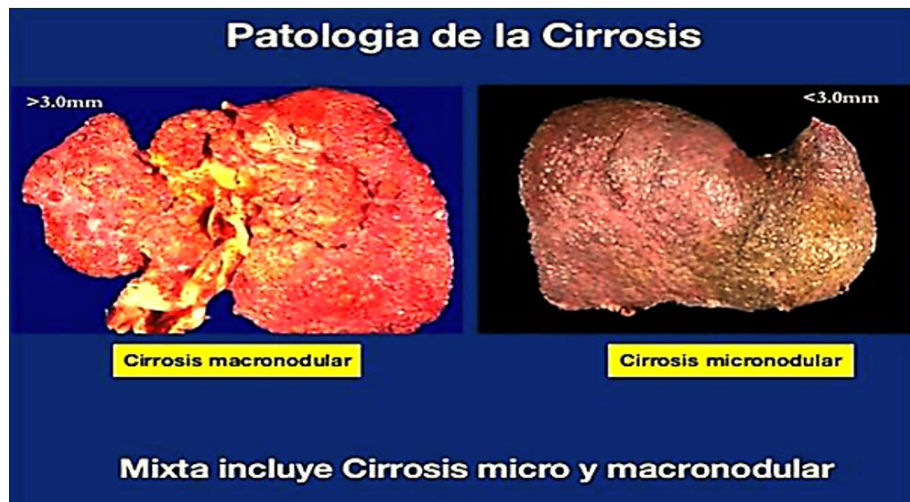


Fig. 6.41 Cirrosis macro y micronodular (slideshare).

Etiología.

- Alcoholismo (50-60%).
- Hepatitis viral (15-20%).
- Congestión venosa (Síndrome de Budd-Chiari).
- Colestasis prolongada (5-10%).
- Alteraciones metabólicas (hemocromatosis, enf. de Wilson) (5%).
- Hepatitis autoinmune.
- Drogas, agentes tóxicos.
- Criptogénica (10-15%).

Clínica.

Compensada: hígado duro, ginecomastia, eritema palmar, arañas vasculares. **Descompensada:** ascitis, hipertensión portal, encefalopatía, infecciones bacterianas. **Tratamiento:** astenia: S-adenosilmetionina, dispepsia: procinéticos, calambres: quinidina, fiebre: norfloxacin, interferón, vacuna anti-hepatitis B, dieta saludable, eliminar alcohol.

3. Cáncer de hígado.

El cáncer primario del hígado es común con antecedentes de hepatitis crónica B. Los cánceres metastásicos son frecuentes.

Tipos: hepatocelular (80-90%) (**fig. 6.42**), angiosarcoma, colangiosarcoma, hepatoblastoma.

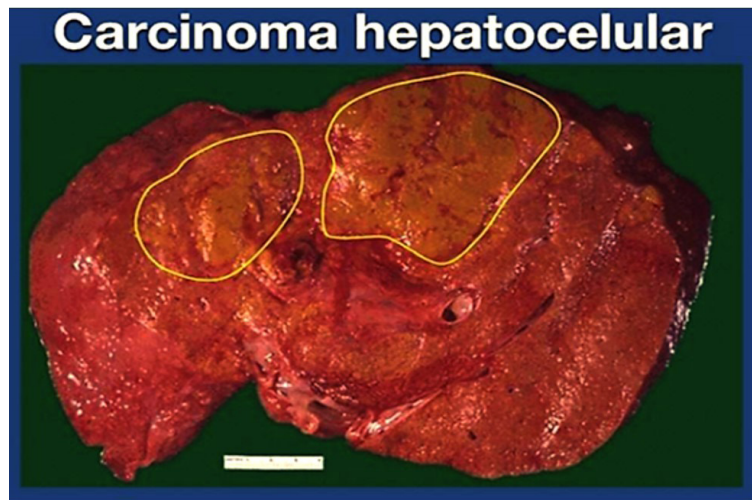


Fig. 6.42 Carcinoma hepatocelular (slideshare).

Los tumores metastásicos son más frecuentes que los primarios.

Factores de riesgo (fig. 6.43):



Fig. 6.43 Factores de riesgo en carcinomas hepáticos primarios (slideshare).

Clínica.

Hepatomegalia, esplenomegalia, soplo hepático, dolor abdominal, pérdida de peso, debilidad, anorexia, ictericia, caquexia, fiebre, hepatopatía crónica.

Tratamiento:

- Curativo: Trasplante hepático, resección del tumor, ablación por radiofrecuencia.

- Paliativo: quimioembolización transarterial, sorafenib, radioembolización Ytrio90.
- Sintomático: bevacizumab (inhibidor de VEGF), sunitib (inhibidor de la multitirosina quinasa), erlotinib, gefitinib (bloqueadores del factor de crecimiento epidérmico).

4. Litiasis biliar.

Formación de pequeños cálculos en la vesícula biliar o los conductos biliares. Puede provocar complicaciones como colecistitis y pancreatitis (**fig. 6.44**).

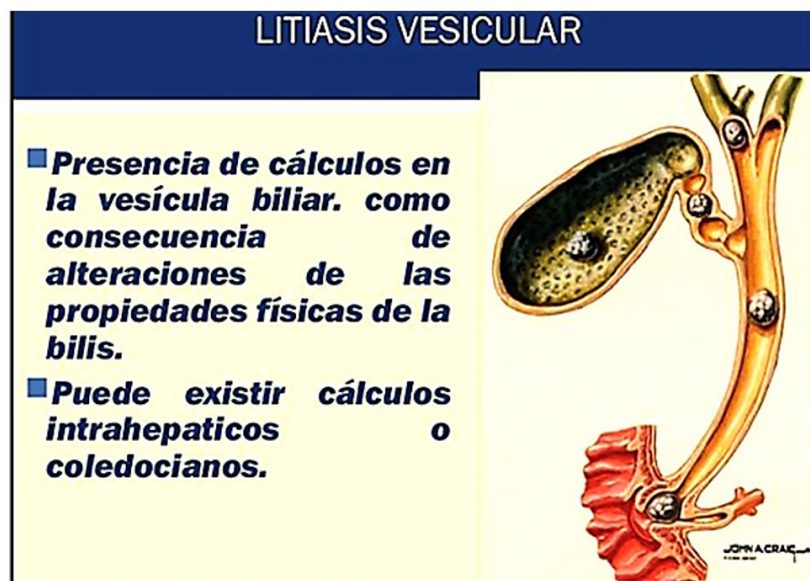


Fig. 6.44 Litiasis biliar (slideshare).

Tipos de cálculos:

- Colesterol (20%).
- Pigmentarios (5%).
- Mixtos (75%).

Etiología.

- *Cálculos de colesterol*: composición alterada de la bilis, nucleación de cristales de colesterol, dismotilidad vesicular.
- *Cálculos pigmentarios negros*: pigmento de bilirrubina polimerizado con carbonato y fosfato cálcico.
- *Cálculos pigmentarios marrones*: bilirrubinato cálcico, palmitato cálcico, estearato y colesterol.

Tratamiento: colecistectomía.

5. Colecistitis.

Inflamación de la vesícula biliar, generalmente causada por un cálculo que se aloja en el conducto biliar. **Tipos:** *Aguda* (alitiásica: 5% y litiásica: 95%) y *crónica*.

Clínica.

Dolor irradiado al hombro, fiebre, anorexia, náuseas y vómitos, hipersensibilidad en hipocóndrio derecho, ictericia, acolia, coluria.

Tratamiento: antibióticos, analgésicos, control de la dieta, colecistectomía.

6.6 Enfermedades del páncreas.

1. Pancreatitis.

Inflamación del páncreas que se desencadena por la activación inapropiada de las enzimas pancreáticas. Se produce lesión tisular (fig. 6.45).

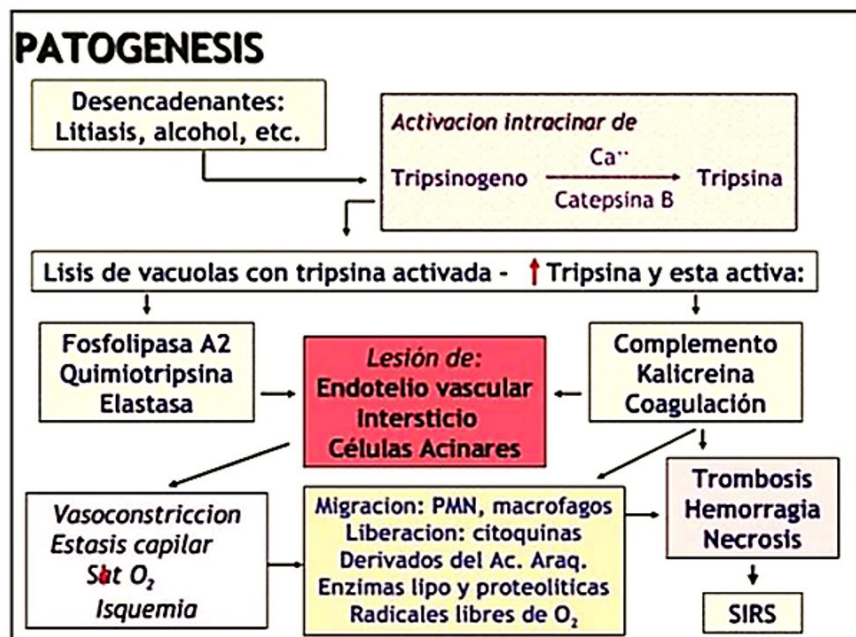


Fig. 6.45 Pancreatitis (slideshare).

Etiología.

- Litiasis biliar y consumo de alcohol (80%).
- Tóxicos: alcohol, fármacos, hipertrigliceridemia.
- Mecánica: litiasis, obstrucción de la papila o conducto pancreático, disfunción del esfínter de Oddi, traumas.
- Otras: isquemia, infección, autoinmune, frosis quística.

Clínica.

Dolor epigástrico que irradia a la espalda, náuseas, vómitos, fiebre, taquicardia, hipotensión.

Tratamiento: no hay tratamiento específico capaz de detener el proceso de autólisis. Prevenir hipoxia, fluidoterapia, analgésicos, control metabólico, sonda nasogástrica.

2. Cáncer de páncreas.

Es una de las formas de cáncer menos favorable, porque su tasa de supervivencia es de menos del 1%. Tipos: adenocarcinoma ductal (90%) (Fig. 6.46).

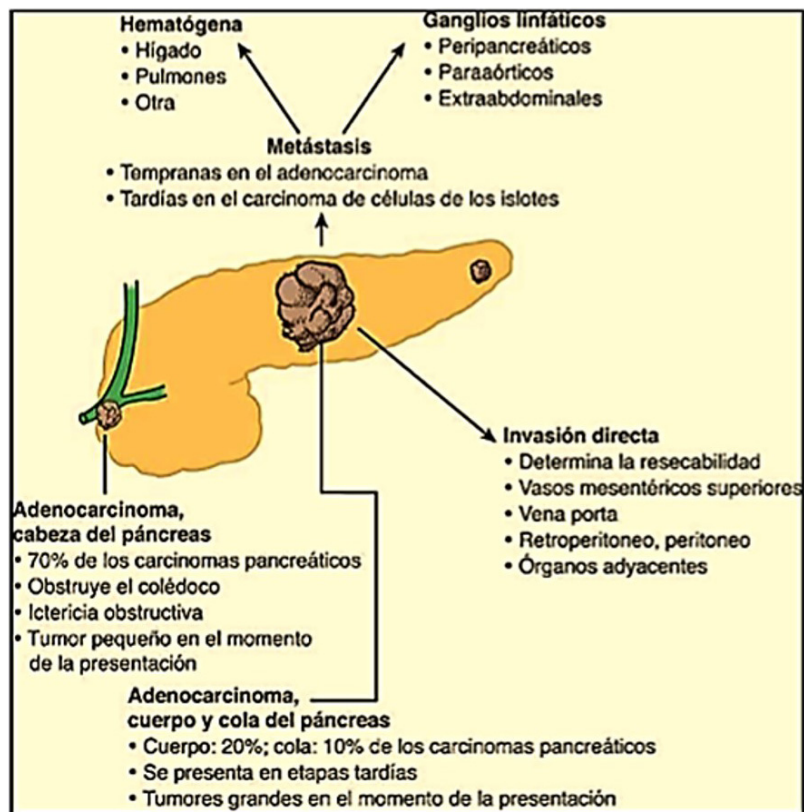


Fig. 6.46 Cáncer de páncreas (slideshare).

Clínica.

Dolor (constante, localizado, nocturno), ictericia, pérdida de peso, esteatorrea.

Tratamiento:

- Cirugía.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.

Referencias.

- Astin M et al. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care. *Br J Gen Pract* 61: e231-43, 2011.
- Balaguer F et al. Clínicas de Alto Riesgo: un nuevo concepto de prevención del cáncer colorectal. *Med Clin (Barc)* 131:382-6, 2008.
- Balaguer F et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, casecontrol, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:379-87, 2007.
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073-2087 e3, 2010.
- Bonovas S et al. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol* 25:3462-8, 2007.
- Bruneau J et al. The rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among streetdrug users. *Addiction* 107(7):1318-1327, 2012.
- Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 137:404-9, 2009.
- Chubak J et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 164:814-25, 2016.
- Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Evid Synth.* 2015: i116.
- Cutsem EV et al. Gastric cancer. *The Lancet* 388: NO2654-64, 2016.
- Del Giudice ME et al. Guideline for referral of patients with suspected colorectal cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician* 60:717-23, e383-90, 2014.
- Dulai PS et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 355: i6188, 2016.
- García García V G-MM, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av.Odontoestomatol* 21-6:287- 295, 2005.
- Jaspersion KW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138:2044-58, 2010.
- Jellema P et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c1269, 2010.
- Jung YS et al. Metformin use and the risk of colorectal adenoma: a systematic review and metaanalysis. *J Gastroenterol Hepatol* 32:957-65, 2017.
- Katsoula A et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 177:1110-8, 2017.
- Labianca R et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v70-7, 2010.

- Lamarca Lete A et al. Cáncer de estómago. Centro Nacional De Biotecnología NO 1512-8, 2013.
- Lee JK et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160:171, 2014.
- Levin B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. *Gastroenterology* 134:1570-95, 2008.
- Mamoun H, Enzinger PC. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. UpToDate, 2018.
- Moss SF. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 3:183-91, 2017.
- Myers JN et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122(1):44-51, 2000.
- Obermannová R, Lordick F. Management of Metastatic Gastric Cancer. *Clinics of North America* (31):469-83, 2017.
- Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 10:13-27, 2008.
- Paintsil E et al. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 202(7):984-990, 2010.
- Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 15(5):252-63, 2004.
- Westwood M et al. Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 21:1-234, 2017.
- Williams TGS et al. Risk prediction models for colorectal cancer in people with symptoms: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 16:63, 2016.

CAPÍTULO 7

Genética de las enfermedades digestivas

7.1 Genética Humana.

Gracias al descubrimiento de nuevos genes y a la introducción de técnicas de genética molecular, ha abierto promisorias perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. El **Proyecto Genoma Humano (PGH)** (2003) ha permitido describir por primera vez las características generales del genoma de la especie humana y del proteoma o conjunto de proteínas que pueden ser producidas por las células humanas. El ADN nuclear tiene una estructura de doble hélice de cadenas complementarias, con polaridad opuesta y unidas por puentes disulfuro. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de desnaturalización y pueden volver a asociarse por un proceso de renaturalización o hibridación. Estas propiedades permiten la transmisión de la información. El ADN nuclear (doble cadena) se compacta mediante la formación de nucleosoma, solenoide y cilindro eje, hasta la formación del **cromosoma (fig. 7.1)**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en sitios específicos de los cromosomas.



Fig. 7.1 Cromosomas-genes (rtve.es).

Un nucleosoma tiene 200 pares de bases. La médula contiene un octámero de histonas globulares (**fig. 7.2**).

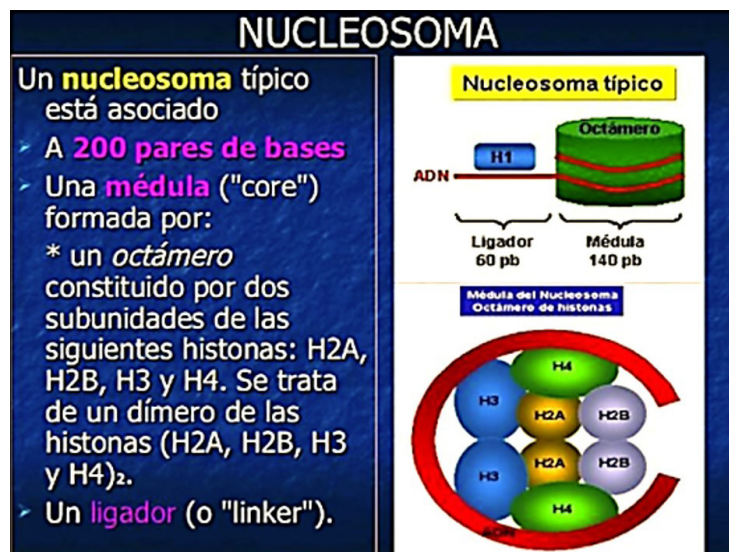


Fig. 7.2 Nucleosoma (slideshare).

En la **fig. 7.3** se observan: 1. Célula. 2. Núcleo. 3. Cromosoma. 4. ADN. 5. Gen.



Fig. 7.3 Célula, núcleo, cromosoma, ADN, gen (agroavances).

La información codificada del ADN es copiada a un ARN en un proceso de transcripción y es transportada fuera del núcleo hacia los ribosomas, donde se decodifica para generar una secuencia específica de aminoácidos, en un procedimiento denominado traducción. El orden es: célula: ADN nuclear (replicación): cromosomas, genes → **transcripción**: ribosomas (citoplasma): ARN **replicación** → **traducción** → proteína. El genoma nuclear contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 cromosomas (44 autosomas y

2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de genes que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los genes presentan dos cadenas (doble hélice) de ADN compuestas por nucleótidos: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: **adenina (A)**, **guanina (G)**, **citosa (C)**, **timina (T)**. Los humanos somos idénticos en un 99.8%. Luego de la secuencia genómica hay que pasar al conocimiento de los productos que sintetizan esos genes. Se pasa del genoma al proteoma: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células.

En agregado, el *genoma mitocondrial humano* está definido en un mínimo porcentaje de ADN circular bicatenario que regula ARN y proteínas de la cadena respiratoria. El código genético es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en tripletes de bases de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. El gen es una unidad heredable o genotipo que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o fenotipo. Se lo ubica en un lugar o locus dentro del cromosoma. El gen es un segmento de ADN que contiene una unidad de transcripción y sus secuencias reguladoras (promotor) que pueden ser traducidas en una secuencia polipeptídica. Cada gen comprende *exones traducibles e intrones no traducibles*, una *región anterior no traducible (SANT)*, una *región posterior (SPNT)*, una *región promotora cercana e intensificadores o silenciadores más lejanos*. Las mutaciones son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, acelerados por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Existen mapas cromosómicos que identifican los genes con mutaciones y se han creado programas de expresión génica. La predisposición genética a una enfermedad no predice que vaya a contraer necesariamente dicha enfermedad. Para una explicación equilibrada de las patologías digestivas es necesario considerar los factores genéticos y epigenéticos. Las **histonas octaméricas** globulares son proteínas que rodean al ADN y gobiernan la expresión de los genes, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los grupos metilos que determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado. Las histonas globulares con *hebras de ADN que las enrollan* pueden verse en las **figs. 7.4 y 7.5**.

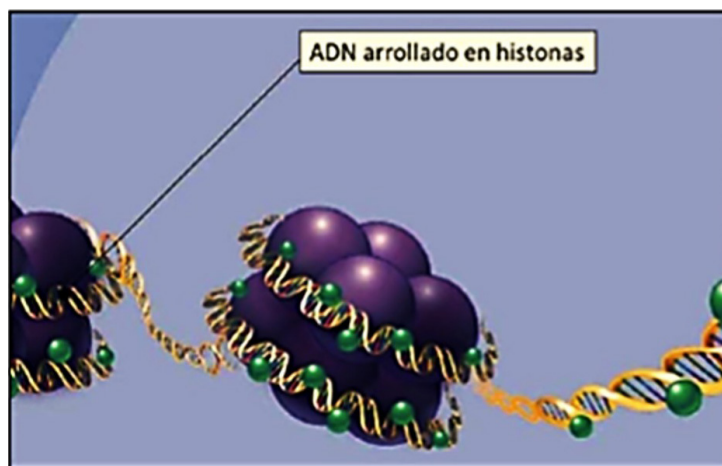


Fig. 7.4 Histonas con ADN enrollado (TDI).

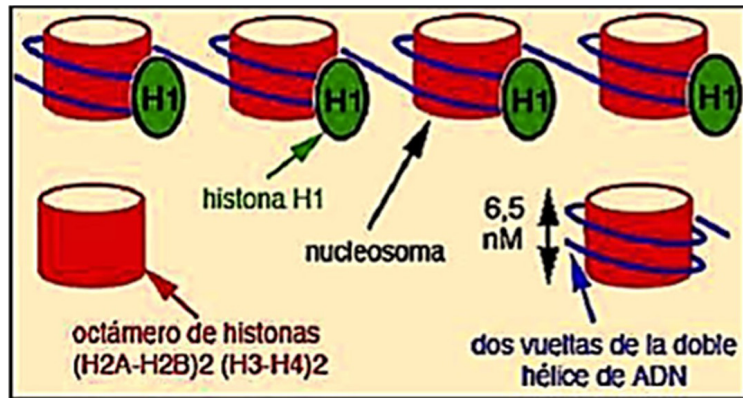


Fig. 7.5 Nucleosomas con octámeros de histonas (Word Press).

- Genética y enfermedades digestivas.

7.2 Hemocromatosis Hereditaria (HH).

Enfermedad autosómica recesiva. El organismo absorbe excesivo hierro y lo guarda en tejidos y órganos (hígado y páncreas), determinando daño tóxico (fig. 7.6).

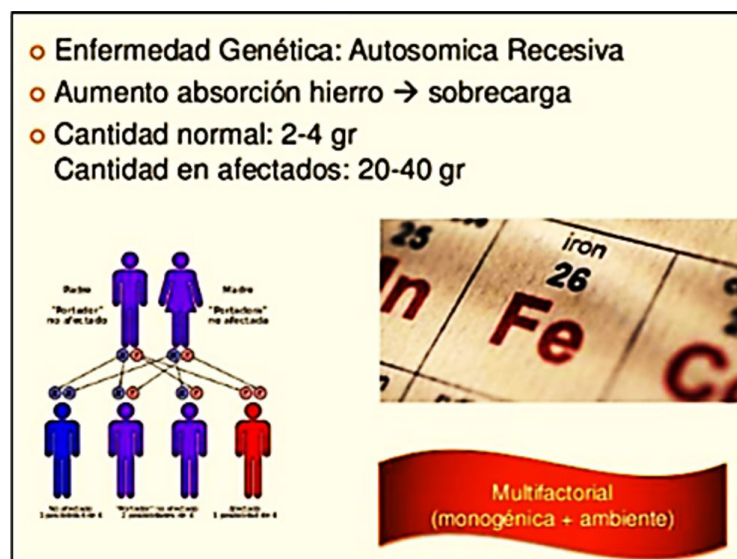


Fig. 7.6 Hemocromatosis hereditaria (slideshare).

Los estudios del **gen HFE6** que codifica la proteína participante en la regulación de absorción, transporte y almacenamiento de hierro, es uno de los genes más caracterizados y responsables de HH. Presenta las mutaciones C282Y (85 a 100%) y C282Y/H63D (fig. 7.7).

PRIMARIAS TIPO 1 (HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA)

- o Hemocromatosis hereditaria, genética o primaria)
 - **Mutación C282Y:** Del 85 al 100%
 - **Mutación C282Y /H63D:** Es mucho menos frecuente.

HFE 6



Fig. 7.7 Hemocromatosis hereditaria (slideshare).

7.3 Enfermedad de Hirschsprung (HSCR).

Un desorden del sistema nervioso entérico caracterizado por la ausencia de nervios en el tracto gastrointestinal, inhibiendo el paso de material gástrico, causando una obstrucción intestinal en los afectados. pero de penetración incompleta. Su expresividad es variable según el segmento agangliónico.

Etiología: desconocida.

Genética: multifactorial, poligénica, autosómica dominante pero de penetración incompleta. Su expresividad es variable según el segmento agangliónico. Se han visto alteraciones en los cromosomas 2, 10 y 13. El gen RET (cromosoma 10) es el principal gen de susceptibilidad para HSCR, se han observado mutaciones en 50% de casos familiares y 7%-35% en casos esporádicos. Sin embargo, RET no es el único responsable. Se han determinado mutaciones en otros genes relacionados con la enfermedad: ECE1, EDN3, EDNRB, GDNF, NRG1, NRG3, NRTN, PHOX2B, SEMA3C, SEMA3D, SOX10, ZFH1B (figs. 7.8 a 7.10).

Etiología y genética

Etiología desconocida
Malformación multifactorial, poligénica, autosómica dominante

Cromosomas Implicados: - Cromosoma 2 - Cromosoma 10 - Cromosoma 13	Genes Implicados <table border="0"> <tr> <td>1. RET</td> <td>5. EDN3</td> </tr> <tr> <td>2. GDNF</td> <td>6. ECE1</td> </tr> <tr> <td>3. NTN</td> <td>7. SOX10</td> </tr> <tr> <td>4. EDNR-B</td> <td>8. SMAD1P1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>9. ZFH1B</td> </tr> </table>	1. RET	5. EDN3	2. GDNF	6. ECE1	3. NTN	7. SOX10	4. EDNR-B	8. SMAD1P1		9. ZFH1B
1. RET	5. EDN3										
2. GDNF	6. ECE1										
3. NTN	7. SOX10										
4. EDNR-B	8. SMAD1P1										
	9. ZFH1B										

Asociado a anomalías congénitas:

- Displasia neuronal congénita
- Sd. de Down
- Cromosoma X frágil
- S. Smith-Lemli-Opitz
- Sd. Goldber-Shprintzen
- Sd. Waardenberg-Shah
- Hipoventilación central congénita
- Neurofibromatosis
- Cardiopatías, sordera, malformaciones renales, malrotación, neuroblastoma

Coran, Arnold G., and N. Scott. Adzick. 2012. *Pediatric Surgery*. Elsevier Mosby.

Fig. 7.8 Etiología y genética (slideshare).

Factores genéticos:

- Tres genes y tres localizaciones cromosómicas en el hombre: gen RET, Cr 10, gen del receptor de endotelina B (EDNRB), Cr 13 y gen de endotelina 3 (EDN3), Cr 20.
- Mutaciones en el receptor de tirosinasa-quinasa-RET → 50% de los casos familiares.

FACTORES GENÉTICOS

- La primera transmisión genética en un ser humano se publicó en 1992
- Se descubrió que una paciente femenina con aganglionesis total de colon portaba una delección intersticial nueva del cromosoma 10: 46, XX de 110q11.21-q21.2
- Tres genes y tres localizaciones cromosómicas en el hombre: el gen RET, localizado en el Cr 10, el gen del receptor de endotelina B (EDNRB), Cr 13, y el gen de endotelina 3 (EDN3), Cr 20
- Mutaciones en el receptor de tirosinasa-cinasa-RET → 50% de los casos familiares

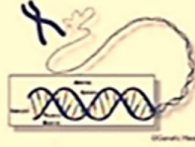


Fig. 7.9 Factores genéticos (slideshare).

7.4 Enfermedad celíaca (EC).

Es una *enfermedad autoinmune* que causa la constante inflamación del intestino delgado asociada a la ingesta de alimentos con **gluten**: *gliadinas y gluteínas presentes en el trigo, el centeno y la cebada*. Se caracteriza por una intolerancia a las proteínas del gluten, principalmente gliadinas y gluteínas presentes en el trigo, el centeno y la cebada. En la EC se observa destrucción de la mucosa del intestino delgado superior que produce una deficiente absorción de los nutrientes al nivel del tracto digestivo.

Patogenia de la EC: Gluten → Péptidos tóxicos → mucosa intestinal: respuesta inmune innata, lámina propia: respuesta inmune adquirida (factores genéticos HLA DQ8 y factores ambientales (lactancia, comienzo de ingesta de gluten, infecciones) → autoanticuerpos (TGT) → atrofia vellositaria → manifestaciones digestivas y sistémicas (**fig. 7.10**).

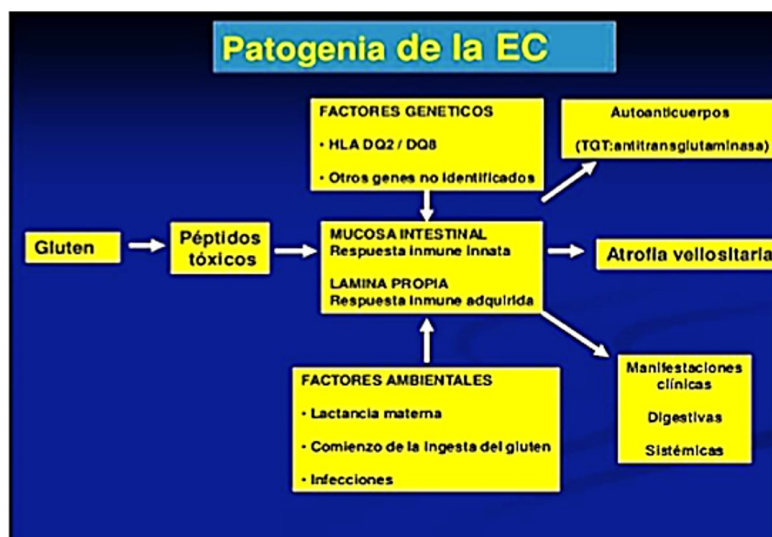


Fig. 7.10 Patogenia de la EC (slideshare).

El alelo **HLA-DQ2** (A1*0501/B1*0201) está presente en 90-95 % de los pacientes celíacos mientras el 5-10 % restante presenta el alelo **HLA-DQ8** (A1*0301/B1*0302). En un estudio GWAS de 12.000 pacientes con EC, se observó que la susceptibilidad de EC está relacionada a 43 loci o sitios de genes. A más de los genes HLA, ciertas variantes en los genes SH2B3, CCR3, IL18RAP, RGS1, IL12A, y TAGAP, han sido asociadas hasta con el 15% del riesgo de EC. En otro estudio similar, se observó que EC es más perjudicial si existen variantes en RGS1, MMEL1, PLEK, CCR2, ELMO1 y LMAN1L (fig. 7.11).

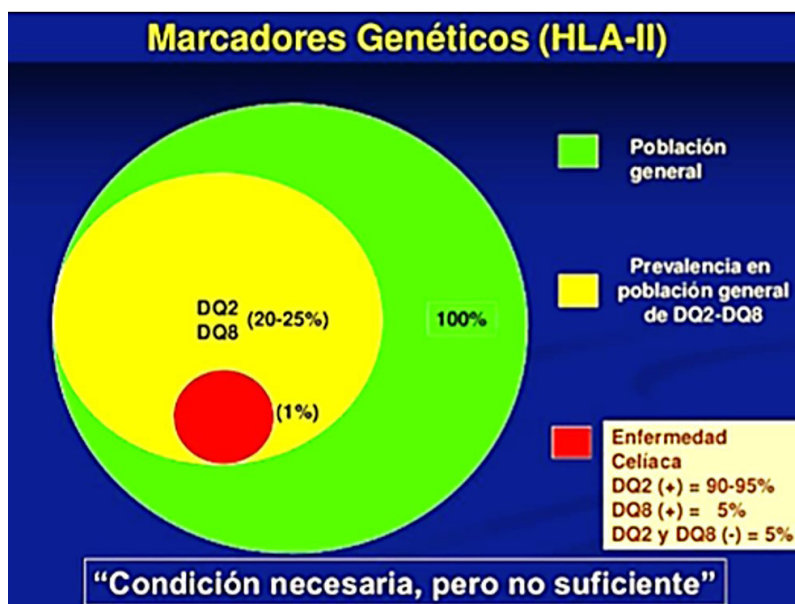


Fig. 7.11 Marcadores genéticos (HLA-II) (slideshare).

Susceptibilidad genética: cromosoma 6, 100% enfermos celíacos: HLA DQ2, HLA DQ8, 45% de población abierta (fig. 7.12).

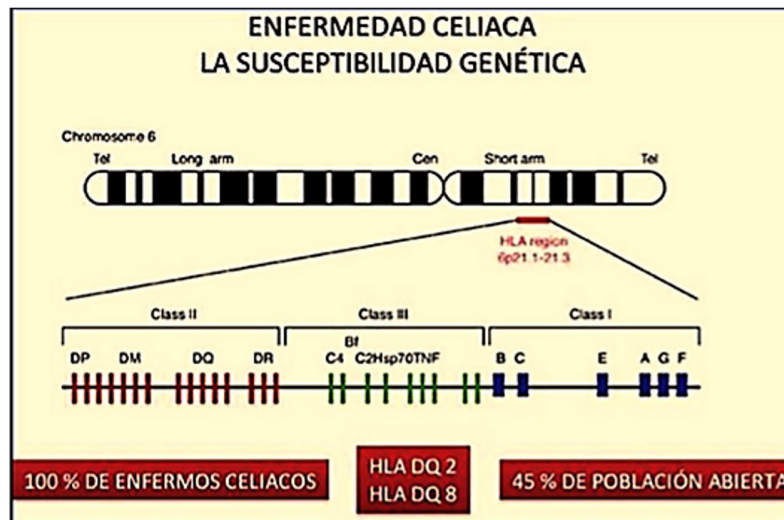


Fig. 7.12 Susceptibilidad genética en EC: cromosoma 6 (slideshare).

7.5 Enfermedad de Crohn.

Proceso inflamatorio crónico que puede afectar cualquier parte del tracto digestivo desde la boca hasta el ano, comúnmente afecta la porción más baja del intestino delgado (íleon) o el intestino grueso (colon y recto).

Cursa con dolor abdominal, cólicos, fiebre, fatiga, falta de apetito y pérdida de peso, sensación de que necesita defecar, aun cuando sus intestinos estén vacíos. La historia familiar es uno de los factores de riesgo más relevantes.

Genética: contar con un familiar de primer grado con enfermedad de Crohn incrementa 10 veces el riesgo de padecerla; por otro lado, entre un 9 a un 15 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un familiar de primer grado que la padece. En el caso de gemelos monocigotos, la probabilidad de padecer la enfermedad oscila entre un 35 a 50 %. Para la enfermedad de Crohn, se han identificado y confirmado 71 loci de susceptibilidad en 17 cromosomas.

- Locus IBD1 en cromosoma 16.
- Locus IBD2 en cromosoma 12.
- Locus IBD3 en cromosoma 6.
- Locus iBD4 en cromosoma 14 (**fig. 7.13**).

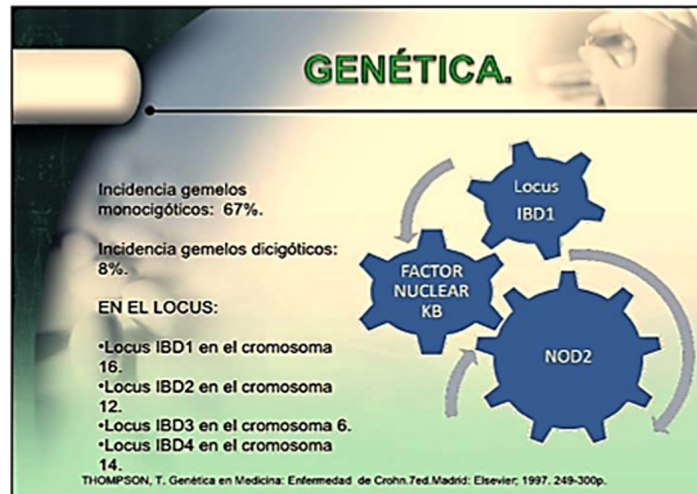


Fig. 7.13 Genética (Elsevier).

7.6 Cáncer de esófago.

Se genera inducido por factores genéticos, ambientales y enfermedades relacionadas. Para carcinoma de células escamosas esofágico, un panel de biomarcadores basado en metilación de ADN se está aplicando sistemáticamente.

Para adenocarcinoma esofágico, un conjunto de varios marcadores como la *aneuploidía cromosómica*, el *incremento de tetraploidías* y la *pérdida de heterocigosidad del gen TP53* están siendo utilizados en conjunto para el respectivo diagnóstico. En la generación del cáncer de esófago intervienen factores genéticos, ambientales y enfermedades relacionadas.

Factores genéticos: CYP1A1 Val/Val. La posibilidad se incrementa si se padece la delección **GSTM1**.

El **cuadro 7.1** muestra los **biomarcadores moleculares de los tumores digestivos**.

Tumor	Biomarcador	Categoría
Esófago	<i>Adenocarcinoma:</i> aneuploidía; incremento de tetraploidías; gen TP53 ; panel de metilación de genes.	En estudios clínicos
Estómago	<i>Adenocarcinoma gástrico:</i> Niveles de suero de pepsinógeno <i>Tumor de estroma gastrointestinal:</i> genes CD117 y ANO1 .	Diagnóstico
Páncreas	<i>Neoplasmas quísticos pancreáticos:</i> genes de los antígenos carcinoembrionarios.	Diagnóstico
Colon	<i>Poliposis adenomatosa familiar:</i> gen APC . <i>Poliposis adenomatosa asociada a MUTYH:</i> gen MUTYH . <i>Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis:</i> genes MSI , MLH1 , MSH2 , MSH6 , PMS2 ; metilación de MLH1 .	Diagnóstico

Cuadro 7.1 Biomarcadores moleculares de tumores digestivos.

- **Cáncer gastrointestinal:** este tipo de cáncer es uno de los más frecuentes y la principal causa de muerte. La acumulación de mutaciones en genes que alteran el crecimiento, diferenciación y reparación de ADN determinan estas neoplasias. Los cánceres gastrointestinales son diagnosticados con biomarcadores, que evidencian propiedades de las células cancerosas, aclarando evolución, progresión y respuesta al tratamiento.

7.7 Cáncer de estómago.

El **Adenocarcinoma Gástrico (AG)** es causado mediante un proceso progresivo de gastritis no atrófica → gastritis atrófica multifocal → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma. En poblaciones en alto riesgo de AG, los altos niveles de pepsinógeno sérico es el biomarcador usado. La presencia de ciertos factores como el *Helicobacter pylori*, incrementan el riesgo de padecer cáncer gástrico.

Cáncer gástrico hereditario: constituye el 2-8% de todos los cánceres gástricos; la mutación e-cadherina se asocia al 25-48%; hay al menos 27 mutaciones descritas; edad media al inicio: 37 años; asociación con otras neoplasias; gastrectomía profiláctica (**fig. 7.14**).

- Aneuploidía del ADN (70%).
- Polimorfismos 56C/T en el gen IFNGR1 y -31(T>C) /-511(C>T).
- Mutaciones en el gen E-cadherina.
- Amplificación de oncogenes (c-met, K-sam, erb-B2).

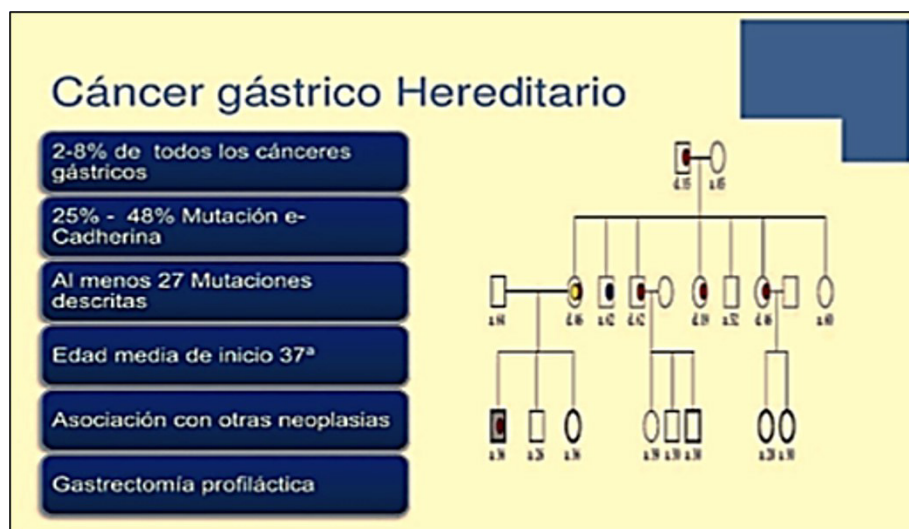


Fig. 7.14 Cáncer gástrico hereditario (slideshare).

En el **cáncer gástrico difuso hereditario**, el marcador genético guía es la **mutación en el gen supresor de tumores CDH1** (cuadro 7.2).

Tipo Factor de riesgo Tipo 1: cáncer gástrico proximal, no difuso. *Ambiental:* tabaco, alcohol. *Clínico:* obesidad, ERGE. *Genético:* no identificado.

Tipo 2 Cáncer gástrico difuso: *Ambiental:* no identificado. *Clínico:* no está claro. *Genético:* mutación de CDH1, historia familiar.

Tipo 3 Cáncer gástrico no cardial: *Ambiental:* alto consumo de sal. *Clínico:* *Helicobacter pylori*. *Genético:* regulación inmune SNPs.

Tipo		Factor de riesgo	
Tipo 1	Cáncer gástrico proximal, no difuso	Ambiental	Tabaco, alcohol
		Clínico	Obesidad/IMC alto ERGE
		Genético	No identificado
Tipo 2	Cáncer gástrico difuso	Ambiental	No identificado
		Clínico	No esta claro
		Genético	Mutación de CDH1 Historia familiar (sin mutacionCDH1)
Tipo 3	Cáncer gástrico no cardial	Ambiental	Alto consumo de sal
		Clínico	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
		Genético	Regulación Inmunitaria SNPs

Cuadro 7.2 Cáncer gástrico: tipos y factores de riesgo (slideshare).

7.8 Cáncer de colon.

La progresión de adenoma a carcinoma va acompañada de alteraciones genéticas definidas como la inactivación del gen K-ras y la mutación del gen p53. Se asocia a:

En la **fig. 7.15** se observan los **genes mayores APC**. El gen APC en el cromosoma 5q21 codifica una proteína que es importante para la transducción de la adherencia y de la señal celular. El APC es un gen supresor tumoral y la pérdida de APC lleva al CIN (carcinoma *in situ*).

- Cromosoma 5-APC, inactivación del gen supresor tumoral.
- Cromosoma 12+ K-ras, activación del protooncogén.
- Cromosoma 18-DCC.
- Cromosoma 17-p53.
- Metástasis.

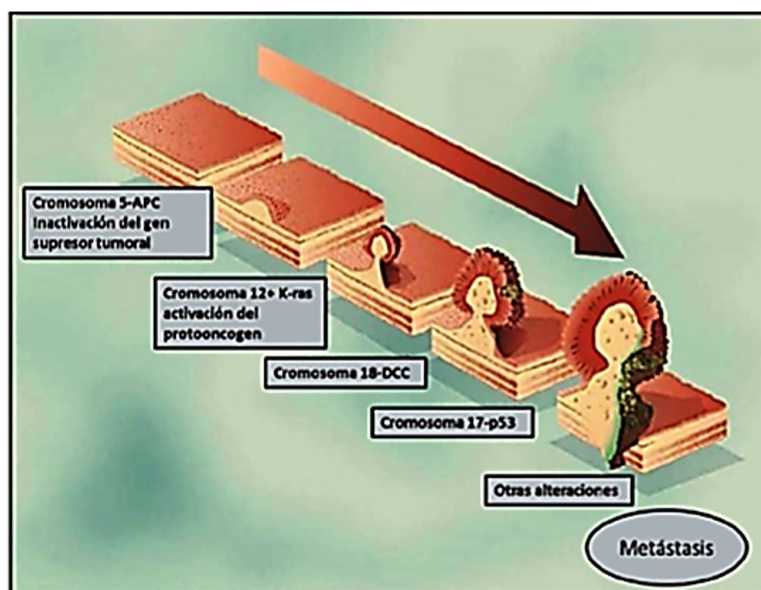


Fig. 7.15 Genes mayores: APC (slideshare).

El **gen homólogo Mut (MYH)** ubicado en el **cromosoma 1p**, está implicado en los adenomas múltiples y en el cáncer colorrectal (fig. 7.16).

Mut Y Homolog

- El gene homólogo de Mut Y (MYH), situado en el cromosoma 1p, se ha implicado en **individuos con los adenomas múltiples y el cáncer colorrectal**.
- MYH es uno de varios los **genes de la supresión-reparación** de la base que corrige daño oxidativo de la DNA

Fig. 7.16 Genes Mut Y homolog (slideshare).

En las **figs. 7.17-7.18** se presentan los genes que mantienen la fidelidad del ADN en la replicación.

Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis:

- hMLH1 (homólogo humano del MutL1) en cromosoma 3p21: codifica una proteína que juega un papel esencial en la reparación.
- MSH2 (homólogo humano del mutS2) en cromosoma 2p16: conduce una forma similar a lo descrito para el gen MLH1, ya que coordina la función reparadora del ADN.
- hMSH6 en cromosoma 2p16. La mayoría de las mutaciones se expresan en los genes hMSH2 y hMLH1: codifica una proteína que coordina la reparación del ADN.

- PMS2 (segregación posmeiótica 2) en cromosoma 7p22: codifica la proteína PMS2 que se une a MLH1 para formar un complejo proteico.

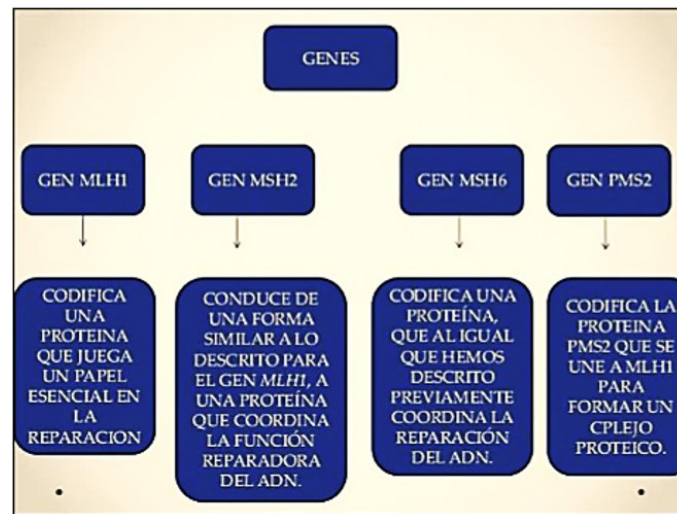


Fig. 7.17 Genes de reparación del ADN en la replicación (slideshare).

7.9 Poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Es un síndrome autosómico dominante que predispone al cáncer de colon si no es tratado. Es causada por mutación en la línea germinal del **gen APC**, Cr 5q21, formado por 8535 pb distribuido en 15 exones.

Los biomarcadores para su identificación son las mutaciones sin sentido (nonsense) y con desplazamiento de lectura (frameshift) en el gen supresor de tumores APC, causando una proteína trunca o disfuncional. En el caso de no encontrar anomalías en **APC**, otro gen clave es el **MUTYH** candidato seguro para análisis (figs. 7.18-7.19).

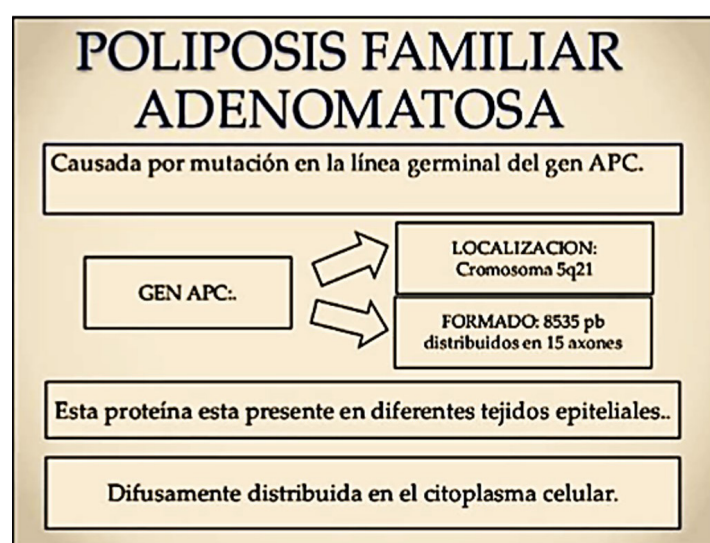


Fig. 7.18 Poliposis adenomatosa familiar (slideshare).

En la **fig. 7.19** se muestra la *causa genética de la PAF*: mutación de la línea germinal en el gen APC y otra mutación somática. En el cáncer esporádico se presentan las 2 mutaciones somáticas.

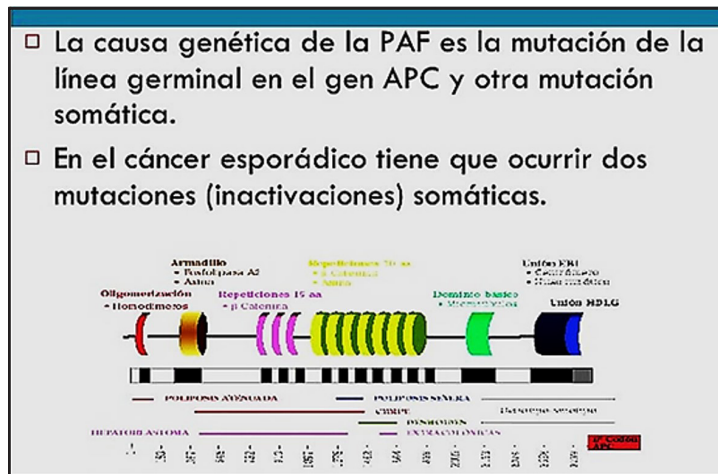


Fig. 7.19 Genética de PAF (slideshare).

7.10 Cáncer pancreático.

Las neoplasias quísticas pancreáticas se pueden identificar mediante los niveles de expresión de los antígenos carcinoembrionarios. Aproximadamente en un 5-10% de los casos de adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) se da un componente hereditario. Se habla de cáncer de páncreas hereditario cuando existen dos o más familiares de primer grado con ADP o dos o más familiares de segundo grado, uno de los cuales diagnosticado antes de los 50 años. El riesgo de cáncer de páncreas aumenta en ciertos síndromes hereditarios con modificaciones genéticas transmitidas de padres a hijos, entre las que cabe destacar.

- **Sobreactivación del oncogen K-ras:** el cual produce una mayor expresión de la cascada de las MAP quinasas dando como resultado una mayor expresión de **P-ERK**. KRAS está mutado en el 90% de los cánceres pancreáticos aumentando las vías de señalización proliferativas y de supervivencia. **K-ras** (abreviatura Kirsten Rat Sarcoma virus oncogen) es un protooncogen localizado en el cromosoma 12p12.1, pertenece a la familia RAS que tiene tres protooncogenes H-ras, K-ras, N-ras. Están localizadas en la membrana plasmática. En cáncer pancreático *las mutaciones K-ras se encuentran en el 74%-100%*. Desde el punto de vista clínico esta mutación ha sido relacionada con disminución en la sobrevida. Los *oncogenes* son responsables de la estimulación y control de la proliferación celular, cuando mutan resultan en una proliferación descontrolada y el desarrollo de cáncer. Actúan de manera dominante, la mutación de una de las copias del gen es suficiente para su activación. Se pueden activar por diferentes mecanismos como mutaciones puntuales en el gen y la amplificación del mismo. En la actualidad existe un número creciente de oncogenes identificados en el cáncer de páncreas.

- **Inactivación del gen supresor CDKN2A:** este gen es el encargado de codificar el inhibidor de ciclinas del ciclo celular INK4A, por tanto, si está inactivado CDKN2A, INK4A no podrá inhibir el ciclo celular. El 95% de los cánceres de páncreas tienen este gen mutado.

- **Genes supresores tumorales:** se encargan de evitar el inicio del desarrollo tumoral, actúan en diferentes puntos del ciclo celular y al ser inactivados promueven el crecimiento tumoral. Son genes recesivos, es decir, las dos copias deben estar mutadas para que haya pérdida de la función.

Existen diferentes mecanismos de inactivación de estos genes, por mutaciones intragénicas en un alelo y la pérdida del segundo alelo, o delección de ambos alelos (delección homocigota) y finalmente por hipermetilación del promotor del gen silenciador de la expresión genética. En cánceres esporádicos estas alteraciones pueden ser somáticas al adquirirse a lo largo de la vida o heredarse por vía germinal un alelo mutante y luego adquirir el segundo alelo mutado.

- **Genes supresores de tumores en cáncer de páncreas:** el **gen p16** (también conocido como INK4, CDKN2MTS1) gen supresor de tumor tipo I se encuentra localizado en el **cromosoma 9p21**. Inhibe la interacción de la ciclina D con la CDK4 y la CDK6 frenando la división celular en la fase G1; las mutaciones en este gen promueven la proliferación celular y se encuentran en el 27-96% del Ca de páncreas.

- **DPC4 o Smad4:** este gen supresor se encuentra en el cromosoma 18q. Es uno de los genes con más frecuencia mutados en el Ca de páncreas hasta en el 55%. La inactivación de este gen es relativamente específica del Ca de páncreas, es de baja incidencia en otros tumores pancreáticos y extrapancreáticos.

- **Inactivación P53:** esta mutación es usualmente común en casi todo tipo de cánceres, ya que a P53 se le denomina el guardián del genoma y tiene la función de la regulación de la muerte o supervivencia celular. Está mutado entre el 50% y el 75% de los cánceres pancreáticos.

- **Genes reparadores ADN:** regulan las enzimas que monitorizan el ADN formado y corrigen errores de replicación. Las mutaciones que afectan las dos copias del gen acumulan errores en el ADN, cuando afectan genes reguladores del crecimiento celular originan cáncer.

- **Mutación del gen BRCA2:** en el síndrome hereditario de cáncer de seno y ovario, además de relacionarse con el cáncer de páncreas.

- **Gen PRSS1:** está implicado en la pancreatitis familiar.

- **Familia de genes Erb:** pertenecen el HER-2/neu, una familia de receptores de crecimiento epidérmico también conocido como ErbB2 y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

- **Notch 1 y Hedgehog:** se ha encontrado activación de algunas vías que participan en el desarrollo del cáncer pancreático. En los mamíferos existe una familia de proteínas de señal secretora denominada Hedgehog, que agrupa tres clases denominadas **Sonic, Indian y Desert** (Shh, Ihh, Dhh); tienen como función regular el crecimiento y el desarrollo durante la vida embrionaria de muchos órganos incluyendo el páncreas. La vía Hedgehog posteriormente se mantiene inhibida por una proteína supresora de tumor denominada **Patched (PTC)**. Otra vía es el **Notch 1**, que es un protooncogen localizado en 9q34.3. Esta vía es importante en dirigir el destino y la proliferación celular durante el desarrollo embrionario. En etapas posteriores esta vía mantiene un balance entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. Tanto el Notch como el Hedgehog se han encontrado relacionados con el cáncer de páncreas por inducción de actividad de NF-KB que está presente en la mayoría de los tumores de páncreas.

- **Factores de crecimiento:** hay aumento de la expresión de los factores de crecimiento en el Ca de páncreas, estos factores confieren ventajas en la proliferación de las células tumorales, favoreciendo un rápido crecimiento tumoral. El factor de **crecimiento epidérmico (EGFR)**, familia también conocida como HER ó Erb B tiene 4 receptores. El tipo 2 se ha encontrado en lesiones precancerosas y tumores bien diferenciados. Otro factor descrito en el Ca de páncreas es el **factor de crecimiento endotelial (VEGF)** que facilita el crecimiento vascular en la progresión tumoral. El **factor de crecimiento transformante beta (TGFB)** es considerado como un

supresor normal de la proliferación celular, sin embargo, sus vías de señal dan ventaja al crecimiento tumoral mediante sus efectos sobre el depósito de matriz extracelular, la promoción de marcadores mesenquimales, alteraciones del sistema inmune y la angiogénesis. El **TGFB** se ha encontrado sobreexpresado en Ca de páncreas al igual que su receptor.

- **Acortamiento de los telómeros:** esta alteración puede ser la mayor causa de inestabilidad cromosómica en los tumores de páncreas, al parecer es un evento temprano y una de las principales causas de pérdida de la función de genes supresores tumorales y oncogenes. En la mayoría de los casos esta inestabilidad genómica es eliminada por la activación de la **proteína p53**, pero cuando hay mutaciones que afectan la p53 estos dos defectos cooperan en la génesis del cáncer en múltiples tejidos incluyendo el carcinoma de páncreas.

7.11 Fibrosis quística (FQ).

Enfermedad genética de *herencia autosómica recesiva* que afecta principalmente a los pulmones, y en menor porcentaje al páncreas, hígado e intestino, provocando la acumulación de moco espeso. Es producida por una mutación en el gen que codifica la *proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*. Esta proteína interviene en el paso del ion cloro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco. La enfermedad se desarrolla cuando ninguno de los dos alelos es funcional. Se han descrito más de 1.500 mutaciones para esta enfermedad, la mayoría de ellas son pequeñas deleciones o mutaciones puntuales (**fig. 7.20**).

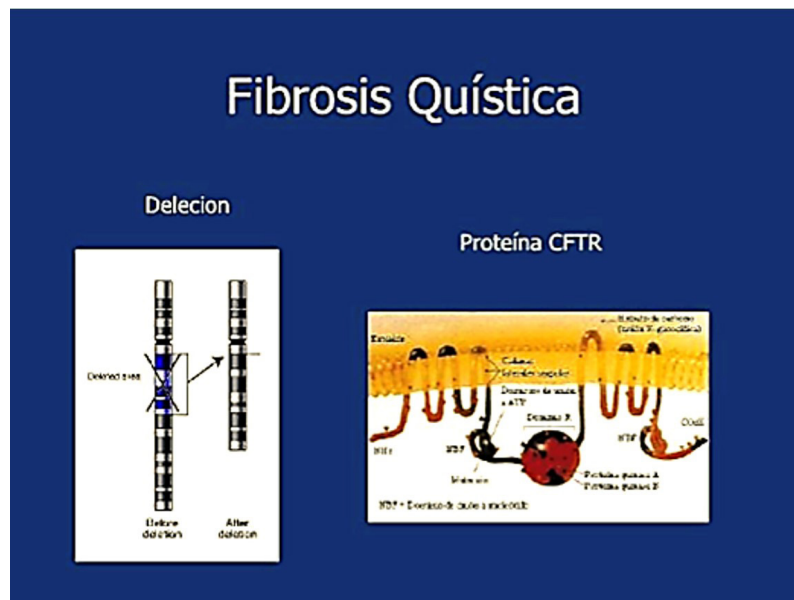


Fig. 7.20 FQ: deleción y proteína CFTR (slideshare).

En la **fig. 7.21** se presenta **gen CFTR** situado en el brazo q del **cromosoma 7** y la proteína de 1488 AA regulada por AMPc.

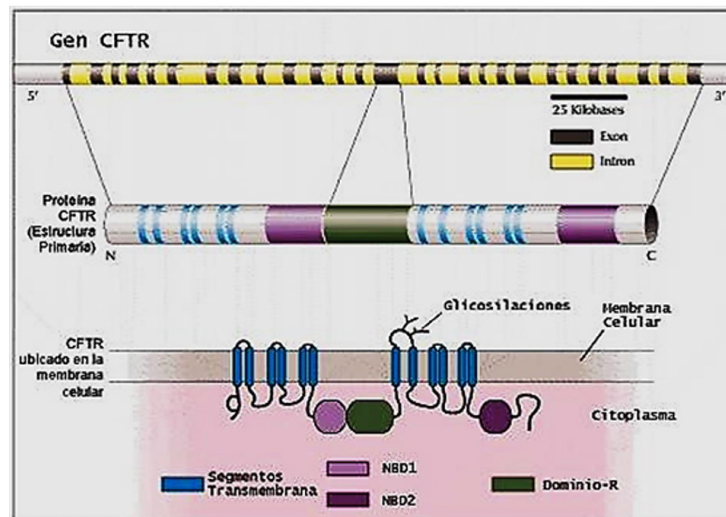


Fig. 7.21 FQ: gen CFTR (mewave).

Referencias.

- Bo-Kyung Kim et al. Bcl-2-dependent synthetic lethal interaction of the IDF-11774 with the V0 subunit C of vacuolar ATPase (ATP6V0C) in colorectal cancer. *Br J Cancer* 119(11):1347-1357, 2018.
- Boparai JS et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:705-711, 2013.
- Calcagno DQ et al. MYC in gastric carcinoma and intestinal metaplasia of young adults. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 202(1): 63-6, 2010.
- Chidambaranathan Reghupaty S, Devanand Sarkar D. Estado actual de la terapia génica en el carcinoma hepatocelular. *Cancers (Basilea)* 11(9): 1265, 2019.
- Corvalán AH. Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by MicroRNAs: Shining a Light from the Genome's "Dark Matter". *Dig Dis Sci* 2012.
- de Souza CR et al. MYC deregulation in gastric cancer and its clinicopathological implications. *Public Library of Science one [Internet]*, 8(5): e64420, 2013.
- Dixon DA et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res* 191:7-37, 2013. - Arnold CN et al. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: Implications for molecular diagnosis. *Cancer* 104:2035-47, 2005.
- Dubeykovskaya ZA et al. Therapeutic potential of adenovirus-mediated TFF2-CTP-Flag peptide for treatment of colorectal cancer. *Cancer Gene Ther* 26(1):48-57, 2019.
- Falasca M et al. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta* 1865:123-132, 2016.
- Garziera M et al. Identification and characterization of CDH1 germline variants in sporadic gastric cancer patients and in individuals at risk of gastric cancer. *Public Library of Science one [Internet]*, 8(10): e77035, 2013.

- Grover EM et al. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:813-819, 2004.
- Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 13(1):1-10, 2010.
- Ito K et al. Loss of Runx3 is a key event in inducing precancerous state of the stomach. *Gastroenterology*, 140(5): 1536-46, 2011.
- Leslie A et al. Chromosomal changes in colorectal adenomas: relationship to gene mutations and potential for clinical utility. *Genes Chromosomes Cancer* 45:126-35, 2005.
- Matloff JL et al. Physician response to reflex immunohistochemical testing for microsatellite instability in colorectal cancers. *Gastroenterology* 144: S26, 2013.
- Parry AK et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 60:950-957, 2011.
- Petersen GM. Familial Pancreatic Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 29:641-653, 2015.
- Sahin S, De Pinho RA. Axis of ageing: Telomeres, p53 and mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:397-404, 2012.
- Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol* 17(4):1168-76, 2010.
- Takeda K et al. Analysis of colorectal cancer-related mutations by liquid biopsy: Utility of circulating cell-free DNA and circulating tumor cells. *Cancer Science* 110(11): 3497-3509, 2019.
- Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumorrelated genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12(2):192-8, 2006.
- Wang D et al. Vector de virus adenoasociado como plataforma para la administración de terapia génica. *Nat Rev Drug Discov* 18(5): 358-378, 2019.
- Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev* 31(2):31-8, 2010.

CAPÍTULO 8

Epigenética de las enfermedades digestivas

8.1 Epigenética (griego epi: sobre).

Comprende los diferentes **factores epigenéticos**, determinados por el *ambiente celular y no por la herencia*, que regulan procesos *modificadores de la actividad del ADN*, sin alterar la *secuencia de nucleótidos*. El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente. Los **factores ambientales** que modifican el **estado epigenético**: carcinógenos, ejercicio, estrés, dieta, tabaco, infecciones, inflamación.

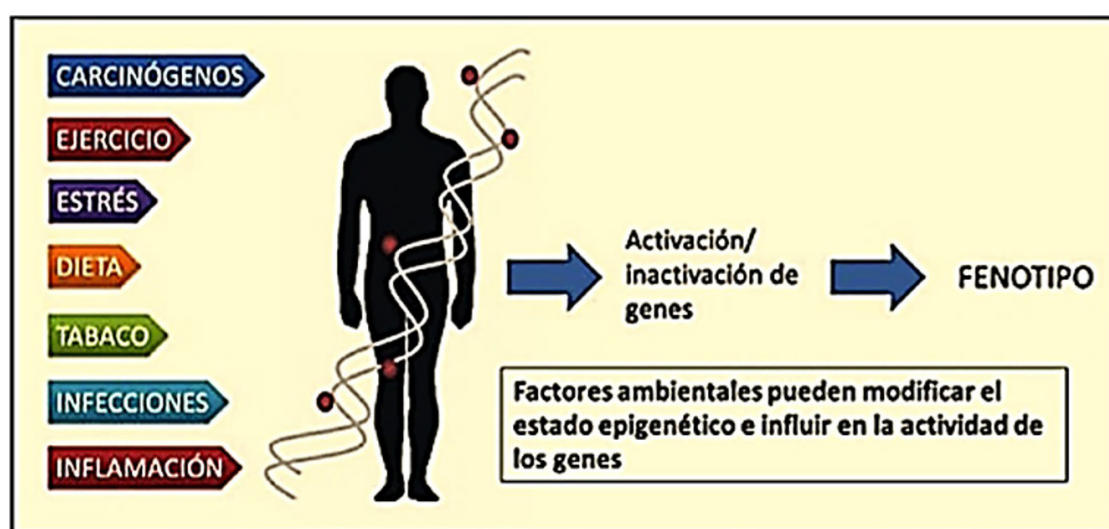


Fig. 8.1 Factores ambientales que modifican el estado epigenético (FEMEXER).

8.2 Mecanismos epigenéticos.

La *secuenciación del genoma humano* ha sido uno de los logros más relevantes, pero los científicos comienzan a percatarse que conocer la información genética no es suficiente para comprender las diferentes manifestaciones fenotípicas, ya que la manera en la secuencia de **ADN** se traduce en un fenotipo determinado que no depende solamente del *genotipo* de la persona, sino de la **interacción con diferentes factores ambientales**. Las células reciben y coordinan las señales del entorno, para controlar los *procesos de proliferación, diferenciación, migración celular o apoptosis*. Existen *patrones epigenéticos reversibles, transitorios y circadianos*, controlados por el remodelado de la cromatina, que son sensibles a los **factores ambientales**.

El **ADN** es una biomolécula en la que se ubican los genes que dan origen al **ARN mensajero** para la *síntesis de proteínas*. La expresión génica está influenciada por las marcas epigenéticas: **metilación del ADN, metilación, acetilación y fosforilación de histonas** o por otros mecanismos como los **microARNs**.

Se considera que la **metilación** es un proceso *unidireccional*. Cuando una secuencia *Citosa-Guanina (CpG)* adquiere **metilación**, esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal. La **hipometilación**, se asocia con un proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad. Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten cambios importantes en los niveles de metilación. Se agrega un grupo metilo (M) en la base citosina (C) (fig. 8.2).

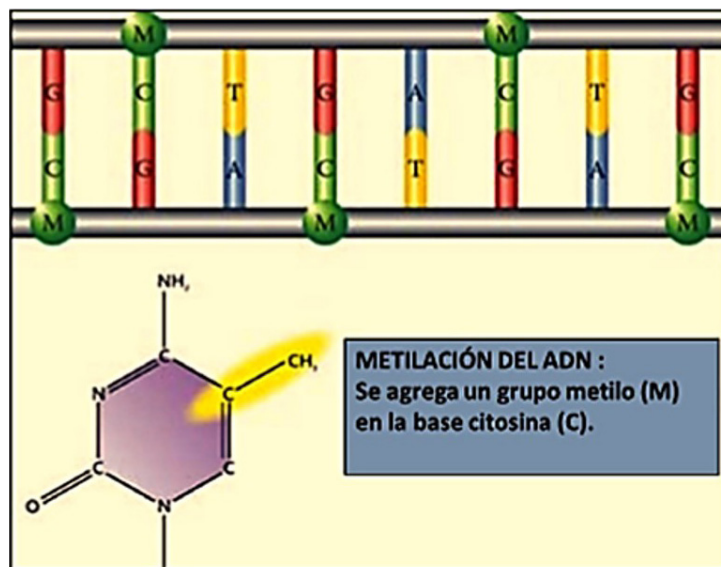


Fig. 8.2 Metilación del ADN (ciber genética).

1. Metilación del ADN: es un *proceso epigenético* que participa en la regulación de la expresión génica: **a. Impide la unión de factores de transcripción; b. Propicia la estructura cerrada de la cromatina**. La metilación se da en mayor grado en las *islas con alta concentración de Citosina-Guanina (CpG)*. Para que la metilación se produzca se necesita de la **enzima metiltransferasa**, encargada de establecer y mantener los patrones de metilación. La **hipermetilación** se asocia con el **silenciamiento de genes**. En los mamíferos se ha visto que la *metionina, la colina, el ácido fólico*

co y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el *agregado de grupos metilos*. Si hay **hipermetilación** en los *genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN*, se produce *mayor frecuencia de tumores*.

a. La **hipometilación de la heterocromatina** conduce a una inestabilidad genómica que incrementa los eventos de recombinación mitótica.

b. La **hipermetilación** se produce en *genes individuales y en las islas CpG de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales*. Se asocia con el **silenciamiento de genes**. En los mamíferos se ha visto que: *metionina, colina, ácido fólico y piridoxinas* provenientes de la dieta, agregan *grupos metilos*. La **metilación del ADN** es un marcador epigenético que puede ser usada como un marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer.

2. **Modificación de las histonas: sufren procesos de metilación, acetilación, fosforilación, deaminación, isomerización y ubiquitinización**. El código epigenético está constituido por un *sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas* (fig. 8.3).

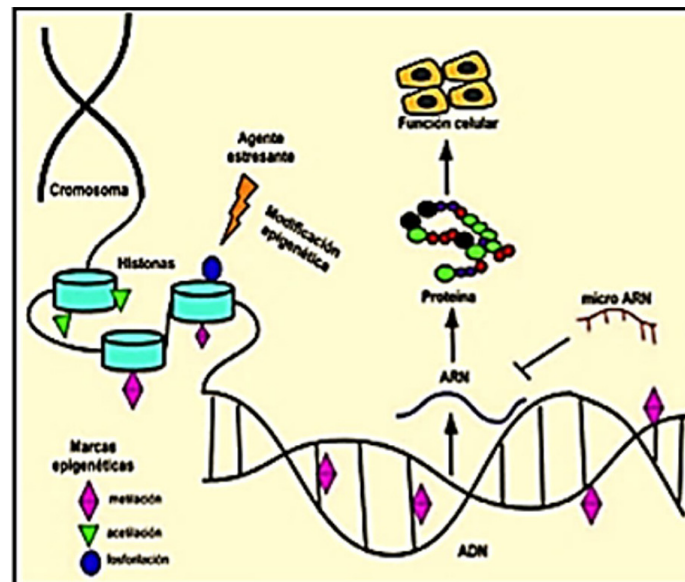


Fig. 8.3 Metilación, acetilación y fosforilación de histonas (UNAM).

3. **Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante:** los **microARN (mARN)** son *pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen*. Esto lo logran *bloqueando la traducción* (mecanismo antisentido) o mediante la *degradación de ARNm específicos* que tienen una secuencia complementaria al **ARNm**. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden *remodelar la cromatina* al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de **heterocromatina**. Los **ARNm** pueden actuar como *supresores de tumores o como oncogenes*. Los mecanismos epigenéticos están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la *estructura cromatínica*. La modificación de una histona puede llevar a la *metilación del ADN*; ésta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del **ADN** sobre las histonas, y se crea así una *cromatina más cerrada*. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que el *gen se silencia*.

Cuando el gen está apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética. Este proceso puede ser **reversible**, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente. En la **fig. 8.4** se observan los **mecanismos epigenéticos** afectados por anomalías del desarrollo, químicos ambientales, drogas, envejecimiento y dieta. Las colas de las histonas se unen a los factores epigenéticos y alteran la activación de los genes.

a. Metilación de las histonas: se vincula tanto a activación como a represión transcripcional. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de *arginina* y *lisina*. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

b. Acetilación de las histonas: es catalizada por *acetiltransferasas de histonas (HAT)* y la *desacetilasa de histonas (HDAC)*. Ocurre en los residuos de lisina de las histonas **H3** y **H4**. El sustrato de acetilación es la **acetil-CoA** que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

- **Acetilación:** activadores: glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces y curcuma.

- **Desacetilación:** activadores: teofilina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia. La acetilación de histonas produce: alteración de la **unión histona-ADN** y de los **factores de transcripción** que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto activador de la transcripción.

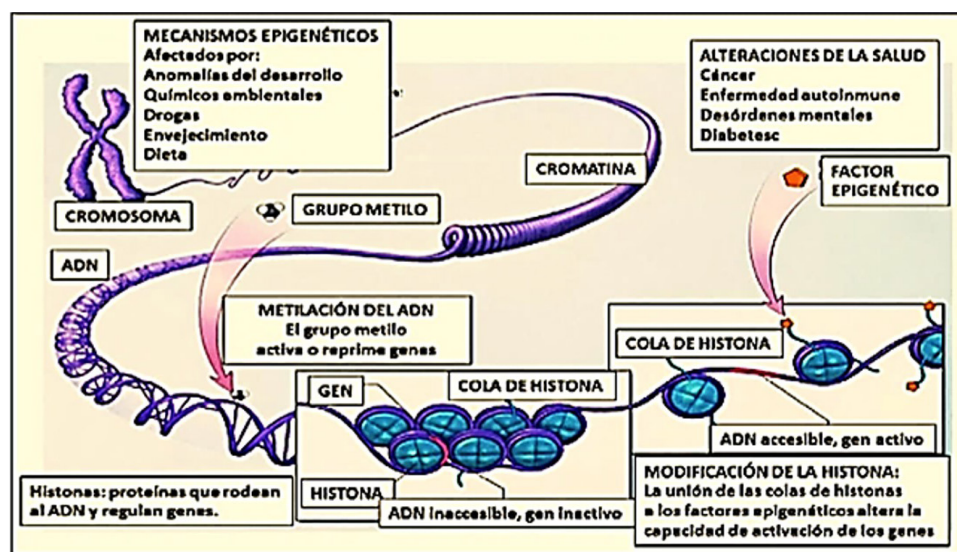


Fig. 8.4 Metilación de ADN y código de las histonas (Empyria).

8.3 Epigenoma.

Está constituido por *señales químicas* que regulan la actividad de los genes. Se creía que los genes eran inamovibles pero la figura del **epigenoma**, cambia esta falsa creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación* o *inactivación*. El gen está *encendido* o *apagado* y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen. La *epigenética* es capaz de explicar que personas con el mismo **ADN**, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? Porque tienen **epigenomas distintos**. En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

A. Genes codificadores de proteínas: únicos depósitos de la herencia.

B. Genes no codificadores: cumplen una función destacada ya que las señales químicas unidas al ADN constituyen la cromatina. Se forman cadenas activas de ARN, que alteran el comportamiento de los genes codificadores.

C. Epigenética de la información: los mecanismos epigenéticos pueden integrar señales genómicas y ambientales. *La epigenética influye sobre el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y las neoplasias.* No se altera la secuencia del ADN, pero cambia su expresión.

Epigenética de las enfermedades digestivas.

8.4 Enfermedad celíaca (EC) y epigenética.

Los **microaRN**s (**miARN**s) son moléculas de ARN pequeñas y no codificables que se unen a secuencias complementarias de **ARNm** específicos e interfieren en la síntesis de proteínas y constituyen un mecanismo epigenético de la EC.

La EC es una enteropatía crónica del intestino delgado provocada por proteínas del gluten, caracterizada por una respuesta inmune alterada en individuos genéticamente susceptibles, que se traduce en daño de la mucosa del intestino. Esta enfermedad tiene un tratamiento efectivo a través de una *dieta libre de gluten*.

Epigenética: los **marcadores epigenéticos** tienen la habilidad de persistir durante el desarrollo y ser potencialmente transmitidos de generación en generación. Existen diferentes mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica, ya sea activándola o reprimiéndola: *metilación del ADN, modificación de histonas, posicionamiento de nucleosomas y los miARNs* que son una clase de ARN endógenos, pequeños y no codificables, de una sola hebra que controlan la expresión génica mediante el control de la estabilidad y la traducción de los **ARNm**. Regulan la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y el control del ciclo celular.

- **Epigenética y biogénesis de miARN:** la regulación epigenética de la expresión génica puede estar conducida a través de diferentes mecanismos que activan o reprimen la expresión de genes. La expresión de las proteínas resultante se traduce desde el genoma. Los **miARNs** son procesados por el núcleo, para luego exportarse al citoplasma. Son cargados por el complejo **RISC** y se acoplan a secuencias del **ARNm** para reprimir la traducción de proteínas (**fig. 8.5**).

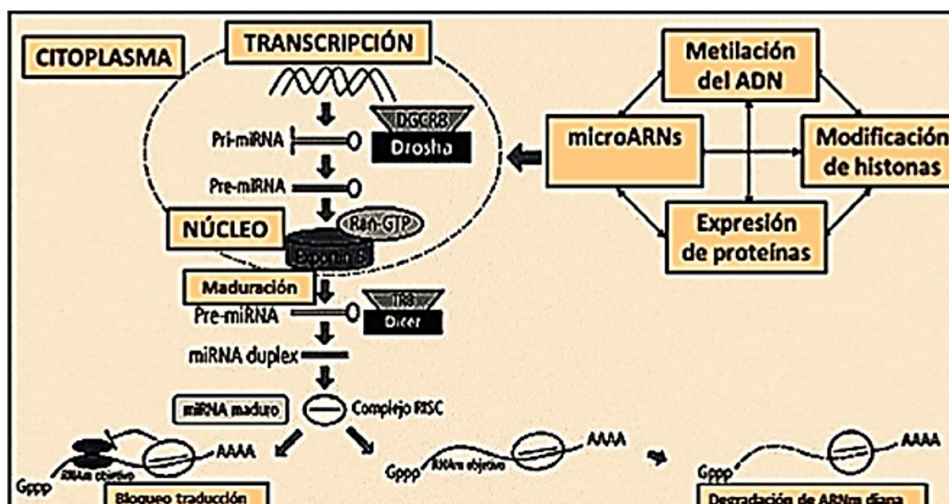


Fig. 8.5 Genética y epigenética de EC: miARNs (SciELO).

Existe reconocida susceptibilidad genética dada por las moléculas **HLA DQ2-DQ-8**, responsables de la presentación antigénica de los péptidos del gluten desaminados por la transglutaminasa al **LT-CD4** que amplifican la respuesta con liberación de **citoquinas**. Los **miARN** regulan la proliferación/diferenciación de las células epiteliales y modulan la expresión de proteínas involucradas en la EC (fig. 8.6).

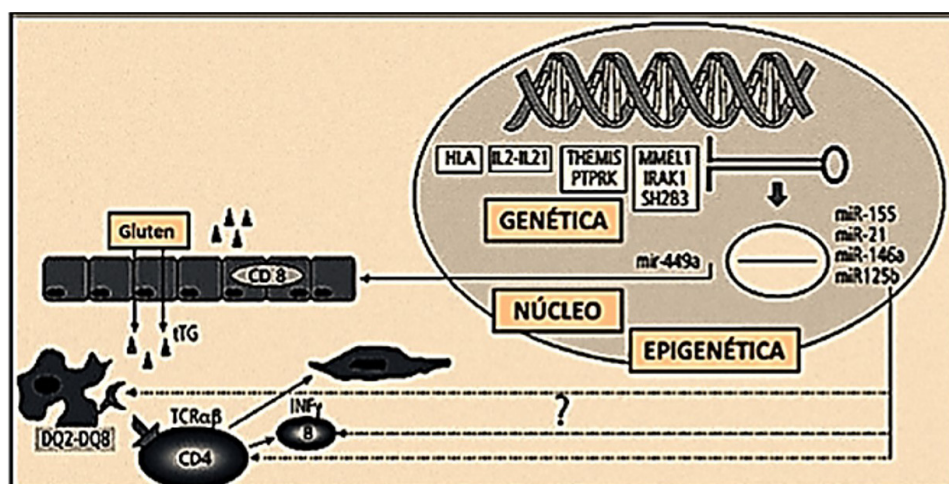


Fig. 8.6 Respuesta de LT-CD4 en la EC (SciELO).

8.5 Síndrome de intestino irritable (SSI) y epigenética.

La **Epigenética** juega un papel en el **Síndrome del intestino irritable (SII)**, en el que los *factores ambientales* pueden influir en la expresión génica. Estos *mecanismos epigenéticos*, que incluyen la *metilación del ADN* y la *regulación por microARN*, no cambian la secuencia de **ADN**, sino que *activan o desactivan genes*, lo que afecta la función del eje cerebro-intestino y puede contribuir a síntomas como dolor abdominal, calambres, distensión, diarrea o estreñimiento.

Los factores epigenéticos implicados son la acetilación de histonas y la expresión de **miARN** que desencadenan vías biomoleculares implicadas en el **SII**. La hipótesis subyacente postula que **miR-24** y **miR-29a** tengan una participación directa en la percepción del dolor. Un potente inhibidor de **HDAC**, producido en altas concentraciones por *Firmicutes*, induce un efecto similar. Por el contrario, se ha demostrado que niveles elevados de butirato de sodio (**SB**) restauran la disbiosis. La pérdida de grupos acetílicos condensa la estructura de la cromatina e inhibe la transcripción génica. La acetil-transferasa (**HAT**) y las desacetilasas (**HDAC**) son las enzimas responsables de la asociación y el desprendimiento de los grupos acetílicos en las histonas. El aumento de la acetilación de histonas induce la producción de **NGF** por las células gliales entéricas, lo que resulta en una mayor contractilidad y mayor percepción del dolor. Niveles elevados de **SB** reducen la inflamación por **TLR4** y, mediante un mecanismo dosis-dependiente, deterioran y restauran la permeabilidad intestinal (**fig. 8.7**).

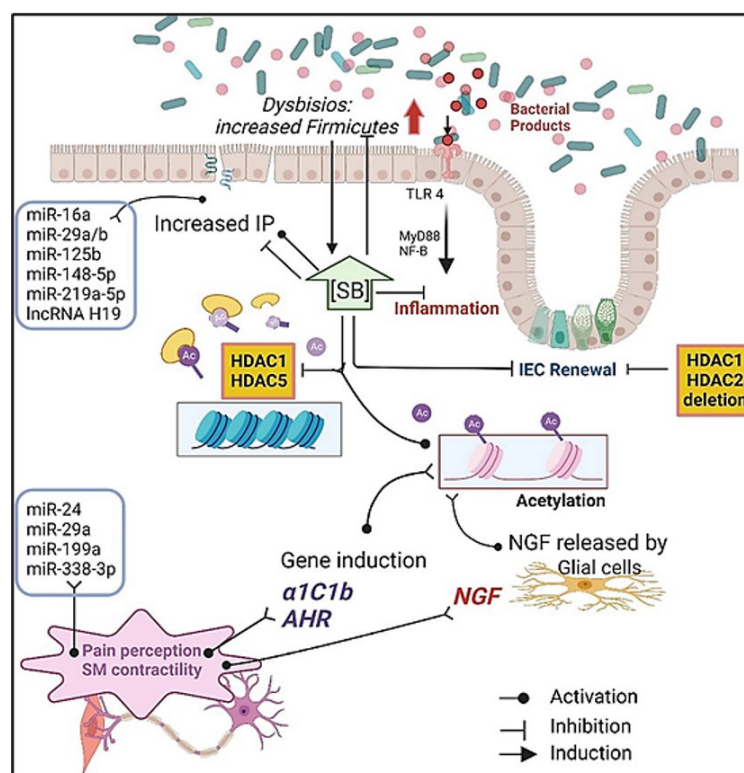


Fig. 8.7 Factores epigenéticos implicados en la disregulación del eje intestino-cerebro (Dothel G).

Receptor de hidrocarburos aromáticos **AHR0**, células epiteliales intestinales **IEC**, factor de crecimiento nervioso **NGF**, butirato de sodio **SB**, proteína intestinal vasoactiva **VIP**.

El **síndrome del intestino irritable (SII)** se basa en la interacción de factores genéticos y epigenéticos, que caracterizan los fenotipos de la enfermedad. Se distinguieron subgrupos: “SII postinfeccioso” ($n=45$), “SII en personas con sobrepeso y obesidad” ($n=49$), “SII comórbido” ($n=75$) y “SII esencial” ($n=51$). Se estudió la prevalencia de polimorfismos de genes candidatos asociados con el **SII** (**COMT**, **SLC6A4**, **FTO**), los hábitos nutricionales, los niveles de ansiedad y depresión, y la secreción de cortisol, serotonina, dopamina y zonulina en heces. Los pacientes con **SII postinfeccioso** se caracterizaron por la presencia del alelo S del gen **SLC6A4**, el genotipo val/val del gen **COMT**, la prevalencia de diarrea, un alto nivel de ansiedad y el rechazo frecuente

a los productos lácteos. *El fenotipo SII en personas con sobrepeso y obesidad* se caracteriza por los genotipos **L/L del gen SLC6A4**, **met/met del gen COMT** y **A/A del gen FTO**, estreñimiento, bajos niveles plasmáticos de dopamina, signos de depresión, adicción a alimentos grasos y dulces, consumo excesivo de azúcar y falta de verduras en la dieta. *El fenotipo SII comórbido* se caracteriza por la detección del genotipo **val/val del gen COMT** y la presencia del alelo **S del gen SLC6A4**, ansiedad y depresión, inicio temprano de la enfermedad, evolución grave, restricciones alimentarias y un aumento significativo de la permeabilidad epitelial. En el *fenotipo esencial* no existen estigmas de la enfermedad, por lo que no es posible identificar factores genéticos y epigenéticos distintivos. Se concluye que el análisis de los **factores genéticos y epigenéticos**, los mecanismos principales de la formación y el *curso del SII nos permite identificar fenotipos adicionales de la enfermedad* (Gaus y col., 2023).

La revisión pretende dilucidar los factores moleculares en la fisiopatología del SII, con énfasis en los mecanismos epigenéticos. El **síndrome del intestino irritable (SII)** es un trastorno del eje cerebro-intestino que se caracteriza por dolor abdominal y alteración del hábito intestinal. Es un trastorno multifactorial, sensible al estrés, atribuido a *factores genéticos o ambientales compartidos*. En los **mecanismos epigenéticos**, que constituyen cambios moleculares no impulsados por un cambio en la secuencia genética, pueden mediar los *efectos ambientales*. Las alteraciones epigenéticas, incluyendo *cambios en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y expresión diferencial de ARN no codificantes (microARN [miARN] y ARN no codificante largo)* se han asociado con **SII**. Los cambios epigenéticos incluyen *cambios en la metilación del ADN, así como diversos miRNA asociados*. La *metilación del ADN*, en particular, es un mecanismo promotor que puede proporcionar información importante sobre la patogénesis del **SII** e identificar posibles dianas terapéuticas (Mahurkar-Joshi y Chang, 2020).

8.6 Enfermedad de Crohn (EC) y epigenética.

Las enfermedades inflamatorias intestinales son enfermedades multifactoriales, crónicas, continuas, recurrentes e inmunomediadas del tracto gastrointestinal que incluyen: predisposición genética, factores ambientales y respuesta inmune alterada al microbioma intestinal. La **modulación epigenética** tiene lugar a través de *modificaciones de la cromatina, incluyendo fosforilación, acetilación, metilación, sumoilación y ubiquitinación*. El nivel de metilación de genes específicos fue diferente entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Se ha demostrado que las enzimas que afectan las modificaciones de las histonas como las *histonas desacetilasas* y las *histonas acetiltransferasas* afecta a las histonas y a la acetilación de proteínas como **p53 y STAT3**. Entre las *alteraciones epigenéticas*, los **ARN largos no codificantes** y los **microARN** desempeñan un papel importante en la *maduración, diferenciación, activación y senilidad de los LT*. Dichos parámetros permiten distinguir a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de los controles sanos y se consideran biomarcadores de **EII**. En conclusión, explorar más *vías epigenéticas* relacionadas con la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal nos ayudará a descubrir dianas terapéuticas y nuevos fármacos y agentes dirigidos a los **microARN**. El descubrimiento de dianas epigenéticas podría mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la EC. Se evaluaron los *patrones de metilación de células epiteliales intestinales y microbiota intestinal en pacientes pediátricos con enfermedades intestinales inflamatorias (EII)*. Se estudiaron posiciones metiladas, genes expresados (**DEG**) y regiones reguladoras metiladas (**rDMR**) en células epiteliales colónicas derivadas de diferentes partes del intestino de pacientes con **EII** y controles. Al compararlas hubo cambios significativos entre el *grupo con EII y el grupo de control*. Además,

se evaluaron los perfiles de **metilación del ADN** del mismo paciente en 2 puntos temporales diferentes y se encontró que las firmas de metilación asociadas con la enfermedad no cambiaron con los cambios en la medicación o el estado inflamatorio. Se demostró una diferencia significativa en los resultados de los pacientes dependiendo de la *metilación del ADN y la expresión génica*. Se demostró que las modificaciones de las histonas regulan los genes que afectan la inflamación crónica. Cuando se inducen con antígenos y redes de citoquinas, los **LTCD4+** vírgenes se convierten en diferentes fenotipos como **Th1, Th2, Th17 y Treg**. Los **Treg** se definen por la expresión de un factor de transcripción específico llamado **FOXP3**, que desempeña un papel único en las regulaciones del sistema inmune. **EZH2** es una histona *metil transferasa que interactúa con los genes diana de FOXP3* en las vías de regulación inmunológica. El **EZH2** se recluta al promotor **FOXP3** silenciado a través de un elemento de respuesta polycomb. Dado que las redes de expresión génica de **LTCD4+** extraídas de intestinos de pacientes con **EII** indicaron redes **EZH2** alteradas y expresión diferencial de genes proinflamatorios típicos de los **LT efectores Th1/Th17**, se puede afirmar que la desregulación de las redes génicas **LT** impulsadas por **EZH2** provoca y mantiene la inflamación intestinal tanto en modelos murinos como en **EII** humana. *Las modificaciones de las histonas en la inflamación provienen del ensayo experimental con inhibidores de la histona desacetilasa (HDACi): carboxilatos, ácidos hidroxámicos y péptidos cíclicos*. Se demostró que las enzimas que afectan las modificaciones de las histonas, como **HDAC** y **HAT**, no actúan únicamente sobre las histonas, sino que también afectan la acetilación de muchas proteínas, como **p53** y **STAT3**. Pueden actuar a través de *mecanismos epigenéticos y no epigenéticos*. Las **histonas desacetilasas** contienen 18 isoformas que se dividen en 4 grupos: **clase I, clase II, clase III y clase VI**. Se demostró que un inhibidor no selectivo de la **HDAC**, el **vorinostat (SAHA)**, tuvo actividad *antiinflamatoria*. El **BML-281**, suprimió la infiltración de **LBCD19+** en las células epiteliales colónicas, y esta supresión condujo a una disminución de la inflamación en la mucosa. En un segundo estudio, se utilizaron **LTB2**, un *inhibidor de HDAC-6 (HDAC de clase II)*, como modelo de tratamiento en el modelo murino de colitis inducida y se observó una disminución de la inflamación. En la **fig. 8.8** se analizan las redes de cadenas relacionadas con la epigenética y genes asociados con la inflamación (Törüner M, Gülşen Ünal N).

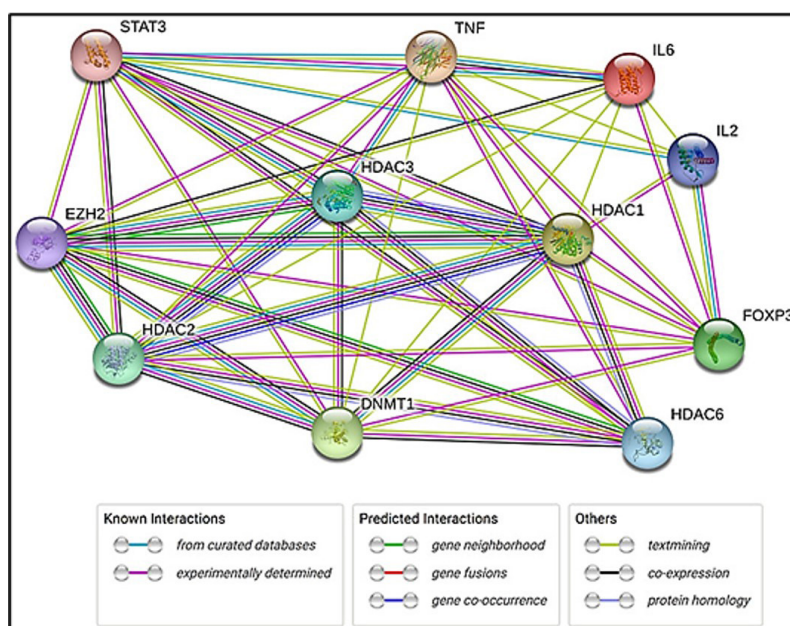


Fig. 8.8 Análisis de redes de cadenas de genes relacionados con la epigenética y genes asociados a la inflamación (Törüner M, Gülşen Ünal N).

Los **ARN largos no codificantes** con una longitud >200 nucleótidos están relacionados con la inflamación y son capaces de modular la expresión génica mediante *regulación postranscripcional*, *regulación transcripcional* y *modificaciones de la cromatina*. Se ha observado que la disfunción o la expresión desregulada de numerosos **ARNInc** inician y promueven enfermedades inflamatorias. Los estudios indicaron que los **ARNInc** como **KIF9-AS1**, **LINC01272** y **DIO3OS**, como nuevos biomarcadores, desempeñan un papel en el diagnóstico de la EII (fig. 8.9).

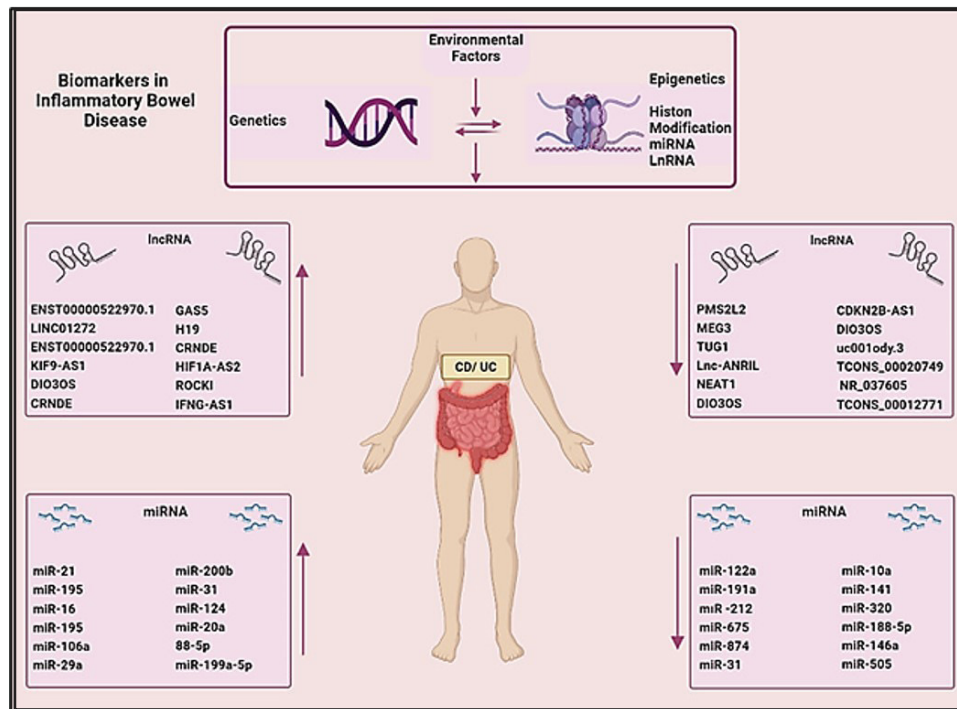


Fig. 8.9 Diferentes factores y biomarcadores de la epigenética en la EII
(Törüner M, Gülşen Ünal N).

Los **microARN** son **ARN endógenos**, *monocatenarios* y *no codificantes* que tienen funciones en la *regulación postranscripcional de la expresión genética*. La expresión de **microARN** que parece estar desregulada de manera importante causaría inhibición o activación de las vías de señalización y conduciría a tipos de enfermedades como el cáncer y las *enfermedades inflamatorias* (Fig. 8.10).

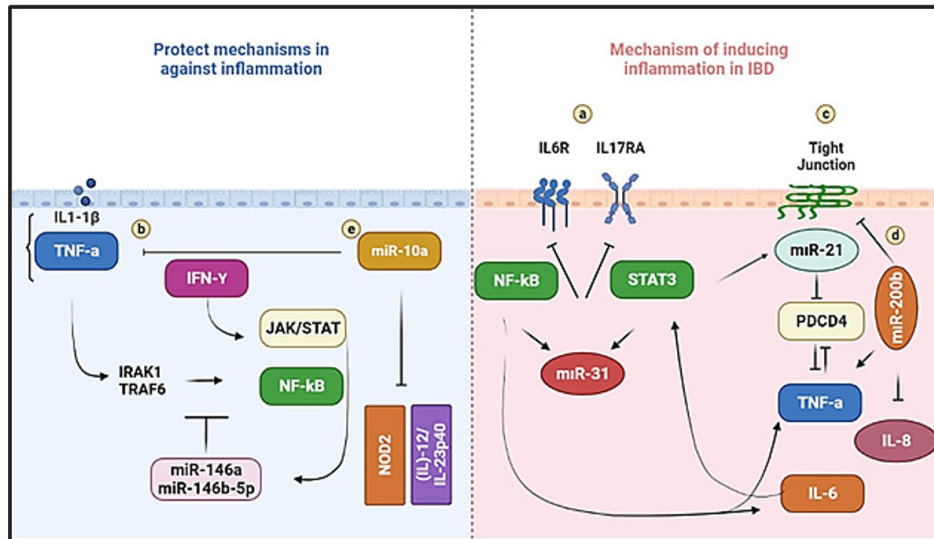


Fig. 8.10 miRNAs asociados con varios factores fisiopatológicos de la EII
(Törüner M, Gülşen Ünal).

La **IL-12p35** y el gen 3 inducido por el virus de Epstein-Barr (**EBI3**) pertenecen a la familia **IL-35** y desempeñan un papel antiinflamatorio en la colitis ulcerosa (CU). Se demostró que **EBI3** es una diana para el factor nuclear kappa-B (**NF-κB**) o el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de los LB activados en células epiteliales del colon humano. Además, se ha registrado que la expresión de **EBI3** aumenta mediante la acetilación epigenética de histonas en células epiteliales del colon humano. El tratamiento con **iHDAC** o con el factor de necrosis tumoral α (**TNFα**) proinflamatorio regula positivamente la expresión de **EBI3** en el epitelio del colon. El homólogo 2 de Zeste (**EZH2**) es un elemento del *complejo represor polycomb 2* (**PRC2**). **EZH2** inicia la metilación de la histona **H3** en la lisina 27 y tiene funciones en varias modificaciones epigenéticas: proliferación, adhesión, diferenciación celular y supervivencia. La función de **EZH2** es evidente en la regulación de células inmunes primarias como los LT y LB. Con respecto a la vía **NF-κB** mediada por **TNFα**, la reducción de **EZH2** planteó la hipótesis de los efectos de participación de **EZH2** en la señalización de **NF-κB** en la mejora de la inflamación en pacientes con **EII** (fig. 8.11).

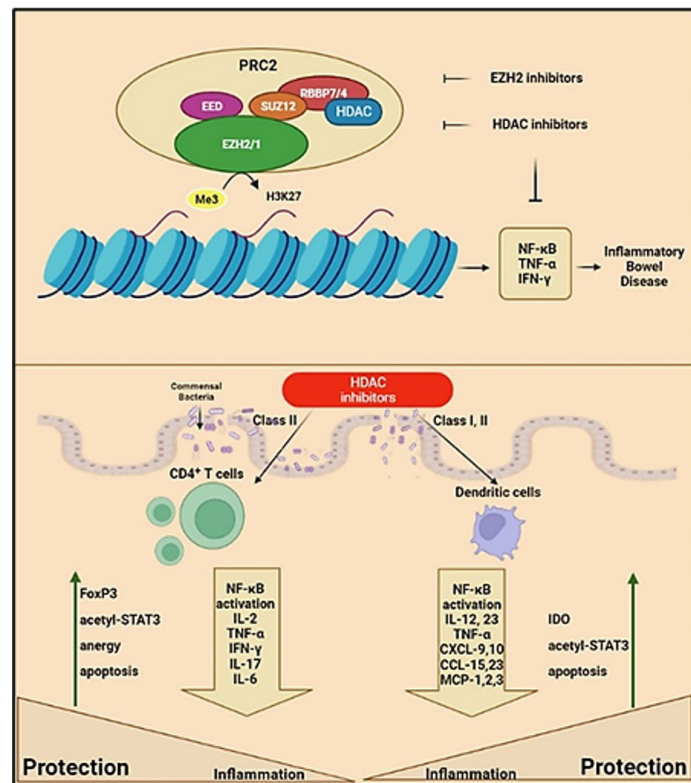


Fig. 8.11 Los inhibidores de HDAC y EZH2 regulan las enfermedades inflamatorias intestinales. miRNAs asociados con varios factores fisiopatológicos de la EII (Törüner M, Gülşen Ünal).

Conclusión: Actualmente, los estudios han señalado que factores epigenéticos, como la *desregulación de miRNA*, la *desregulación de lncRNA* y las *modificaciones de histonas*, desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la EII (Törüner M, Gülşen Ünal N).

La **enfermedad de Crohn (EC)** es un trastorno inflamatorio caracterizado por una *inflamación transmural de la pared intestinal*. El sistema inmunitario hiperreactivo se acompaña de la presencia de *especies reactivas de oxígeno (ERO) descontroladas*. En condiciones normales, estos elementos son modulados por diferentes elementos, incluyendo enzimas que funcionan como defensas antioxidantes, previniendo los efectos nocivos de las **ERO**. En la **EC** existe un *desequilibrio entre la producción de ERO y estos elementos antioxidantes*, lo que resulta en fenómenos de **estrés oxidativo (OE)**. La persistencia del **OE** también puede influir en la evolución de la enfermedad. Además, los **mecanismos epigenéticos, especialmente los microARN**, se consideran elementos clave en la patogénesis de la EC. En esta revisión se describen los hallazgos más significativos relacionados con el *estrés oxidativo* y los *perfiles de microARN* en la sangre periférica de pacientes con EC (Moret-Tatay y col., 2016).

Los **microARN (miARN)** son importantes reguladores epigenéticos en la **enfermedad de Crohn (EC)**, pero aún se desconoce su contribución a la *recurrencia postoperatoria (RPO)*. En el estudio se incluyeron 44 pacientes con EC ileal pura. Se obtuvieron muestras de sangre periférica antes de la cirugía y durante el seguimiento. Los pacientes se clasificaron según la presencia o ausencia de **RPO**, evaluada mediante ileocolonoscopía o enterografía por RM. Se seleccionaron 5 **miRNA humanos (miR-191-5p, miR-15b-5p, miR-106b-5p, miR-451a y miR-93-5p)** para

discriminar entre los 2 grupos de pacientes en el preoperatorio (PS). *Diferentes firmas plasmáticas de miRNA identifican a pacientes con alto riesgo de RPO.* Los **miRNA** identificados participan en la apoptosis, la autofagia, los grupos de **LT** proinflamatorios y el metabolismo de especies reactivas de oxígeno (Moret-Tatay y col., 2021).

Los **miRNA** son **ARN monocatenarios cortos no codificantes** que participan como reguladores epigenéticos en la **EC**. Se evaluó el contenido de **miRNA** en exosomas en el suero de pacientes con enfermedad de Crohn (**EC**) y se realizó un estudio observacional prospectivo en pacientes **EC** con monoterapia biológica y controles sanos. Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses. Los pacientes (n=28) mostraron una sobreexpresión de **miR-376a-3p** y una regulación negativa de **miR-20a-5p** en comparación con los controles (n=10), sin diferencias significativas entre los pacientes según el tratamiento. Los sustratos séricos de autofagia **ATG4C** y **ACRV1C** mostraron una correlación inversa con la expresión de **miR-376a-3p**, mientras que **IGF1R** mostró una correlación con la expresión de **miR-20a-5p**. Las **citoquinas** relacionadas con **Th1** mostraron una correlación con la expresión de **miR-376a-3p**, mientras que las **citoquinas** asociadas a **Th17** mostraron una correlación inversa con la expresión de **miR-20a-5p**. Siete pacientes (25%) tuvieron un brote en el seguimiento de 6 meses. Los pacientes con sobreexpresión de **miR-376a-3p** al inicio mostraron un mayor riesgo de brote durante este período. La focalización de los reguladores epigenéticos **miR-376a-3p** y **miR-20a-5p** podrían producir efectos homeostáticos en procesos biológicos relevantes relacionados con la progresión de la enfermedad en pacientes con **EC** (Caparrós y col., 2024).

La **enfermedad de Crohn (EC)** se caracteriza por inflamación y ulceración persistentes del intestino delgado o grueso, y expansión del tejido adiposo mesentérico, denominado grasa rep-tante (**CP**). Se demostró que las *células madre humanas derivadas de tejido adiposo (hASC)* de pacientes con **EC** presentan fenotipos disfuncionales: perfil proinflamatorio, alta capacidad fagocítica y bajas propiedades inmunosupresoras. Estos fenotipos persisten en pacientes en remisión y se encuentran en todos los depósitos adiposos explorados, incluida la grasa subcutánea. Se plantea la hipótesis de que los cambios en las **hASC** son consecuencia de **modificaciones epigenéticas**. Se aplicó un *perfil epigenómico completo con una matriz de metilación (matriz Illumina EPIC/850k) y análisis de expresión génica para explorar el impacto de la EC en la metilación de hASC* aisladas de la grasa subcutánea de pacientes con **EC** (n=7) y controles (n=5). Los cambios en la expresión de genes metilados en **hASC** se validaron en una segunda cohorte: inactiva (n=10), activa (n=10) y controles (n=10); (incluidos pacientes de la cohorte I). Se observó un panorama de **metilación del ADN distinto en las hASC de pacientes con EC**, lo que provocó cambios en la expresión de genes con metilación diferencial, implicados en la respuesta inmunitaria, el metabolismo, la diferenciación celular y los procesos de desarrollo. Se concluye que las *células madre adiposas humanas (hASC) de pacientes con EC presentan un perfil único de metilación del ADN y expresión génica* (Serena y col., 2020).

Se ha descrito una *expresión alterada de α -defensinas (α -Defs) en la mucosa ileal y, por el contrario, un aumento de sus niveles plasmáticos en la EC*. El objetivo fue caracterizar la concentración y la utilidad de las **α -Defs** ileales y plasmáticas en la **EC** y analizar un posible **mecanismo epigenético de la expresión de α -Def**. Se obtuvieron muestras de sangre periférica y biopsias ileales de pacientes al inicio de la enfermedad (**aEC**), de aquéllos que alcanzaron la remisión (**iEC**) y de dos grupos controles (controles sanos y pacientes con ileítis de etiología no **EC**). Las concentraciones plasmáticas de **α -Defs 1-3** fueron *significativamente mayores en aCD con afectación ileal (L1, L3) versus iCD o los grupos control*. Las concentraciones de **α -Defs 1-3** también fueron similares a los controles sanos en *pacientes con ileítis no-CD*. Hubo una correla-

ción positiva significativa entre los niveles plasmáticos de **α -Defs 1-3 en aCD**. La puntuación de inmunopositividad mostró una expresión reducida de α -Def 5 en la mucosa ileal inflamada (aCD) versus no inflamada (iCD y controles sanos). El gen α -Def 5 mostró un **estado de metilación más alto en pacientes con CD** que en controles. Las concentraciones plasmáticas de α -Defs 1-3 se correlacionan con el **grado de inflamación y parecen ser biomarcadores específicos de CD ileal en el momento del diagnóstico**. La expresión ileal de α -Def 5 está regulada a la baja permanentemente por la metilación (Cerrillo y col., 2018).

8.7 Hepatitis y epigenética.

La compleja interacción entre el virus y el huésped es la razón de la presencia persistente del **VHB y el riesgo de desarrollo tumoral**. La inflamación hepática crónica, la integración del genoma viral con el genoma del huésped, la expresión de la proteína **HBx** y el genotipo viral son participantes clave en la patogénesis del carcinoma hepatocelular (**CHC**). La **regulación epigenética** en el **CHC asociado al VHB** implica interacciones complejas de mecanismos moleculares que controlan la expresión y la función génica *sin alterar la secuencia de ADN subyacente*. Estas **modificaciones epigenéticas** pueden afectar significativamente la aparición y la progresión del **CHC**. La revisión resume la *regulación epigenética de la infección persistente por VHB* y el desarrollo del **CHC-VHB**, incluyendo la *metilación del ADN, la modificación de histonas, la modificación del ARN, el ARN no codificante, etc.* Un mejor conocimiento de estos mecanismos ofrecerá nuevas perspectivas y posibles objetivos para las tácticas de intervención en el **CHC-VHB** (Zhang y col., 2024).

El virus de la hepatitis B humana (VHB) es un virus de ADN de envoltura pequeña que causa hepatitis aguda y crónica. A pesar de la existencia de una vacuna profiláctica eficaz y la gran capacidad de los antivirales aprobados para suprimir la replicación viral, la infección crónica por **VHB** continúa representando una importante carga sanitaria a nivel mundial. Tanto la incapacidad del sistema inmunitario para resolver la **CHB** como la singular estrategia de replicación empleada por el VHB, que *forma un minicromosoma viral estable de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo del hepatocito*, permiten la persistencia de la infección. La evidencia acumulada indica que las **modificaciones epigenéticas** que ocurren tanto en el **ADNccc** como en el genoma del huésped durante la infección son esenciales para modular la actividad viral y probablemente contribuyan a la patogénesis y al desarrollo del cáncer. Por lo tanto, una comprensión más profunda de los procesos de *regulación epigenética podría abrir nuevas vías para controlar y, en última instancia, curar la CHB*. La revisión resume los principales hallazgos en la investigación epigenética del **VHB**, centrándose en los **mecanismos epigenéticos** que regulan la actividad del **cccDNA** y las *modificaciones determinadas en las células huésped infectadas y en los tejidos hepáticos tumorales* (Dandri, 2020).

El *virus de la hepatitis C (VHC)* es un virus hepatotrópico que puede transmitirse mediante procedimientos médicos inseguros, como *inyecciones, transfusiones y tratamientos dentales*. La infección puede ser autolimitada o manifestarse como una forma crónica que *induce fibrosis hepática, cirrosis o progresión a carcinoma hepatocelular (CHC)*. Los **mecanismos epigenéticos** son reguladores importantes de la expresión génica. Estos mecanismos implican la *metilación del ADN, la modificación de histonas y la actividad de ARN no codificantes*, que pueden potenciar o suprimir la expresión génica. En la revisión, se resume la evidencia actual sobre los *mecanismos epigenéticos implicados en la infección por VHC y la progresión a CHC* (Żychowska y col., 2024).

La transcripción persistente del ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) del VHB es crucial para la infección crónica. Silenciar la transcripción del ADNccc mediante **mecanismos epigenéticos** ofrece una estrategia eficaz para controlar el VHB. Los ARN largos no codificantes (ARNlnc), importantes reguladores epigenéticos, desempeñan un papel incierto en la regulación de la transcripción del ADNccc. En este estudio, se realizó la secuenciación del ARNlnc (seq. del ARNlnc) en 5 pares de tejido hepático VHB-positivo y VHB-negativo. Mediante análisis, se identificó HOXA-AS2 (ARN antisentido del grupo HOXA 2) como un ARNlnc *significativamente sobreexpresado en hígados infectados por VHB*. Experimentos posteriores demostraron que la ADN polimerasa del VHB (ADN pol) induce HOXA-AS2 tras establecer una replicación persistente de alto nivel del VHB. Estudios funcionales revelan que HOXA-AS2 se une físicamente al ADNcc e *inhibe significativamente su transcripción*. El HOXA-AS2 recluta el complejo desacetilasa MTA1-HDAC1/2 al minicromosoma de ADNccc mediante la interacción física con la subunidad 1 asociada a la metástasis (MTA1). *Esto resulta en una reducción de la acetilación de la histona H3 en la lisina 9 (H3K9ac) y la lisina 27 (H3K27ac) asociadas al ADNccc, suprimiendo posteriormente su transcripción*. En conjunto, el estudio revela un mecanismo para autolimitar la replicación del VHB, donde la sobreexpresión del lncRNA HOXA-AS2, inducida por el ADN del VHB, *puede suprimir epigenéticamente la transcripción del ADNccc* (YiPing Qin y col., 2024).

8.8 Cirrosis hepática y epigenética.

La **epigenética** juega un rol en el desarrollo de la **cirrosis hepática** al influir en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, mediante mecanismos como la **metilación del ADN**, la **modificación de histonas** y la regulación de **miRNAs**. Estos cambios epigenéticos afectan la activación de las *células estrelladas hepáticas (HSC)* que evolucionan a miofibroblastos hepáticos y son células clave en la cicatrización del hígado.

La definición moderna de consenso de un rasgo epigenético es *un fenotipo heredado de forma estable que resulta de cambios en un cromosoma sin alteraciones en la secuencia de ADN*. Existen tres sistemas reguladores: *metilación del ADN (CpG)*, *modificaciones postraduccionales de histonas y microARN (miARN)*. Las influencias epigenéticas adicionales, como los *factores de transcripción*, los *complejos de remodelación de histonas* y toda la gama de ARN no codificantes, incluidos los ARN largos no codificantes (**lncRNA**) que han surgido como reguladores de la estructura y función de la cromatina. El ADN se empaqueta en **octámeros de histonas (o nucleosomas)** que se representan como carretes en la cadena de ADN. El grado de compactación de los nucleosomas en las secuencias reguladoras está controlado por *modificaciones en las colas de las histonas*: fosforilación (P), acetilación (Ac) y metilación (Me). La interacción de la **ARN polimerasa II** y los *factores reguladores transcripcionales* asociados con la cromatina en el promotor del gen depende del espaciamiento y la organización de la estructura nucleosómica, según lo dictan las *proteínas de remodelación de la cromatina (SWI/SNF)*. A medida que avanza la transcripción, la capacidad de la **ARN polimerasa II** para leer a través del gen y elongar la transcripción naciente depende de la accesibilidad al ADN, que está controlada por firmas de histonas adicionales. Por ejemplo, la presencia de la **firma H3K27me3** permite el reclutamiento de *complejos del grupo polycomb (PcG)* que, bajo la guía de **ARN largos no codificantes (ARNlnc)**, pueden provocar la *compactación de la cromatina en loci específicos*. Dicha compactación de la cromatina en las regiones posteriores de un gen inhibe la elongación transcripcional de la **ARN polimerasa II**, lo que provoca el estancamiento o la terminación de la transcripción (**fig. 8.12**).

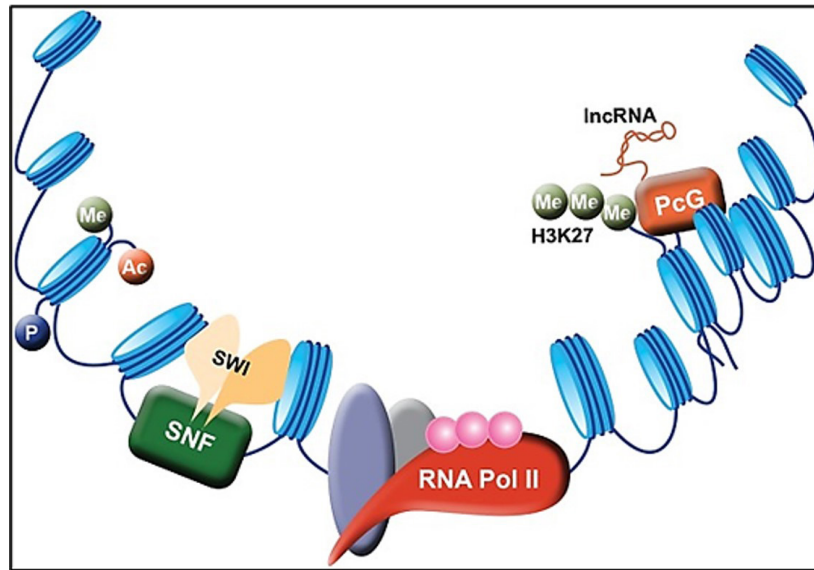


Fig. 8.12 Mecanismos epigenéticos que influyen en la expresión génica (Mann DA).

La transdiferenciación de las células estrelladas hepáticas (HSC) a un fenotipo miofibroblástico profibrogénico es un evento crucial en la **fibrogénesis**. La transdiferenciación requiere una remodelación epigenética global para lograr la supresión de los factores de diferenciación adipogénica, la expresión *de novo* de reguladores del fenotipo miofibroblástico y la entrada al ciclo celular. La reversión o conversión de un estado diferenciado es energéticamente costosa para la célula y esto asegura la estabilidad del fenotipo celular y la organización tisular. Por lo tanto, las HSC podrían necesitar superar barreras epigenéticas dependientes de la energía para adoptar el *fenotipo miofibroblástico*. En este sentido, cabe destacar que la *autofagia*, un mecanismo mediante el cual la célula recicla sus componentes intracelulares para generar energía, es crucial para la activación de las HSC. Los *inhibidores epigenéticos* moleculares pequeños como: DNMT1, 5-azadesoxicitidina (5-AzadC) y EZH2 3-deazaneplanocina A (dZNep) regulan potentemente la activación de (HSC) *in vitro* e *in vivo*. Los ratones que carecen de MeCP2 están protegidos de la fibrosis hepática y las HSC deficientes en MeCP2 muestran múltiples defectos en su fenotipo fibrogénico, incluyendo la expresión reducida de **colágeno I**, **TIMP-1** y **α -SMA**. MeCP2 opera dos mecanismos concurrentes para asegurar el *silenciamiento epigenético* de PPAR γ y la *transdiferenciación* de HSC. MeCP2 se une directamente a las regiones reguladoras ricas en **metil-CpG** del promotor PPAR γ y recluta enzimas modificadoras de **H3K9me3** que suprimen el inicio de la transcripción. MeCP2 también es necesario para la expresión de las modificaciones de EZH2 y H3K27me3 en la región codificante del gen, que impiden la elongación transcripcional. Estos dos mecanismos ayudan a explicar la capacidad de 5AzadC y dZNep para inhibir la transdiferenciación de las HSC. Más recientemente, se describió cómo MeCP2 puede promover la transcripción de múltiples genes profibrogénicos mediante el control de la expresión de la metiltransferasa H3K4/H3K36 ASH1. Se han reportado cambios en la metilación del ADN durante la activación de HSC en loci específicos tales como el *supresor tumoral* PTEN y los genes *Patched 1* (PTCH1); en ambos casos los genes se vuelven hipermetilados y esto corresponde con expresión disminuida en el miofibroblasto. Es muy probable que los ARN no codificantes de todos los tamaños y actividades desempeñen funciones fundamentales en la determinación del fenotipo de las HSC y la fibrosis hepática. Numerosos miARN que regulan la proliferación, la apoptosis, la

señalización de TGF β 1 y la expresión de colágeno se han descrito como *reguladores del fenotipo de las HSC y la progresión de la fibrosis* (Mann DA).

La **fibrosis hepática** es un proceso dinámico caracterizado por la acumulación neta de matriz extracelular resultante de una lesión hepática crónica de cualquier etiología, incluyendo infección viral, enfermedad hepática alcohólica y NASH. La activación de las células estrelladas hepáticas (**HSCs**) por *transdiferenciación de células quiescentes*, que almacenan vitamina A en *miofibroblastos proliferativos y fibrogénicos*, está bien establecido como un impulsor central de la fibrosis en la lesión hepática experimental y humana. Las señales extracelulares de las células residentes e inflamatorias incluyendo macrófagos, hepatocitos, células endoteliales sinusoidales hepáticas, células asesinas naturales, LT asesinas naturales, plaquetas y LB modulan aún más la activación de las **HSC**. Estos hallazgos refuerzan la notable complejidad y plasticidad de la activación de las CPH y subrayan la importancia de esclarecer su regulación con la esperanza de impulsar el desarrollo de nuevos diagnósticos y terapias para la enfermedad hepática (Tsuchida y Friedman, 2017).

El desarrollo de la fibrosis hepática se asocia con la activación de células estrelladas hepáticas (CMH) quiescentes en miofibroblastos productores de colágeno tipo I (CMH activadas). El cese de la lesión hepática suele provocar la resolución de la fibrosis y la inactivación de las CMH/miofibroblastos activados, que alcanzan un estado similar al quiescente (CMH inactivadas). El enriquecimiento identificó los *factores de transcripción específicos de transcripción E26 (ETS) 1, ETS2, GATA4, GATA6, factor regulador de interferón (IRF) 1 e IRF2* como reguladores del linaje de HSC de ratón y humano. La supresión de ARN de estos factores de transcripción *resultó en una mayor expresión de genes que promueven la fibrogénesis y la inflamación, y la pérdida del fenotipo de HSC.* La interrupción de **Gata6 o Ets1, o Nf1 o Ppar γ** (regulados por ETS1), *aumentó la gravedad de la fibrosis hepática inducida por CCl₄ en ratones en comparación con los ratones de control. Solo los ratones con interrupción de Gata6 o Ppar γ tuvieron defectos en la resolución de la fibrosis después de que se detuvo la administración de CCl₄, asociados con la activación persistente de las HSC. La administración de un agonista de PPAR γ aceleró la regresión de la fibrosis hepática después de la administración de CCl₄ en ratones de control, pero no en ratones con interrupción de Ppar γ . Los fenotipos de las células madre hematopoyéticas (CMH) de humanos y ratones están regulados por factores de transcripción, como ETS1, ETS2, GATA4, GATA6, IRF1 e IRF2. Las CMH activadas de ratones y humanos pueden revertir a un fenotipo inactivado similar al quiescente. Se observó que GATA6 y PPAR γ son necesarios para la inactivación de las CMH humanas y la regresión de la fibrosis hepática en ratones* (Xiao Liu y col., 2020).

La transdiferenciación de las células estrelladas hepáticas (HSC) en miofibroblastos es fundamental para la fibrogénesis. Los *mecanismos epigenéticos*, como la metilación de histonas y ADN, desempeñan un papel clave en este proceso. La acción coordinada entre las histonas y las ADN-metiltransferasas como **G9a y DNMT1** es un tema común en la regulación de la expresión génica. Se estudió la eficacia de **CM272, un inhibidor dual y reversible de G9a/DNMT1, pionero para detener la fibrogénesis.** Se analizaron **G9a y DNMT1** en *hígados humanos cirróticos, modelos murinos de fibrosis hepática y células madre hematopoyéticas (HSC) murinas en cultivo.* La expresión de **G9a y DNMT1** se inhibió con **CM272** en HSC humanas (**hHSC**) y se examinaron las respuestas transcriptómicas al factor de crecimiento transformante β 1 (**TGF β 1**). La regulación de la expresión génica se analizó mediante inmunoprecipitación de cromatina y PCR específica para metilación. Se estudió la actividad antifibrogénica y la seguridad de **CM272** en ratones con administración crónica de **CCl₄** y ligadura de la vía biliar (**BDL**), así como en cortes de hígado humano de precisión (PCLS) mediante una nueva tecnología de biorreactor. Se detectaron **G9a**

y **DNMT1** en células estromales en áreas de fibrosis activa en hígados humanos y murinos. La expresión de **G9a** y **DNMT1** se indujo durante la activación de las CMH murinas, y **TGFβ1** desencadenó el reclutamiento de su cromatina en las CMH humanas. La reprogramación metabólica profibrogénica mediada por **TGFβ1** fue anulada por **CM272**, que restableció la expresión génica gluconeogénica y la función mitocondrial mediante efectos epigenéticos específicos. **CM272** inhibió la fibrogénesis en ratones. La inhibición dual de **G9a/DNMT1** por compuestos como **CM272** puede ser una nueva estrategia terapéutica para tratar la **fibrosis hepática** (Bárcena-Varela y col., 2021).

La **fibrosis hepática** contribuye significativamente a la mortalidad por enfermedades hepáticas a nivel mundial. A pesar de ello, sigue habiendo escasez de intervenciones terapéuticas eficaces capaces de revertir esta afección. La activación de las células estrelladas hepáticas (CMH) se reconoce como un factor crucial en el desarrollo y la progresión de la fibrosis hepática. Se ha establecido el papel de los ARN no codificantes (ARNnc) en la regulación epigenética de su transdiferenciación en miofibroblastos. Los ARNnc desempeñan un papel crucial en la mediación de la epigenética de las CMH, actuando como nuevos reguladores en la patogénesis de la fibrosis hepática. La epigenética ha aportado información valiosa al descubrimiento de fármacos y a la identificación de dianas terapéuticas para personas con **fibrosis hepática y cirrosis**. Esta revisión ofrece un análisis exhaustivo del papel de los ARNnc en la activación de la fibrosis hepática por parte de las células madre hematopoyéticas (HSC) (Gao y Mao, 2024).

La alteración del **epigenoma** es un rasgo distintivo de las enfermedades humanas, como la **cirrosis hepática y el CHC**. Las exposiciones ambientales alteran el panorama de metilación del ADN específico del hígado e influyen en la aparición del cáncer de hígado. Se realizó un perfil de todo el genoma de la metilación del ADN, el número de copias y la expresión génica de múltiples regiones del hígado de 31 pacientes con enfermedad hepática para examinar su diafonía y definir las contribuciones individuales y combinatorias de estos procesos a la progresión de la enfermedad hepática. La heterogeneidad epigenética elevada se asocia con una mayor heterogeneidad de la expresión génica. Las regiones cirróticas comprenden 2 cohortes distintas: una exclusivamente epigenética y la otra en la que colaboran las variaciones epigenéticas y del número de copias. Los puntos calientes de heterogeneidad epigenética están enriquecidos con genes centrales para la función hepática (ej., **HNF1A**) y supresores tumorales como (ej., **RASSF1A**). Estos puntos calientes abarcan genes que incluyen **ACSL1**, **ACSL5**, **MAT1A** y **ELFN1**, que tienen efectos fenotípicos en las pruebas funcionales, lo que respalda su relevancia para la hepatocarcinogénesis. La heterogeneidad epigenética sustancial surge en las etapas tempranas del desarrollo de la enfermedad hepática, afectando vías clave en la progresión e inicio tanto de la **cirrosis** como del **CHC** (Ryan y Hlady, 2025).

Una de las nuevas fuentes celulares de la medicina regenerativa hepática celular son las **células progenitoras hepáticas humanas (hCdh)**. Previamente, establecimos estas células mediante la reprogramación directa de hepatocitos con una combinación de moléculas pequeñas (factor de crecimiento hepatocítico, **A83-01**, **CHIR99021**). Sin embargo, se han presentado varios problemas relacionados con la estabilidad y el mantenimiento de la célula, en particular la aparición de la **transición epitelial-mesenquimal (EMT)** que desarrolla fenotipos fibróticos, lo que resulta en la pérdida de las características de las células progenitoras hepáticas. Se cree que estas características de las células progenitoras hepáticas están reguladas por **SOX9**, un factor de transcripción esencial para las células progenitoras hepáticas y los colangiocitos. Para suprimir el fenotipo fibrótico utilizamos fármacos moduladores epigenéticos, el **inhibidor de la ADN**

metiltransferasa (5-azacitidina) y el inhibidor de la histona desacetilasa (butirato de sodio), que han demostrado suprimir y revertir la fibrosis hepática. El tratamiento con 5-azacitidina únicamente reduce significativamente la expresión del marcador de fibrosis/mesenquimal y del factor de transcripción relacionado con la EMT en los pases tempranos. Curiosamente, este tratamiento también aumentó la expresión de marcadores de células progenitoras hepáticas, incluso durante la fase de reprogramación. Se confirmó el papel esencial de SOX9 mediante la represión de su expresión con CRISPRi, lo que resultó en la regulación negativa de varios marcadores esenciales de células progenitoras hepáticas. Los resultados resaltan la capacidad de la 5-azacitidina para inhibir la fibrosis hepática impulsada por EMT y la importancia de SOX9 en las propiedades de las células progenitoras hepáticas (Adisasmita y col., 2024).

8.9 Neoplasias digestivas y epigenética.

Se tratan de explicar por la acción de mecanismos sexógenos y endógenos que son **genéticos y epigenéticos**.

Genética: las mutaciones pueden dividirse en cromosómicas (translocación, inversión, amplificación, delección) y *alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen. Los mecanismos mutagénicos no explican la totalidad de los casos de cáncer.*

Epigenética: alteración de la expresión génica, potencialmente hereditaria, que no se acompaña de ninguna modificación en la secuencia del ADN. La potencial heredabilidad de estos cambios implica que pueden participar en el desarrollo del cáncer y sufrir los mismos procesos selectivos que las alteraciones genéticas. Las consecuencias de los **cambios epigenéticos** incluyen la alteración de la *transcripción del ADN, la activación aberrante de determinados genes, la predisposición a la inestabilidad génica a través de la alteración en el control de la replicación cromosómica y la silenciamiento de genes* cuyo papel es importante en la cascada de iniciación y progresión del cáncer. Entre las diversas alteraciones epigenéticas que comportan una expresión génica alterada, la **metilación** está considerada como el principal *mecanismo epigenómico implicado en el cáncer*, ya sea a través de un fenómeno de **hipometilación global o de hipermetilación localizada** en el promotor de determinados genes. El silenciamiento genético heredable implica la interacción entre la *metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas y la remodelación nucleosómica*. Algunas de las enzimas que contribuyen a dichas modificaciones incluyen *ADN metiltransferasa (DNMT), histona desacetilasa (HDAC), histona metiltransferasa (HMT y factores de remodelación nucleosómica (NURF)*. Estos procesos establecen un estado represivo hereditario en los genes que determina el silenciamiento génico. En condiciones fisiológicas, el silenciamiento es crítico para el desarrollo y la diferenciación celular. En condiciones patológicas, *dicho silenciamiento conduce a enfermedades neoplásicas.*

- **Hipometilación del ADN:** cursa con una *disminución en el número de citoquinas metiladas* que afecta a las *secuencias repetitivas satélites, o a regiones pericentroméricas*. Esto confiere un riesgo de rotura al cromosoma, conduciendo a una inestabilidad génica. La **hipometilación** génica es responsable de la *activación de oncogenes (S100A4, ciclina D2: carcinoma gástrico), y del fenómeno de pérdida de la impronta genómica.*

- **Hipermetilación del ADN:** la metilación tipo A es la que existe de forma fisiológica a lo largo de todo el genoma, sin asociarse con la aparición de cáncer y está presente en el tejido sano. Con el envejecimiento puede volverse aberrante y afectar a genes que intervienen en el ciclo celular, conduciendo al desarrollo de neoplasias. El máximo exponente de ello es la *metilación de la*

región promotora del gen que codifica para el receptor de estrógenos *ER*, aunque afecta a otros (*MyoD*, *CSPG2*, *IGF2*, *N33* o *PAX6*). La metilación considerada como específica del cáncer es el tipo C y afecta a genes implicados en la carcinogénesis, por lo que no está presente en el tejido sano. Este fenómeno se relaciona con el **fenotipo metilador, o CIMP (CpG island methylator phenotype)**. La investigación de la metilación del ADN, en lo que se refiere al cáncer, hasta ahora se ha centrado particularmente en la *metilación del promotor de la isla CpG*. Sin embargo, sigue siendo cierto que un 40% de los genes humanos no contienen islas *CpG* en sus promotores (figs. 8.13-8.14).

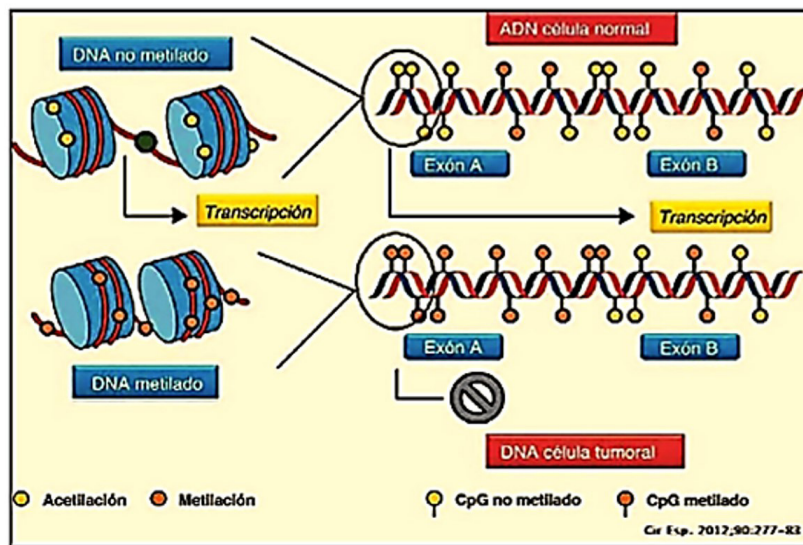


Fig. 8.13 Metilación y acetilación de islas CpG (Elsevier).

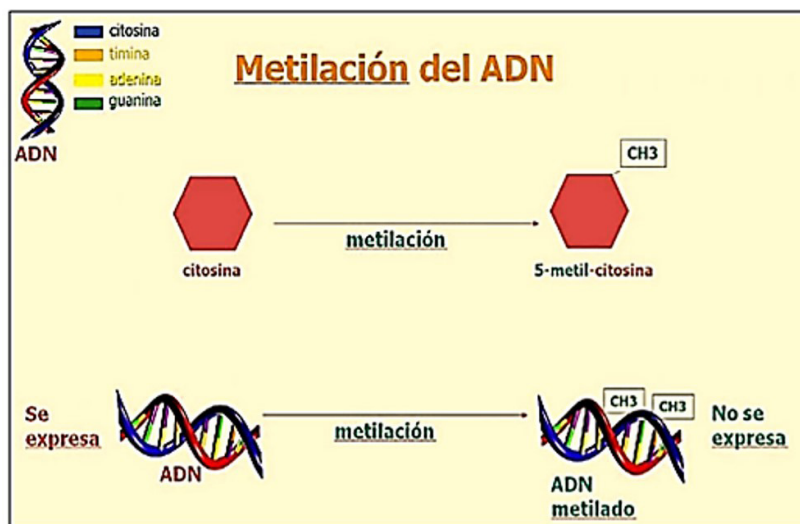


Fig. 8.14 Metilación de ADN en islas CpG (Slideshare).

El silenciamiento epigenético de los genes **p16**, **SFRPs**, **GATA-4/5**, **APC** en las células madre precursoras de los sistemas de renovación de las células diferenciadas puede servir para bloquear en estados similares a los tallos que fomentan una expansión clonal anormal. Los genes afectados se denominan **guardianes epigenéticos** porque su patrón normal debería permitir su activación durante la diferenciación de las células madre precursoras. La selección de mutaciones en los genes guardianes proporciona un efecto aún más fuerte para una mayor progresión del tumor compuesto por una subpoblación de células madre cancerosas y una progenie neoplásica.

8.10 Terapia epigenética.

El objetivo principal es revertir la silenciamiento génica provocada por la metilación del promotor. Los **fármacos epigenéticos o epidrogas** son compuestos químicos que alteran la estructura del **ADN y la cromatina** mediante la regulación de las enzimas necesarias para su establecimiento, reactivando genes supresores tumorales y genes de reparación del **ADN**, silenciados epigenéticamente. Las **marcas epigenéticas** tienen un gran potencial para proporcionar **biomarcadores moleculares** para el diagnóstico y tratamiento contra el cáncer. La modificación de la **citósina** mediante la metilación del **ADN** de 5-metilcitósina (**5mC**) es catalizada por las **metiltransferasas** que requieren **S-adenosilmetionina (SAM)** como cofactor para la donación de grupos metilo que se convierte en **S-adenosilhomocisteína (SAH)**. Dicha metilación del **ADN** en una región promotora se relaciona con el silenciamiento postrascriptural.

Los inhibidores de **DNMT** bloquean la metilación de **ADN** y restablecen la función de los genes silenciados de modo aberrante. A nivel de la cromatina, la acetilación postraduccional es catalizada por las **acetiltransferasas de histona (HAT)** y la desacetilación por la **desacetilasas de histona (HDAC)**. Dichas modificaciones se producen en residuos de aminoácidos en las colas de las histonas. Los inhibidores de **HDAC (HDACi)** inducen acetilación.

Los avances futuros podrían provenir del uso de **reguladores epigenéticos** para activar **miARN** o del uso de medicamentos que atacan células madre del cáncer, después de la reducción del tumor mediante quimioterapia. La naturaleza multifactorial genómica y epigenómica de la carcinogénesis, en la que se pueden activar o silenciar diferentes vías, hace que la investigación se dirija a estudios sistémicos que tengan en cuenta las complejas redes de interacciones y mecanismos reguladores celulares. Las vías de la metilación del **N** y del **ARN codificante** podrían ser controladas por reguladores de la expresión génica que permiten la aplicación de los **biomarcadores epigenéticos en cáncer** (figs. 8.15-8.16).

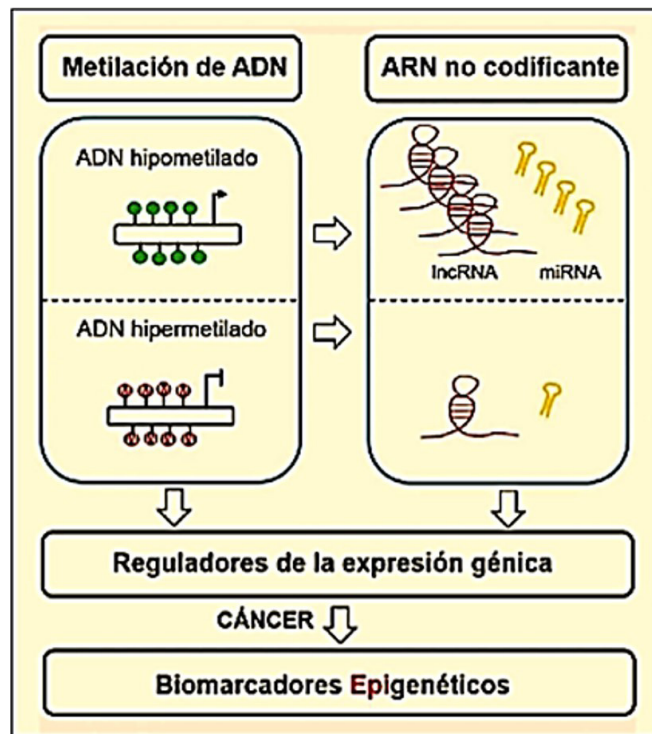


Fig. 8.15 Reguladores de la expresión génica y biomarcadores epigenéticos (Tribuna Libre).

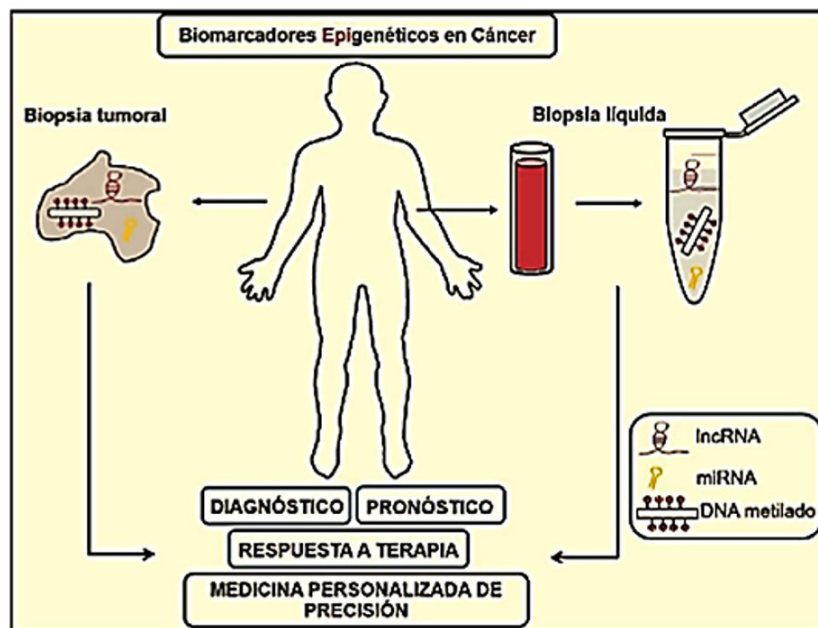


Fig. 8.16 Biomarcadores epigenéticos en cáncer (Genotipia).

Referencias.

- Adisasmita M et al. La modulación epigenética inhibe la fibrogénesis impulsada por la transición epitelial-mesenquimal y mejora las características de los progenitores hepáticos derivados químicamente. *Ann Surg Treat Res* 106(5):274-283, 2024.
- Balassiano K et al. Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Letters*, 311(1): 85-95, 2011.
- Bárcena-Varela M et al. Mecanismos epigenéticos y reprogramación metabólica en la fibrogénesis: doble orientación de G9a y DNMT1 para la inhibición de la fibrosis hepática. *Intestino* 70(2):388-400, 2021.
- Bernal C et al. DNA methylation profile in diffuse type gastric cancer: evidence for hypermethylation of the BRCA1 promoter region in early-onset gastric carcinogenesis. *Biol Res* 41(3):303-15, 2008.
- Boland C et al. Promoter methylation in the genesis of gastrointestinal cancer. *Yonsei Medical Journal*, 50(3): 309-21, 2009.
- Caparrós E et al. Una expresión alterada de **miR-376a-3p** y **miR-20a-5p** en exosomas de sangre periférica regula la autofagia y los sustratos sistémicos inflamatorios, y se relaciona con el hábito de fumar y la edad en la enfermedad de Crohn. *FASEB J* 38(2): e23418, 2024.
- Cerrillo E et al. Alfa-defensinas (α -Defs) en la enfermedad de Crohn: disminución de α -Def 5 ileal mediante metilación permanente y aumento de las concentraciones plasmáticas de α -Def 1-3 que ofrecen utilidad como biomarcador. *Clin Exp Immunol* 192(1):120-128, 2018.
- Dandri M. Modulación epigenética en la infección crónica por el virus de la hepatitis B. *Semin Immunopatol* 42(2):173-185, 2020.
- Dothel G. Nuevos conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos del síndrome del intestino irritable: contribución de la epigenética. *J Gastroenterol* 58(7):605-621, 2023.
- Fornari F et al. In hepatocellular carcinoma miR519d is up-regulated by p53 and DNA hypomethylation and targets CDKN1A/p21, PTEN, AKT3 and TIMP2. *J Pathol* 227(3):275-85, 2012.
- Gao R, Mao J. Regulación epigenética mediada por ARN no codificante en células estrelladas hepáticas de fibrosis hepática. *ARN no codificante* 10(4):44, 2024.
- Goelz SE et al. Epigenética y biomarcadores en cáncer gástrico. *Rev Med Chile* 141:1570-1577, 2013.
- Hibi K et al. Methylation of the DCC gene is lost in advanced gastric cancer. *Anticancer Research*, 30(1): 107-9, 2010.
- Honda T et al. Demethylation of MAGE promoters during gastric cancer progression. *Br J Cancer* 90(4):838-43, 2004.
- Hu SL et al. Pathobiologic implications of methylation and expression status of Runx3 and CHFR genes in gastric cancer. *Medical Oncology*, 28 (2): 447-54, 2011.
- Jones PA, Baylin SB. La epigenómica del cáncer. *Cell*, 128: 683-692, 2007.

- Libardi Miranda Furtado C et al. Epidrogas: dirigidas a las marcas epigenéticas en el tratamiento del cáncer. *Epigenetic* 14(12):1164-1176, 2019.
- Mesquita P et al. Role of site-specific promoter hypomethylation in aberrant MUC2 mucin expression in mucinous gastric carcinomas. *Cancer Lett* 189(2):129-36, 2003.
- Morán-Salvador E, Mann J. Epigenética y fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 4(1):125-134, 2017.
- Moret-Tatay I et al. Firmas específicas de microARN plasmático en la predicción y confirmación de la recurrencia de la enfermedad de Crohn: papel e implicaciones patogénicas. *Clin Transl Gastroenterol* 12(10): e00416, 2021.
- Moret-Tatay I et al. Posibles biomarcadores en sangre para la enfermedad de Crohn: estrés oxidativo y microARN: evidencias actuales y aspectos por desentrañar. *Oxid Med Cell Longev* 2016:2325162, 2016.
- Nishigaki M et al. Discovery of aberrant expression of R-RAS by cancer-linked DNA hypomethylation in gastric cancer using microarrays. *Cancer Res* 65(6):2115-24, 2005.
- Ryan A., Hlady RA et al. Puntos críticos de heterogeneidad epigenética en la progresión de la enfermedad hepática humana. *Hepatología* 81(4):1197-1210, 2025.
- Sato N et al. Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using highthroughput microarrays. *Cancer Res* 63(13):3735-42, 2003.
- Schneider BG et al. Promoter DNA hypermethylation in gastric biopsies from subjects at high and low risk for gastric cancer. *Int J Cancer* 127(11):2588-97, 2010.
- Serena C et al. Las células madre adiposas de pacientes con enfermedad de Crohn muestran un patrón de metilación del ADN distintivo. *Epigenética clínica* 12(1):53, 2020.
- Törüner M, Gülşen Ünal N. Epigenética de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Turk J Gastroenterol* 34(5):437-448, 2023.
- Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res* 21(3): 50217, 2011.
- Tsuchida T, Friedman SL. Mecanismos de activación de las células estrelladas hepáticas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(7):397-411, 2017.
- Wong PP et al. Cáncer colorrectal: un modelo para la tumorigénesis epigenética. *Gut* 56: 140-148, 2007.
- Xiao Liu et al. Identificación de factores de transcripción específicos de linaje que previenen la activación de las células estrelladas hepáticas y promueven la resolución de la fibrosis. *Gastroenterología* 158(6):1728-1744.e14, 2020.
- YiPing Qin et al. Regulación epigenética y su potencial terapéutico en el ADN circular cerrado covalentemente del virus de la hepatitis B. HOXA-AS2 inhibe epigenéticamente la transcripción del VHB al reclutar el complejo desacetilasa MTA1-HDAC1/2 al minicromosoma cccDNA. *Ciencias Avanzadas (Weinh)* 11(24): e2306810, 2024.

- Zavala GL et al. Hierarchical clustering analysis to detect associations between clinical and pathological features of gastric tumors and hypermethylation of suppressor genes. *Rev Med Chile* 135(1): Chile 135(1):17-25, 2007.
- Zhang Y et al. Modificación epigenética de la infección por el virus de la hepatitis B y carcinoma hepatocelular relacionado. *Virulencia* 15(1):2421231, 2024.
- Żychowska J et al. El papel de los mecanismos epigenéticos en la patogénesis de la infección por hepatitis C. *Biomoléculas* 14(8):986, 2024.

La presente obra integra aspectos embriológicos, histopatológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos de las enfermedades digestivas.

Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, inmunólogos, patólogos, genetistas y gastroenterólogos, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de dichas nosologías.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Histología e Inmunología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

Ha desarrollado tareas de investigación en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas de Buenos Aires (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria en la Categoría Consulta.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la Salud, que deseen actualizar aspectos diversos de las enfermedades urinarias, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.

Gloria M. Cónsole-Avegliano

Médica. Doctora en Medicina.

Especialidades: Anatomía Patológica y Docencia Universitaria.

Médica Patóloga del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunopatología. H.I.A.C. San Juan de Dios. La Plata.

Médica del Laboratorio de Inmunología e Histocompatibilidad. H.I.G.A. Gral. San Martín. La Plata.

Carrera del Investigador Científico en la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Bs. As. (CICBA). Línea de investigación: Neuroendocrinología del eje hipotálamo-hipofisario.

Programa de Incentivos a Docentes investigadores: Neuroendocrinología y terapia génica. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Ministerio de Educación de la Nación.

Docencia: más de cinco décadas como docente en las Cátedras de Histología, Embriología y Patología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Titular, dedicación exclusiva. Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Profesora Extraordinaria Categoría Consulta. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.