

Arteaga Martínez • García Peláez

Embriología Humana y Biología del desarrollo



Incluye sitio web complementario
www.medicapanamericana.com/embriologia/artega

EDITORIAL MEDICA
panamericana

www.fb.com/odontoblastos

Embriología Humana y Biología del desarrollo



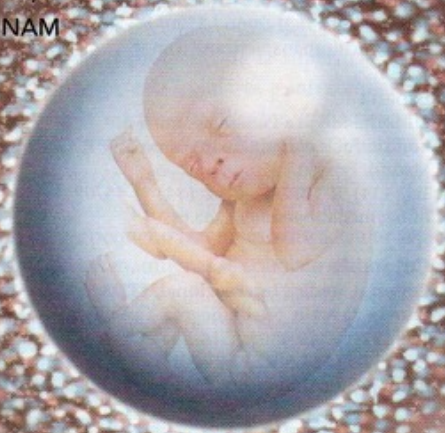
Embriología Humana y Biología del desarrollo

Dr. Sebastián Manuel Arteaga Martínez

Jefe del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Profesor de Carrera Titular B de la Facultad de Medicina, UNAM
Profesor de las asignaturas de Biología del Desarrollo y de Anatomía en la Facultad de Medicina, UNAM
Profesor Titular de Biología del Desarrollo en la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Anatomía, A.C.
Secretario Ejecutivo de la Asociación Panamericana de Anatomía
México

Dra. María Isabel García Peláez

Profesora de Carrera Asociado C de la Facultad de Medicina, UNAM
Profesora de las asignaturas de Biología del Desarrollo y de Histología Médica en la Facultad de Medicina, UNAM
Profesora Titular de Biología del Desarrollo en la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana
Presidenta Ejecutiva de la Sociedad Mexicana de Anatomía, A.C.
México



EDITORIAL MEDICA
panamericana

BUENOS AIRES • BOGOTÁ • CARACAS • MADRID • MÉXICO • PORTO ALEGRE

www.medicapanamericana.com

www.fb.com/odontoblastos

Título: Embriología Humana y Biología del Desarrollo
© Sebastian Manuel Arteaga Martínez / María Isabel García Peláez
© 2013 Editorial Médica Panamericana, S.A de C.V.

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



Argentina

Editorial Médica Panamericana S.A.

Marcelo T. de Alvear 2145 (1122), Buenos Aires, Argentina.
Tels.: (54-11) 4821-2066 / 5520/ Fax: (54-11) 4821-1214
info@medicapanamericana.com

España

Editorial Médica Panamericana S.A.

Edificio Arcis c/ Quintanapalla no 8, 4º B, (28050)
Madrid, España
Tel.: (34) 91 1317821 / Fax: (34) 91 4570919
info@medicapanamericana.es

Colombia

Editorial Médica Internacional, LTDA

Carrera 7a A No. 69-19, Bogotá, Colombia.
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014
Fax: (57-1) 314-5015/ 345-0019
infomp@medicapanamericana.com.co

México

Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V.

Hegel No. 141, 2º. piso, Col. Chapultepec Morales,
Delegación Miguel Hidalgo, C.P. 11570, México, D.F.
Tels.: (52-55) 5250-0664 / 5203-0176 /
Fax: (52-55) 2624-2827
infomp@medicapanamericana.com.mx

Venezuela

Editorial Médica Panamericana C.A.

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C Plaza Venezuela.
Urbanización Los Caobos Parroquia El Recreo,
Municipio Liberador Caracas DC., Venezuela.
Tels.: (58-212) 793-2857 / 6906 / 5985 / 1666
Fax: (58-212) 793-5885
info@medicapanamericana.com.ve

Visite nuestra página Web:

www.medicapanamericana.com

ISBN: 978-607-7743-92-7



Embriología humana y biología del desarrollo / [editores] Sebastián
Manuel Arteaga Martínez, María Isabel García Peláez. -- México :
Editorial Médica Panamericana, 2013.
xxvii, 570 páginas : ilustraciones ; 27 cm.

Incluye índice

ISBN 978-607-7743-92-7

1. Embriología humana – Instrucción programada. 2. Reproducción
humana – Instrucción programada. 3. Feto – Desarrollo – Instrucción
programada. I. Arteaga Martínez, Sebastián Manuel, editor. II. García
Peláez, María Isabel, editor. III. título.

612.646-scdd21

Biblioteca Nacional de México

Impreso en México / Printed in Mexico

Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopias, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S.A de C.V.

© 2013 Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.

Hegel 141, 2do. piso, Col. Chapultepec Morales, C.P. 11570, México, D.F.

DEDICATORIA

A nuestros padres,
a nuestros hermanos,
a nuestros hijos,
a nuestros alumnos, y

a todos esos seres inocentes que, obtenidos de aborto espontáneo,
nos han dado la oportunidad de aprender un poco del desarrollo prenatal humano.

COLABORADORES

Jorge Adán Alegría Baños

Médico Cirujano

Profesor de Biología del Desarrollo de la Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

México

José Guadalupe Arriaga García

Médico Cirujano

Profesor de Anatomía de la Escuela de Medicina de la
Universidad Panamericana

México

Sebastián Manuel Arteaga Martínez

Doctor en Ciencias

Jefe del Departamento de Anatomía de la Facultad de
Medicina, UNAM

Profesor de Carrera Titular B de la Facultad de Medicina,
UNAM

Profesor de las asignaturas de Biología del Desarrollo y de
Anatomía en la Facultad de Medicina, UNAM

Profesor Titular de Biología del Desarrollo en la Escuela de
Medicina de la Universidad Panamericana

Expresidente de la Sociedad Mexicana de Anatomía, A.C.

Secretario Ejecutivo de la Asociación Panamericana de
Anatomía

México

Rodolfo Esteban Ávila

Médico Cirujano

Doctor en Medicina y Cirugía

Magíster en Gerencia y Administración en Servicios de Salud

Profesor Adjunto de la Cátedra de Biología Celular, Histología
y Embriología en la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Docente Investigador. Categoría 1. Ministerio de Educación
Argentina

Jessica Janette Castillo Moreno

Médico Cirujano

Profesora de Biología del Desarrollo de la Facultad de
Medicina, UNAM

México

Dora Virginia Chávez Corral

Médico Cirujano

Coordinadora de la Academia de Embriología de la Facultad
de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua

Profesora de Embriología de la Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de Chihuahua

México

Esteban Cruz Arenas

Médico Cirujano

Profesor de Biología del Desarrollo de la Facultad de Medicina,
UNAM

México

Carlos E. de la Garza González

Doctor en Medicina

Profesor de Pregrado y Posgrado de Biología del Desarrollo/
Embriología

Exjefe del Departamento de Embriología en la Facultad de
Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León

México

Laura Gabriela Flores Peña

Médico Cirujano

Genetista de la División de Genética del Hospital General
Dr. Manuel Gea González

Profesora de las asignaturas de Biología del Desarrollo y de
Genética Clínica de la Facultad de Medicina, UNAM

México

Teresa Imelda Fortoul van der Goes

Doctora en Ciencias
Coordinadora de Ciencias Básicas de la Facultad de Medicina,
UNAM
Profesora de Carrera Titular C de la Facultad de Medicina,
UNAM
Profesora de Histología Médica en la Facultad de Medicina,
UNAM
México

María Isabel García Peláez

Doctora en Ciencias Biológicas
Profesora de Carrera Asociado C de la Facultad de Medicina,
UNAM
Profesora de las asignaturas de Biología del Desarrollo y de
Histología Médica en la Facultad de Medicina, UNAM
Profesora Titular de Biología del Desarrollo en la Escuela de
Medicina de la Universidad Panamericana
Presidenta Ejecutiva de la Sociedad Mexicana de Anatomía,
A.C.
México

Roberto Lazzarini Lechuga

Maestro en Ciencias
Técnico Académico Titular B adscrito al Laboratorio
Divisional de Microscopia CONFOCAL, División de Ciencias
Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa
México

Adolfo Leyva Rendón

Médico Cirujano
Neurólogo Clínico y Neurólogo Vascular del Instituto Nacional
de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Profesor de Biología del Desarrollo de la Facultad de Medicina,
UNAM
México

Héctor R. Martínez-Menchaca

Cirujano Dentista
Maestro en Ciencias
Director del Programa Académico y del Departamento de
la Carrera de Médico Cirujano Dentista de la Universidad
de Monterrey
Profesor de Investigación de la Universidad de Monterrey
Profesor de Odontología Pediátrica de la Universidad de
Monterrey
México

Hilda Gloria Pérez Pineda

Maestro en Ciencias
Exprofesora de Embriología Humana de la Escuela Superior
de Medicina del Instituto Politécnico Nacional
México

Gerardo Rivera Silva

Doctor en Ciencias
Responsable del Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina
Regenerativa de la Universidad de Monterrey
Profesor de Posgrado de Investigación de la Universidad de
Monterrey
Profesor de Pregrado de Histología, Genética e Inmunología
de la Universidad de Monterrey
México

Sergio Salazar-Marioni

Médico Cirujano
Profesor de Asignatura de la Universidad de Monterrey
México

María Elena Samar

Médica Cirujana
Doctora en Medicina y Cirugía
Magíster en Salud Materno Infantil
Profesora Titular Cátedra A de Histología y Embriología en
la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de
Córdoba, Argentina
Docente Investigadora Categoría 1. Ministerio de Educación
Argentina

Concepción Sánchez Gómez

Doctora en Ciencias

Encargada del Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez

México

Rocío Sánchez Urbina

Doctora en Ciencias

Investigadora adscrita al Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental del Hospital Infantil de México Federico Gómez

México

Teófilo Toledo Hiray

Médico Cirujano

Profesor de Biología del Desarrollo de la Facultad de Medicina, UNAM

México

Ma. Guadalupe Treviño-Alanís

Doctor en Ciencias

Coordinadora y Profesora de los cursos de Embriología, Anatomía y Neuroanatomía

Departamento de Ciencias Básicas de la Universidad de Monterrey

México

COLABORADORES DE LOS CASOS CLÍNICOS**María del Rocío Arce González**

Médico Cirujano

Genetista y Oftalmóloga del Hospital General Dr. Manuel Gea González

México

Aurora Ibarra Arce

Maestro en Ciencias

Jefa del Laboratorio de Biología Molecular, División de Genética del Hospital General Dr. Manuel Gea González

México

Sandra Elma Sánchez Camacho

Citogenetista de la División de Genética del Hospital General Dr. Manuel Gea González

México

PRÓLOGO

La Facultad de Medicina de la UNAM está en pleno proceso de consolidación de su nuevo plan de estudios 2010. Este plan, diseñado por asignaturas y dirigido a la adquisición de competencias, ha ido gradualmente consiguiendo sus objetivos, entre ellos, el centrar la enseñanza en el aprendizaje del alumno.

Muchos esfuerzos han debido empeñarse para alcanzar estos objetivos. Uno de estos, sin duda, consiste en lograr la actualización de libros de texto que sean capaces de apoyar al alumno en la consecución de las metas trazadas. Tal es el caso de esta obra, *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*, cuyos autores principales son los doctores Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez, además de haber contado con la valiosa colaboración de varios distinguidos académicos de nuestra Facultad, así como de otras instituciones.

El libro tiene un antecedente universitario inmediato, el texto de *Embriología y Biología del Desarrollo*, de la inolvidable maestra María Elena Castillo Romero y que, en el 2002, publicara la editorial Masson Doyma. Ese libro fue prácticamente un homenaje a la memoria de la Dra. Castillo, pues el texto, inacabado, fue concluido por Pablo Hoffman, Patricia Tomasini y Alicia Martínez Dorado, e introdujo, asociado al nombre de embriología, el concepto de biología del desarrollo, pues "no sólo buscaba descubrir los procesos del desarrollo sino determinar sus relaciones causales".

El texto de la maestra Castillo y colaboradores consiguió separarse un tanto de lo descriptivo para aventurarse en lo causal, y darle así una mayor fortaleza científica al apasionante tema del desarrollo humano.

Heredero de esa tradición que amalgama la excelencia docente, la seriedad académica y la actualización constante, aparece hoy el presente texto con un nombre muy similar. Lo separan de aquel 11 años de descubrimientos científicos, de calidad de imágenes y de técnicas de aprendizaje, pero conserva la simiente de la tradición educativa que sembrara primero la Dra. Sámano Bishop y, posteriormente, la Dra. Castillo Romero.

Cabe resaltar que el presente texto es un esfuerzo colegiado bajo la coordinación de los autores, quienes escribieron o colaboraron en la mayor parte de los capítulos, lo que le brinda un estilo uniforme y una construcción homogénea. Arranca con los principios básicos de la señalización molecular en el desarrollo; aborda necesariamente la mitosis y la meiosis, la fertilización y el inicio de la vida intrauterina, el desarrollo embrionario, la ecología fetal, y la organogénesis y el desarrollo de los distintos sistemas de nuestra economía. Todo ello dentro de un marco conceptual en donde se subrayan las competencias esperadas en la asignatura de Embriología, y la significación clínica de los errores del desarrollo.

Se trata de un libro didáctico encaminado a brindar un aprendizaje significativo y que pueda servir de una referencia rápida a cualquier médico en ejercicio profesional. Los dibujos explicativos del desarrollo y diferenciación del embrión, que son ya una espléndida tradición del departamento, superan a otras ediciones en el campo; las imágenes anatómicas y de microscopía, tanto electrónica como de luz, le dan un sentido real a las explicaciones y estas se complementan con cuadros y algoritmos para hacer más sencilla la obtención de los conceptos que se buscan. Las viñetas clínicas son pertinentes y significantes a los problemas del desarrollo embrionario.

Los capítulos concluyen con un resumen que subraya los conceptos más importantes del tema en cuestión y, cuando fue posible, se incluyó un caso clínico, lo que propicia un abordaje de aprendizaje basado en problemas para procurar la mejor retención del conocimiento y hacer el aprendizaje más significativo. Los casos clínicos tienen, a su vez, referencias a un sitio web del libro a fin de que los interesados en el tema puedan enriquecer conocimientos y emprender, de alguna forma, un aprendizaje virtual en esta nueva era de la tecnología educativa a distancia.

Se trata, pues, de un libro moderno y actual, diseñado para el aprendizaje, además de estar espléndidamente ilustrado.

Por todo lo anterior, para la Facultad de Medicina, a mi cargo, es un honor presentar este nuevo esfuerzo editorial que viene a enriquecer nuestro objetivo primordial, que es y será brindar una educación médica de gran calidad.

Ciudad Universitaria, México, D.F., febrero del 2013

Dr. Enrique Graue W.

Director de la Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México

PREFACIO

Esta obra está dirigida a estudiantes y profesionales de Medicina, Odontología, Biología y otras disciplinas afines en el campo de la biomedicina. Está enfocada a cubrir los objetivos fundamentales que de esta disciplina se señalan en los Planes de Estudio de estas licenciaturas en las diferentes escuelas y facultades de cualquier universidad en el mundo. Especial énfasis se ha dado en proporcionar la información necesaria para que el alumno alcance las competencias específicas en la asignatura de Embriología Humana, que le permitan no solo comprender este fascinante período de la vida de los seres humanos antes de nacer, sino también aplicar este conocimiento a los defectos al nacimiento y correlacionar la información con la Anatomía, la Histología Médica y muchas otras asignaturas que cursará a lo largo de sus estudios. Como libro de texto, permite que el alumno que comienza sus estudios de licenciatura comprenda con facilidad los conceptos y los procesos que ocurren durante el desarrollo prenatal, y al profesional que requiere refrescar sus conocimientos o investigar un hecho concreto, le permite obtener la información con facilidad, actualidad y la suficiente profundidad que ella o él necesita.

Los avances alcanzados en las últimas décadas en la biología molecular y la biología del desarrollo, la conclusión del estudio del genoma humano y la infinidad de técnicas que hoy en día se pueden aplicar para el estudio del embrión y el feto antes de nacer, han revolucionado los conocimientos que se tienen sobre el desarrollo prenatal humano y nos obligan a reconsiderar los conceptos clásicos de la embriología, la cronología de los procesos del desarrollo y la manifestación morfofuncional de las estructuras embrionarias, en el contexto de un fenómeno dinámico y cambiante como lo es el desarrollo prenatal. Con esto en mente, hemos tratado de proporcionar en esta obra una información actual y enfocada hacia su aplicación clínica, evitando intencionalmente toda aquella información que, aunque muy importante para el especialista o el investigador de esta disciplina, no fuera necesaria para el estudiante que inicia sus estudios universitarios.

La obra está profusamente ilustrada con más de 400 figuras conformadas por más de 800 esquemas y fotografías en color de embriones, fetos y pacientes que evidencian las características de las estructuras durante las diferentes etapas del desarrollo normal y en distintas situaciones patológicas. Está dividida en dos secciones, con un total de 26 capítulos. En la primera parte, que comprende del Capítulo 1 al 14, se abordan todos aquellos temas relacionados con la embriología general, comenzando con la introducción y conceptos básicos del desarrollo (Capítulo 1) y terminando con los errores de la morfogénesis y diagnóstico prenatal (Capítulo 14). En la segunda parte, del Capítulo 15 al 26, se revisa la organogénesis de todos los sistemas orgánicos y cavidades de nuestro cuerpo. Cada uno de los capítulos cuenta con sus objetivos, un índice de contenidos que facilita la localización rápida de los temas y subtemas, un cuerpo de información, cuadros y figuras que varían según el tema de cada capítulo, con correlación clínica de los contenidos, resumen, lecturas recomendadas esenciales y reactivos de autoevaluación. En la mayoría de los capítulos, fundamentalmente de la segunda parte, se incluyen casos clínicos referentes al tema, que terminan con una serie de reflexiones o preguntas cuyo análisis y respuesta pueden ser revisados en un sitio web habilitado para este libro; estos casos clínicos son fácilmente identificables en recuadros de color verde. De igual manera, los reactivos de autoevaluación se han incluido en recuadros de color rosa; las respuestas a estos reactivos se pueden encontrar en el sitio web.

A lo largo del libro se ha tratado de dar una estructura uniforme, con textos amigables y concisos, evitando la información innecesaria que desvía la atención del lector y hace más larga su lectura; para aquellos que necesiten hacer una revisión exhaustiva del tema, seguramente encontrarán en las lecturas recomendadas aquella que les puede ser de utilidad. El libro está ilustrado

con esquemas de altísima calidad, con un código de colores que se mantiene a lo largo de la obra y que seguramente permitirá a los lectores la fácil identificación de las estructuras y su origen embrionario. Las fotografías de embriones, fetos, pacientes, etcétera, son las pertinentes en cada capítulo y permitirán al estudiante darse cuenta de cómo son y el grado de dificultad que tiene la identificación de las estructuras en la realidad.

En la obra han participado varios connotados embriólogos, biólogos moleculares, genetistas, etcétera, de diferentes universidades mexicanas y del extranjero, pretendiendo que sea un libro de texto no solo para una institución educativa o un país, sino para todas aquellas escuelas y facultades de cualquier universidad y país cuyo programa incluya la asignatura de Embriología o Biología del Desarrollo. Esperamos haber alcanzado este objetivo y que sea de utilidad en cualquier lugar del mundo donde se estudie la embriología humana.

Manuel Arteaga Martínez

Isabel García Peláez

AGRADECIMIENTOS

A nuestro creador, por habernos permitido nacer y llegar hasta donde ahora estamos.

A nuestra familia, por el apoyo que siempre nos ha dado.

A la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, a la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid y a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por habernos dado nuestra formación profesional, y a quienes debemos gran parte de lo que somos.

A nuestros profesores y compañeros, por las enseñanzas, amistad y ejemplo que de ellos recibimos; un especial reconocimiento a los doctores Manuel Quero Jiménez (QEPD) y al Dr. Vicente Navarro Berástegui (QEPD), que tanto influyeron en nuestro desarrollo profesional inicial, y a la Dra. Dolores Saavedra Ontiveros, quien nos abrió la puerta para estudiar el maravilloso tesoro de embriones y fetos humanos que nos ha permitido adquirir el conocimiento necesario para realizar esta obra.

A las autoridades de la Facultad de Medicina de la UNAM y de la Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana, especialmente a sus actuales directores, doctores Enrique Graue Wiechers y Gregorio Tomás Obrador Vera, respectivamente, por permitirnos impartir la enseñanza de la Embriología Humana en esas instituciones y por las facilidades que siempre nos han dado.

Finalmente, a la Editorial Médica Panamericana, por confiar en nosotros y por habernos facilitado los medios para concretar este proyecto.

CONTENIDO

SECCIÓN 1

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS. ETAPAS DEL DESARROLLO

Carlos E. de la Garza González



1	INTRODUCCIÓN	4
2	UN VISTAZO HISTÓRICO	4
3	CONCEPTOS BÁSICOS	5
4	ETAPAS DEL DESARROLLO	6
5	TERMINOLOGÍA	6
6	RESUMEN	8
7	LECTURAS RECOMENDADAS	8
8	AUTOEVALUACIÓN	9

CAPÍTULO 2

CONCEPTOS BÁSICOS DE LA SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO

Concepción Sánchez Gómez y Roberto Lazzarini Lechuga



1	INTRODUCCIÓN	12
2	Wnt/FRIZZLED	12
3	SONIC HEDGEHOG	13
4	FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA Y PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS DEL HUESO	15
5	FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSINA-CINASA	16
6	RECEPTOR NOTCH	17
7	PERSPECTIVAS	18
8	RESUMEN	19
9	LECTURAS RECOMENDADAS	19
10	AUTOEVALUACIÓN	20

CAPÍTULO 3

CICLO CELULAR, MITOSIS Y MEIOSIS

Concepción Sánchez Gómez y Rocío Sánchez Urbina



1	INTRODUCCIÓN	22
2	CICLO CELULAR	22
3	MITOSIS	24
4	MEIOSIS	26
5	RESUMEN	29
6	LECTURAS RECOMENDADAS	29
7	AUTOEVALUACIÓN	30

CAPÍTULO 4

GAMETOGÉNESIS. FORMACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y DEL OVOCITO

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez



1	INTRODUCCIÓN	32
2	GAMETOGÉNESIS EN EL HOMBRE: ESPERMATOGÉNESIS	32
3	GAMETOGÉNESIS EN LA MUJER: OVOGÉNESIS	41
4	CICLO SEXUAL FEMENINO	47
5	RESUMEN	54
6	LECTURAS RECOMENDADAS	55
7	AUTOEVALUACIÓN	56

CAPÍTULO 5

PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO

Isabel García Peláez y Manuel Arteaga Martínez



1	INTRODUCCIÓN	58
2	CRECIMIENTO	58
3	DIFERENCIACIÓN CELULAR	58
4	CAMBIO EN LA FORMA CELULAR	60
5	MUERTE CELULAR PROGRAMADA	60
6	MOVIMIENTO CELULAR	61
7	AFINIDAD CELULAR DIFERENCIAL	65
8	RESUMEN	66
9	LECTURAS RECOMENDADAS	66
10	AUTOEVALUACIÓN	67

CAPÍTULO 6

FERTILIZACIÓN.
EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA

Carlos E. de la Garza González



1	INTRODUCCIÓN	70
2	TRANSPORTE Y PREPARACIÓN DE LOS GAMETOS PARA LA FERTILIZACIÓN	70
3	FERTILIZACIÓN	74
4	FERTILIZACIÓN ASISTIDA	77
5	RESUMEN	80
6	LECTURAS RECOMENDADAS	81
7	CASO CLÍNICO	81
8	AUTOEVALUACIÓN	82

CAPÍTULO 7

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÁTICO:
LA PRIMERA SEMANAManuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y
Carlos E. de la Garza González

1	INTRODUCCIÓN	84
2	ESTADIOS U HORIZONTES EMBRIONARIOS	84
3	SEGMENTACIÓN DEL CIGOTO	85
4	FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO	87
5	TRANSPORTE DEL EMBRIÓN DURANTE LA PRIMERA SEMANA	88
6	POTENCIALIDAD CELULAR. IMPRONTA GENÓMICA	88
7	RESUMEN	90
8	LECTURAS RECOMENDADAS	91
9	AUTOEVALUACIÓN	92

CAPÍTULO 8

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÁTICO:
LA SEGUNDA SEMANA

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Teófilo Toledo Hiray



1	INTRODUCCIÓN	94
2	BLASTULACIÓN. DISCO EMBRIONARIO BILAMINAR	94
3	IMPLANTACIÓN	97
4	RESUMEN	102
5	LECTURAS RECOMENDADAS	102
6	CASO CLÍNICO	103
7	AUTOEVALUACIÓN	104

CAPÍTULO 9

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA TERCERA SEMANA

Isabel García Peláez y Manuel Arteaga Martínez



1	INTRODUCCIÓN	106
2	GASTRULACIÓN. FORMACIÓN DEL DISCO EMBRIONARIO TRILAMINAR: ECTODERMO, MESODERMO Y ENDODERMO	106
3	NEURULACIÓN. FORMACIÓN DE LA PLACA NEURAL, EL TUBO NEURAL Y LAS CRESTAS NEURALES	112
4	SEGMENTACIÓN Y DELAMINACIÓN DEL MESODERMO	112
5	INICIO DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CIRCULATORIO	116
6	RESUMEN	119
7	LECTURAS RECOMENDADAS	119
8	AUTOEVALUACIÓN	120

CAPÍTULO 10

DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÍTICO: DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA (ETAPA DE ORGANOGÉNESIS)

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez



1	INTRODUCCIÓN	122
2	PLEGAMIENTO O TUBULACIÓN DEL EMBRIÓN	123
3	MORFOLOGÍA DEL EMBRIÓN EN LA ETAPA EMBRIONARIA SOMÍTICA	125
4	ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL EMBRIÓN	136
5	RESUMEN	138
6	LECTURAS RECOMENDADAS	138
7	AUTOEVALUACIÓN	139

CAPÍTULO 11

DESARROLLO FETAL: DE LA NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez



1	INTRODUCCIÓN	142
2	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS FETALES	145
3	CÁLCULO DE LA FECHA PROBABLE DE NACIMIENTO	154
4	ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL FETO	154
5	RESUMEN	157
6	LECTURAS RECOMENDADAS	157
7	AUTOEVALUACIÓN	158

CAPÍTULO 12

ANEXOS EMBRIONARIOS. ECOLOGÍA FETAL

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Teófilo Toledo Hiray



1	INTRODUCCIÓN	160
2	AMNIOS	160
3	SACO VITELINO	164
4	ALANTOIDES	166
5	CORION	166
6	PLACENTA	167
7	CORDÓN UMBILICAL	178
8	RESUMEN	181
9	LECTURAS RECOMENDADAS	181
10	CASO CLÍNICO	182
11	AUTOEVALUACIÓN	183

CAPÍTULO 13

EMBARAZO MÚLTIPLE

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez



1	INTRODUCCIÓN	186
2	EMBARAZO GEMELAR DICIGÓTICO	186
3	EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO	186
4	EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO CON SEPARACIÓN INCOMPLETA	190
5	OTRAS FORMAS DE EMBARAZO MÚLTIPLE	191
6	RESUMEN	197
7	LECTURAS RECOMENDADAS	197
8	AUTOEVALUACIÓN	198

CAPÍTULO 14

ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS.
DIAGNÓSTICO PRENATAL

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Laura G. Flores Peña



1	INTRODUCCIÓN	200
2	CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS	200
3	DIAGNÓSTICO PRENATAL	218
4	RESUMEN	222
5	LECTURAS RECOMENDADAS	223
6	CASO CLÍNICO	223
7	AUTOEVALUACIÓN	224

SECCIÓN 2

CAPÍTULO 15

DESARROLLO DE CAVIDADES CORPORALES

Jessica Castillo Moreno y Jorge Alegría Baños



1	INTRODUCCIÓN	230
2	FORMACIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO	230
3	CIERRE DE LA PARED VENTRAL DEL CUERPO	231
4	DIVISIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO	235
5	DESARROLLO DEL DIAFRAGMA	238
6	RESUMEN	244
7	LECTURAS RECOMENDADAS	244
8	CASO CLÍNICO	245
9	AUTOEVALUACIÓN	246

CAPÍTULO 16

DESARROLLO DE CARA Y CUELLO

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez



1	INTRODUCCIÓN	248
2	APARATO FARÍNGEO	248
3	FORMACIÓN DE LA CARA	255
4	CAVIDAD NASAL, CAVIDAD BUCAL Y FORMACIÓN DEL PALADAR	260
5	GLÁNDULAS DEL CUELLO	269
6	RESUMEN	273
7	LECTURAS RECOMENDADAS	273
8	CASOS CLÍNICOS	274
9	AUTOEVALUACIÓN	276

CAPÍTULO 17

DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

Esteban Cruz Arenas



1	INTRODUCCIÓN	278
2	TIPOS DE OSIFICACIÓN	279
3	SEGMENTACIÓN DEL MESODERMO Y FORMACIÓN DE LOS SOMITES	281
4	ESQUELETO AXIAL	282
5	ESQUELETO APENDICULAR	291
6	RESUMEN	296
7	LECTURAS RECOMENDADAS	296
8	CASO CLÍNICO	297
9	AUTOEVALUACIÓN	298

CAPÍTULO 18

DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR

Esteban Cruz Arenas



1	INTRODUCCIÓN	300
2	MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO	300
3	MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO	306
4	MÚSCULO LISO	307
5	RESUMEN	308
6	LECTURAS RECOMENDADAS	308
7	CASO CLÍNICO	309
8	AUTOEVALUACIÓN	310

CAPÍTULO 19

DESARROLLO DE LOS MIEMBROS

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez, Laura G. Flores Peña y Adolfo Leyva Rendón



1	INTRODUCCIÓN	312
2	FORMACIÓN DE LOS MIEMBROS	312
3	RESUMEN	325
4	LECTURAS RECOMENDADAS	325
5	CASO CLÍNICO	326
6	AUTOEVALUACIÓN	328

CAPÍTULO 20

DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO

Dora Virginia Chávez Corral



1	INTRODUCCIÓN	330
2	INTESTINO PRIMITIVO EMBRIONARIO	330
3	TUBO DIGESTIVO	332
4	GLÁNDULAS ANEXAS	349
5	BAZO	354
6	RESUMEN	356
7	LECTURAS RECOMENDADAS	357
8	CASO CLÍNICO	358
9	AUTOEVALUACIÓN	359

CAPÍTULO 21

DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Ma. Guadalupe Treviño Alanís, Sergio Salazar Marioni y
Teresa Fortoul van der Goes



1	INTRODUCCIÓN	362
2	CONSTITUCIÓN MORFOLÓGICA DEFINITIVA DEL SISTEMA RESPIRATORIO	362
3	MORFOGÉNESIS DEL SISTEMA RESPIRATORIO	362
4	MADURACIÓN PULMONAR	368
5	RESUMEN	372
6	LECTURAS RECOMENDADAS	374
7	CASOS CLÍNICOS	374
8	AUTOEVALUACIÓN	376

CAPÍTULO 22

DESARROLLO DEL SISTEMA
CARDIOVASCULAR

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez



1	INTRODUCCIÓN	378
2	ETAPA PRECARDIOGÉNICA	379
3	DESARROLLO DEL CORAZÓN EMBRIONARIO	379
4	DESARROLLO DE LOS ATRIOS Y UNIONES VENOATRIALES	389
5	UNIÓN ATRIOVENTRICULAR	400
6	SEGMENTO VENTRICULAR	408
7	UNIÓN VENTRICULOARTERIAL	416
8	SEGMENTO ARTERIAL: AORTA Y ARTERIA PULMONAR	422
9	SUBSISTEMAS DEL CORAZÓN	426
10	CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA	429
11	RESUMEN	435
12	LECTURAS RECOMENDADAS	436
13	CASO CLÍNICO	437
14	AUTOEVALUACIÓN	438

CAPÍTULO 23

DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL

Rodolfo Esteban Ávila y María Elena Samar



1	INTRODUCCIÓN	440
2	DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO	440
3	DESARROLLO DEL SISTEMA GENITAL	452
4	DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	462
5	RESUMEN	464
6	LECTURAS RECOMENDADAS	465
7	CASOS CLÍNICOS	465
8	AUTOEVALUACIÓN	466

CAPÍTULO 24

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Carlos E. de la Garza González, José Gpe. Arriaga García,
Manuel Arteaga Martínez, Laura G. Flores Peña y Adolfo Leyva Rendón



1	INTRODUCCIÓN	468
2	NEURULACIÓN	468
3	HISTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	471
4	CRESTA NEURAL	472
5	VESÍCULAS CEREBRALES	476
6	MÉDULA ESPINAL	478
7	ENCÉFALO Y TALLO ENCEFÁLICO	482
8	REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	492
9	SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	499
10	RESUMEN	502
11	LECTURAS RECOMENDADAS	503
12	CASOS CLÍNICOS	504
13	AUTOEVALUACIÓN	506

CAPÍTULO 25

DESARROLLO DEL OJO Y EL OÍDO

Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez y Laura G. Flores Peña



1	INTRODUCCIÓN	508
2	DESARROLLO DEL OJO	508
3	DESARROLLO DEL OÍDO	517
4	RESUMEN	526
5	LECTURAS RECOMENDADAS	526
6	CASO CLÍNICO	527
7	AUTOEVALUACIÓN	529

CAPÍTULO 26

DESARROLLO DEL SISTEMA TEGUMENTARIO



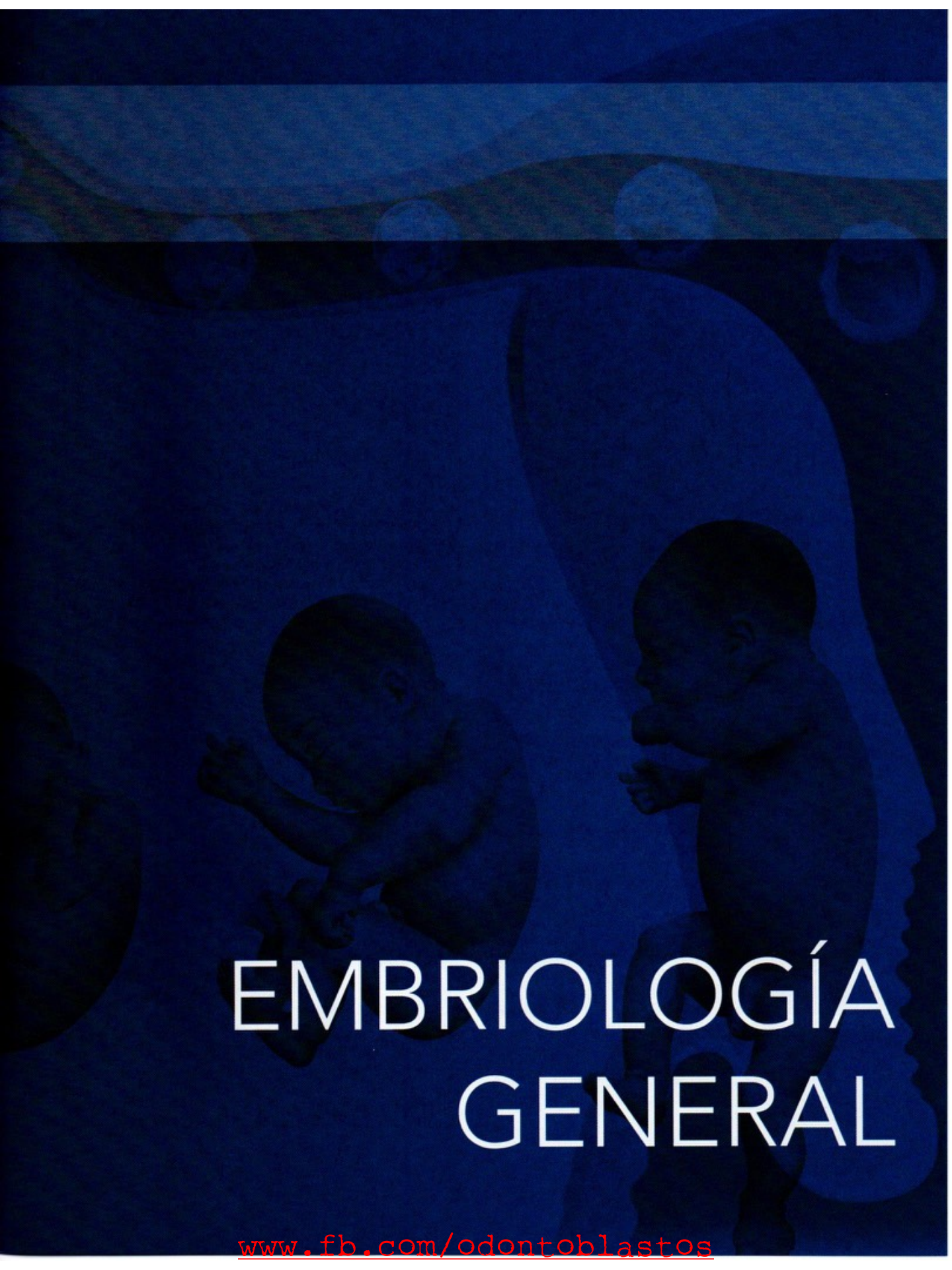
Hilda Gloria Pérez Pineda, Héctor R. Martínez Menchaca, Gerardo Rivera Silva, Isabel García Peláez y Laura G. Flores Peña

1	INTRODUCCIÓN	532
2	DESARROLLO ESTRUCTURAL Y DIFERENCIACIÓN DE LA PIEL	533
3	DESARROLLO DE LOS ANEXOS DE LA PIEL	537
4	DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS MAMARIAS	541
5	DESARROLLO DE LOS DIENTES	543
6	RESUMEN	550
7	LECTURAS RECOMENDADAS	550
8	CASOS CLÍNICOS	551
9	AUTOEVALUACIÓN	553

ÍNDICE ANALÍTICO	555
------------------------	-----

SECCIÓN 1



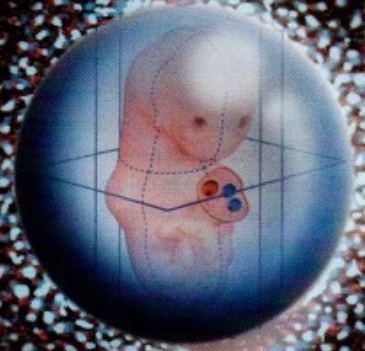


EMBRIOLOGÍA GENERAL

www.fb.com/odontoblastos

CONTENIDO

CAPÍTULO 1	INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS. ETAPAS DEL DESARROLLO	3 - 10
CAPÍTULO 2	CONCEPTOS BÁSICOS DE LA SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO	11 - 20
CAPÍTULO 3	CICLO CELULAR, MITOSIS Y MEIOSIS	21 - 30
CAPÍTULO 4	GAMETOGENÉISIS. FORMACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y DEL OVOCITO	31 - 56
CAPÍTULO 5	PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO	57 - 68
CAPÍTULO 6	FERTILIZACIÓN. EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA	69 - 82
CAPÍTULO 7	DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA PRIMERA SEMANA	83 - 92
CAPÍTULO 8	DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA SEGUNDA SEMANA	93 - 104
CAPÍTULO 9	DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA TERCERA SEMANA	105 - 120
CAPÍTULO 10	DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÍTICO: DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA (ETAPA DE ORGANOGÉNESIS)	121 - 140
CAPÍTULO 11	DESARROLLO FETAL: DE LA NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO	141 - 158
CAPÍTULO 12	ANEXOS EMBRIONARIOS. ECOLOGÍA FETAL	159 - 184
CAPÍTULO 13	EMBARAZO MÚLTIPLE	185 - 198
CAPÍTULO 14	ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. DIAGNÓSTICO PRENATAL	199 - 225



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS. ETAPAS DEL DESARROLLO

Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS

- Reconocer las principales etapas del desarrollo.
- Saber utilizar la terminología embriológica en cuanto a posición y desplazamiento de órganos o células.
- Ser capaz de identificar los planos de sección utilizados en las preparaciones.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 4
- 2 UN VISTAZO HISTÓRICO | 4
- 3 CONCEPTOS BÁSICOS | 5
- 4 ETAPAS DEL DESARROLLO | 6

- 5 TERMINOLOGÍA | 6
- 6 RESUMEN | 8
- 7 LECTURAS RECOMENDADAS | 8
- 8 AUTOEVALUACIÓN | 9

1 INTRODUCCIÓN

Entre las disciplinas morfológicas, la Embriología/Biología del Desarrollo es la que despierta una curiosidad inmediata, ya que el saber cómo nos desarrollamos a partir de una célula resulta fascinante. El asombro no cesa al entender la gran cantidad de interacciones celulares y moleculares que, maravillosamente orquestadas, darán como resultado un nuevo ser y cómo cualquier desviación de ese plan general puede conducir a un defecto congénito.

El lector se enfrentará a partir de ahora a una nueva terminología que poco a poco irá agregando a su vocabulario y que, inadvertidamente pronto, estará utilizando para comunicarse de manera automática y fluida con sus colegas.

2 UN VISTAZO HISTÓRICO

La pregunta “¿cómo nos formamos?” no es nueva, y las respuestas inician con **Hipócrates de Cos** y **Aristóteles**, quienes sientan las bases de la embriología como ciencia al describir el desarrollo del pollo y otros embriones. Y aunque las conclusiones de Aristóteles sobre el inicio de la vida del nuevo ser no fueron las correctas, no quita mérito a sus observaciones tomando en consideración las dificultades técnicas para hacerlas. En el siglo II de nuestra era, **Galeno** escribió la obra *Sobre la formación del feto*. En el **Talmud**, el **Corán** y en **tratados sánscritos**, ya se hace referencia a la morfología del embrión con descripciones que encajan en los primeros estadios del desarrollo (cigoto, blastocisto y hasta el estadio somítico).

Durante la Edad Media poco se sabe del desarrollo del conocimiento del área, y es hasta la adecuación del microscopio por **Anton van Leeuwenhoek** cuando se recibe un nuevo impulso, tras describir por primera vez los espermatozoides humanos en 1677; por su parte, en 1672 **Reinier de Graaf** describe en conejos los ovarios y sus folículos maduros. Estas observaciones apoyaron la aparición de dos corrientes: los *homunculistas*, quienes favorecían la idea de que dentro del espermatozoide se encontraba un humano en miniatura que era nutrido por el ovocito; y los *ovistas*, con el punto de vista contrario, en el cual el nuevo ser contenido en el ovocito era estimulado para crecer por el líquido seminal. Ambas teorías fueron desplazadas cuando **Lazzaro Spallanzani** (1729-1799) demostró la necesidad de ambos elementos para la formación del nuevo ser, y cuando **Caspar Friedrich Wolff** introdujo en 1759 sus postulados revolucionarios: la teoría de la *epigénesis*, según la cual “el desarrollo embriológico ocurre mediante remodelamiento y crecimiento progresivo”, y la de la formación de capas celulares, o *disco embrionario*, que refutaron definitivamente los conceptos previos.

En 1817, **Heinrich Christian von Pander** publica el concepto de las tres capas germinativas en el embrión, a las que llamó *blastodermo* y que ahora sabemos dan origen a todos los tejidos embrionarios. Fue **Karl Ernst von Baer** (fig. 1-1) quien,

tomando como base los estudios de von Pander, escribió: “Las características más básicas y generales de cualquier grupo animal aparecen más temprano en el desarrollo de lo que lo hacen las características especiales que son peculiares a los diferentes miembros del grupo”, la llamada *ley de von Baer*.

La aparición, en 1839, de la teoría celular de **Schleiden** y **Schwann** sentó las bases para saber que el nuevo ser se desarrolla a partir de una célula (*cigoto*) que, al experimentar una serie de divisiones celulares, origina los diferentes tejidos. Una vez entendido esto, la curiosidad científica inició el camino de la experimentación con **Wilhelm Roux**, a quien debemos el término *mecánica del desarrollo* (*Entwicklungsmechanik*) para entender las interacciones celulares y tisulares durante el desarrollo. Estos trabajos pioneros fueron continuados por **Hans Spemann** (fig. 1-2), quien recibió en 1935 el Premio Nobel por su descubrimiento de un fenómeno crucial en la morfogénesis, la *inducción primaria*, además de introducir el concepto de *organizador* para referirse a estructuras embrionarias que controlan el desarrollo.



Fig. 1-1. Karl Ernst v. Baer (1792-1876) continuó los trabajos de v. Pander y aparece en los billetes estonios de 2 coronas; es quizá el único morfólogo con esa distinción.



Fig. 1-2. Hans Spemann. Embriólogo alemán, 1869-1941. Premio Nobel 1935, por su descubrimiento de la inducción primaria en los fenómenos embriológicos.



Fig. 1-3. Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, y Eric F. Wieschaus. Premio Nobel 1995 por sus descubrimientos del control genético del desarrollo embrionario temprano. The Nobel Foundation.

En la década de 1940, **George L. Streeter**, en la Carnegie Institution, elabora una clasificación para la etapa embrionaria de los primates, incluyendo el humano, que permitía determinar con gran precisión la edad morfológica del embrión a partir de sus características cualitativas y algunas cuantitativas. Streeter dividió las 8 semanas de la etapa embrionaria en 23 etapas que a partir de entonces se conocen como *estadios u horizontes de Streeter*. Un par de décadas después, **Ronan O'Rahilly** retomó estos horizontes y aportó algunos datos que hicieron más útil aún esta clasificación, y que algunos autores conocen como los *estadios de la Carnegie*. En el Capítulo 10 se presentan las características principales del embrión en cada uno de estos estadios.

Otro hito importante ocurrió en 1978, cuando los médicos británicos **Edwards y Steptoe** dan a conocer el nacimiento del primer bebé concebido por fertilización asistida, desencadenando así el desarrollo de una serie de tecnologías para lograr la concepción extracorpórea. La evolución del conocimiento continuó, dando lugar a la biología molecular y su impacto en el desarrollo, con el descubrimiento de los **genes Hox** (*homeocajas*), maravillosamente conservados durante la evolución y presentes en la escala zoológica controlando el desarrollo embrionario. El Premio Nobel en Fisiología o Medicina 1995 fue otorgado a **Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard y Eric F. Wieschaus** (fig. 1-3), "por sus descubrimientos relacionados con el control genético del desarrollo embrionario temprano", lo que nos ha llevado a entender mejor el desarrollo normal y anormal.

3 CONCEPTOS BÁSICOS

La embriología es la ciencia que estudia todos los cambios que ocurren para la formación de un nuevo ser desde la fertilización hasta el nacimiento.

Si atendemos el significado de la palabra **embriología**, esta sería "el estudio del embrión"; sin embargo, este término va más allá y se ocupa de la serie de fenómenos que ocurren desde la fertilización (fecundación) hasta el nacimiento. De tal modo, a medida que vaya leyendo este libro, el lector se enfrentará con los hechos que conducen al desarrollo del **concepto**, entendiendo como tal al embrión/feto y sus membranas.

A la embriología también se le llama *anatomía del desarrollo*; sin embargo, ya no se circunscribe exclusivamente a la descripción morfológica del desarrollo, sino que se enlaza de manera importante con otras disciplinas como la histología, la bioquímica, la fisiología, la genética, la patología y las áreas clínicas para, además de ver el desarrollo de manera integral, también entender las causas del desarrollo anormal: la llamada **dismorfología** y **teratología**, parte importante de la embriología. En la actualidad se ha venido conformando la **biología del desarrollo**, cuyo campo es más amplio que el de la embriología, ya que incluye, además del desarrollo prenatal, procesos posnatales como: crecimiento normal y anormal, regeneración y reparación tisular, que abarcan desde los fenómenos moleculares hasta los tisulares. En síntesis: la embriología nos dice qué sucede, mientras que la biología del desarrollo nos dice por qué sucede.

Indudablemente a la embriología/biología del desarrollo se les relaciona casi de manera automática con los **defectos congénitos**, recordando que, en promedio, el 3% de los recién nacidos vivos presentan algún defecto congénito y que son estudiados por la dismorfología y la teratología. El término **dismorfología** fue utilizado por primera vez por el Dr. David D. Smith, en 1966, para describir el estudio de los defectos congénitos en el ser humano; por otro lado, la **teratología** es el estudio de las anomalías del desarrollo fisiológico. Su campo es más amplio que el estudio de los defectos congénitos, ya que se emplea en otros estadios del desarrollo, como la pubertad, y otras formas de vida, como las plantas.

4 ETAPAS DEL DESARROLLO

El desarrollo prenatal se divide en período embrionario (de la fertilización hasta el final de la octava semana) y período fetal (de la novena semana al nacimiento).

El punto inicial del desarrollo lo representa el **cigoto**, célula resultante de la unión del espermatozoide con el ovocito. A las primeras 8 semanas de la vida prenatal se les conoce como el **período embrionario**, en el que la correcta relación tiempo/espacio interactuará con las células y sus mecanismos de desarrollo: potencia, organización, determinación, diferenciación, migración y muerte celular (apoptosis), para dar lugar de manera armónica a la **organogénesis**, la etapa más vulnerable del nuevo ser, donde cualquier agresión puede manifestarse como un posible defecto congénito. Una vez delineado el nuevo ser, inicia su etapa de maduración, la cual ocurre durante el **período fetal** (desde la semana 9 hasta el nacimiento), en la que los aparatos y sistemas "aprenderán" a funcionar hasta ser capaces de hacerlo de manera independiente, condición indispensable para lograr la supervivencia después del **nacimiento**.

Como ya se ha señalado, el período embrionario corresponde a las primeras 8 semanas después de la fertilización, y se puede dividir a su vez en dos partes: el **período embrionario presomítico**, que corresponde a las dos y media primeras semanas, y el **período embrionario somítico**, que se inicia a mitad de la tercera semana y termina al final de la octava semana. En la década de 1940, Streeter dividió el período embrionario en 23 estadios u horizontes del desarrollo embrionario, justificando esta división en los rápidos cambios que ocurren durante este período y que determinan que durante una misma semana cambie radicalmente la morfología embrionaria. Esta clasificación, si bien fue arbitraria, ha demostrado ser muy útil en los estudios de embriología, y aún en la actualidad es la base para determinar la edad precisa de los embriones humanos en todo el mundo (véase Capítulo 10).

En párrafos anteriores nos referimos al concepto como formado por el nuevo ser y sus membranas, de manera que nos ocuparemos de la formación de los **anexos embrionarios**, llamados así debido a que son estructuras indispensables para el desarrollo normal, pero que quedarán situadas fuera del cuerpo del embrión/feto. Estos anexos son: amnios, saco vitelino, corion, alantoides y cordón umbilical, además obviamente de la formación de ese órgano fetomaterno llamado **placenta**.

Los **embarazos múltiples** también son materia de estudio dentro de la embriología, y nos ocuparemos de conocer los factores y posibilidades de aparición de gemelos, tanto monogóticos como dicigóticos, además de otras variedades de embarazos múltiples y la posible formación de gemelos unidos (siameses).

5 TERMINOLOGÍA

Los planos de orientación utilizados en embriología son sagital, coronal o frontal y transversal. Cuando nos referimos a la situación o movimientos de estructuras se utilizan los términos craneal, caudal, ventral, dorsal o lateral.

Este curso de embriología/biología del desarrollo nos llevará por el camino de la información de **cómo** se forma un nuevo ser; por lo tanto, al enfrentarnos al uso de términos desconocidos hasta ahora nos parecerá una nueva lengua que al inicio resultará complicada, pero a medida que vayamos adentrándonos en los temas y utilizándolos, llegaremos a comunicarnos y a entender cómo nos formamos. Así que empecemos con este nuevo idioma.

Un asunto fundamental en las ciencias morfológicas es el que nos orientemos para entender de dónde y hacia dónde se están efectuando los cambios que dan como resultado al embrión/feto. Para ello debemos adecuar la terminología anatómica hacia nuestra materia; para el estudio de un embrión/feto utilizamos tres planos de orientación o de corte: el **plano sagital**, el **plano coronal o frontal** y el **plano transversal** (fig. 1-4).

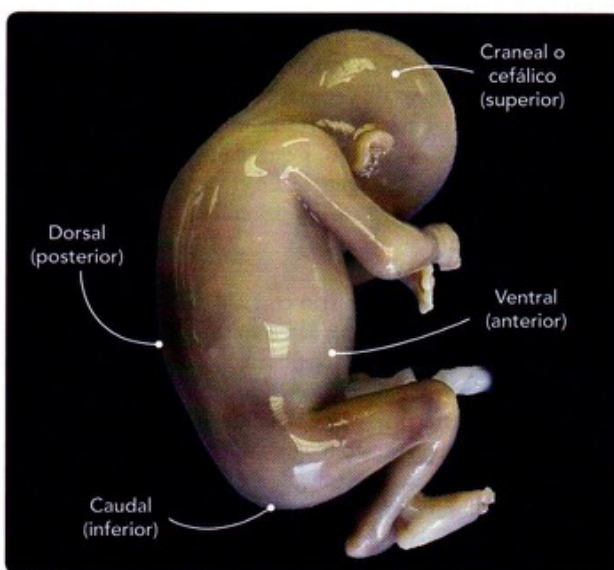


Fig. 1-4. Vista lateral de un feto humano de 16 semanas. Analice la nomenclatura. El término que aparece en primer lugar corresponde al que se utiliza en la Biología del Desarrollo, mientras que el que está entre paréntesis es el que se emplea en la Terminología Anatómica. Véase también la figura 1-7.

La formación de un nuevo ser implica movimientos y desplazamientos de células y estructuras. Cualquier movimiento o desplazamiento que vaya en dirección de la cabeza recibe el nombre de **craneal**; cuando es en dirección al extremo caudal del embrión, se llama **caudal**; cuando el movimiento es hacia adelante, **ventral**; cuando es hacia atrás, **dorsal**; y cuando es hacia los lados derecho e izquierdo, **lateral** (figs. 1-5 a 1-7).

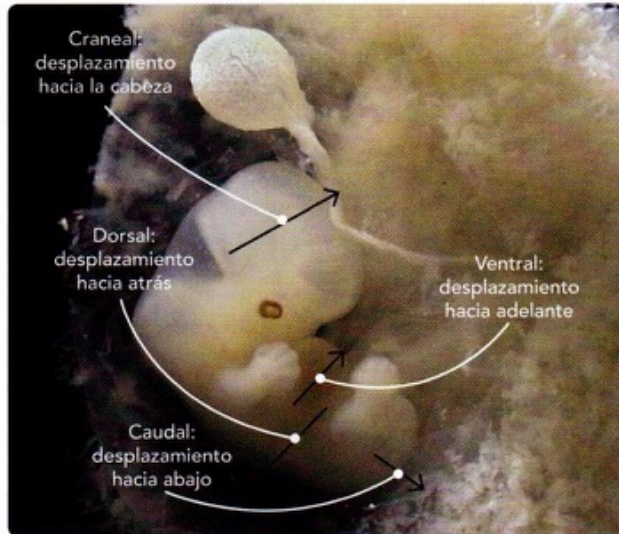


Fig. 1-5. Vista lateral de un embrión humano de la séptima semana, para ejemplificar los desplazamientos que ocurren durante el desarrollo. Véase también figura 1-7.

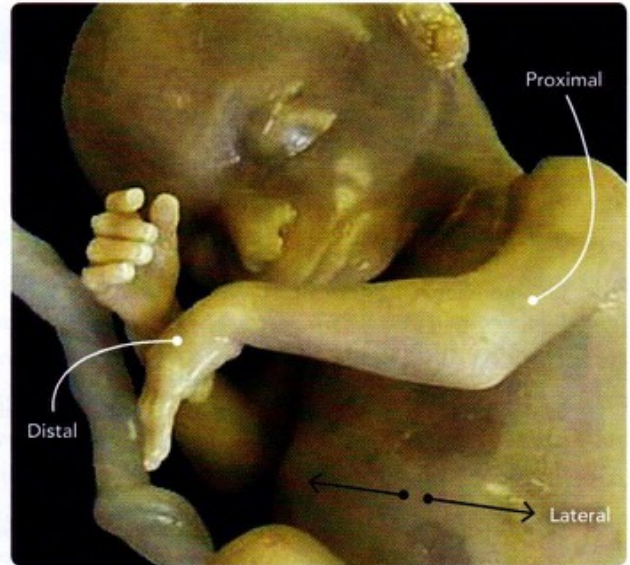


Fig. 1-6. Feto humano de 16 semanas. Con respecto a la terminología de desplazamiento, el término lateral completa la información de la figura 1-5.

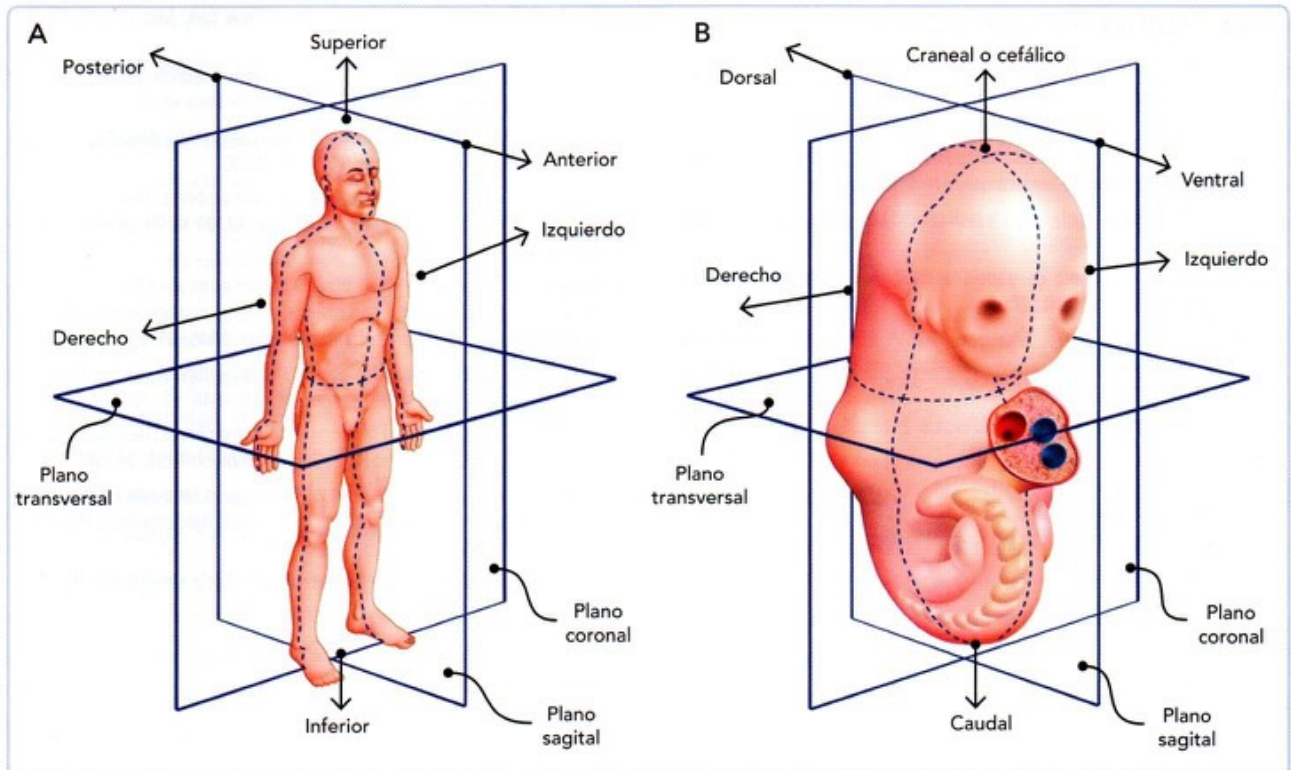


Fig. 1-7. Planos de corte más utilizados en la anatomía y la embriología. Las flechas indican el sentido en el que el corte es llevado a través del cuerpo del embrión. Nótese cómo los planos de corte son perpendiculares entre sí.

Para el estudio de la biología del desarrollo, también nos apoyaremos en especímenes completos (no seccionados), o en cortes histológicos (laminillas), y en este último caso es necesario que conozcamos la dirección que tiene el corte para facilitar la orientación y entendimiento (fig. 1-4).

Otros términos de uso frecuente son *proximal* y *distal*. El primero se refiere a la estructura más cercana al sitio de origen y el segundo a la más alejada, por ejemplo: el brazo es proximal al antebrazo y este es proximal a la mano (fig. 1-6).



6 RESUMEN



- El período embrionario comprende las 8 primeras semanas de la vida prenatal y durante este ocurre la organogénesis. Se divide en etapa embrionaria presomítica y etapa embrionaria somítica.
- El período fetal abarca desde la novena semana hasta el momento del nacimiento, y durante este acontece el crecimiento y maduración de todos los aparatos y sistemas del cuerpo.
- En embriología, los términos *derecho* e *izquierdo* se utilizan para describir los lados derecho e izquierdo del embrión/feto; *ventral* y *dorsal* para describir la parte anterior y posterior; y *craneal* (cefálico) y *caudal* para describir los extremos superior e inferior.
- Se considera plano *sagital* o *medial* a aquel que divide al cuerpo en un lado derecho y un lado izquierdo, plano *coronal* o *frontal* al que divide al cuerpo en una mitad ventral y otra dorsal, y plano *transversal* al que divide el cuerpo en una mitad craneal y otra caudal.
- De igual manera, se considera *proximal* o *distal* a la región o estructura que queda más cerca o más alejada de su origen, respectivamente.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

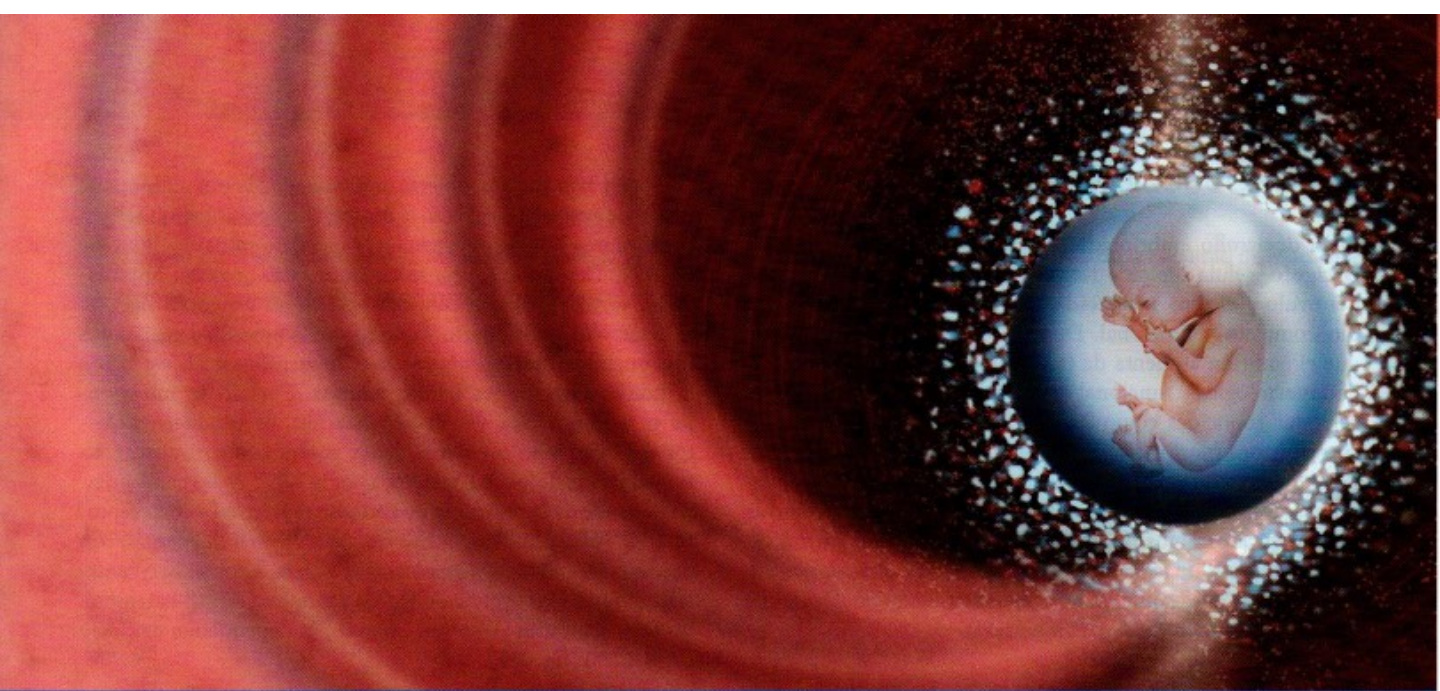
- Aase JM. Diagnóstico dismorfológico por el pediatra. Clin Ped Norteam. Genética Médica-Parte 1. 1992; 1: 135.
- Anónimo. Does the Qur'an plagiarise ancient Greek embryology? Disponible en: <http://www.quranicstudies.com/articles/medical-miracles/does-the-quran-plagiarise-ancient-greek-embryology.html>
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 4a edición. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009.
- De la Garza CE. Cuaderno de trabajo de biología del desarrollo. México: Facultad de Medicina, UANL; 2007.
- Häggquist G. Physiology or Medicine 1935 – Nobel Prize Presentation Speech. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1935/press.html (acceso: 24 Jun 2012).
- Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008.
- Nomina Embryologica. 2ª edición. En: Nomina Anatomica. 5a edición. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages of human embryos. Carneg Inst Wash Publ. 1987; 637: 1.
- Pansky B. Review of medical embryology. New York: Macmillan Publishing Co.; 1982.
- Roe SA. Rationalism and embryology: Caspar Friedrich Wolff's theory of epigenesis. J Hist Biol. 1979; 12: 1.
- Sadler TW, Langman. Embriología médica. 12a edición. Barcelona: Wolters Kluwer – Lippincott – Williams & Wilkins; 2012.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. Contrib Embryol. 1942; 30: 211.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of lens vesicle. Contrib Embryol. 1945; 31: 27.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XV, XVI, XVII and XVIII. Contrib Embryol. 1948; 32: 133.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII. Contrib Embryol. 1951; 34: 165.
- Nobel Foundation. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1995/ (acceso: 24 Jun 2012).
- Wellner K. Hans Spemann. Embryo Project Encyclopedia (2010). ISSN: 1940-5030.

8 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. La notocorda es una estructura en forma de barra situada a lo largo de la línea media en la región dorsal del embrión, que entre otros propósitos sirve de guía para el desarrollo de la columna vertebral. Se le requiere estudiar desde la región cefálica hasta la región caudal. Considerando que el cuerpo del embrión presenta una curvatura ventral en los extremos craneal y caudal, ¿cuál plano de corte escogería?
- A. Coronal
 - B. Sagital (medio sagital)
 - C. Transversal
- () 2. Campo de la ciencia que estudia específicamente los defectos congénitos en el ser humano:
- A. Biología del desarrollo
 - B. Patología
 - C. Dismorfología
 - D. Teratología
- () 3. Durante el período fetal ocurre lo siguiente:
- A. Se activan los genes responsables de la diferenciación celular
 - B. Aparecen los primordios de los segmentos y órganos del cuerpo
 - C. Tiene lugar la etapa de organogénesis
 - D. Crecimiento y maduración de los órganos del cuerpo
- () 4. Investigador a quien se atribuye el descubrimiento de la inducción primaria:
- A. Hans Spemann
 - B. Karl Ernst von Baer
 - C. Anton van Leeuwenhoek
 - D. George L. Streeter
- () 5. Investigador que elaboró la clasificación de los horizontes del período embrionario:
- A. Hans Spemann
 - B. Karl Ernst von Baer
 - C. Anton van Leeuwenhoek
 - D. George L. Streeter
6. ¿Cuáles planos de corte son perpendiculares al seleccionado en la pregunta 1? _____
7. La posición original de los pabellones auriculares está en la región cervical (cuello). ¿En qué dirección se desplazaron para alcanzar su posición definitiva? _____
8. Los ojos inicialmente se encuentran laterales en la cabeza. ¿En qué dirección efectuaron su desplazamiento para alcanzar su posición final? _____
9. ¿Cómo es la situación de la pierna con respecto al pie? _____, ¿y la de la pierna con respecto al muslo? _____
10. El período de mayor vulnerabilidad del concepto es _____, debido a que en él ocurre principalmente _____



CAPÍTULO 2

CONCEPTOS BÁSICOS DE LA SEÑALIZACIÓN MOLECULAR EN EL DESARROLLO

Concepción Sánchez Gómez y Roberto Lazzarini Lechuga

OBJETIVOS

- Describir las vías más importantes de la señalización molecular en el desarrollo.
- Indicar los procesos morfogénéticos que regulan estas vías.
- Mostrar su importancia en la clínica.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 12
- 2 Wnt/FRIZZLED | 12
Vías de señalización y función | 12
- 3 SONIC HEDGEHOG | 13
Vía de señalización | 13
Función | 14
- 4 FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA Y PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS DEL HUESO | 15
Vías de señalización | 15
Función | 16
- 5 FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSINA-CINASA | 16
Vía de señalización | 16
Función | 17
- 6 RECEPTOR NOTCH | 17
Vías de señalización | 17
Función | 18
- 7 PERSPECTIVAS | 18
- 8 RESUMEN | 19
- 9 LECTURAS RECOMENDADAS | 19
- 10 AUTOEVALUACIÓN | 20

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo embrionario es el proceso mediante el cual el **cigoto**, célula diploide totipotencial resultado de la unión del óvulo y el espermatozoide, se transforma en un organismo completo y funcional. Durante este proceso, además de que el embrión aumenta de tamaño, incrementa su complejidad morfológica y funcional debido a una serie de actividades celulares conocidas como "procesos básicos del desarrollo" o "mecanismos morfogénicos", por ejemplo, proliferación, migración, diferenciación y apoptosis. Estos eventos son modulados a través de la comunicación entre las células y su entorno, que provoca cambios finamente orquestados en el patrón espacio-temporal de la transcripción de genes y ulterior síntesis de proteínas, tales como factores de crecimiento, moléculas de señalización y factores de transcripción.

La comunicación celular, a nivel molecular, inicia con ligandos extracelulares, que suelen ser proteínas secretadas solubles (factores de crecimiento y morfógenos) o componentes de la matriz extracelular. Estas moléculas, al ser reconocidas por receptores transmembrana de células diana, inician la transducción de la señal mediante diferentes proteínas citoplasmáticas, casi siempre a través de cascadas de fosforilación. Es común que durante la embriogénesis existan redes complejas de señalización en las que una vía regula a otras. El empleo de técnicas de biología molecular y genética ha llevado a la conclusión de que, a pesar de la complejidad de las redes moleculares que promueven la embriogénesis, participa un escaso número de familias de ligandos y receptores, entre los que destacan *Wingless* (Wnt), *Hedgehog* (SHH), el factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y la proteína morfogenética del hueso (BMP), el receptor *Notch* y los que tienen actividad de enzima tirosina-cinasa. Estas mismas vías regulan la homeostasis de tejidos en la etapa posnatal.

El análisis de este tema durante la embriogénesis se complica debido a que el mismo ligando, junto con sus receptores, puede transferir la señal por la vía canónica (regular) o por vías alternas, provocando efectos convergentes o divergentes que dependen del tipo celular y la etapa del desarrollo en la que se analiza el proceso. Estos hechos imposibilitan la elaboración de un catálogo completo de las vías de señalización responsables de la embriogénesis de cada órgano. Por esta razón, en el capítulo se describen brevemente las vías de señalización promovidas por las proteínas antes mencionadas, los procesos morfogénicos que regulan y su importancia clínica.

2 WNT/FRIZZLED

Los genes Wnt codifican la familia de proteínas WNT. Estas proteínas se secretan y se unen a receptores frizzled, generando vías de señalización que regulan programas genéticos en el desarrollo embrionario.

El gen *Wnt* fue descubierto en *Drosophila* como un mutante causal de ausencia de alas en la mosca, y se determinó que el gen codifica una lipoglicoproteína a la que denominaron *Wingless* (WNT). Tiempo después, se encontró una proteína homóloga en vertebrados que controla programas genéticos durante el desarrollo embrionario y que regula la polaridad celular, los movimientos morfogénicos y el desarrollo axial, así como la homeostasis de los tejidos adultos. Cuando se interrumpe o modifica esta vía de señalización, se producen defectos del desarrollo o enfermedades graves como el cáncer. La transducción de la señal generada por la WNT en las células diana depende de la presencia de **receptores frizzled** y correceptores LRP (de *leucine-responsive regulatory protein*); además, con base en el transductor citoplasmático de la señal, se han caracterizado tres vías principales: la vía canónica (Wnt/ β -catenina), la vía no canónica (Wnt/Jun-cinasa) y la dependiente de calcio (Wnt/Ca²⁺) (fig. 2-1).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y FUNCIÓN

La vía canónica (Wnt/ β -catenina)

Esta vía es en realidad un mecanismo protector de β -catenina. La presencia de Wnt determina que el complejo de ubiquitinización y degradación de proteínas citoplasmáticas, compuesto por glucógeno sintetasa-cinasa 3 β (GSK3 β), Axin1, Axin2/conductina y CK-1 (caseína-cinasa-1), permanezca desensamblado. En consecuencia, tanto GSK3 β como CK1 promueven la fosforilación del correceptor LRP5/6, al que también se acopla Axin1. Por su parte, la β -catenina permanece hipofosforilada y no es degradada sino transferida al núcleo, donde forma complejos moleculares con factores y cofactores de transcripción (Tcf/Lef, CBP, BCL9 y Pygopus). Una peculiaridad de esta vía de señalización es que puede ser regulada negativamente a través de proteínas solubles extracelulares. La proteína Dickkopf bloquea al correceptor LRP mientras que algunas proteínas de la familia FRP (químicamente relacionadas con *frizzled*) secuestran al ligando soluble Wnt antes de que haga contacto con su receptor transmembranal. Esta vía tiene un papel significativo en la diferenciación del tejido endometrial durante el ciclo estral, promueve la especificación temprana del linaje del trofoblasto, activa al blastocisto y regula procesos de implantación del embrión y desarrollo de la placenta.

La vía no canónica (Wnt/Jun-cinasa)

Esta vía no involucra a la β -catenina y la proteína Daam1 conecta a Dsh con efectores corriente abajo como el Rho para regular la organización del citoesqueleto y la polaridad celular. Mediante el silenciamiento del gen se demostró que los genes Jun-cinasa *JNK1* y *JNK2* son indispensables para el desarrollo del tubo neural y el control de la producción de interleucina 2 (IL-2) en las células T como respuesta a la radiación con rayos ultravioleta. Por su parte, el *JNK1* regula la diferenciación de células Th2, activa las células T y tiene que ver con la apoptosis de timocitos así como en la respuesta celular a la insulina.

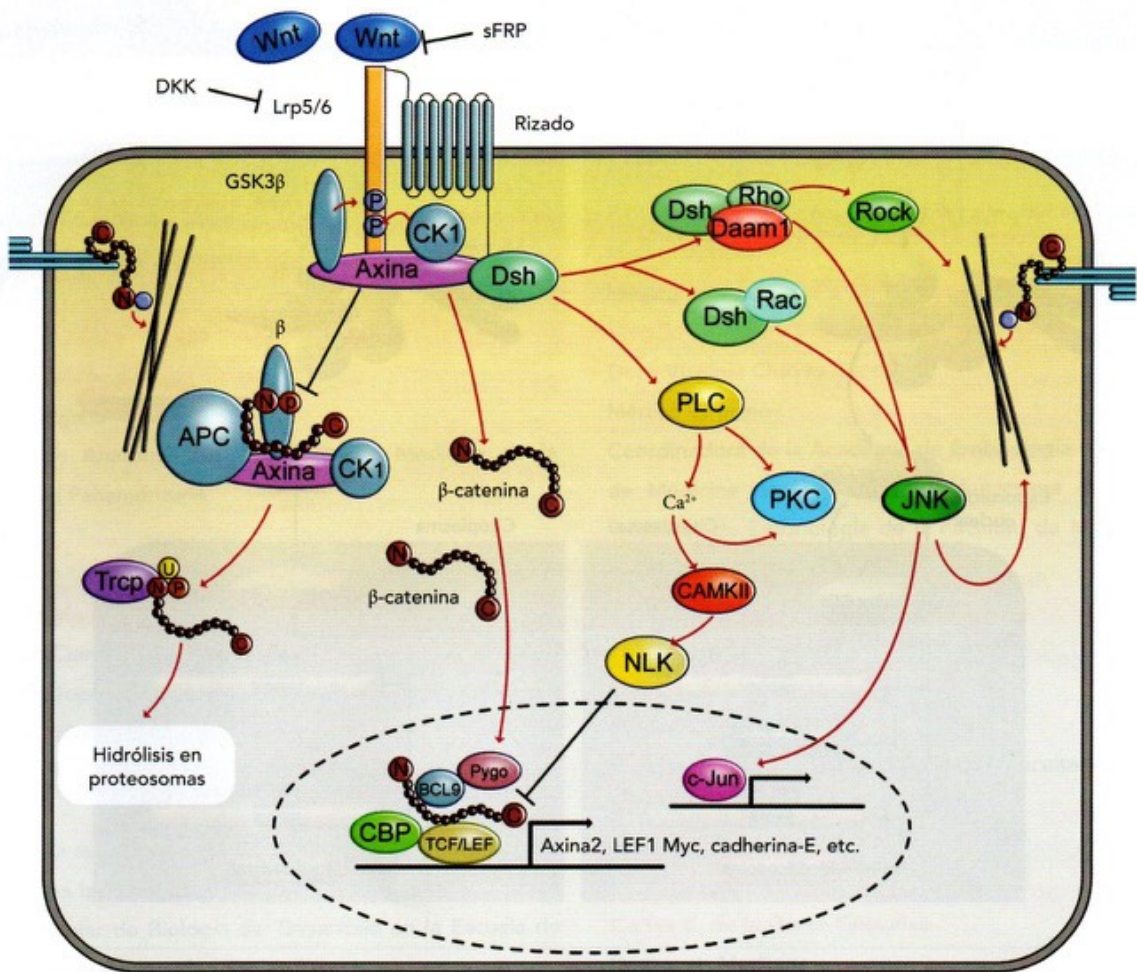


Fig. 2-1. Vías de señalización promovidas por Wnt/Frizzled.

La vía dependiente de Ca^{2+} (Wnt/ Ca^{2+})

Finalmente, la vía Wnt dependiente de Ca^{2+} es la menos caracterizada y aparentemente más diversa. Es importante porque promueve la polaridad dorsoventral del embrión temprano y los movimientos convergentes de la gastrulación. También se ha involucrado en el desarrollo del cáncer de próstata. Suele provocar la activación de fosfolipasa C (PLC) y proteína-quinasa C (PKC), con la consiguiente liberación de calcio intracelular que activa la quinasa C dependiente de calmodulina (CaMKII), o bien la quinasa similar a Nemo (NLK), y la supresión del efecto de la vía canónica Wnt/ β -catenina.

3 SONIC HEDGEHOG

El gen Sonic Hedgehog codifica para la proteína SHH, que se secreta y se une al receptor Patched1. La SHH desempeña

un papel muy importante en la proliferación celular y la morfogénesis.

La proteína **Sonic Hedgehog** (SHH) es una glicoproteína secretada con actividad paracrina. Su acción sobre las células diana es mediada por el receptor *Patched1* (Ptc1) y el transductor de señal *Smoothened* (Smo).

VÍA DE SEÑALIZACIÓN

El contacto SHH/Ptc1 provoca el acoplamiento de Smo con Ptc1. El complejo Shh/Ptc1-Smo provoca que un grupo de proteínas citoplasmáticas, entre las que destacan Su(fu) (de *Suppressor of fused*), Fu (de *Fused*) y la proteína-quinasa A (PKA), se acoplen con factores de transcripción con dedos de cinc de la familia Gli inactivos y promueven su fosforilación y transferencia al núcleo. El proceso culmina con el incremento

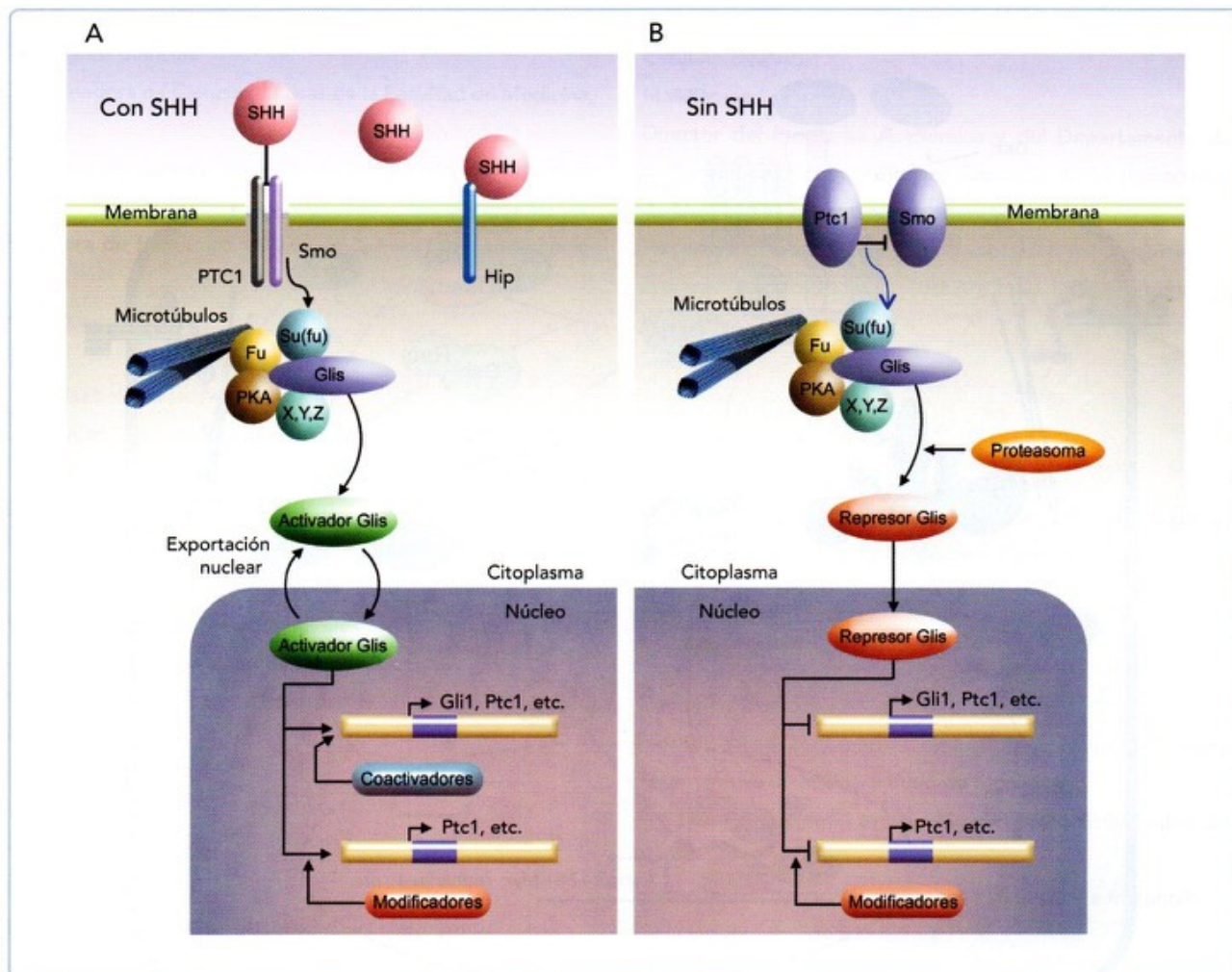


Fig. 2-2. Vías de señalización. **A.** La vía de señalización promovida por SHH/Patched no solo activa la función reguladora de la transcripción de Gli, sino también la de diversas proteínas involucradas en esta vía. **B.** Gli en ausencia de SHH permanece hipofosforilada y tiene un efecto represor de la transcripción de Gli y otros efectores de esta vía.

en la expresión, no solo de factores de transcripción Gli1, sino también de proteínas involucradas en la vía promovida por SHH (fig. 2-2A).

La vía de señalización Shh-Ptc1-Smo es vital en diversos aspectos del desarrollo animal y el mantenimiento de las células progenitoras. Es importante mencionar que, en ausencia de Shh, el receptor Ptc1 bloquea la actividad de Smo y por lo tanto la transducción de la cascada de señalización que involucra la fosforilación de Gli por la PKA. Lo anterior determina la degradación parcial de Gli por complejos proteosomales y la generación de una molécula Gli trunca que, al transferirse al núcleo, inhibe la transcripción de genes diana dependientes de Shh (fig. 2-2B).

FUNCIÓN

En humanos, la proteína SHH suele tener un efecto morfógeno o mitogénico a través de gradientes de concentración, y resulta esencial para regular el destino y densidad de la población de neuronas en el cerebro, la generación de oligodendrocitos y el desarrollo de los ganglios basales. También determina el patrón de desarrollo y control de tamaño de las extremidades y algunos órganos internos. No es sorprendente que la desregulación de la vía de Shh provoque defectos al nacimiento, como el síndrome de Gorlin y el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig, así como cáncer incluyendo el carcinoma de células basales y el meduloblastoma.

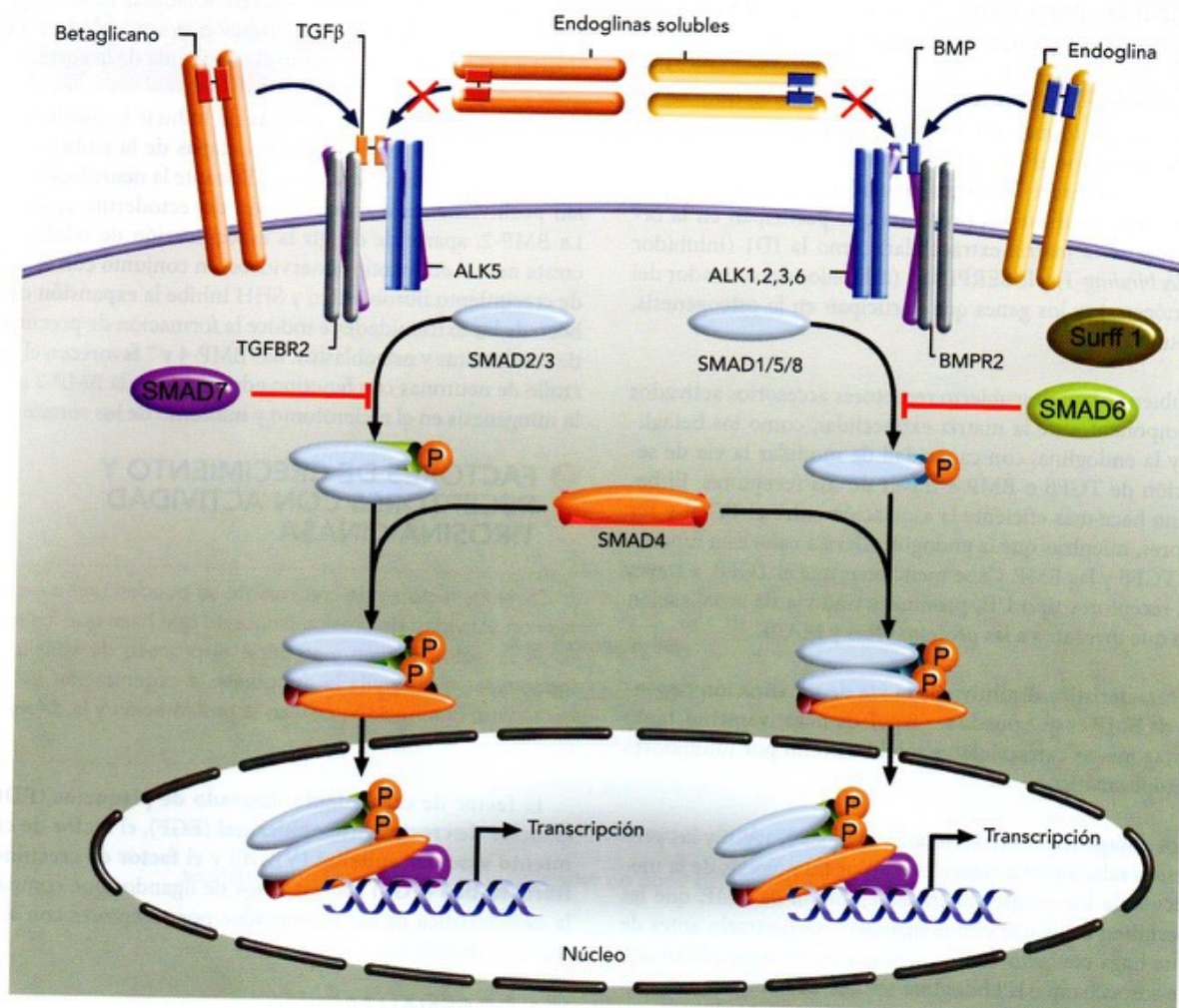


Fig. 2-3. Homología de la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) y proteínas morfogenéticas del hueso (BMP).

4 FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA Y PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS DEL HUESO

Los factores de crecimiento transformante beta (TGFβ) y las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) son ligandos que se unen a sus receptores iniciando una cascada de señalización molecular, la cual lleva a la activación de genes específicos relacionados principalmente con el desarrollo de los sistemas cardiovascular, nervioso y musculoesquelético.

Los factores de crecimiento transformante beta, las proteínas morfogenéticas del hueso y la activina son proteínas evolutivamente muy conservadas que pertenecen a una superfamilia de ligandos. Son moléculas con múltiples funciones que pueden actuar mediante mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos. En general desempeñan funciones muy importantes en diversos procesos durante la embriogénesis y en el man-

tenimiento de la homeostasis de los tejidos en la vida posnatal. La modificación o pérdida de actividad de las vías de señalización promovidas por estos ligandos provoca defectos congénitos y enfermedades vasculares, autoinmunitarias, fibrosis y cáncer.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

La transducción de señales dependientes de TGFβ o BMP tiene dos principales vías intracelulares, dependiendo de las proteínas mediadoras SMAD involucradas (fig. 2-3):

- El contacto del ligando TGFβ con su receptor provoca la dimerización y fosforilación de receptores TGFBR1/Alk5, que a su vez promueven la fosforilación de proteínas citoplasmáticas SMAD2/3.
- El contacto de los ligandos BMP con los receptores

BMPRI/II o BMPRI/Alk1, 2, 3, 6 promueve la fosforilación de las proteínas citoplasmáticas SMAD1/5/8.

Ya activadas, ya sea SMAD2/3 o SMAD1/5/8 se transfieren al núcleo, donde forman un complejo con Smad4 y factores de transcripción específicos para promover la transcripción de genes diana. Entre los genes regulados por estas vías destacan los que codifican las proteínas que participan en la organización de la matriz extracelular, como la ID1 (inhibidor del *DNA binding-1*) y la SERPINE1 (inhibidor del activador del plasminógeno), y los genes que participan en la osteogénesis, como Runx2.

También se han descubierto receptores accesorios activados por componentes de la matriz extracelular, como los betaglicanos y la endoglina, con capacidad de modular la vía de señalización de TGF β o BMP a través de sus receptores. El betaglicano hace más eficiente la asociación entre el TGF β y sus receptores, mientras que la endoglina lleva a cabo esta función con el TGF β y las BMP. Cabe mencionar que el TGF β , a través de sus receptores tipo I/II, promueve una vía de señalización alterna que involucra a las proteínas Ras y MAPK.

La característica distintiva de la vía de señalización dependiente de BMP es que puede ser regulada negativamente, tanto por antagonistas extracelulares solubles como por inhibidores intracitoplasmáticos:

- Los antagonistas extracelulares solubles Noggin y las proteínas relacionadas tienen dominios homólogos de la molécula de los receptores transmembrana de BMP, que les permiten acoplarse con el ligando y secuestrarlo antes de que haga contacto con sus receptores transmembranales. Se sospecha que la endoglina soluble de la matriz extracelular (Sol-Endo) también puede secuestrar los ligandos y antagonizar su función.
- Los antagonistas citoplasmáticos son más diversos. La proteína Smad6, al unirse con receptores BMP tipo I, evita que Smad1, 5 y 8 sean activadas. La proteína Tob interactúa con las proteínas Smad previamente activadas y evita que se transfieran al núcleo. Por su parte, la Smurf1, proteína con actividad de ubiquitina-ligasa, puede afectar negativamente la vía de señalización dependiente de BMP desde el núcleo, promoviendo la destrucción de Smad1, 4 y 5 o de factores de transcripción como Runx2. En el citoplasma, la Smurf1 junto con Smad6 o 7 degrada receptores BMP tipo I.

FUNCIÓN

En particular el TGF β es importante en la embriogénesis cardíaca al mediar procesos de adhesividad celular y de transformación epitelio-mesénquima para la formación de las crestas del cono y el tronco y el desarrollo de las válvulas atrioventriculares. También induce la expresión de la proteína proapoptótica BIN en hepatocitos y linfocitos B. Algunos es-

tudios genéticos en humanos correlacionan las mutaciones de componentes de la vía de señalización promovida por TGF β con trastornos vasculares como el aneurisma de la aorta.

Por su parte, las BMP, además de inducir la formación de hueso y cartilago, en las primeras etapas de la embriogénesis tienen una función ventralizante. Durante la neurulación regulan positivamente la especificación del ectodermo epidermal. La BMP-2, aparte de dirigir la especificación de células de la cresta neural en fenotipos nerviosos, en conjunto con el factor de crecimiento fibroblástico y SHH inhibe la expansión del esbozo de las extremidades e induce la formación de precursores de condrocitos y osteoblastos. Las BMP-4 y 7 favorecen el desarrollo de neuronas con fenotipo adrenérgico y la BMP-2 inhibe la miogénesis en el esclerotomo y miotomo de los somites.

5 FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSINA-CINASA

Diversos factores de crecimiento se pueden unir a receptores con actividad de tirosina-cinasa, lo que hace que los receptores se autofosforilen y se inicie el proceso de señalización intracelular que regula la apoptosis, la organización del citoesqueleto, la migración celular, la proliferación y la diferenciación.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidermal (EGF), el factor de crecimiento vascular epitelial (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) son ejemplos de ligandos que comparten la característica de ser reconocidos por receptores con actividad tirosina-cinasa.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN

El resultado del reconocimiento del ligando y su receptor es la autofosforilación e inicio de la función tirosina-cinasa de los receptores transmembrana. La señal es transferida al citoplasma por proteínas adaptadoras como Grb (de *growth-factor-receptor-bound protein*) y por factores de intercambio de nucleótidos que activan proteínas G pequeñas, que en la vía clásica tienen como objetivo a la protooncoproteína Ras que recluta y activa una proteína-cinasa de la familia Raf (Raf-1, B-Raf o A-Raf). Esta promueve la actividad de MEK1/2 (proteína-cinasa de la familia MAP2K), que a su vez fosforila ERK1/2 (fig. 2-4). Se sabe que los patrones temporales de activación de la cascada de MAPK pueden ser modulados negativamente por RKIP (de *Raf kinase inhibitor protein*), KSR (de *kinase suppressor of Ras*), MP1 (de *MEK partner 1*) y fosfatasa como MKP (de *MAPK phosphatases*), entre otras posibilidades.

Existen diversos genes diana de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2). Destacan los factores de transcripción AP-1, NF- κ B y Myc, las cinasas como Rsk, las proteínas reguladoras de supervivencia celular como Bcl-2 y cPL2 y

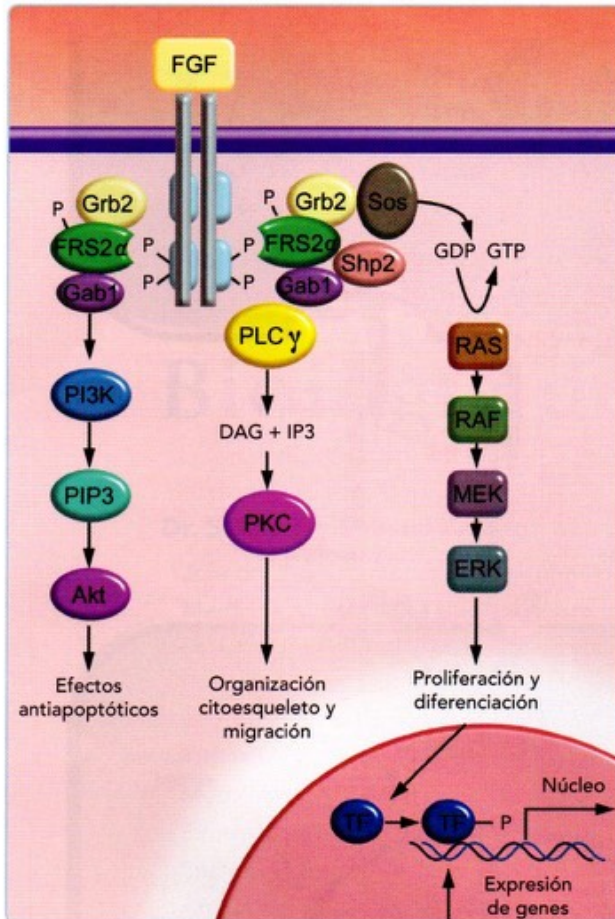


Fig. 2-4. Vías de señalización dependientes de receptores con actividad tirosina-cinasa promovidas por factores de crecimiento y posibles efectos.

los componentes del citoesqueleto como la paxilina. Por manipulación genética, se determinó que la ERK2 participa en la diferenciación del mesodermo y la formación de la placenta. Por su parte, la ERK5, también conocida como *Big MAPK1* (BMK1), es necesaria para la angiogénesis y desarrollo cardiovascular. En el período posnatal, la ERK1 es importante para la respuesta de las células T, mientras que ERK1 y ERK2 ejercen su función para la respuesta neuronal y procesos de memoria.

En algunos tipos celulares, los receptores con actividad tirosina-cinasa promueven vías citoplasmáticas alternas y diferentes efectos (fig. 2-4). Si se involucra la fosfolipasa gamma C (PLCγ) y la proteína-cinasa C, se promueve la organización del citoesqueleto y la migración celular. Si el objetivo es la enzima fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la cinasa de adherencias focales Akt, los efectos son antiapoptóticos.

FUNCIÓN

Esta vía de señalización influye de manera significativa en la expresión de genes, el metabolismo, la migración y proliferación celular, la morfología de las células, la supervivencia, la apopto-

sis y la homeostasis tisular. La actividad aberrante de esta vía de señalización en etapa posnatal suele correlacionarse con enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer y metástasis.

6 RECEPTOR NOTCH

El receptor NOTCH es una proteína de membrana que se une a un ligando que es también una proteína de membrana situada en otra célula, y es por esto que se requiere la unión entre las células. La activación de la señalización celular a través del NOTCH da como resultado la transcripción de genes fundamentales para el desarrollo embrionario, ya que participan en el establecimiento de los distintos linajes celulares y en mantener el funcionamiento correcto de las células diferenciadas.

La vía de señalización del receptor NOTCH es un proceso de comunicación yuxtacrino que tiene como prerrequisito indispensable el contacto célula-célula. Esta vía, además de controlar la función de las células progenitoras, permite el establecimiento de patrones de expresión genética que conducen a la diferenciación celular. Esta función se logra debido a que el complejo NOTCH/ligando promueve una serie de cambios conformacionales de diversas proteasas de la superficie celular que van cortando fragmentos extracelulares e intracelulares de NOTCH hasta convertirlo en un coactivador transcripcional. Tanto los receptores NOTCH como sus ligandos Delta (Dl) o Jagged/Serrate son glicoproteínas transmembrana de un solo paso, químicamente muy complejas, que aseguran su procesamiento y conversión en un pequeño fragmento intracelular separado de la membrana. En los mamíferos se conocen cuatro genes NOTCH (*NOTCH1* a *NOTCH4*) y cinco ligandos: tres similares a Delta [*Delta-like (Dll)*-1/3/4] y dos de tipo Jagged (*Jagged1/2*).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

En la vía de señalización canónica, la proteína NOTCH, antes de ser liberada hacia la membrana, es modificada en el aparato de Golgi mediante glicosilación y proteólisis (S1). Incluso el grado de glicosilación del NOTCH tiene un papel regulador en la unión con el ligando. La interacción NOTCH/Delta o NOTCH/Jagged provoca la exposición de una metaloproteasa extracelular (S2), que es activada por la proteasa transmembrana ADAM/TACE (enzima convertidora del factor de necrosis tumoral de la familia de las desintegrinas y metalopeptidasas). El resultado es la liberación del dominio extracelular de NOTCH. En contraste, el dominio intracelular sufre dos fragmentaciones adicionales (S3/S4) mediante la presenilina, que es el componente catalítico del complejo γ-secretasa (S3). Como resultado de este procesamiento, se forma un dominio intranuclear de NOTCH (NICD) que inmediatamente se transfiere a ese compartimiento. El NICD, junto con el factor de transcripción CSL y coactivadores como *master mind-like* (MAML) o la proteína recombinante de unión supresora de calvicie (RBPJ), desplazan al correpresor y forman un complejo activador de la transcripción para promover genes diana como *Hes-1* y *Hes-5*. Hallazgos recientes indican



Se conoce una vía de NOTCH no canónica en la que el ligando es una integrina y el dominio intracelular de NOTCH puede tener efectos citoplasmáticos antiapoptóticos o en la adhesividad celular.

La vía de señalización promovida por NOTCH resulta vital para la embriogénesis. En etapas tempranas regula la expresión del gen *Nodal*, involucrado en el establecimiento de la simetría derecha/izquierda; además modula diversos eventos celulares incluyendo proliferación, diferenciación, apoptosis, mantenimiento del linaje de células progenitoras y especificación del destino celular.

7 PERSPECTIVAS

La descripción de las principales vías de señalización involucradas en la diferenciación celular y morfogénesis de los tejidos y órganos contenida en este capítulo pone de manifiesto que la información disponible en la literatura médica es parcial y en muchas ocasiones confusa. Sin embargo, este es un tema de actualidad, ya que las mismas vías de señalización regulan la

embriogénesis y la homeostasis de los tejidos en la etapa posnatal, de tal suerte que su desregulación provoca enfermedades crónico-degenerativas graves. Ello determina que la perspecti-

va actual sea encontrar genes candidatos que lleven a la prevención o corrección de las enfermedades congénitas y adquiridas en las que se han involucrado.

8 RESUMEN

- En el desarrollo embrionario, los procesos básicos del desarrollo son modulados a través de la comunicación celular. Unas células sintetizan y secretan moléculas denominadas *ligandos* y otras células reciben estas señales por medio de receptores a los que se unen específicamente los ligandos.
- La unión del ligando al receptor inicia la transducción de la señal al interior de la célula a través de la activación de vías de señalización molecular específicas.
- La vía de la señalización es una secuencia de reacciones bioquímicas que dan como resultado la activación de proteínas específicas para la regulación de la función celular o la transcripción de genes específicos.
- En la compleja red de señalización para el desarrollo embrionario, hay una familia de ligandos y receptores que se ha comprobado que regulan eventos muy importantes en el desarrollo. Estos son: *Wingless* (Wnt); *Hedgehog* (SHH); factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y proteína morfogenética del hueso (BMP); factores de crecimiento y receptores con actividad tirosina-cinasa; y el receptor NOTCH.
- El resultado de estas redes de señalización molecular en el desarrollo embrionario es la regulación de la proliferación celular, la diferenciación celular, la muerte celular programada, los movimientos celulares y la morfogénesis, entre otros. Asimismo, tanto en la etapa prenatal como en la posnatal se ha demostrado que contribuyen a la homeostasis de los tejidos.
- La alteración en los genes que regulan estas cascadas de señalización da lugar a defectos en el desarrollo prenatal, y posnatalmente a enfermedades degenerativas o cáncer.

9 LECTURAS RECOMENDADAS

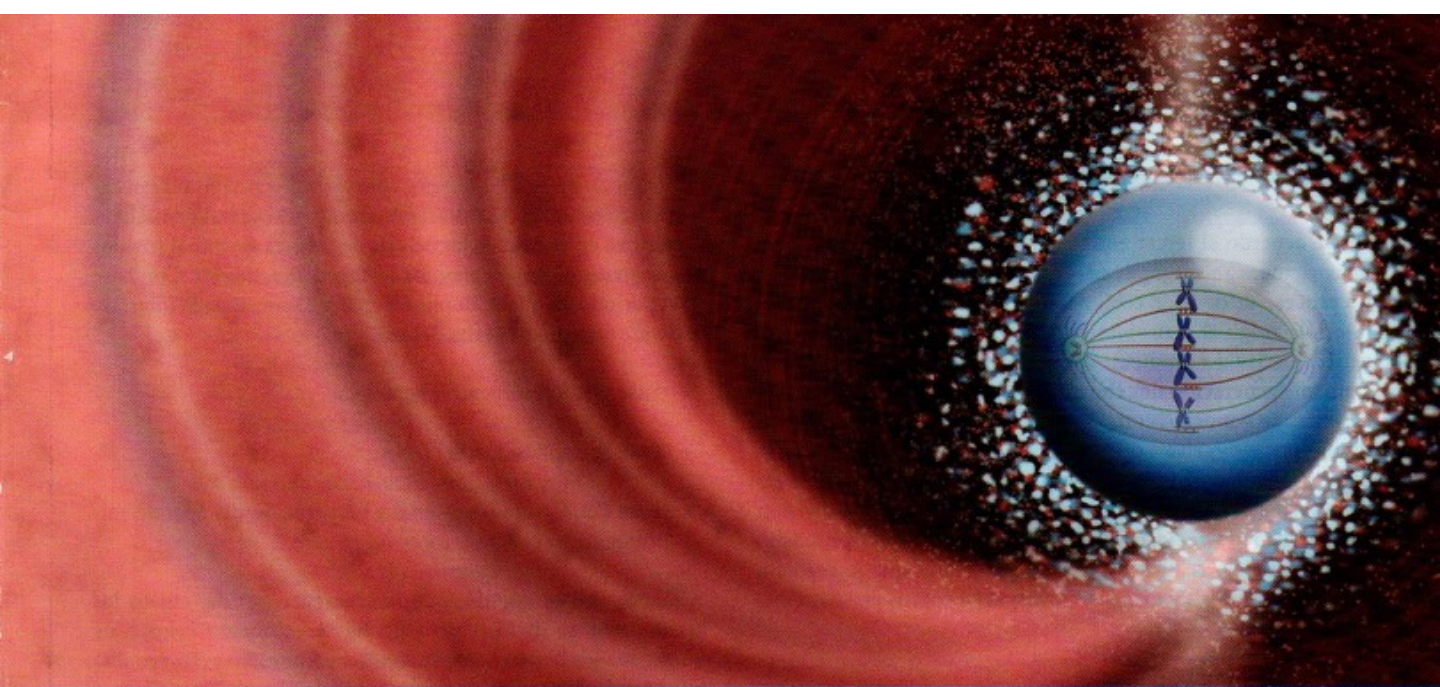
- Aksamitiene E, Kiyatkin A, Kholodenko BN. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance. *Biochem Soc Trans.* 2012; 40: 139.
- Antara DE. Wnt/Ca21 signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys.* 2011; 43: 745.
- Bartscherer K, Boutros M. Regulation of Wnt protein secretion and its role in gradient formation. *EMBO Reports.* 2008; 9: 977.
- Bolós V, Grego-Bessa J, de la Pompa JL. Notch signaling in development and cancer. *Endocrin Reviews.* 2007; 28: 339.
- Chillakuria CR, Devon Sheppard D, Leab SM, Handford PA. Notch receptor-ligand binding and activation: Insights from molecular studies. *Stem Cell & Develop Biol.* 2012; 23: 421.
- Chena D, Zhaob M, Mundyb GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004; 22: 233.
- Grigoryan T, Wend P, Klaus A, Birchmeier W. Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of -catenin in mice. *Genes Develop.* 2008; 22: 2308.
- Huang F, Chen Y-G. Regulation of TGF- β receptor activity. *Cell & Bios.* 2012; 2: 9.
- Ingham PW. Hedgehog signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4: a011221.
- MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17: 9.
- Osborne JQ, Zaganjor E, Cobb MH. Signal control through Raf: in sickness and in health. *Cell Research.* 2012; 22: 14.
- Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2012; 23: 450.
- Riobo NA, Manning DR. Pathways of signal transduction employed by vertebrate Hedgehogs. *Biochem J.* 2007; 403: 369.
- Ruiz i Altaba A, Palma V, Dahmane N. Hedgehog-Gli signalling and the growth of the brain. *Nat Rev Neuroscience.* 2002; 3: 24.
- Ten Dijke P, Arthur MH. Extracellular control of TGF β signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Molec Cell Biol.* 2007; 8: 57.
- Ulla-Maj Fiuzza UM, Martínez Arias A. Cell and molecular biology of Notch. *J Endocrinol.* 2007; 194: 459.

10 AUTOEVALUACIÓN



Responda las siguientes preguntas:

- () 1. La señalización de Wnt a través de la vía canónica desempeña un papel importante en:
 - A. El desarrollo de la placenta
 - B. El desarrollo del tubo neural
 - C. La gastrulación
 - D. La apoptosis
- () 2. De estas moléculas, ¿cuál es el ligando?
 - A. Ptc1
 - B. Gli1
 - C. Smo
 - D. Shh
- () 3. Este ligando es una proteína de membrana:
 - A. Wnt
 - B. NOTCH
 - C. BMP
 - D. Grb
- () 4. Las proteínas mediadoras SMAD están involucradas en las vías de señalización de:
 - A. TGF β y BMP
 - B. Sonic Hedgehog
 - C. Wnt/frizzled
 - D. Receptores con actividad tirosina-cinasa
- () 5. Es un ligando que al unirse con su receptor comienza la actividad tirosina-cinasa del receptor:
 - A. Factor de crecimiento transformante beta
 - B. Factor de crecimiento fibroblástico
 - C. Proteína morfogenética ósea
 - D. Proteína SHH
6. En la señalización celular, la célula que tiene _____ para el ligando es en la que se inicia la activación de la vía molecular.
7. El resultado final de la activación de las vías de señalización molecular es la activación de _____ que regulan _____ de la célula o la activación de la _____ de genes específicos.
8. ¿Por qué una mutación en el gen del receptor del TGF β -1 se ha asociado a cardiopatía congénita? _____
9. ¿Cuál es el mecanismo molecular por el cual, al estar ausente SHH, se reprime la transcripción de genes específicos dependientes de SHH? _____
10. ¿Por qué la vía de señalización mediada del receptor NOTCH requiere el contacto célula-célula? _____



CAPÍTULO 3

CICLO CELULAR, MITOSIS Y MEIOSIS

Concepción Sánchez Gómez y Rocío Sánchez Urbina

OBJETIVOS

- Comprender el ciclo celular como un proceso dinámico controlado por una compleja red de proteínas que promueven la división celular o detienen el desarrollo del ciclo.
- Identificar los pasos de la mitosis para la división de células somáticas y comprender su significado biológico.
- Entender la meiosis como el proceso mediante el cual sucede la maduración nuclear de los gametos y conocer su significado biológico.
- Analizar por qué el entrecruzamiento entre cromátides y la segregación de los cromosomas o cromátides durante la metafase son los eventos más significativos de la meiosis.
- Correlacionar la importancia de las fallas en la progresión de la meiosis con los defectos cromosómicos de los gametos y su significado en la clínica.

CONTENIDO

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 22 | 4 MEIOSIS 26 |
| 2 CICLO CELULAR 22 | Meiosis I 26 |
| Regulación del ciclo celular 23 | Meiosis II 27 |
| 3 MITOSIS 24 | 5 RESUMEN 29 |
| Profase 24 | 6 LECTURAS RECOMENDADAS 29 |
| Metafase 24 | 7 AUTOEVALUACIÓN 30 |
| Anafase 24 | |
| Telofase 24 | |

1 INTRODUCCIÓN

De acuerdo al tercer enunciado de la teoría celular, las células siempre se originan de células preexistentes a través de un proceso de división celular denominado **mitosis**, por el cual la célula original transmite copias exactas de la información genética a las descendientes, que a su vez forman parte de la siguiente generación de células. Esto sucede a través de un proceso cíclico conocido como **ciclo celular**, en el que la célula se divide, crece y vuelve a dividirse. La división de las células también es la base para la reproducción de los organismos a través de la formación de los gametos mediante otro tipo de división celular llamado **meiosis**. Este capítulo tiene como propósito analizar el ciclo celular y las vías moleculares que lo regulan, así como la mitosis y meiosis, con especial énfasis en su importancia biológica.

2 CICLO CELULAR

El ciclo celular es una secuencia de sucesos que conducen a las células a crecer y proliferar; se encuentra regulado para evitar que las células proliferen descontroladamente y que las células con DNA dañado se dividan.

El ciclo celular comprende una serie de eventos moleculares, morfológicos y funcionales, perfectamente orquestados, que culminan con la proliferación de las células. Su duración

promedio es de 16 a 24 horas y consta de dos períodos bien caracterizados: interfase y división o mitosis, si se trata de células somáticas; en el caso de las células de la línea germinal (óvulos y espermatozoides), el proceso se denomina **meiosis**. Con base en el periodo en que se duplica el material genético, la interfase se divide en tres fases (**fig. 3-1**):

- **Fase G1.** Crecimiento inicial.
- **Fase S.** Replicación del DNA.
- **Fase G2.** Crecimiento final y preparación del aparato mitótico.

Cabe resaltar que durante la segmentación del cigoto los blastómeros se dividen pero no hay crecimiento celular, de forma que los blastómeros aumentan en número pero van disminuyendo de tamaño, y como resultado el embrión no incrementa su tamaño. En este periodo del desarrollo embrionario, la división celular es muy acelerada debido a que los primeros blastómeros presentan un ciclo celular de solo dos fases: S y M. Más tarde, en el blastocisto, poco antes de que inicie la implantación, el ciclo celular es completo ya que se incorporan las fases G1 y G2.

No todas las células son cíclicas. Al inicio del desarrollo embrionario, la proliferación es uno de los procesos básicos domi-

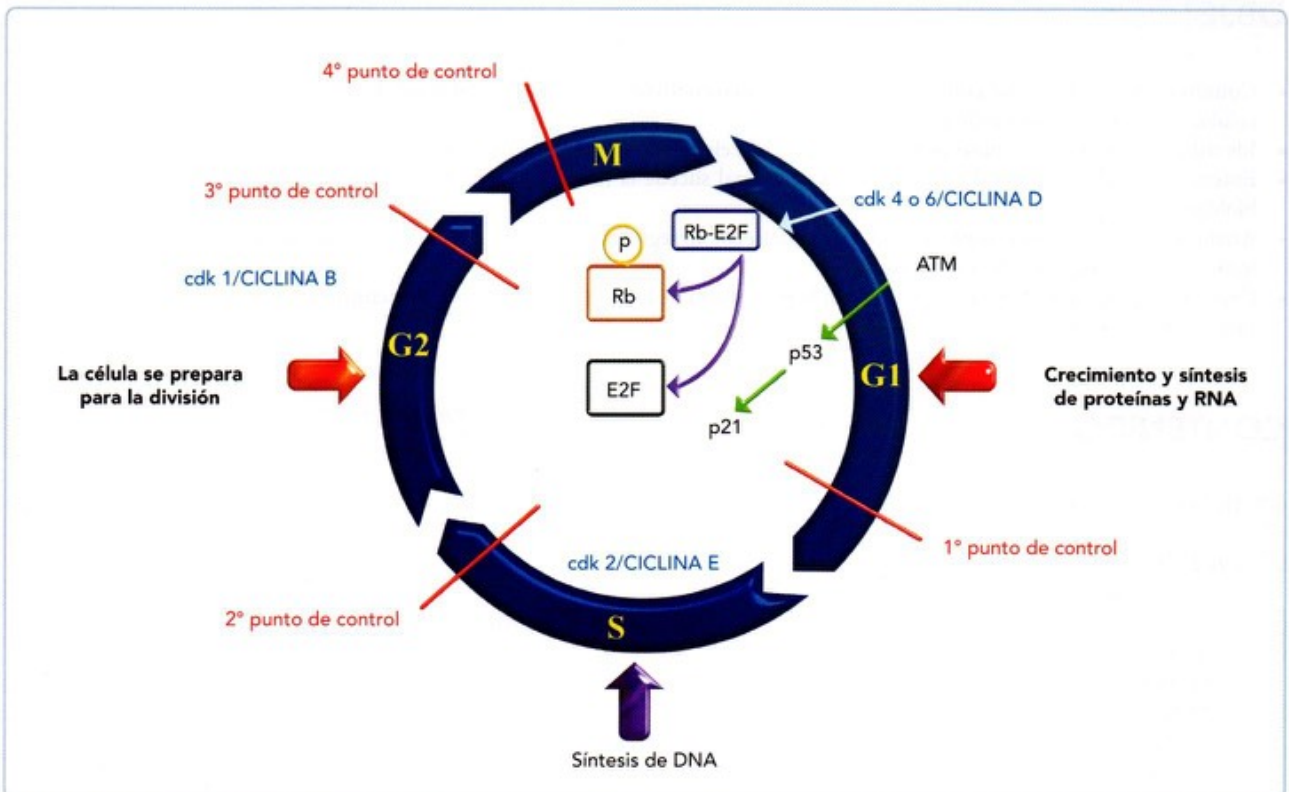


Fig. 3-1. Ciclo celular. Regulación y puntos de control.

nante, y conforme avanza la embriogénesis, las células en fase G1 van abandonando paulatinamente el ciclo celular desviándose a una fase G0 en la que se encienden nuevos programas genéticos que determinan la diferenciación de células y tejidos para que inicie la morfogénesis. Ello no significa que la división celular concluya cuando termina de formarse un nuevo organismo; por el contrario, el proceso continúa a través de toda la vida. Se estima que en un individuo adulto más de 25 millones de células se dividen cada segundo para reemplazar a las que van muriendo.

En resumen, hay células que normalmente tienen un nivel elevado de actividad mitótica, por lo que permanentemente se dividen y su ciclo es continuo, como las células hematopoyéticas. Existen células que normalmente no se dividen y solo entran en mitosis cuando reciben un estímulo; estas células están durante un período variable en la fase G0 y cuando reciben el estímulo vuelven a entrar en el ciclo celular y se dividen, como los hepatocitos. Pero hay otras células, altamente especializadas, que una vez que se diferencian abandonan definitivamente el ciclo celular y no se vuelven a dividir, como las neuronas.

REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

Complejos cdk-ciclina

Los complejos cdk-ciclina regulan las diferentes fases del ciclo celular (fig. 3-1). El factor promotor de la mitosis (MPF, por sus siglas en inglés) es el responsable de que las células entren en mitosis. Este factor consta de dos proteínas: cdk1 y ciclina B. La cdk1 es una proteína constitutiva del citoplasma celular con actividad proteína-quinasa, es decir, fosforila proteínas; sin embargo, en ausencia de la ciclina B es inactiva, de manera que la ganancia y pérdida de la actividad cdk1 depende de la síntesis y degradación de la ciclina B. La acción del complejo cdk1-ciclina B sobre sus blancos proteicos (histonas, cubierta nuclear y microtúbulos) provoca condensación de la cromatina, desintegración de la cubierta nuclear y organización del huso mitótico.

Los eventos que suceden durante la interfase y el tránsito a través de sus diferentes fases son regulados por un sistema de control central que también consta de complejos cdk-ciclina, y, al igual que en la mitosis, depende de la degradación de las ciclinas y la consecuente inactivación de las cinasas. En G1, el complejo cdk4/6-ciclina D promueve el tránsito G1-S; por su parte, en la fase S los complejos cdk2-ciclina E y cdk2-ciclina A comprometen a la célula a iniciar la replicación del DNA y regulan este proceso.

Puntos de control

Además de los complejos cdk-ciclina, existen “puntos de control” que vigilan que el DNA no esté dañado o que ciertos procesos críticos se realicen correctamente, como la replicación del DNA o la alineación de los cromosomas en la mitosis. Constan de proteínas intrínsecas (cinasa y factores de trans-

cripción) cuya función es regulada por factores de crecimiento externos. Los factores de crecimiento, al unirse a sus receptores específicos, desencadenan vías de señalización interna que, a través de segundos mensajeros como el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el calcio y el trifosfato de inositol, activan los complejos cdk-ciclina y otras proteínas que regulan cada fase del ciclo celular.

Existen cuatro puntos de control (fig. 3-1):

- **Primer punto de control.** Regula la transición G1-S a través de dos vías: la primera vía consiste en la fosforilación de la **proteína del retinoblastoma (Rb)**, que cuando está en estado hipofosforilado hace complejo con el **factor de transcripción E2F** inhibiéndolo, de forma que se impide que el ciclo celular avance de G1 a S. Cuando Rb es fosforilado por los complejos cinasa-ciclina, el E2F se libera de Rb, se activa y promueve la transcripción de los genes necesarios para la replicación del material genético, incluyendo los de las histonas, y el ciclo celular avanza de G1 a S para que la célula se divida. Al avanzar el ciclo celular, Rb retorna a su estado hipofosforilado y vuelve a ejercer su acción inhibitoria sobre E2F; de hecho, ciertos tipos de cáncer se deben a mutaciones en el Rb, ya que al estar mutada la proteína Rb, E2F queda libre y Rb pierde su capacidad para el control del ciclo celular y las células proliferan de forma descontrolada. La segunda vía verifica el posible daño al DNA previo al inicio de la replicación a través de la **proteína ATM** (de *ataxia-telangiectasia muted*). En caso de daño, se activa el gen supresor de tumores **p53**, llamado también “el vigilante del ciclo celular”. Esto promueve la transcripción de **p21**, que inhibe la función de cdk4-ciclina D y frena la transición G1-S. El p53 también regula la transcripción de genes para la reparación del DNA.
- **Segundo punto de control.** Regula la transición S-G2 y verifica el proceso de replicación del DNA, también mediante ATM, que cuando detecta daño al DNA promueve la misma red molecular que en la transición previa, pero ahora inhibe la actividad de cdk2-ciclina E y provoca una pausa en la progresión de la replicación del DNA. Tanto en la transición G1-S como en la S-G2, cuando el daño es irreparable, ATM finalmente promueve genes que conducen a la apoptosis.
- **Tercer punto de control.** Regula la transición G2-M, comprueba la replicación correcta del DNA y corrige errores. En células no cancerosas, ante la imposibilidad de reparar el daño al DNA, se inhibe la actividad de cdk1-ciclina B por la acción de la cinasa Wee1, se detiene el ciclo celular en G2 y la célula finalmente muere.
- **Cuarto punto de control.** Durante la metafase, en la mitosis se manifiesta un cuarto punto de control o “control del huso”, que asegura el correcto anclaje de los cromosomas al huso mitótico a través del centriolo, a fin de prevenir

errores en la separación de las cromátides hermanas. La falla en este punto de control tiene consecuencias graves en la segregación de los cromosomas a las células hijas.

3 MITOSIS

La mitosis es la división celular de las células somáticas por la que de una célula diploide se forman dos células también diploides y genéticamente idénticas. La mitosis está involucrada en el crecimiento y la reparación de los tejidos.

La **mitosis** es la forma usual de división de las células somáticas. En el humano existen 46 cromosomas: 44 autosomas y 2 heterocromosomas o cromosomas sexuales, XX en el caso de la mujer y XY en el caso del varón. Durante este proceso se segrega el DNA duplicado en la fase S del ciclo celular en dos células hijas con el mismo número y tipo de cromosomas que la célula que les dio origen (46 cromosomas). De esta manera, el significado biológico de la mitosis es que permite la continuidad genética, tanto en cantidad como en calidad, lo que determina que todas las células del organismo tengan el mismo número y tipo de cromosomas y compartan las mismas características genéticas. La mitosis involucra la división nuclear o **cariocinesis** y la división citoplasmática o **citocinesis**. La cariocinesis consta de cuatro etapas: profase, metafase, anafase y telofase (fig. 3-2).

PROFASE

La profase inicia con la condensación de la cromatina para formar los cromosomas y la aparición de dos centrosomas por la duplicación de los centriolos. Cada centrosoma está formado por dos centriolos y se sitúan en el citoplasma que bordea al núcleo.

Los cromosomas están formados por DNA muy compactado y proteínas. Durante la mitosis se observa que los cromosomas están formados por dos cromátides hermanas que son las dos copias idénticas del DNA como resultado de la duplicación en la fase S del ciclo celular. Los cromosomas tienen una indentación o constricción denominada **centrómero**, y en la superficie externa del centrómero, en cada cromátide, se localiza el **cinetocoro**, que es donde se ensamblan los microtúbulos del huso mitótico (fig. 3-2). A medida que se va compactando la cromatina, la cubierta nuclear comienza a desintegrarse por la degradación estructural de las membranas y la pérdida de las láminas nucleares, que son filamentos intermedios asociados a la cubierta nuclear. Al mismo tiempo, los centrosomas, que son los centros organizadores de los microtúbulos, migran uno a cada polo y forman los ásteres que promueven el ensamble de microtúbulos y la organización del **huso mitótico** (fig. 3-3). En su estado maduro, el huso mitótico consta de dos centrosomas, uno en cada polo, de los que emergen grupos de microtúbulos que se organizan en tres tipos de fibras:

- Las **fibras astrales**, que irradian desde el centrosoma y se sitúan a su alrededor.
- Las **fibras polares**, que se extienden del centrosoma y solo llegan a la zona ecuatorial de la célula, donde se traslapan entre sí y mantienen la integridad mecánica del huso.
- Las **fibras cromosómicas o del huso**, que se extienden desde cada centrosoma y se anclan a los cinetocoros de los cromosomas. Cada fibra está formada por varios microtúbulos y son necesarios para situar los cromosomas en el plano ecuatorial en la metafase y el movimiento de los cromosomas hacia los polos en la anafase.

Todos estos cambios marcan el paso a una subetapa denominada **prometáfase**, durante la cual los cromosomas terminan de condensarse, comienzan a moverse de manera caótica, interactúan con los microtúbulos y finalmente se anclan a las fibras cromosómicas del huso y se dirigen hacia la zona ecuatorial de la célula.

METAFASE

Durante la metafase los cromosomas se ubican en la placa ecuatorial. En esta fase los cromosomas tienen que estar bien alineados, es decir, deben estar situados en el ecuador de la célula y con una cromátide unida por su cinetocoro a una fibra cromosómica de un polo del huso y la otra cromátide hermana unida a una fibra cromosómica del polo opuesto del huso. Lo anterior tiene la finalidad de que en la anafase las cromátides se separen y desplacen a los polos opuestos.

ANAFASE

En la anafase las dos cromátides hermanas comienzan a separarse. Cuando se separan, ya no se les denomina "cromátide" sino **cromosomas**. El movimiento de los cromosomas ocurre por un acortamiento de las fibras cromosómicas por la despolimerización de los microtúbulos que las forman. Este acortamiento de las fibras cromosómicas se acompaña por la elongación de las fibras polares, por polimerización de los microtúbulos, que hace que los polos del huso se separen más.

TELOFASE

Finalmente, en la telofase los cromosomas se reúnen en los polos opuestos y comienzan a descondensarse de forma que ya no se pueden observar en el microscopio. Mientras esto sucede, se vuelve a conformar la cubierta nuclear. Durante la telofase sucede la **citocinesis** o división del citoplasma, dando como resultado dos células hijas idénticas a la célula antecesora. En la citocinesis se forma un anillo contráctil de actina y miosina, que se sitúa debajo de la membrana celular y que da como resultado un surco de segmentación que se va estrechando hasta la división completa de la célula.

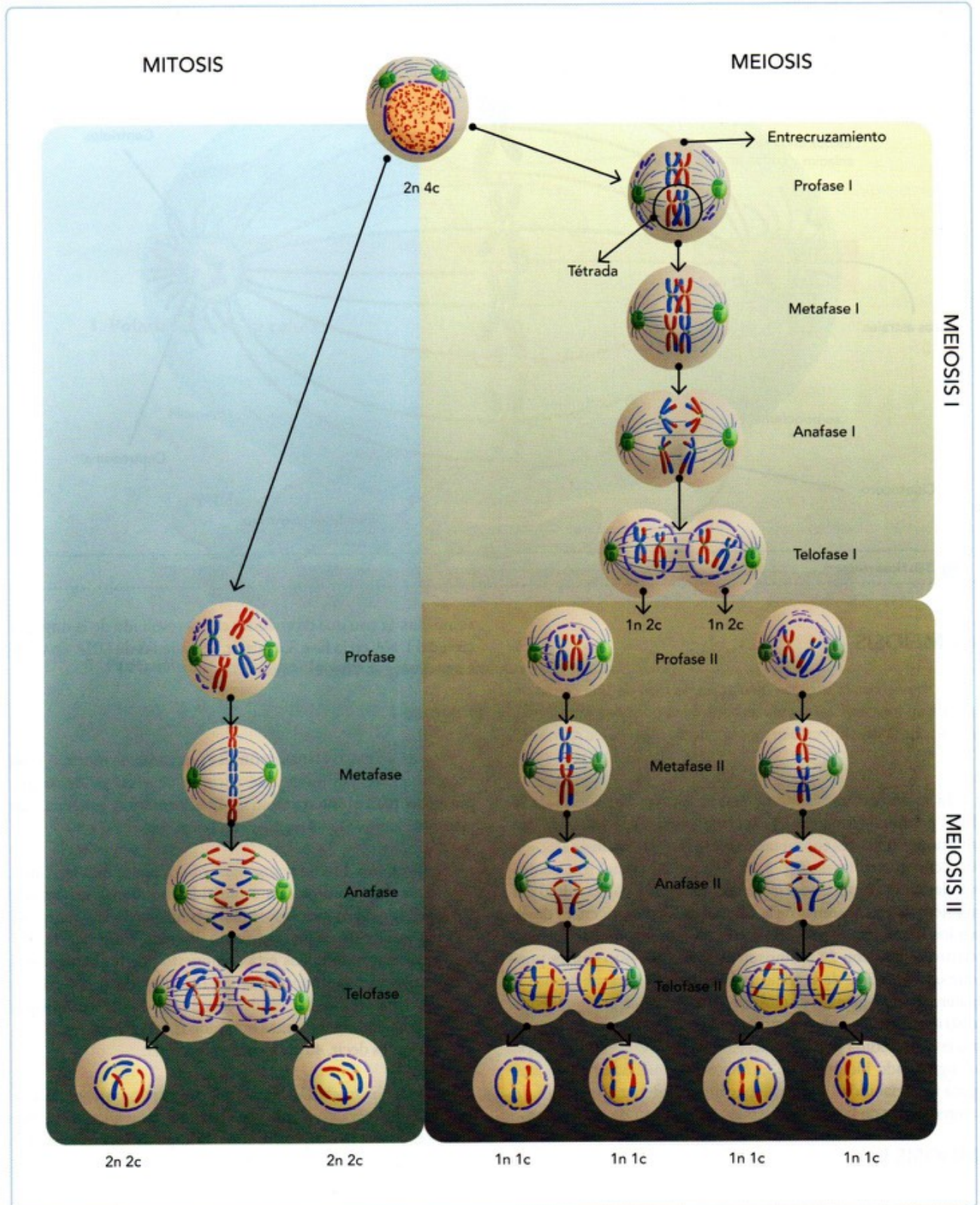


Fig. 3-2. Mitosis y meiosis. Obsérvense las fases de cada uno de los tipos de división.

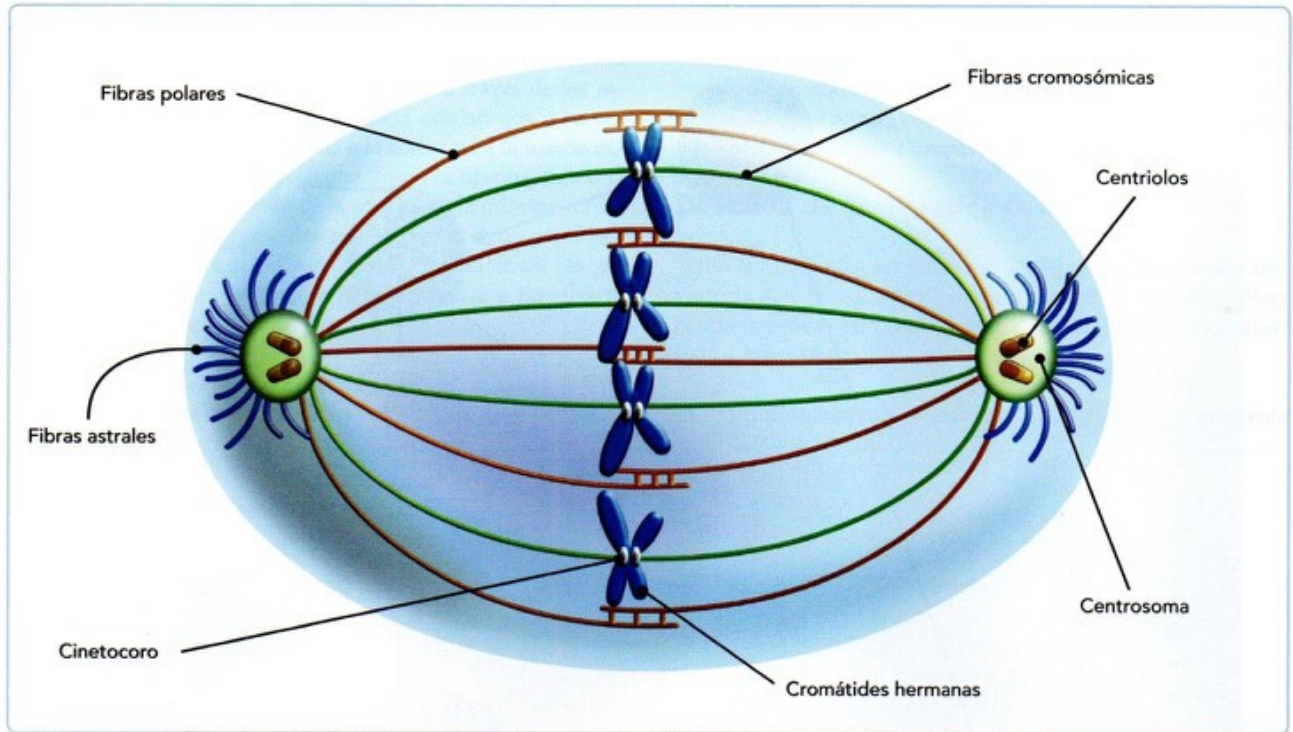


Fig. 3-3. Huso mitótico.

4 MEIOSIS

La meiosis es la división celular por la que de una célula diploide se forman cuatro células haploides genéticamente diferentes. Es la división celular por la que se forman los gametos.

Es el proceso mediante el cual se forman las células de la línea germinal (ovogonias y espermatogonias), y consta de dos divisiones celulares continuas: la **meiosis I** y la **meiosis II**, cada una con cuatro fases (fig. 3-2). El resultado final son cuatro células con características genéticas distintas y con la mitad del número de cromosomas de la célula que les dio origen, es decir, en los humanos de una célula con 46 cromosomas se forman cuatro células con 23 cromosomas cada una. Esto ocurre porque en la profase de la meiosis I los cromosomas maternos y paternos se reagrupan y la información genética parental se redistribuye en un nuevo genotipo; por otra parte, la meiosis II no está precedida por la replicación del DNA. De esta manera, el significado biológico de la meiosis es que, además de asegurar la variabilidad genética, permite mantener el número de cromosomas de la especie después de la fusión de los gametos.

MEIOSIS I

Clásicamente llamada *división reduccional*, es de profase prolongada y distinta a la de la mitosis. Al inicio de la meiosis I las células humanas tienen 46 cromosomas ($2n$) y cada cromo-

soma cuenta con dos cromátides como resultado de la duplicación del DNA en la fase S, es decir, 96 cadenas de DNA en total. La meiosis I se divide en cuatro fases:

Profase I

Consta de cinco etapas definidas por cambios morfológicos característicos, y durante este período ocurren procesos importantes para el intercambio de la información genética. Las etapas de la profase I son:

- **Leptoteno.** Los cromosomas homólogos, aún no apareados, constan de dos cromátides hermanas delgadas y alargadas. Los cromosomas homólogos son cada uno del par que existe en un organismo diploide. Cada par de cromosomas homólogos está compuesto por un cromosoma de origen materno, el óvulo, y otro de origen paterno, el espermatozoide. Las células somáticas del humano tienen 23 pares de cromosomas homólogos, 23 maternos y 23 paternos, es decir, 46 cromosomas en total.
- **Cigoteno.** Inicia el alineamiento de los cromosomas homólogos para conformar las tétradas o bivalentes, ya que se establece la sinapsis, unión a lo largo de los cromosomas homólogos mediante proteínas denominadas *cohesinas*. Se llaman "bivalentes" porque el complejo está formado por dos homólogos y "tétradas" porque los complejos tienen un total de cuatro cromátides, dos por cada cromosoma homólogo.

- **Paquiteno.** Sucede la recombinación genética por el entrecruzamiento de segmentos entre las cromátides de los cromosomas homólogos.
- **Diploteno.** Comienza la separación de los bivalentes que permanecen unidos en los quiasmas, puntos donde se llevó a cabo el entrecruzamiento.
- **Diacinesis.** Continúa la condensación cromosómica, los bivalentes son compactos, la membrana nuclear comienza a desintegrarse y el huso meiótico se ensambla.

Metafase I

En esta fase los cromosomas homólogos de cada bivalente se conectan con las fibras del huso, de forma que un cromosoma homólogo queda conectado a un polo del huso y el otro homólogo al otro polo. Las dos cromátides hermanas de cada cromosoma homólogo están conectadas al mismo polo del huso para que en la anafase I se desplacen juntas. Hacia cada polo va a quedar orientado uno de los cromosomas homólogos, el paterno o el materno, lo cual ocurre de forma aleatoria y esto contribuye a la variabilidad genética de los gametos.

Anafase I

En esta fase no se duplica el cinetocoro, de tal manera que los cromosomas homólogos, cada uno con sus dos cromátides, se separan y se dirigen hacia polos opuestos. Para que se puedan separar los cromosomas homólogos, es necesario que los quiasmas que mantenían unidos al bivalente desaparezcan. A cada polo, de forma aleatoria, le va a llegar uno de los cromosomas homólogos paterno o materno.

Telofase I

Aquí los cromosomas se distienden, aunque no tanto como en la telofase de la mitosis, y la envoltura nuclear puede o no conformarse. Al final de esta fase se forman dos células haploides con 23 cromosomas cada una, es decir, cada célula recibe un cromosoma homólogo recombinado, materno o paterno, de cada par, y cada cromosoma cuenta con dos cromátides. Ello significa que, aunque cada célula tiene 23 cromosomas, hay 46 cadenas de DNA por célula.

MEIOSIS II

Casi inmediatamente, sin que medie la replicación del DNA, inicia la meiosis II, frecuentemente denominada "ecuacional". Al inicio de la meiosis II hay dos células y cada una tiene 23 cromosomas con dos cromátides (46 cadenas de DNA). Cada célula se va a dividir de forma semejante a la de una mitosis. Las fases de la meiosis II son:

Profase II

Esta fase es más sencilla que la profase I, ya que no hay recombinación. Si se formó la cubierta nuclear, esta desaparece, se compactan los cromosomas y se inicia la formación del huso meiótico.

Metafase II

En la meiosis II, los cinetocoros de las cromátides hermanas de cada cromosoma quedan orientados a cada uno de los polos y anclados a las fibras cromosómicas del huso.

Anafase II

Las cromátides hermanas se separan y se desplazan hacia cada polo del huso meiótico.

Telofase II

En cada polo de la célula los cromosomas se distienden y se conforma la cubierta nuclear. Al final, cada una de las dos células que iniciaron la meiosis II se divide y como resultado se forman cuatro células haploides, es decir, con 23 cromosomas simples, por lo que cada célula tiene 23 cadenas de DNA.

Al final de la meiosis, cada célula va a tener características genéticas distintas a la célula que la generó debido a la recombinación genética en la profase I, la segregación aleatoria de los cromosomas homólogos en la anafase I y la separación de las cromátides recombinadas en la anafase II.

En el varón, la meiosis para la formación de los espermatozoides inicia en la pubertad y es un fenómeno continuo. En la mujer, la meiosis para la formación de los ovocitos es diferente que en el varón, ya que la meiosis I inicia durante la embriogénesis, se detiene después del nacimiento en diploteno y se completa en la pubertad, y la meiosis II comienza antes de la ovulación, se detiene en metafase y concluye solo cuando el ovocito es fecundado.



ERRORES EN LA MEIOSIS

Si hay errores en la meiosis, se pueden producir cambios en la estructura o en el número de los cromosomas de los gametos y, como consecuencia, en la descendencia, que pueden ser letales o causar alteraciones morfológicas y funcionales.

Los errores en la recombinación entre secuencias homólogas no alélicas en meiosis I producen daños estructurales como deleciones, duplicaciones o inversiones, que a menudo causan síndromes clínicos. Por ejemplo, en el cromosoma 22, una deleción en la región 22q11.2 provoca el síndrome velocardiofacial,

mientras que la duplicación de este mismo segmento es la responsable del síndrome de ojos de gato (cat eye).

Las alteraciones numéricas resultan de errores en la segregación de los cromosomas homólogos en la meiosis I, o por la no disyunción de las cromátides hermanas en la meiosis II.

Las **poliploidias** son alteraciones numéricas en las que el número de cromosomas es el múltiplo exacto del número haploide, como las triploidias ($3n = 69$ cromosomas) o las tetraploidias ($4n = 92$ cromosomas). La triploidia se puede dar cuando un gameto alterado diploide ($2n$) se une, durante la fecundación, con uno normal haploide (n). Los embriones triploides se observan en el 1-3% de las fecundaciones y son causa frecuente de abortos en el primer trimestre del embarazo. Las poliploidias son letales.

Estas alteraciones, cuando afectan a todas las células del embrión, son incompatibles con la vida.

Las **aneuploidias** son alteraciones numéricas en las que existe un cromosoma de más o de menos al número haploide o diploide de cromosomas. Si falta un cromosoma y por lo tanto solo hay 45 cromosomas, se denomina monosomía; si hay un cromosoma de más, tendremos 47 cromosomas y se le conoce como trisomía; si hay dos cromosomas de más, habrá entonces 48 cromosomas y se le llama tetrasomía, y así sucesivamente. Esto se produce cuando en la fecundación uno de los gametos no tiene el número haploide normal ($n = 23$ cromosomas). Las aneuploidias tienen una frecuencia de 3-4% de todos los embarazos y pueden provocar muerte fetal o alteraciones en el desarrollo prenatal y posnatal (**cuadro 3-1**).

Cuadro 3-1. Alteraciones producidas por aneuploidias.

Fórmula cromosómica	Síndrome	Alteraciones
45, X0	Monosomía X (síndrome de Turner o síndrome de Ullrich-Turner)	Fenotipo femenino, disgenesia gonadal (ausencia de tejido ovárico), genitales y mamas subdesarrollados, pterigium colli (pliegues característicos en el cuello), cuello corto, estatura baja y desarrollo anormal del tórax; en algunos casos cardiopatía congénita
47, XY + 13 o 47, XX + 13	Trisomía 13 (síndrome de Patau)	Anomalías en el sistema nervioso con retraso mental, cardiopatía congénita, polidactilia, pie valgo, onfalocele, extrofia vesical e hipotonía muscular
47, XY + 18 o 47, XX + 18	Trisomía 18 (síndrome de Edwards)	Microcefalia, anomalías del sistema nervioso, labio hendido, orejas displásicas de implantación baja, micrognatia, pterigium colli, cardiopatía congénita, hernia diafragmática, onfalocele, riñón en herradura, alteraciones de genitales externos e internos, dedos de las manos sobrepuestos, pie en mecedora, etc.
47, XY + 21 o 47, XX + 21	Trisomía 21 (síndrome de Down)	Braquicefalia, discapacidad cognitiva, retraso en el crecimiento, hendiduras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos, raíz nasal deprimida, macroglosia, cuello corto y ancho con clinodactilia del quinto dedo de las manos, pliegue palmar único, atonía muscular generalizada, cardiopatía congénita, etc.
47, XXY	Síndrome de Klinefelter	Fenotipo masculino, talla elevada, ginecomastia, testículos pequeños, esterilidad por azoospermia, vello escaso
47, XXX	Trisomía del X (síndrome del triple X)	Fenotipo femenino, talla elevada, fértiles, retraso mental leve, problemas en el lenguaje, aprendizaje y de la conducta

5 RESUMEN

- Las células se dividen de forma periódica y a esto se le denomina *ciclo celular*, que tiene diferentes fases. La célula que acaba de dividirse entra en la fase G1, que es la fase de crecimiento; le sigue la fase S, en la que se duplica el DNA para que, al dividirse la célula, las células hijas tengan la misma información genética. La fase G2 es la que la prepara para la mitosis, y por último la célula entra en mitosis, dividiéndose en dos células hijas iguales a ella. Las células que se dividen pueden entrar inmediatamente en el ciclo celular o pasar a una fase G0 en la que la célula no se divide temporalmente, o salirse del ciclo celular porque ya no se va a dividir.
- El ciclo celular está regulado por los complejos cdk-ciclina, que permiten o no el paso por las diferentes fases y así controlan las mitosis y, por ende, la proliferación celular. También el ciclo celular tiene puntos de control que verifican que los procesos en las diferentes fases del ciclo sean correctos.
- La mitosis es la división de las células somáticas para así formar más células con idéntica información genética para el crecimiento y la renovación de las poblaciones celulares. La división del núcleo se denomina *cariocinesis* y la del citoplasma *citocinesis*. La cariocinesis se subdivide en: 1) **Profase**. Duplicación de los centriolos para formar los dos centrosomas, condensación de los cromosomas, desaparición del nucléolo y la cubierta nuclear, y formación del huso mitótico. 2) **Metafase**. Alineación de los cromosomas para formar la placa ecuatorial. 3) **Anafase**. Separación de las cromátides hermanas que forman el cromosoma. 4) **Telofase**. Descondensación de los cromosomas, situados en cada polo de la célula, y formación de la cubierta nuclear. Al final de la telofase se produce la citocinesis.
- La meiosis es la división celular para formar los gametos, que son células genéticamente diferentes de la célula que les dio origen y entre ellas. La meiosis consta de dos divisiones consecutivas y sin duplicación del DNA entre estas: la meiosis I y la meiosis II. La meiosis I se divide en cuatro fases: 1) **profase I**, en la que los cromosomas homólogos se unen e intercambian segmentos; 2) **metafase I**, en la que los cromosomas homólogos unidos se organizan en la placa ecuatorial; 3) **anafase I**, en la que los cromosomas homólogos se separan aleatoriamente pero con sus dos cromátides unidas y se desplazan a los polos de la célula; y 4) **telofase I**, en la que se forman dos células haploides (n), es decir, con 23 cromosomas, y cada cromosoma con dos cromátides, por lo que en total hay 46 cadenas de DNA (2c). En la meiosis II, las dos células producto de la meiosis I se dividen de forma similar a la mitosis, así que en la anafase II se separan las cromátides y como resultado se van a formar cuatro células hijas haploides (n) con 23 cromosomas y 23 cadenas de DNA (1) cada una.
- Los errores en la meiosis producen gametos alterados en la estructura o número de sus cromosomas. Los problemas derivados de la fecundación de estos gametos son deleciones, inversiones, etcétera, o individuos con cromosomas de más o de menos, dando como resultado la inviabilidad del desarrollo o síndromes con un conjunto de malformaciones que en su mayoría son graves.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Cromie GA, Smith GR. Branching out: meiotic recombination and its regulation. *Trends in Cell Biology*. 2007; 17 (Suppl 9): 448.
- Del Bene F. Interkinetic nuclear migration: Cell cycle on the move. *Cell Research*. 2011; 21: 396.
- Fang L, Fang G. Centromere cohesion: Regulating the guardian. *Cell Research*. 2007; 17: 664.
- Gardner RJ, Sutherland GR. Elements of medical cytogenetics. En: Motulsky AG, Bobrow M, Harper PS, Scriver C, Epstein CJ, Hall JG, editors. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford: Oxford University Press; 2004. p. 4.
- Gilbert SF. *Biología del desarrollo*. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Gu W, Zhang F, Lupski JR. Mechanisms for human genomic rearrangements. *Patho Genetics*. 2008; 1 (Suppl 4): 1.
- Handel MA, Schimenti JC. Genetics of mammalian meiosis: regulation, dynamics and impact on fertility. *Nat Rev Genet*. 2010; 11: 124.
- Ishiguro K, Kim J, Fujiyama-Nakamura S, Kato S, Watanabe Y. A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *EMBO reports*. 2011; 12: 267.
- Karp G. *Cell and molecular biology. Concepts and experiments*. 2ª ed. USA: Wiley and Sons Inc.; 1999. p 654.
- Kurze A, Michie CA, Dixon SE, Mishra A, Itoh T, Khalid S, et al. A positively charged channel within the Smc1/Smc3 hinge required for sister chromatid cohesion. *EMBO J*. 2011; 30: 364.
- Li Y, Yu W, Liang Y, Zhu X. Kinetochore dynein generates a poleward pulling force to facilitate congression and full chromosome alignment. *Cell Res*. 2007; 17: 701.
- Rieder C. Cell division, apoptosis and cancer. En: Lewin B, Cassimeris L, Lingappa VR, Plopper G, editors. *Cells*. Sumbury, MA: Jones and Barlett Publishers; 2007. p 438.

**7 AUTOEVALUACIÓN**

Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. En el segundo punto de control del ciclo celular, que regula la transición de S a G₂, se verifica que el:
- A. DNA duplicado no esté dañado
 - B. DNA esté bien antes de ser duplicado
 - C. Proceso de replicación sea correcto
 - D. Anclaje de los cromosomas a los microtúbulos sea correcto
- () 2. Si se muta el gen *Rb*, se altera el ciclo celular porque:
- A. E2F queda permanentemente libre y la célula entra sin control a S
 - B. El DNA no se puede duplicar y el ciclo se detiene en S
 - C. Se inhibe la síntesis de las ciclinas y las cinasas dependientes de las ciclinas
 - D. ATM no activa a p53 y el ciclo se detiene en G₁
- () 3. En la profase de la mitosis, la célula tiene:
- A. 46 cromosomas, por lo que hay 1 cadena de DNA en total
 - B. 46 cromosomas, por lo que hay 2 cadenas de DNA en total
 - C. 46 cromosomas, por lo que hay 46 cadenas de DNA en total
 - D. 46 cromosomas, por lo que hay 92 cadenas de DNA en total
- () 4. La polimerización de los microtúbulos es necesaria para:
- A. La citocinesis
 - B. La formación del huso mitótico
 - C. La condensación de los cromosomas
 - D. La desintegración de la cubierta nuclear
- () 5. La recombinación de los cromosomas homólogos en la profase I de la meiosis es para:
- A. Conseguir la alineación correcta en el huso meiótico
 - B. Crear la variabilidad genética de los gametos
 - C. Mantener el número diploide en los gametos
 - D. Producir la citocinesis I
6. El tipo de división por la que de célula diploide se forman dos células hijas diploides genéticamente idénticas se denomina _____
7. El tipo de división por la que de una célula diploide se forman cuatro células haploides genéticamente distintas se denomina _____
8. ¿Cuántos cromosomas tiene una célula haploide? _____
9. Al final de la meiosis I se producen _____ células haploides con _____ cadenas de DNA cada una.
10. Por alguna alteración en la meiosis, un espermatozoide es diploide y se une con un ovocito normal. La alteración cromosómica que se produce es una _____

CAPÍTULO

4

GAMETOGENÉISIS. FORMACIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y DEL OVOCITO

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Identificar el origen y desarrollo de los gametos masculino y femenino.
- Reconocer los cambios morfológicos que experimentan el espermatozoide y el ovocito hasta que se convierten en gametos maduros, aptos para la fecundación.
- Reconocer las características principales del semen y las alteraciones que pueden ocasionar infertilidad masculina.
- Identificar las fases del ciclo sexual femenino y la importancia que cada una de ellas tiene en el proceso de la reproducción.
- Manejar el concepto del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y su importancia para la producción de los gametos.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 32
Origen y migración de las células germinales primordiales | 32
- 2 GAMETOGENÉISIS EN EL HOMBRE: ESPERMATOGÉNESIS | 32
Túbulos seminíferos | 32
Formación del semen | 38
Control hormonal de la espermatogénesis | 39
- 3 GAMETOGENÉISIS EN LA MUJER: OVOGÉNESIS | 41
Desarrollo prenatal de los ovocitos | 41
Desarrollo posnatal de los ovocitos | 43
- 4 CICLO SEXUAL FEMENINO | 47
Ciclo ovárico y su control hormonal | 47
Ciclo menstrual o uterino | 51
Cambios de las tubas uterinas | 53
Cambios del cuello uterino y el moco cervical | 54
Cambios del epitelio vaginal | 54
- 5 RESUMEN | 54
- 6 LECTURAS RECOMENDADAS | 55
- 7 AUTOEVALUACIÓN | 56

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un nuevo organismo se inicia con la fecundación, proceso que consiste en la fusión del gameto masculino o **espermatozoide** con el gameto femenino u **ovocito** para formar un huevo o **cigoto**. El proceso mediante el cual se desarrollan los gametos masculino y femenino recibe el nombre de **gametogénesis**, y al concluir este proceso los gametos serán genotípica y fenotípicamente maduros, capaces de participar en el proceso de la fecundación. Tanto en el hombre como en la mujer, el proceso de gametogénesis comienza con la aparición de las **células germinales primordiales**.

ORIGEN Y MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES

Estas células se originan en la segunda semana en el epiblasto y durante la tercera semana, mediante la gastrulación, llegan hasta la pared del saco vitelino (fig. 4-1A). En el transcurso de la cuarta semana, las células germinales primordiales comienzan a migrar desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, situadas en la pared posterior del celoma intraembrionario (futuro abdomen), a donde llegan al finalizar la quinta semana (fig. 4-1B). Durante la migración, las células germinales primordiales realizan varias divisiones mitóticas y se estima que existen varios miles de ellas al llegar a la gónada primitiva.

Algunas células germinales primordiales pueden perderse durante la migración y llegar a sitios distintos de las gónadas; la mayoría de estas células extraviadas suelen morir, pero algunas pueden sobrevivir y dar origen a tumores denominados **teratomas**, que se caracterizan por estar formados por distintos tejidos, como piel, pelo, hueso, músculo, dientes, etcétera (fig. 4-2). No todos los teratomas tienen este origen, ya que también pueden ser producidos por cualquier célula pluripotencial que sea capaz de desarrollar tejidos de cualquiera de las capas germinales que se forman durante la gastrulación.

Cuando las células germinales primordiales llegan a la gónada primitiva, continúan sus mitosis y pasan de ser miles a millones de estas células. Su desarrollo posterior dependerá del genotipo del embrión, y será diferente en el varón (XY) y en la hembra (XX); por lo tanto, para su mejor comprensión será tratado por separado.

2 GAMETOGÉNESIS EN EL HOMBRE: ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis es un proceso que ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos, mediante el cual las espermatogonias se transforman en espermatozoides maduros; se inicia en la pubertad y continúa durante toda la vida adulta del varón.

El sistema genital masculino está constituido por los testículos, un sistema de conductos genitales que van desde estos has-

ta la uretra y unas glándulas anexas o accesorias. En el interior de los testículos, específicamente en los túbulos seminíferos, es donde ocurrirá la formación y maduración morfológica de los espermatozoides (fig. 4-3). Los conductos genitales serán los encargados de la maduración fisiológica y del transporte de los espermatozoides que han de ser depositados en el sistema genital femenino para que pueda ocurrir la fecundación. Las glándulas anexas proporcionarán, a través de sus secreciones, sustancias esenciales para la maduración y transporte de los espermatozoides, y formarán junto con estos el líquido seminal o semen.

El proceso de espermatogénesis comienza cuando se inicia la pubertad (alrededor de los 13 años). A partir de este momento va a ocurrir de manera continua durante toda la vida adulta del varón, terminando hasta edades avanzadas.

Durante la etapa embrionaria, en los testículos se forman los lobulillos testiculares, y en su interior se pueden observar unas largas estructuras filiformes, carentes de luz interior, que reciben el nombre de **cordones seminíferos**. Estos cordones están compuestos por células incluidas en tejido conectivo (fig. 4-4A), y van a continuar así durante el resto de la vida prenatal y la infancia.

TÚBULOS SEMINÍFEROS

Cuando llega la pubertad, los cordones seminíferos se transforman en túbulos seminíferos al formarse una luz interna a lo largo de ellos, quedando las células en la periferia de los túbulos, rodeadas de una lámina basal (figs. 4-4B, 4-4C y 4-5). Alrededor de los túbulos seminíferos se encuentra un **tejido conectivo peritubular** en el que se incluyen vasos sanguíneos y unas pequeñas células denominadas **células intersticiales** (de Leydig) (fig. 4-5). Las células del interior de los túbulos seminíferos quedan dispuestas en capas y compartimentos, y en conjunto reciben el nombre de **epitelio seminífero**; existen dos estirpes celulares diferentes en el epitelio seminífero: las células sustentaculares (de Sertoli) y las células espermatogénicas (fig. 4-4C).

Células sustentaculares

Las células sustentaculares son células grandes con múltiples prolongaciones citoplasmáticas que las mantienen unidas entre sí y que al mismo tiempo forman compartimentos en los que se alojan las células espermatogénicas (fig. 4-4C). Dichas células sustentaculares van a tener una importantísima función, ya que van a actuar como "nodrizas" de las células espermatogénicas que les permitirán a estas últimas alcanzar la madurez necesaria para ir transformándose paulatinamente en espermatozoides. Las funciones más importantes de las células sustentaculares son:

- Dar soporte a las células espermatogénicas y formar microambientes en las que se alojen.

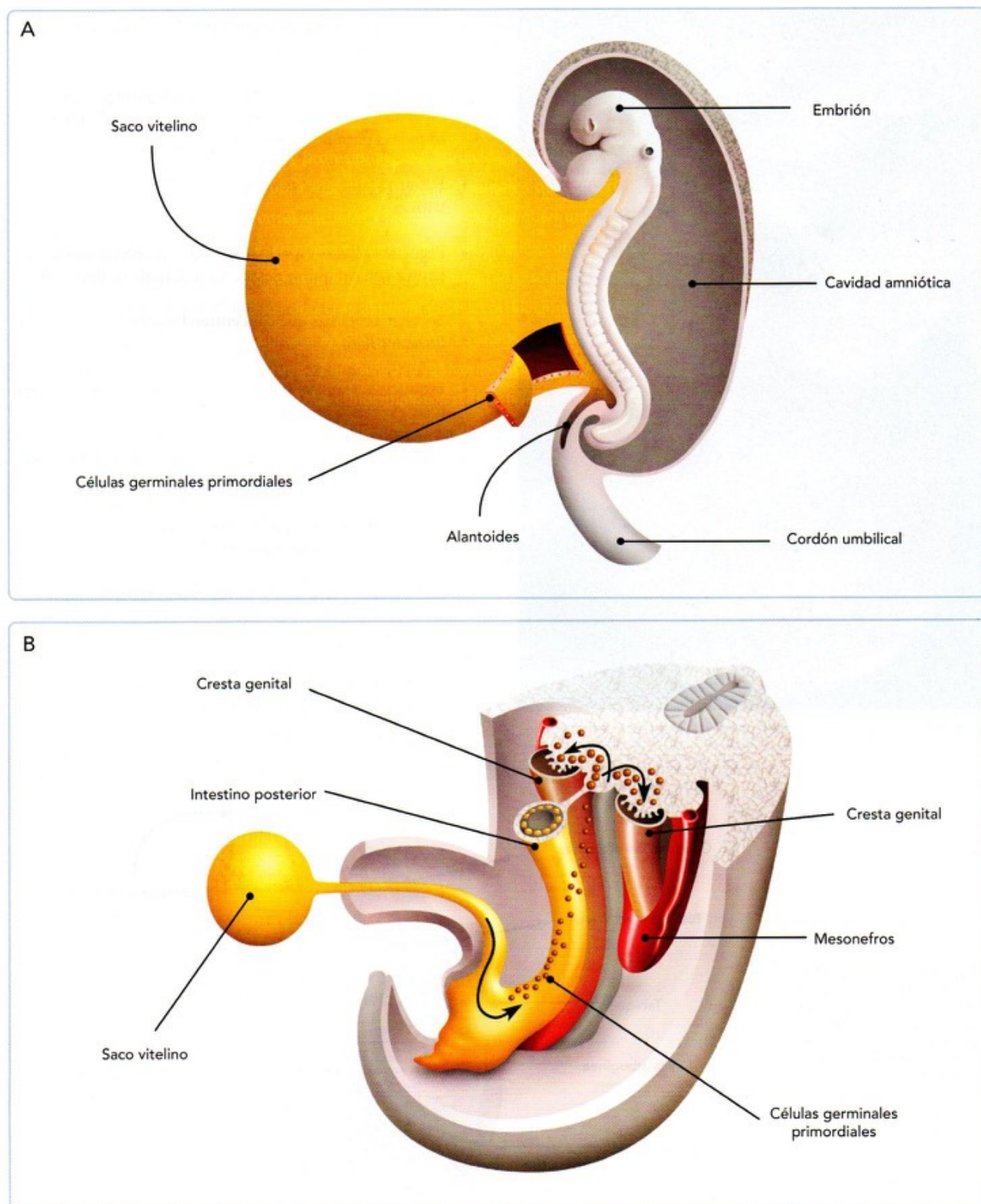


Fig. 4-1. Origen y migración de las células germinales primordiales. **A.** Embrión del final de la tercera semana que muestra la localización de las células germinales primordiales en la pared del saco vitelino. **B.** Ruta de migración de estas células hasta las crestas genitales situadas en la pared dorsal de la cavidad abdominal en desarrollo.

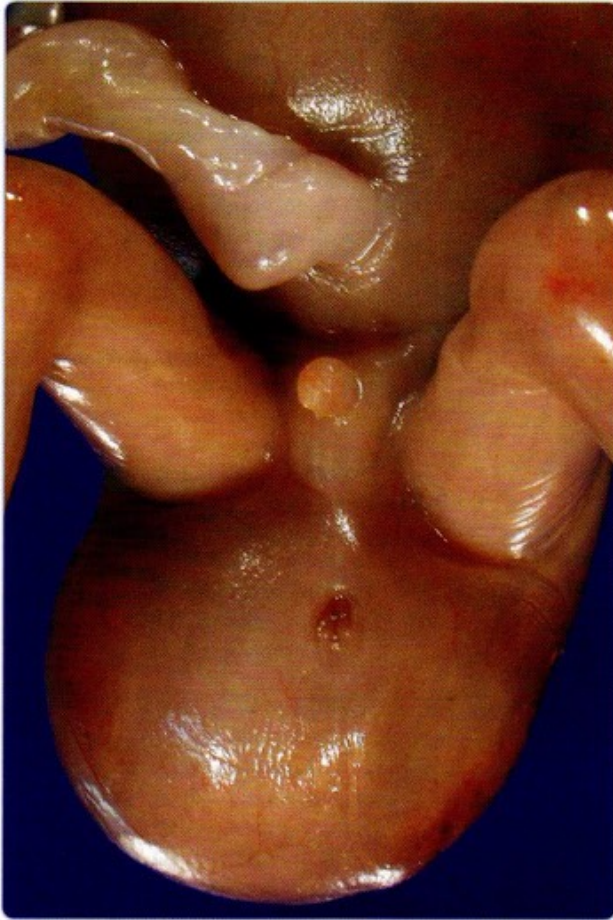
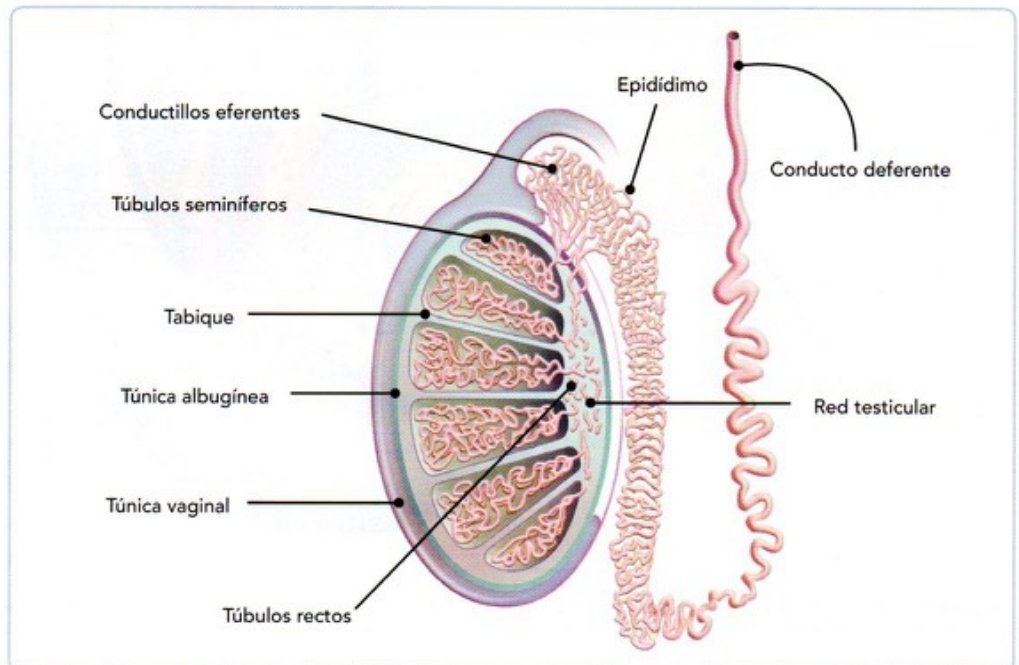


Fig. 4-2. Teratoma sacrococcígeo en un feto masculino de 13 semanas.

- Captar testosterona y hormona foliculoestimulante a través de los receptores que poseen.
- Formar la barrera hematotesticular que protege a las células espermatogénicas del sistema inmunitario del individuo e impide el paso de sustancias tóxicas y células cancerosas.
- Filtrar el paso de esteroides, metabolitos y sustancias nutritivas.
- Fagocitar células espermatogénicas en degeneración y del citoplasma del que se desprenden durante su desarrollo.
- Secretar proteínas que concentren testosterona en el epitelio seminífero.
- Producir sustancias inhibitoras y estimuladoras de la mitosis y meiosis.
- Secretar sustancias que estimulen a las células intersticiales para la producción de testosterona.
- Fabricar hormonas que inhiban la liberación de gonadotropinas por la adenohipófisis.
- Controlar el movimiento de las células espermatogénicas.
- Nutrir a las espermátides.
- Secretar factor inhibidor mülleriano durante la etapa embrionaria, que impide el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (müllerianos).

Fig. 4-3. Corte sagital del testículo adulto, que muestra la ubicación de los túbulos seminíferos, túbulos rectos, red testicular, conductillos eferentes, epidídimo y conducto deferente.



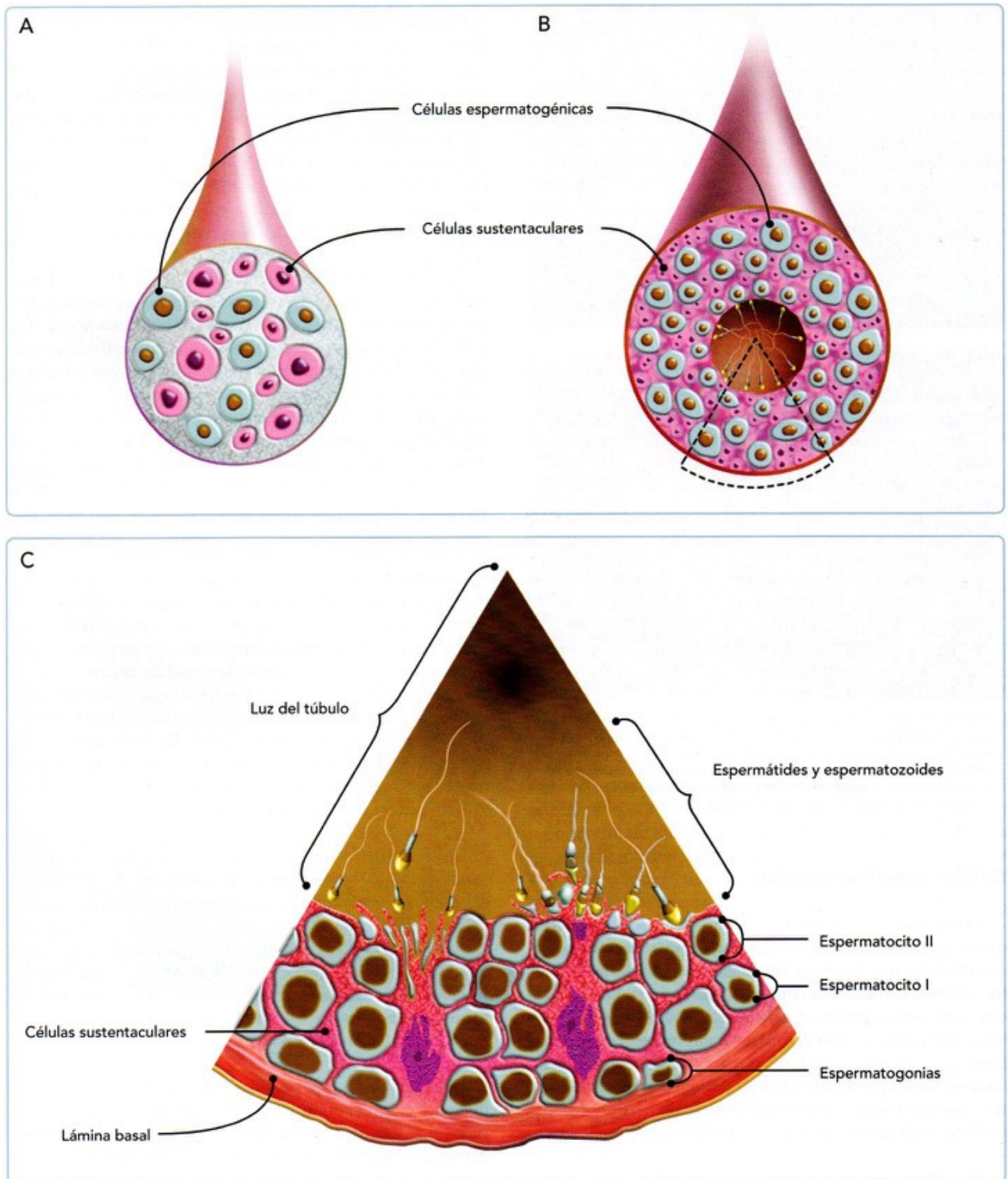


Fig. 4-4. Gametogénesis en el varón. **A.** Corte transversal de un cordón seminífero durante la etapa prepuberal; obsérvense las células espermatogénicas y las sustentaculares (de Sertoli) inmersas en tejido conectivo. **B.** Corte transversal de un túbulo seminífero en etapa adulta que muestra la luz interna del túbulo y la presencia de los diferentes tipos celulares en la pared del tubo. **C.** Magnificación de la zona marcada con línea punteada en "B", que permite ver el epitelio seminífero formado por las células sustentaculares y los compartimentos que estas forman donde se alojan las células espermatogénicas en desarrollo; hacia la zona de la luz del túbulo pueden ya apreciarse los espermatozoides.

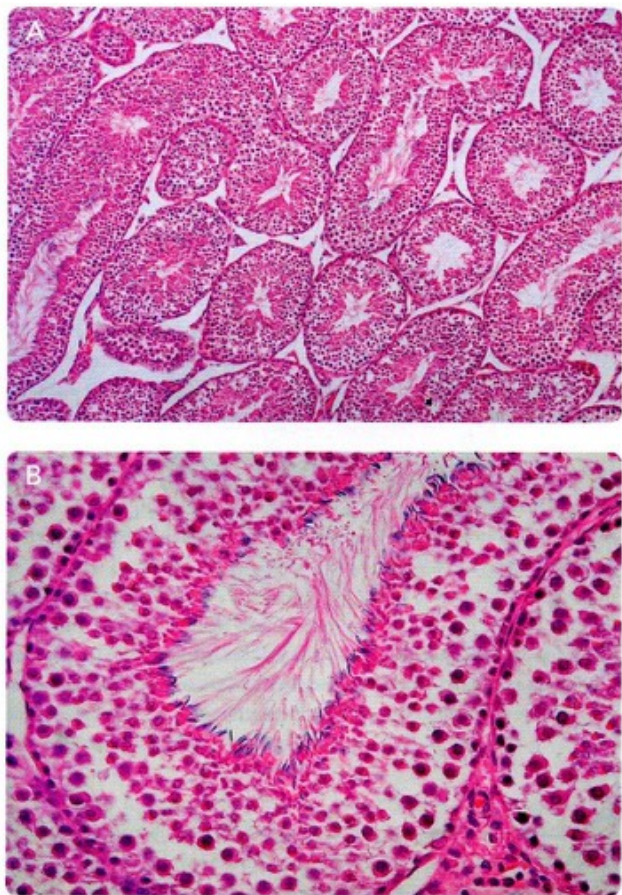


Fig. 4-5. Sección histológica de un testículo adulto. **A.** Panorámica del corte que muestra varios túbulos cortados transversalmente, con el epitelio seminífero formando sus paredes y el tejido conectivo peritubular que los separa unos de otros. **B.** Magnificación de la preparación que permite ver en mayor detalle el epitelio seminífero y los espermatozoides en la parte central de los túbulos, donde la cola o flagelo de los espermatozoides es muy evidente.

Células espermátogénicas

Las células espermátogénicas están situadas en el interior de los túbulos seminíferos entre los compartimentos o microambientes que dejan las prolongaciones citoplasmáticas de las células sustentaculares (fig. 4-4C). Al llegar la pubertad, las células espermátogénicas comienzan a dividirse por mitosis a intervalos regulares para dar origen a nuevas células espermátogénicas, con mayor madurez que las que les dieron lugar y cada vez en mayor número. Las células espermátogénicas menos maduras quedan situadas en la parte periférica y las más maduras en la parte central, cerca de la luz de los túbulos.

Las células espermátogénicas más primitivas reciben el nombre de **espermátogonias primitivas** o **células madre espermátogénicas**, las cuales tienen una dotación cromosómica diploide ($2n$) y están situadas en la porción más periférica de los túbulos seminíferos, pegadas a su membrana basal, y corresponden a aquellas células que alcanzaron ese grado de di-

ferenciación desde la etapa prenatal y que han permanecido latentes hasta la pubertad (figs. 4-4C y 4-6). A partir de este momento, algunas espermátogonias primitivas permanecen en reposo, las **espermátogonias A_1 u oscuras** ($2n$), mientras que otras comienzan a proliferar por mitosis transformándose en **espermátogonias A_2 o claras** ($2n$), aumentando su número de forma exponencial (fig. 4-6). Estas espermátogonias A_2 entran nuevamente en mitosis dando origen a tres o cuatro nuevas generaciones de espermátogonias, las **espermátogonias A_3 , A_4 , intermedias**, y finalmente a las **espermátogonias B** ($2n$).

Las espermátogonias B aumentan de tamaño y entran nuevamente en mitosis, transformándose en **espermátocitos primarios**, diploides ($2n$) y con fórmula cromosómica $46,XY$ (fig. 4-6). Estos espermátocitos primarios son las células espermátogénicas más voluminosas, y son desplazados por las células sustentaculares un poco más al interior de los túbulos seminíferos (figs. 4-4C y 4-6). Son la última generación de espermátogonias que se originarán por mitosis. Mientras ocurren estas divisiones, los diferentes tipos de células espermátogénicas de una misma generación están unidos entre sí por puentes de citoplasma, manteniendo el contacto durante su diferenciación, lo que les permite coordinar su desarrollo.

Los espermátocitos primarios entran nuevamente en división, pero ahora por meiosis, comenzando la **meiosis I**. Al terminar la meiosis I, los espermátocitos primarios se transforman en **espermátocitos secundarios**, más pequeños que los primarios (aproximadamente de la mitad de tamaño), haploides ($1n$) y con cromosomas bivalentes; de esta primera división meiótica, uno de los espermátocitos secundarios va a tener fórmula cromosómica $23,X$ y el otro $23,Y$ (fig. 4-6). En esta etapa aún persisten los puentes de citoplasma entre los espermátocitos de la misma generación. La meiosis I de los espermátocitos primarios dura aproximadamente 24 días.

Los dos espermátocitos secundarios haploides ($1n$) y bivalentes entran ahora a la **meiosis II**, dando origen cada uno de ellos a dos **espermátides**, más pequeñas (la mitad del tamaño de los espermátocitos secundarios), haploides ($1n$) y con cromosomas monovalentes; la fórmula cromosómica de las espermátides resultantes de esta segunda división meiótica va a ser $23,X$ para dos de ellas y $23,Y$ para las otras dos (fig. 4-6). La meiosis II de los espermátocitos secundarios es muy rápida y dura aproximadamente 8 horas.

Cada una de las espermátides entra ahora a un proceso de diferenciación denominado **espermioogénesis**, durante el cual va a sufrir una serie de cambios que la transforma en un **espermatozoide** haploide ($1n$) y monovalente (figs. 4-6 y 4-7), rompiéndose los puentes de citoplasma que hasta este momento habían mantenido unidas a las diferentes células espermátogénicas de una misma generación. Las espermátides y los espermatozoides son las células espermátogénicas que quedan situadas más al interior de los túbulos seminíferos (cerca de la luz). Durante la espermioogénesis, las espermátides van a expe-

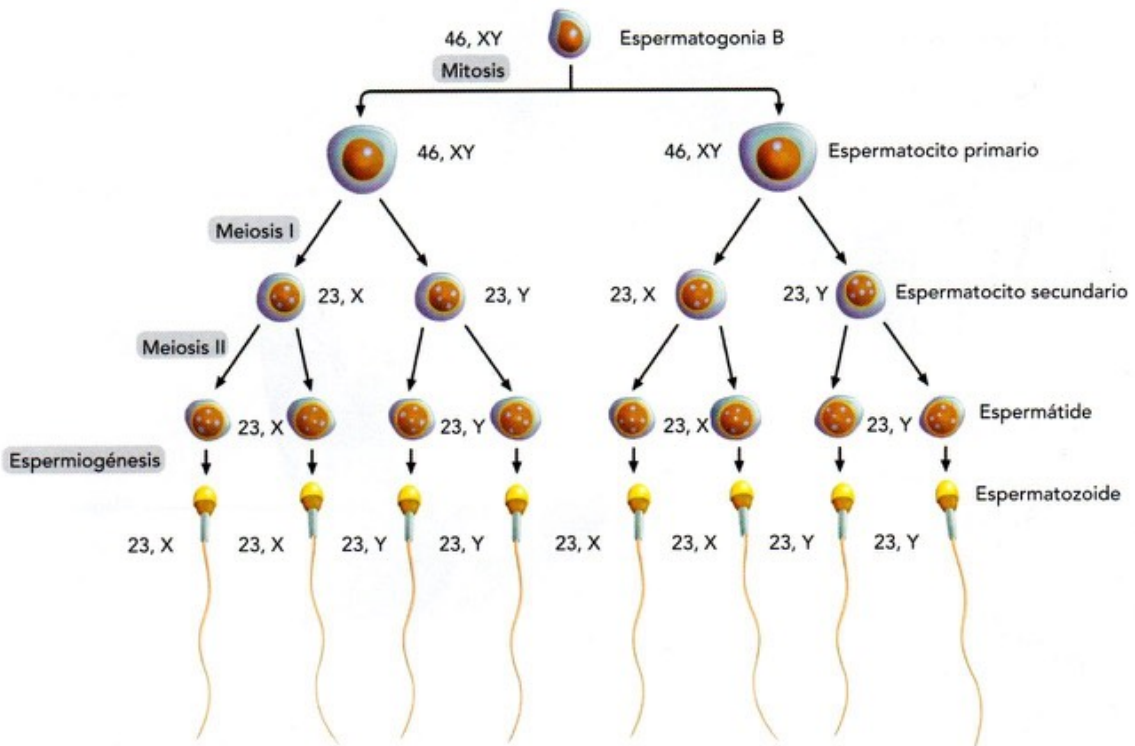


Fig. 4-6. Proceso de espermatogénesis desde espermatogonias tipo B hasta los espermatozoides. Se señala el tipo de división celular que ocurre para la formación de los espermatocitos primarios, espermatocitos secundarios y espermátides, así como la transformación de estas últimas en espermatozoides mediante el mecanismo de espermiogénesis. En cada uno de los diferentes tipos de células espermatogénicas se indica la dotación cromosómica que presentan.

rimentar los siguientes cambios: a) liberan el exceso de citoplasma (que será fagocitado por las células sustentaculares); b) la cromatina se compacta (reduciendo el tamaño del núcleo); c) el retículo de Golgi forma el acrosoma (que recubre la mayor parte del núcleo); d) el centriolo distal va a dar origen al flagelo del espermatozoide (que dará motilidad propia a estas células); e) las mitocondrias se concentran alrededor del cuello del espermatozoide formando la vaina mitocondrial (que dará la energía necesaria al espermatozoide para su motilidad); y f) el citoplasma forma una vaina alrededor del cuello y el flagelo del espermatozoide (fig. 4-7).

Espermatozoide maduro

El espermatozoide morfológicamente maduro mide entre 50 y 60 μm de longitud, alcanza su madurez morfológica en los túbulos seminíferos en aproximadamente 60 a 70 días y está constituido por la cabeza, el cuello y la cola o flagelo (fig. 4-8). La **cabeza** (de 2 a 3 μm de ancho y 4 a 5 μm de longitud) contiene al núcleo y está recubierta por el **acrosoma** (capa glicoproteica en forma de gorro o caperuza que tapiza la mayor parte de la cabeza). Alrededor del **cuello** del espermatozoide se encuentra la mayor parte de las **mitocondrias** formando la **vaina mitocondrial**. La **cola** o **flagelo** (de aproximadamente

50 μm de longitud) está constituida por una serie de filamentos recubiertos de una delgada capa de citoplasma.

Una vez que los espermatozoides alcanzan su **madurez morfológica**, son liberados a la luz de los túbulos seminíferos. Sin embargo, aunque morfológicamente maduros, los espermatozoides son aún inmóviles e incapaces de realizar la fecundación. Desde los túbulos seminíferos donde se formaron, los espermatozoides son impulsados hacia el epidídimo a través de los conductillos eferentes y la red testicular gracias a las contracciones musculares de estos conductos. Ya en el epidídimo, y por un espacio de aproximadamente 12 días, los espermatozoides van a sufrir una **maduración bioquímica** mediante la cual adquieren su motilidad propia y una cubierta glicoproteica que será muy importante más adelante durante el proceso de capacitación que deberán tener para realizar la fecundación.



ESPERMATOZOIDES ANORMALES

La presencia de espermatozoides anormales morfológica o funcionalmente es frecuente y en un varón sin problemas de fertilidad se pueden encontrar hasta en un 10% del total de espermatozoides eyaculados.

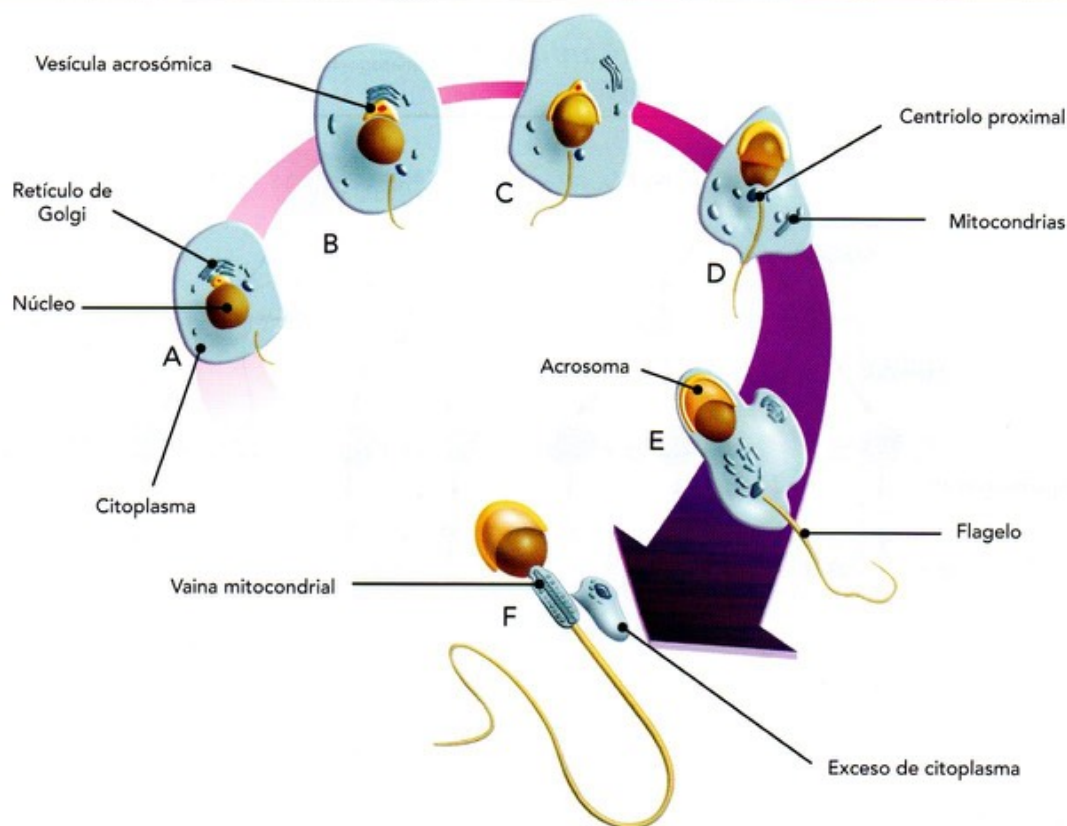


Fig. 4-7. Proceso de espermiogénesis. **A.** Espermatozoona que comienza el proceso mostrando su núcleo, retículo de Golgi y algunas mitocondrias. **B.** A partir del retículo de Golgi se forma la vesícula acrosómica en la vecindad del núcleo y empieza a constituirse el flagelo a partir de los centriolos. **C.** Se ha conformado ya el acrosoma; las mitocondrias comienzan a migrar hacia donde se está formando el flagelo. **D.** El núcleo y su acrosoma se han ubicado en el polo opuesto a donde está el flagelo y casi todo el citoplasma y sus organelos están quedando desplazados hacia el polo del flagelo. **E.** Se ha iniciado la eliminación del exceso de citoplasma y las mitocondrias están rodeando la porción inicial del flagelo. **F.** Esta célula se ha transformado ya en un espermatozoide, se ha formado la vaina mitocondrial y se ha eliminado casi todo el citoplasma.

Anormalidades cromosómicas

Son debidas a problemas en la disyunción de los cromosomas o las cromátides durante las divisiones mitóticas o la meiosis que tienen las células espermatogénicas (véase Cap. 2). La mayoría de las anomalías cromosómicas de los espermatozoides los hacen incapaces de realizar la fecundación o dan lugar a serias alteraciones en el embrión o sus anexos, que le impiden su desarrollo y mueren poco después de la fecundación.

Anormalidades morfológicas

Son muy variadas y entre las más frecuentes tenemos los espermatozoides bicéfalos (con dos cabezas y un único flagelo), bicaudados (con doble flagelo), con cabeza muy grande o muy pequeña (macrocéfalos o microcéfalos), con flagelo muy corto, con flagelo muy largo y enredado, con vaina mitocondrial desorganizada (con exceso de citoplasma), con acrosoma anormal, etcétera.

Generalmente estos espermatozoides con anomalías morfológicas tienen una movilidad muy pobre o ausente y son incapaces de realizar la fecundación de un ovocito.

Espermatozoides con movilidad anormal

Es también frecuente la presencia de espermatozoides con movilidad anormal (nula, escasa o aberrante). Por lo menos del 30 al 40% de los espermatozoides deben presentar una movilidad adecuada en el semen después de 2 horas de eyaculados.

FORMACIÓN DEL SEMEN

Durante el coito ocurre la **eyaculación**, proceso que consiste en la salida brusca de los espermatozoides del epidídimo a través del conducto deferente, debida a las contracciones musculares de este, y que al mezclarse con las secreciones de las glándulas anexas van a formar el **semen**, lo que va a aumentar la maduración bioquímica de los espermatozoides y les proporciona

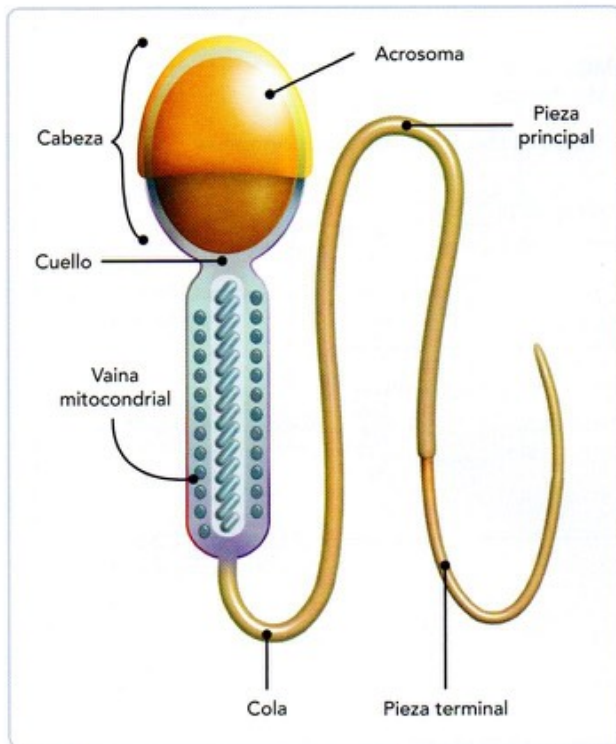


Fig. 4-8. Espermatozoide humano. La cabeza formada fundamentalmente por el núcleo está cubierta casi en su totalidad por el acrosoma. Las mitocondrias concentradas alrededor de la porción proximal del flagelo forman la vaina mitocondrial.

una fuente adicional de energía. Así pues, el semen se puede considerar como una mezcla de los espermatozoides con la secreción de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales.

Las **vesículas seminales** aportan más de la mitad de las secreciones que forman el semen. Sus principales componentes son la fructosa, las prostaglandinas y la vesiculasa. La fructosa es un azúcar de cinco carbonos que se encuentra en una concentración de 1,5 a 6,0 mg/mL de semen, y su principal función consiste en proporcionar energía a los espermatozoides. Las prostaglandinas son lípidos que actúan durante el coito sobre el moco cervical y aceleran el peristaltismo uterino y el de las tubas uterinas; su concentración va de 150 a 300 mg/mL de semen. La vesiculasa es una enzima que coagula el semen cuando es depositado en el tracto genital femenino, evitando que se expulse cuando este se contrae.

La **próstata** aporta aproximadamente el 30% de las secreciones del semen y tiene ácido cítrico, vesiculasa, fibrinolisin, fibrinogenasa, amortiguadores de pH, iones de cinc, calcio y magnesio, y fosfatasa ácida. El ácido cítrico elimina pequeñas cantidades de sangre que pudieran existir en la vagina. Las fibrinolisin y la fibrinogenasa son enzimas que contrarrestan el efecto de la vesiculasa y permiten que los espermatozoides avancen ayudados por las contracciones uterinas y de las tubas. Los amortiguadores de pH son un conjunto de sustancias que

protegen a los espermatozoides del pH ácido vaginal. Los iones de cinc (Zn^{++}), calcio (Ca^{++}) y magnesio (Mg^{++}), junto con la fosfatasa ácida, contribuyen a que los espermatozoides sean aptos para la fecundación. La fosfatasa ácida es un indicador del funcionamiento de la próstata.

Las **glándulas bulbouretrales** aportan sus secreciones durante la estimulación sexual, y entre sus componentes tenemos galactosa, galactosamina, ácido galactosúrico, ácido siálico y metilpentosa. Aparentemente la función de estas sustancias es actuar como lubricante en el transporte de los espermatozoides.

En una eyaculación se expulsan de 2 a 3 mL de semen, y en cada mililitro de semen hay aproximadamente de 60 a 100 millones de espermatozoides. Los espermatozoides que forman parte del semen son capaces de avanzar por su motilidad propia de 2 a 4 mm por minuto en línea recta.

CONTROL HORMONAL DE LA ESPERMATOGÉNESIS

El proceso mediante el cual se forman los espermatozoides requiere de un control hormonal (fig. 4-9). Todo comienza en el **hipotálamo**, donde se secretan los **factores liberadores de gonadotropinas**, que van a ser captadas por la **adenohipófisis**. Como respuesta a este estímulo, la **adenohipófisis** produce tres hormonas: la **hormona foliculoestimulante (HFE)**, la **hormona luteinizante (HL)** y la **prolactina**. Estas hormonas tendrán como órgano diana a los testículos. La **hormona foliculoestimulante** actúa sobre las células sustentaculares del epitelio seminífero, mientras que la **hormona luteinizante** y la **prolactina** lo hacen sobre las células intersticiales inmersas en el tejido conectivo peritubular.

Las células sustentaculares, como respuesta al estímulo de la **hormona foliculoestimulante**, producen hormonas que actúan sobre las células espermatogénicas (para regular su división, crecimiento y maduración), las células intersticiales y la **adenohipófisis**. Esta última acción sobre la **adenohipófisis** tiene lugar a través de la **inhibina**, hormona que tendrá un control negativo sobre esta glándula frenando la producción de HFE, HL y prolactina.

Las células intersticiales peritubulares responden a los estímulos hormonales enviados por la **adenohipófisis** y las células sustentaculares comenzando a producir abundantes cantidades de **testosterona** a partir de la pubertad. La **testosterona** ejercerá un estímulo positivo sobre las células sustentaculares contribuyendo a su funcionamiento, así como sobre las glándulas sexuales anexas y la aparición de los caracteres sexuales secundarios del varón. Por otro lado, la **testosterona** también tendrá acción a nivel del hipotálamo y la **adenohipófisis**, pero realizando un control negativo sobre ellas y frenando la producción de factores liberadores de gonadotropinas, HFE, HL y prolactina, potenciando así la acción de la **inhibina** sobre estas últimas.

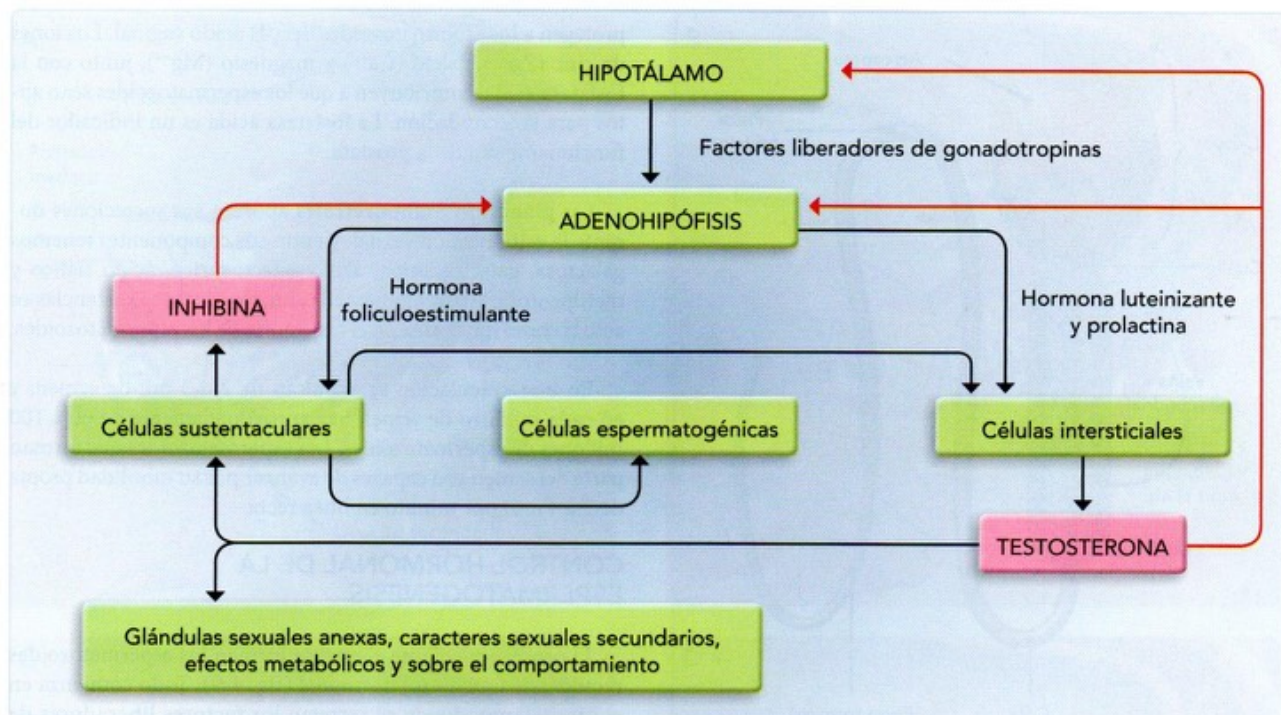


Fig. 4-9. Eje hipotálamo-hipófisis-testículo para la regulación hormonal de la espermatogénesis. Las flechas negras significan estimulación del órgano diana, mientras que las flechas rojas indican inhibición de los órganos diana.

TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD MASCULINA

Estos trastornos se encuentran en aproximadamente el 30% de los casos de infertilidad de la pareja. Se pueden deber a trastornos morfológicos o funcionales del sistema reproductor masculino o a la producción excesiva de espermatozoides anormales, causados por alteraciones genéticas o cromosómicas, problemas endocrinos, espermatogénesis anormal y obstrucción de los conductos genitales. El diagnóstico se puede realizar mediante el examen clínico y varias pruebas de laboratorio específicas, tales como el espermograma (conteo de los espermatozoides en el semen), espermocitograma (características cualitativas de los espermatozoides), espermocultivo, cariotipo, anticuerpos antiespermatozoide, etcétera. Entre las entidades más frecuentes que producen infertilidad masculina tenemos las siguientes:

Síndrome de Klinefelter

Es causado por una aneuploidia producida por una no disyunción meiótica (de origen materno o paterno); la fórmula cromosómica más frecuente es 47,XXY. El fenotipo es masculino, pero el tamaño de los testículos está disminuido, con los túbulos seminíferos fibrosos, hialinizados y con pocas o ninguna espermatogonía.

Oligozoospermia

Se considera *oligozoospermia* cuando el recuento de espermatozoides es menor de 20 millones por mililitro de semen. Las causas pueden ser múltiples, tales como anorquia unilateral (falta de un testículo), atresia unilateral de conductos genitales (conductos eferentes, epidídimo, deferentes o eyaculadores), radiaciones, infecciones virales y trastornos cromosómicos como el síndrome de Klinefelter. En muchas ocasiones es de causa desconocida.

Azoospermia

Se aplica este término ante la ausencia de espermatozoides en dos espermogramas practicados con 2 meses de intervalo, y el semen está constituido únicamente por líquido seminal de las glándulas anexas. Las causas pueden ser anorquia bilateral (ausencia de los dos testículos), criptorquidia bilateral, atresia bilateral de conductos genitales, radiaciones, infecciones virales, fármacos, drogas, productos químicos (plaguicidas), quimioterapia y trastornos cromosómicos o genéticos como el síndrome de Klinefelter y el síndrome de feminización testicular. Puede ser primaria (en la cual el trastorno se produce en la vida intrauterina, en la infancia o en la etapa prepuberal) o secundaria; en esta última la alteración se produce en la edad adulta y puede ser originada por deficiencia en las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

(por ejemplo, por un tumor hipofisario), por desnutrición grave, diabetes, etcétera.

Teratozoospermia

Se considera *teratozoospermia* a la presencia de más de 20% de espermatozoides anormales en el semen, aun cuando la cantidad total de espermatozoides sea normal. Esta situación se puede producir por exposición prolongada al calor (panaderos, caldereros, ropa muy ajustada, etcétera), criptorquidia unilateral o bilateral, exposición a plaguicidas, fármacos o drogas, radiaciones ionizantes, quimioterapia, alteraciones hormonales, etcétera.

Astenozoospermia

Corresponde a una vitalidad nula o deficiente de los espermatozoides por una disminución de la L-carnitina y la fructosa en el líquido seminal, lo que los limita para la fecundación. Puede ser producida por deficiencias hormonales, radiaciones ionizantes, fármacos, drogas, desnutrición grave, autoinmunización, etcétera.

A menudo puede haber combinaciones de estas alteraciones de los espermatozoides, tales como oligoteratozoospermia, oligoastenozoospermia u oligoteratoastenozoospermia.

3 GAMETOGÉNESIS EN LA MUJER: OVOGÉNESIS

La ovogénesis es un proceso que ocurre en el ovario mediante el cual las ovogonias se transforman en ovocitos maduros; se inicia en el período prenatal y concluye hasta después de la pubertad (12 a 50 años).

El sistema genital femenino está constituido por los ovarios, las tubas uterinas, el útero y la vagina. En los ovarios es donde ocurrirá la formación y maduración de los ovocitos y de los folículos ováricos (figs. 4-10A y 4-10B). Las tubas uterinas serán las encargadas de la captura y transporte de los ovocitos liberados por el ovario y, en caso de que exista fecundación, de transportar al embrión en etapa de segmentación hasta el útero; también son las responsables de transportar a los espermatozoides en busca del ovocito. El útero dará alojamiento al embrión/feto durante toda la vida prenatal, permitiéndole implantarse en su cubierta interna o endometrio. La vagina recibirá a los espermatozoides durante el coito y permitirá la salida al exterior de sangre y restos del endometrio durante la menstruación, así como del feto y sus anexos durante el parto y el alumbramiento. Todos estos componentes del sistema genital femenino mostrarán cambios cíclicos desde la pubertad hasta la menopausia en respuesta a diversas hormonas producidas por el hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios mismos.

El proceso de ovogénesis ocurre en los ovarios e inicia en el período embrionario cuando a partir de las ovogonias se forman los **ovocitos primarios**, los cuales entran en este período en la meiosis I y se detienen en la fase de diploteno, permaneciendo así hasta el período posnatal. A partir de la pubertad (12-15 años), en períodos cíclicos de aproximadamente 28 a 30 días, un grupo de ovocitos primarios reanudarán la meiosis I, la terminarán y entrarán en la meiosis II, transformándose en un **ovocito secundario** (fig. 4-11). Estos períodos cíclicos de maduración y desarrollo de los ovocitos continuarán hasta la menopausia (aproximadamente a los 50 años de edad de la mujer), a partir de la cual terminan los períodos cíclicos de la mujer, que ya no tendrá períodos menstruales ni producirá nuevos ovocitos secundarios, degenerando en el ovario los ovocitos primarios que llegaron hasta ese momento. Para entender mejor este proceso, se describe paso a paso lo que ocurre en las etapas prenatal y posnatal.

DESARROLLO PRENATAL DE LOS OVOCITOS

Cuando las **células germinales primordiales** (procedentes del saco vitelino) llegan en la quinta semana hasta los rebordes gonadales ubicados en la pared posterior del abdomen en formación, se transforman en **ovogonias** (figs. 4-1B y 4-11). Dichos rebordes gonadales con las ovogonias en su interior se transformarán paulatinamente en las **gónadas femeninas u ovarios**. A partir de este momento, estas células experimentarán varias divisiones por mitosis y para el quinto mes de la vida intrauterina ya hay aproximadamente 7 000 000 de ovogonias distribuidas en ambos ovarios, aunque la mayoría de ellas van a degenerar y morir. Para el séptimo mes de la vida intrauterina el número de ovogonias ha disminuido considerablemente, estimándose que existen en este momento poco más de 2 000 000 de ovogonias, distribuidas en la región periférica de los ovarios.

Cada una de las ovogonias que ha sobrevivido se va a transformar en un **ovocito primario**, el cual es rodeado por células del tejido conjuntivo del ovario que le forman una monocapa de **células epiteliales foliculares** aplanadas, estableciéndose uniones nexo y microvellosidades entre ellas y el ovocito que permiten el intercambio de moléculas entre ambos tipos celulares. El conjunto del ovocito primario y la monocapa de células foliculares recibe el nombre de **folículo primordial** (figs. 4-11, 4-12 y 4-13A). En la etapa fetal tardía (séptimo a noveno mes), todos los ovocitos primarios entran en la primera división meiótica, la cual se detiene en la fase de diploteno de la profase. Esta detención de la meiosis aparentemente se debe a que las células foliculares que rodean al ovocito secretan una sustancia denominada **factor inhibidor de la meiosis**, que pasa a través de las uniones nexo que las conectan. Es en estas condiciones que ocurre el nacimiento, y esta división meiótica no terminará sino a partir de la pubertad. Se estima que al momento del nacimiento existen de 600 000 a 800 000 ovocitos primarios y que no se forman nuevos ovocitos primarios después del nacimiento.

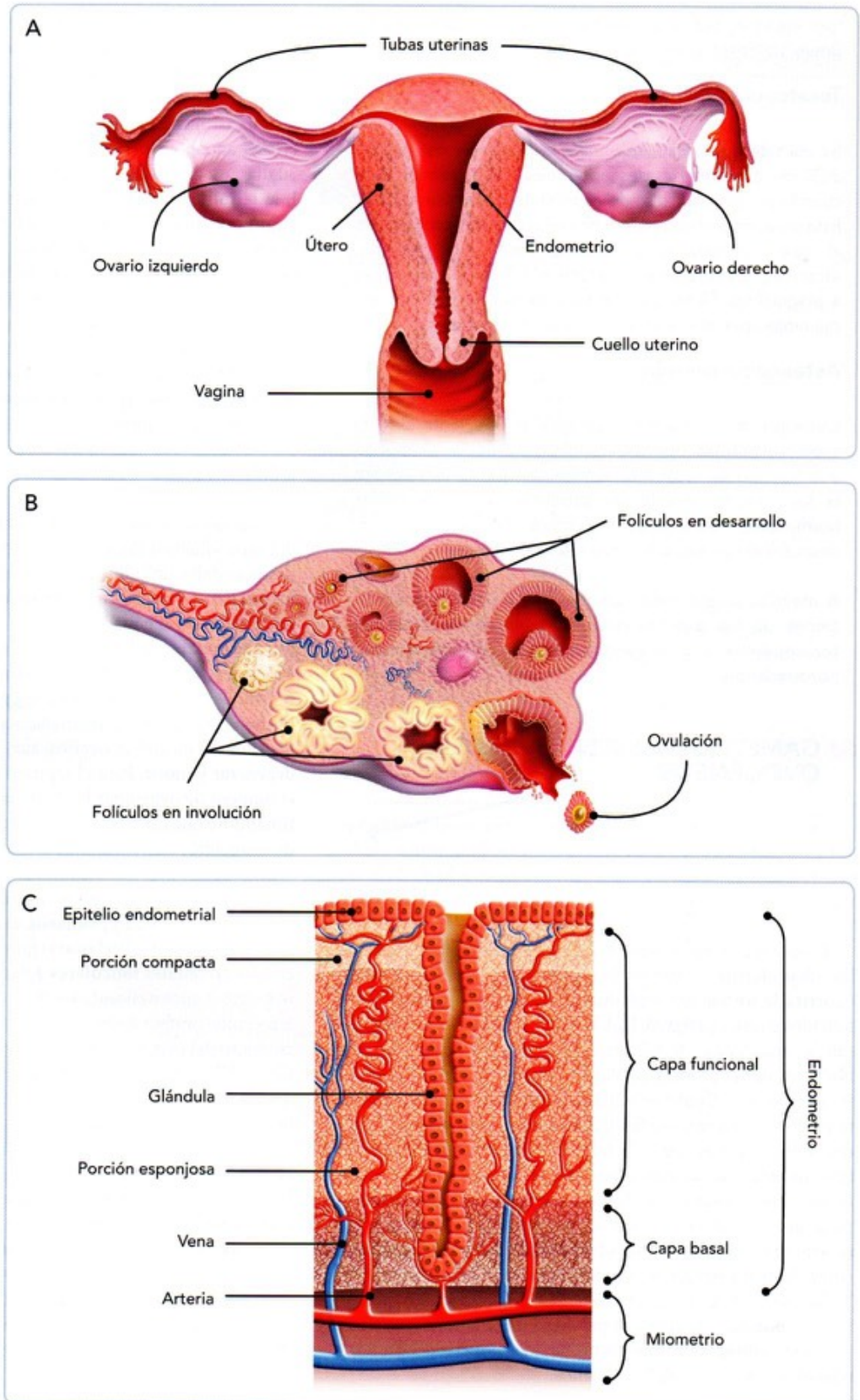


Fig. 4-10. Sistema reproductor femenino. **A.** Componentes anatómicos del sistema reproductor interno femenino; vista posterior. **B.** Ovario que muestra esquemáticamente los diferentes tipos de folículos ováricos. **C.** Endometrio uterino que muestra su capa basal y funcional, así como las glándulas y vasos endometriales.

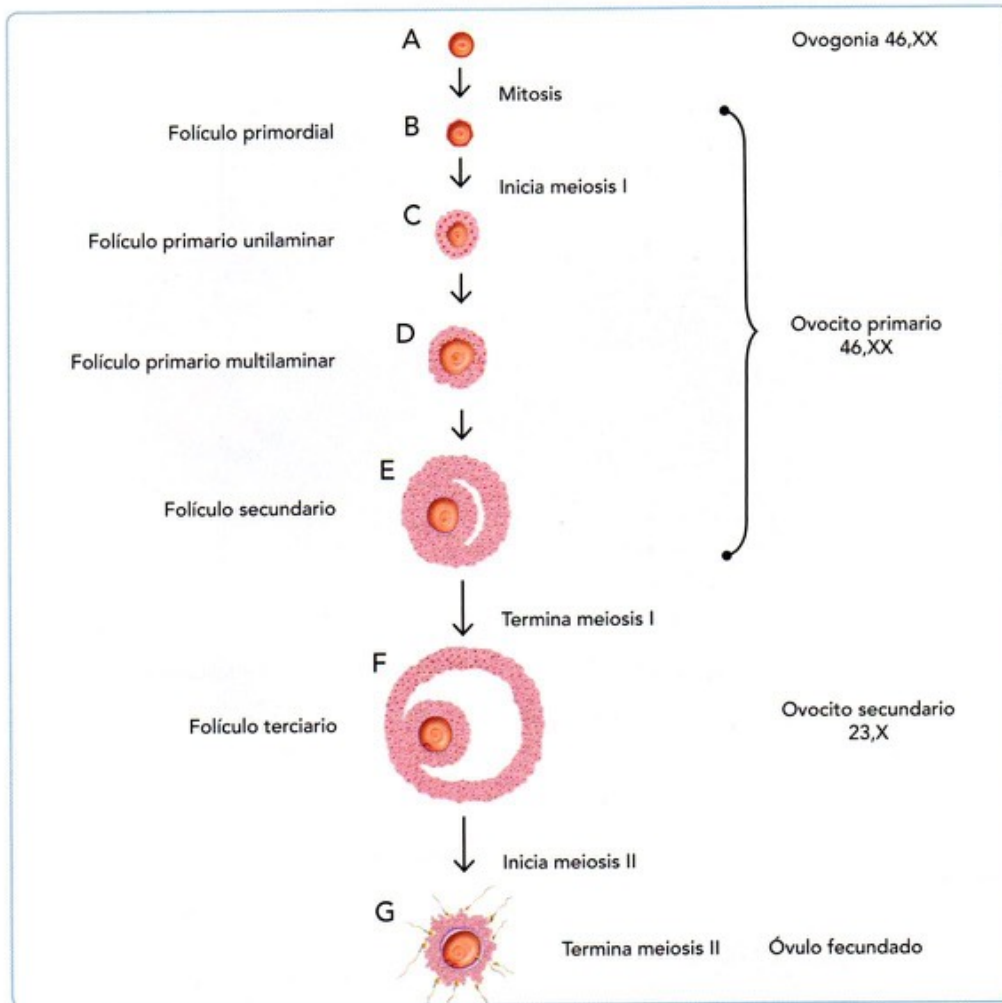


Fig. 4-11. Proceso de ovogénesis y de foliculogénesis. A partir de la ovogonia se forma un ovocito primario, de este un ovocito secundario y, si hay fecundación, un óvulo fecundado. Las ovogonias son células "desnudas" que se encuentran durante la vida prenatal; al rodearse de algunas células del estroma del ovario (células foliculares) forman un folículo primordial, y posteriormente un folículo primario. Entre las células foliculares se forman espacios antrales llenos de líquido y se transforma en un folículo secundario. El espacio antral se hace único y muy grande y da lugar a un folículo terciario o maduro (de De Graaf). Finalmente, el ovocito secundario se libera del folículo durante la ovulación y, si es fecundado, se transforma en un óvulo fecundado y se inicia el desarrollo del embrión.

DESARROLLO POSNATAL DE LOS OVOCITOS

Durante la infancia muchos ovocitos primarios degeneran y se vuelven atrésicos, y solo unos 40 000 persisten hasta el inicio de la pubertad (detenidos en la meiosis I desde el período fetal). Durante los años que siguen a la pubertad, un pequeño número de ovocitos primarios reanudarán la meiosis I durante cada ciclo sexual de la mujer, fenómeno que se repetirá en otros ovocitos cada 28 a 30 días durante toda la vida fértil de la mujer y que terminará hasta aproximadamente los 50 años de edad, en la etapa de la **menopausia** o **climaterio**.

En cada ciclo, de 20 a 30 ovocitos primarios reanudan la meiosis, el ovocito crece y las células foliculares que lo rodean se vuelven cúbicas, formando un epitelio cúbico unilaminar; el conjunto del ovocito primario y el epitelio cúbico unilaminar conforma un **folículo primario unilaminar**. Las células foliculares proliferan rápidamente y crean varias capas alrededor del ovocito primario dando lugar a un epitelio estratificado que constituye en conjunto un **folículo primario mul-**

tilaminar (figs. 4-11, 4-12 y 4-13A); las células foliculares que rodean al ovocito también reciben el nombre de **células de la granulosa**. Por fuera de las células de la granulosa se observa una membrana basal que las separa del estroma circundante, denominada **teca folicular**. Por otra parte, entre las células de la granulosa y el ovocito primario se forma una capa de glicoproteínas que da origen a una membrana prominente, translúcida y acelular conocida como **zona pelúcida** (figs. 4-12 y 4-13B); estas glicoproteínas son secretadas por el ovocito y las células de la granulosa. No obstante la aparición de esta membrana, el contacto entre el ovocito y las células de la granulosa se mantiene a través de sus microvellosidades. A medida que maduran los folículos primarios, la teca folicular se divide en una capa interna vascularizada de células secretoras, la **teca interna**, y una capa externa de tejido fibroso, la **teca externa** (figs. 4-12 y 4-13B). Las células de la teca interna secretan un factor que favorece la formación de vasos sanguíneos que asegurarán el aporte sanguíneo necesario para el crecimiento folicular. Para el desarrollo folicular es necesaria la acción de la **hormona foliculoestimulante** sobre las células de la granulosa, las cuales en respuesta empiezan a producir **estrógenos**.

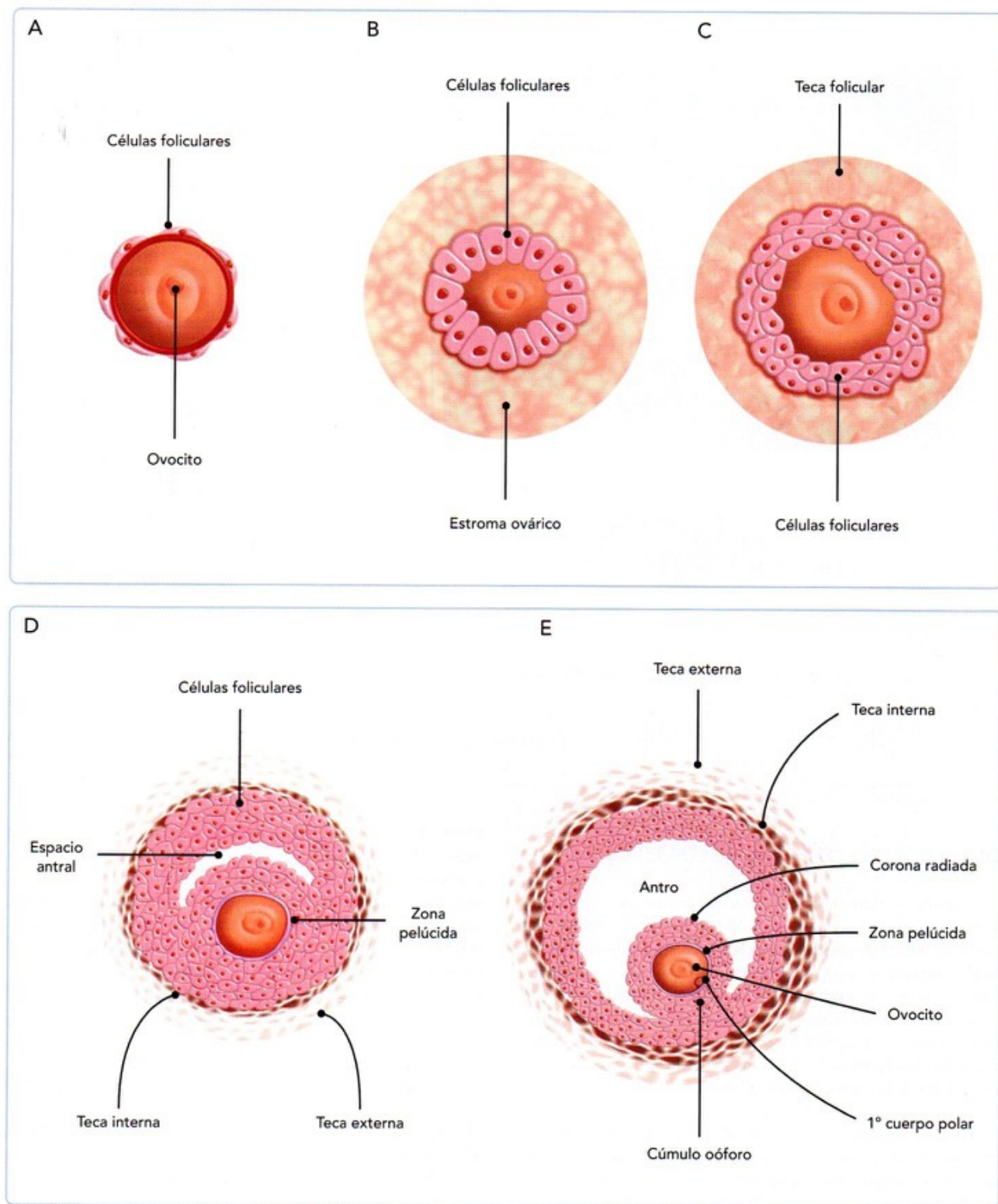


Fig. 4-12. Desarrollo de los folículos ováricos. **A.** Folículo primordial. El ovocito primario está rodeado por células foliculares aplanadas. **B.** Folículo primario unilaminar. El ovocito primario está rodeado por una capa de células foliculares cúbicas. **C.** Folículo primario multilaminar. Alrededor de él se está constituyendo la teca folicular. **D.** Folículo secundario. Se han formado espacios antrales entre las células foliculares que rodean al ovocito primario, así como las tecas interna y externa a partir de la teca folicular. **E.** Folículo terciario (maduro o de De Graaf). Existe un gran antro folicular y se ha formado el cúmulo oóforo; por fuera del folículo se encuentran muy bien diferenciadas las tecas interna y externa.

A

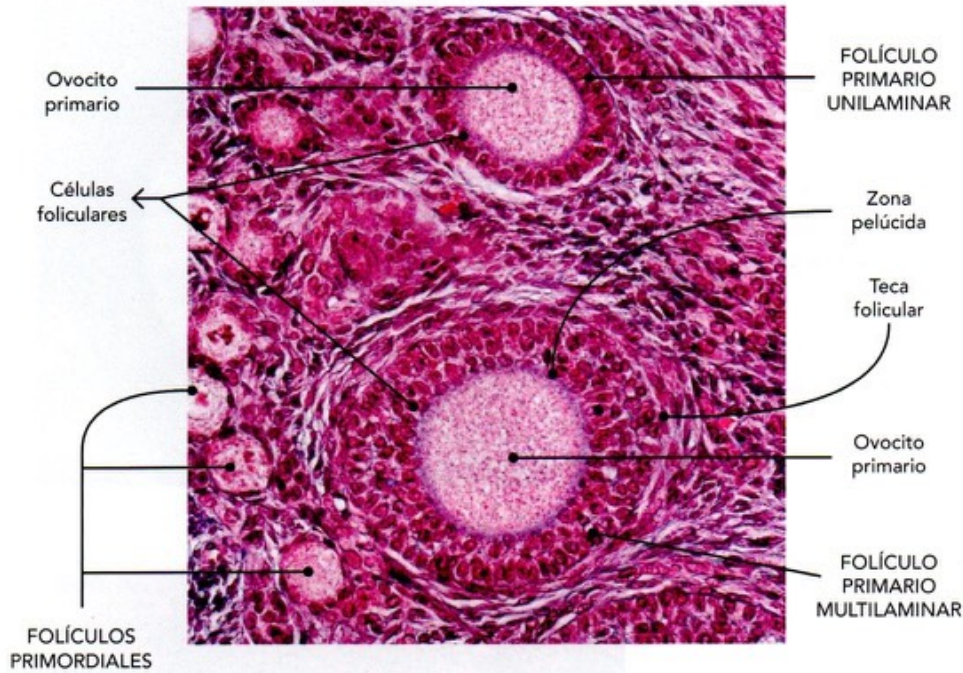


Fig. 4-13. Folículos ováricos. Cortes histológicos. **A.** Ovario que muestra varios folículos primordiales, un folículo primario unilaminar y un folículo primario multilaminar; alrededor de estos dos últimos puede apreciarse ya la zona pelúcida. **B.** Ovario que muestra dos folículos secundarios con varios espacios antrales y el ovócito primario en el interior; se aprecian con claridad la teca interna y la teca externa.

B



A

FOLÍCULO
TERCIARIO

Cúmulo oóforo

Ovocito secundario

Células foliculares

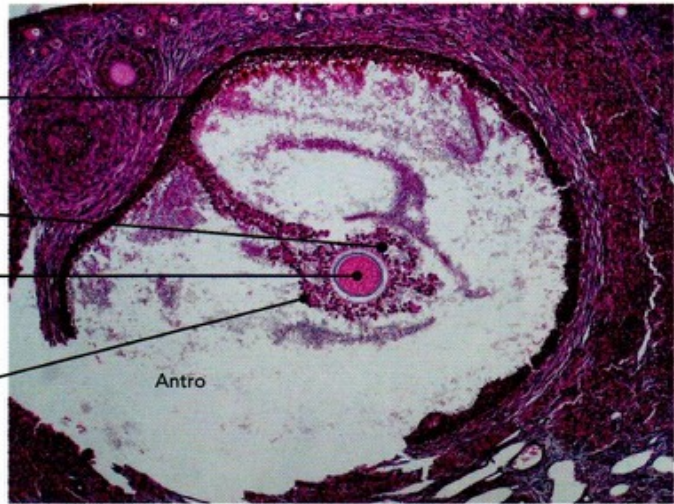
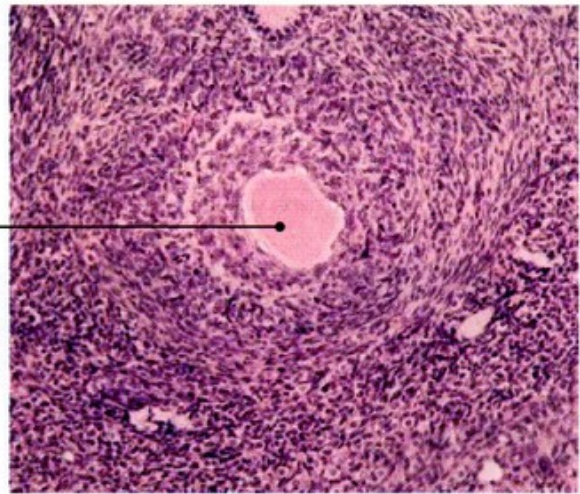


Fig. 4-14. Folículos ováricos. Cortes histológicos. **A.** Ovario que exhibe un folículo terciario y en su interior un ovocito secundario rodeado por las células foliculares; se ha formado ya el cúmulo oóforo y un amplio espacio antral. **B.** Ovario que muestra un folículo atrésico.

B

FOLÍCULO ATRÉSICO



Entre las células de la granulosa comienzan a formarse espacios o antros que se llenan de líquido, al principio separados unos de otros, transformándose el folículo en un **folículo secundario** (figs. 4-11, 4-12 y 4-13B). Conforme crecen estos espacios, el folículo va aumentando considerablemente de tamaño por la proliferación de las células de la granulosa estimuladas por la activina y la HFE; en respuesta a estos estímulos, las células de la granulosa producen cada vez mayor cantidad de estrógenos.

Por la influencia de las hormonas hipofisarias, el folículo sigue aumentando rápidamente de tamaño y se presiona con la superficie del ovario, transformándose en un **folículo terciario o maduro (de De Graaf)**. Entre 10 y 12 horas antes de la ovulación concluirá la primera división meiótica del ovocito, a partir de la cual se formarán dos células hijas, pero de muy diferente

tamaño: una grande, el **ovocito secundario**, y la otra muy pequeña, el **primer cuerpo polar** (figs. 4-11, 4-12 y 4-14A), cada una de ellas con 23 cromosomas dobles. Tanto el ovocito secundario como el primer cuerpo polar quedarán por dentro de la zona pelúcida y rodeadas por células foliculares. Los espacios antrales coalescen formando un único y amplio espacio antral alrededor del ovocito secundario y de un grupo de células foliculares que permanecen rodeando al ovocito. El conjunto del ovocito secundario y las células foliculares que lo rodean queda unido a la pared del folículo por un grupo de células de la granulosa que es denominado **cúmulo oóforo** (figs. 4-12 y 4-14A). De todos los folículos que comenzaron su desarrollo en cada ciclo, solo uno de ellos llegará a la madurez total y el resto se degenerarán y se volverán atrésicos (fig. 4-14B). El folículo terciario puede alcanzar hasta 25 mm o más de diámetro hacia el día 14 del ciclo, momento en que ocurrirá la **ovulación**.

Inmediatamente, tanto el ovocito secundario como el primer cuerpo polar comenzarán la segunda división meiótica (fig. 4-11). Esta segunda división meiótica se detendrá en la metafase y no concluirá a menos que el ovocito sea fecundado, o de lo contrario degenera y muere en aproximadamente 24 horas. Si hay fecundación, se reanuda la segunda división meiótica, dando origen a dos células hijas, también de muy diferente tamaño: una grande, el **óvulo u ovocito fecundado**, y una muy pequeña, el **segundo cuerpo polar** (fig. 4-11).



OVOCITOS Y FOLÍCULOS ANORMALES

La presencia de ovocitos y folículos anormales resulta frecuente, especialmente en mujeres por arriba de los 35 años de edad, ya que a partir de esta edad aumenta el riesgo de problemas por la separación de las cromátides hermanas al concluir la larguísima meiosis I que han tenido, dando lugar a una aneuploidia, o por la repartición del juego completo de cromosomas entre el ovocito y los cuerpos polares, originando una poliploidia.

Aneuploidias

Las aneuploidias se deben a problemas en la disyunción de las cromátides durante la meiosis, lo que da como resultado que el ovocito que puede ser fecundado tenga algún(os) cromosoma(s) de más o de menos, es decir, puede tener 47 o más cromosomas o 45 o menos cromosomas. En mujeres de más de 35 años se incrementa considerablemente el riesgo de tener hijos con trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía 18 (síndrome de Edwards) o trisomía 13 (síndrome de Patau).

Poliploidias

Las poliploidias pueden ser ocasionadas cuando, al concluir la meiosis I o la meiosis II, el ovocito se quede con la totalidad de los cromosomas y no los reparta con el cuerpo polar. Esto da como consecuencia que el ovocito que puede ser fecundado sea una célula diploide o triploide, y no haploide como debe ser; al ocurrir la fecundación de este ovocito con dotación cromosómica anormal, se sumarán los 23 cromosomas que aporte el espermatozoide con la dotación anormal del ovocito, dando lugar a un cigoto triploide o tetraploide. Generalmente estos cigotos poliploides dan lugar a embriones muy anormales que mueren en las primeras etapas de su desarrollo originando un aborto espontáneo temprano.

Folículos anormales

Es raro, pero puede ocurrir, que un folículo contenga dos o más ovocitos, lo que teóricamente puede dar lugar a embarazos múltiples, aunque se cree que la mayoría de

ellos no llegan a alcanzar la madurez suficiente como para que ocurra la ovulación.

4 CICLO SEXUAL FEMENINO

El ciclo sexual femenino consiste en cambios cíclicos que experimenta el aparato reproductor femenino cada 28 a 30 días. Se inicia en la pubertad y termina en la menopausia.

El ciclo sexual femenino se refiere a los cambios que experimenta el sistema reproductor femenino durante un período determinado de tiempo (de 28 a 30 días en promedio). Se inicia en la etapa de la pubertad con la aparición de la menarquia (en la mayoría de las mujeres entre los 12 y 13 años de edad), se mantiene durante toda la vida reproductiva y termina en la menopausia o climaterio (entre los 45 y 50 años). Dichos cambios son inducidos por hormonas secretadas por el hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios, y preparan al sistema reproductor femenino para un posible embarazo. Para su estudio dividiremos el ciclo sexual femenino en **ciclo ovárico** y **ciclo uterino o menstrual**. De igual manera, revisaremos brevemente los cambios que experimentan durante estos ciclos las tubas uterinas, el cuello uterino, el moco cervical y el epitelio vaginal.

CICLO OVÁRICO Y SU CONTROL HORMONAL

Corresponde a los cambios que experimentan periódicamente los ovarios y que incluyen el crecimiento y desarrollo de los folículos, la ovulación y la involución que tienen dichos folículos después de la ovulación; estos cambios son inducidos por las hormonas foliculoestimulante (HFE) y luteinizante (HL), producidas por la adenohipófisis (figs. 4-15 y 4-16). En cada ciclo, un grupo de 10 a 20 folículos ováricos inician su maduración, pero generalmente solo uno de ellos alcanzará la madurez total para formar un folículo terciario y que ocurra la ovulación; el resto de los folículos que reanudaron su desarrollo en ese ciclo degenerarán sin liberar su ovocito. En un ciclo típico, estos cambios se producen o repiten cada 28 días y se divide en dos fases: la **fase folicular** (del día 1 al 14) y la **fase lútea** (del día 15 al 28), y la ovulación ocurre entre ambas (alrededor del día 14).

Fase folicular

Todo se inicia en el hipotálamo, que secreta la **hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias (GnRH)**, la cual actúa sobre la adenohipófisis, que produce como respuesta dos hormonas: la **hormona foliculoestimulante** y la **hormona luteinizante**. Estas a su vez inducen al ovario a secretar **estrógenos e inhibina** (figs. 4-15 y 4-16).

La HFE estimula la transformación de los **folículos primordiales** en **folículos primarios** y también es responsable de que los folículos primarios se transformen en **folículos secundarios** o **antrales**. En los folículos en crecimiento, las células de la teca interna sintetizan testosterona (andrógenos), la cual pasa a las

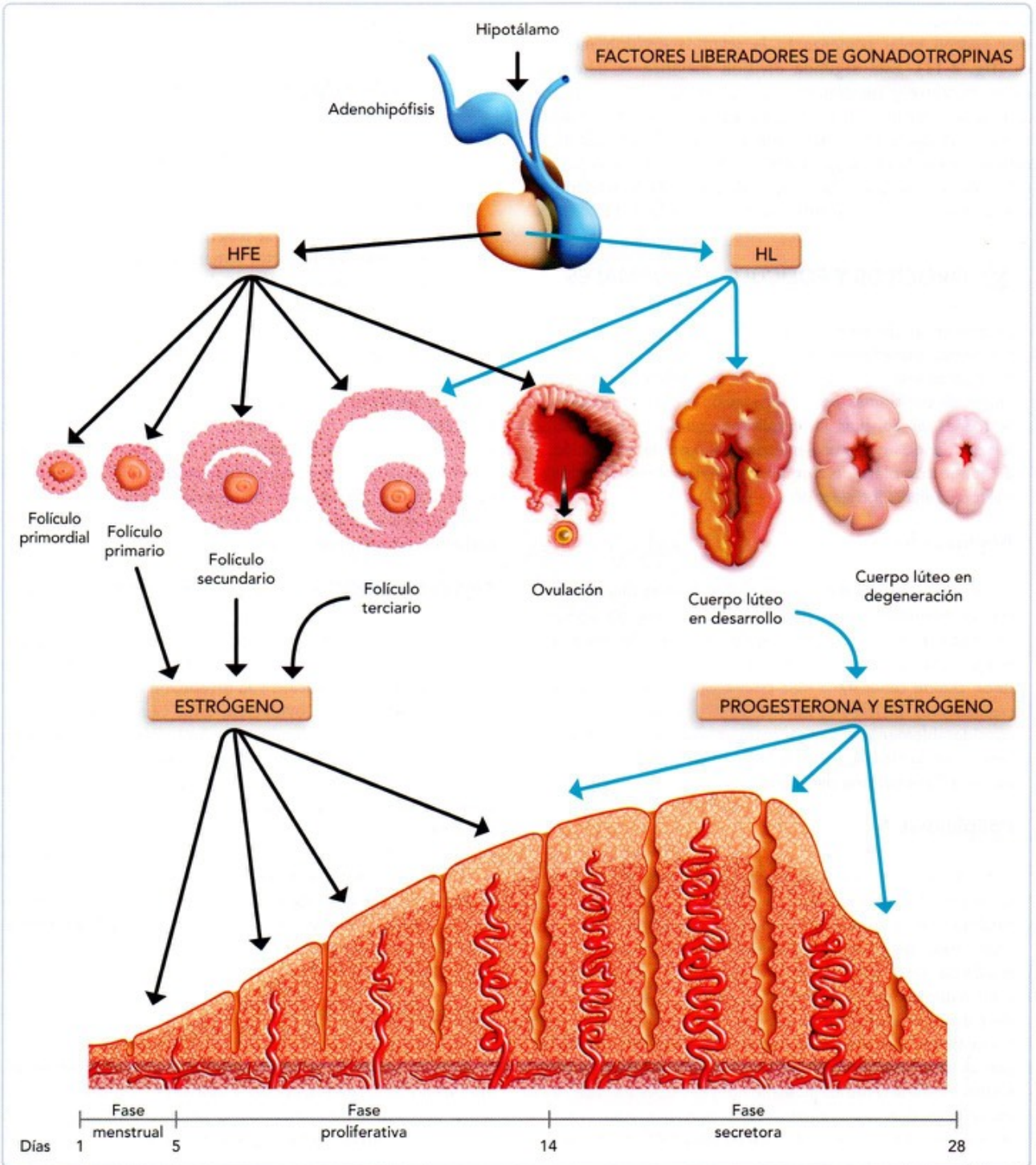


Fig. 4-15. Control hormonal del ciclo sexual femenino. El hipotálamo, a través de los factores liberadores de gonadotropinas, estimula a la adenohipófisis para que esta secrete la hormona foliculostimulante (HFE) y la hormona luteinizante (HL). La HFE actúa sobre el ovario regulando el desarrollo de los folículos ováricos y determinando la fase folicular del ovario, mientras que la HL se activa al final de la fase folicular, siendo la principal responsable de la ovulación, y después de la ovulación para regular el desarrollo del cuerpo lúteo en la fase lútea del ovario. Durante la fase folicular del ovario, los folículos en desarrollo secretan estrógenos que a su vez ejercen su acción sobre el endometrio del útero estimulando el restablecimiento de su capa funcional y determinando su fase proliferativa. Después de la ovulación, el cuerpo lúteo secreta progesterona y estrógenos que intervienen sobre el endometrio del útero estimulando el desarrollo de sus glándulas, determinando su fase secretora; estos últimos cambios preparan al endometrio para una posible implantación del embrión en caso de haber fecundación. De no ocurrir la fecundación, se presenta la fase menstrual y se inicia un nuevo ciclo.

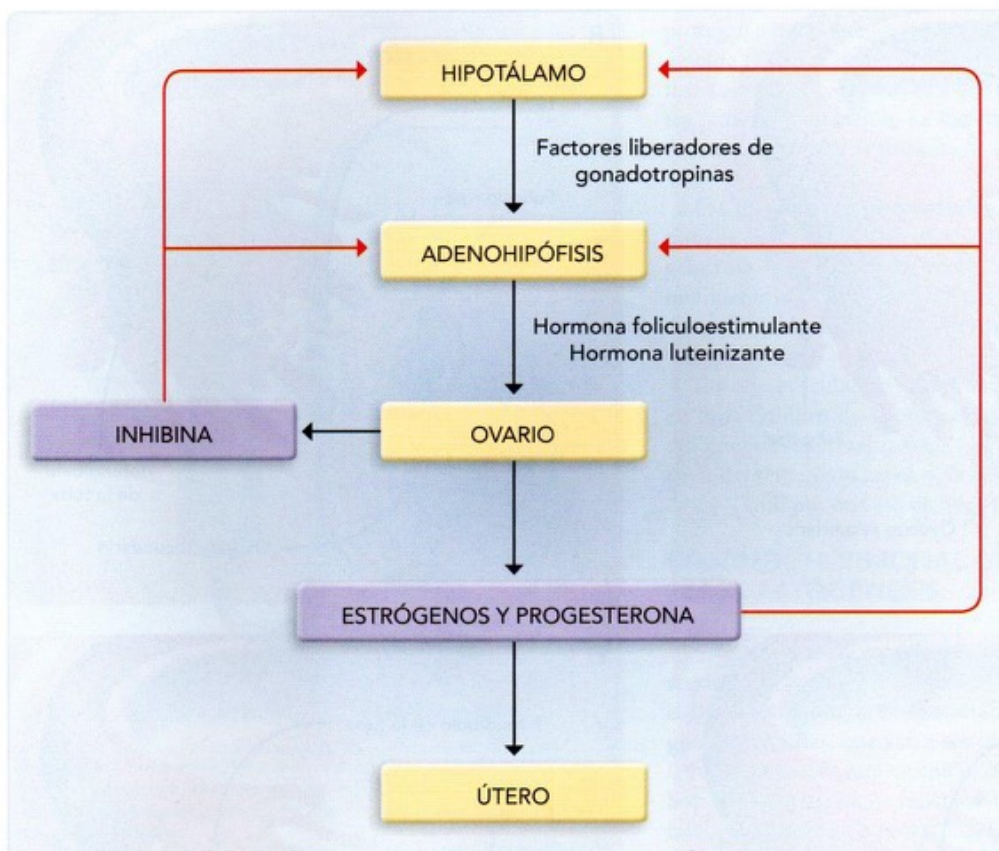


Fig. 4-16. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario para la regulación hormonal del ciclo sexual femenino. Las flechas negras significan estimulación del órgano diana, mientras que las flechas rojas indican inhibición de los órganos diana.

células de la granulosa, donde por la acción de la aromatasas se transforma en estradiol (estrógeno). El estradiol a su vez induce a las mismas células de la granulosa a que desarrollen receptores para HL, que preparan el terreno para que, al llegar esta hormona a dichas células, se induzca la maduración del folículo, la reanudación de la primera división meiótica y la ovulación.

Ovulación

Ocurre al día 14 ± 1 , en general alrededor de 14 días antes del primer día de la siguiente menstruación. Se debe a la rotura de un **folículo maduro** (terciario o de De Graaf), el cual se caracteriza por tener un amplio antro folicular, el cúmulo oóforo formado y estar rodeado por la zona pelúcida y la corona radiada (fig. 4-15).

Aproximadamente 2 días antes de la ovulación, tiene lugar un aumento brusco de la hormona luteinizante producida por la adenohipófisis, que aproximadamente 16 horas antes de la rotura del folículo alcanza un pico de 6 a 10 veces mayor que el de los niveles basales. Esta brusca elevación de la hormona luteinizante coincide con un incremento de la hormona foliculoestimulante, también producida por la adenohipófisis, de 2 a 3 veces mayor que su nivel basal. La acción simultánea de estas dos hormonas provoca la acumulación de más licor folicular y que este se haga más fluido. La hormona luteinizante

actúa sobre las células foliculares y las de las tecas, induciendo un aumento de la secreción de progesterona y una disminución de la síntesis de estradiol.

Coincidiendo con este aumento de la HL y de la HFE pocas horas antes de la ovulación, la temperatura corporal se eleva discretamente ($\pm 0,5^\circ\text{C}$), característica que es considerada como un signo de si una mujer está o no ovulando, y como un parámetro importante para el control de la natalidad por el método del ritmo.

La acumulación del licor folicular hace que el folículo alcance 2 o 3 cm de diámetro, protruyendo de la pared del ovario y produciéndole a esta una zona de isquemia conocida como **estigma** (fig. 4-17A). La teca externa comienza a secretar colagenasa, prostaglandinas y activador de plasminógeno, que van adelgazando al estigma. Mientras tanto, en el interior del folículo se desprende de la pared el cúmulo oóforo, constituido por el ovocito secundario, la zona pelúcida y las células de la corona radiada, quedando suspendido en el licor folicular. Finalmente, se rompe el estigma (por la acción de la colagenasa y el activador del plasminógeno) y se contrae la musculatura lisa de la teca externa (por acción de las prostaglandinas), expulsando al ovocito y la corona radiada del folículo. Un espeso filamento de licor folicular mantiene momentáneamente unidos al ovocito y la corona radiada a la pared del folículo ovárico en espera de

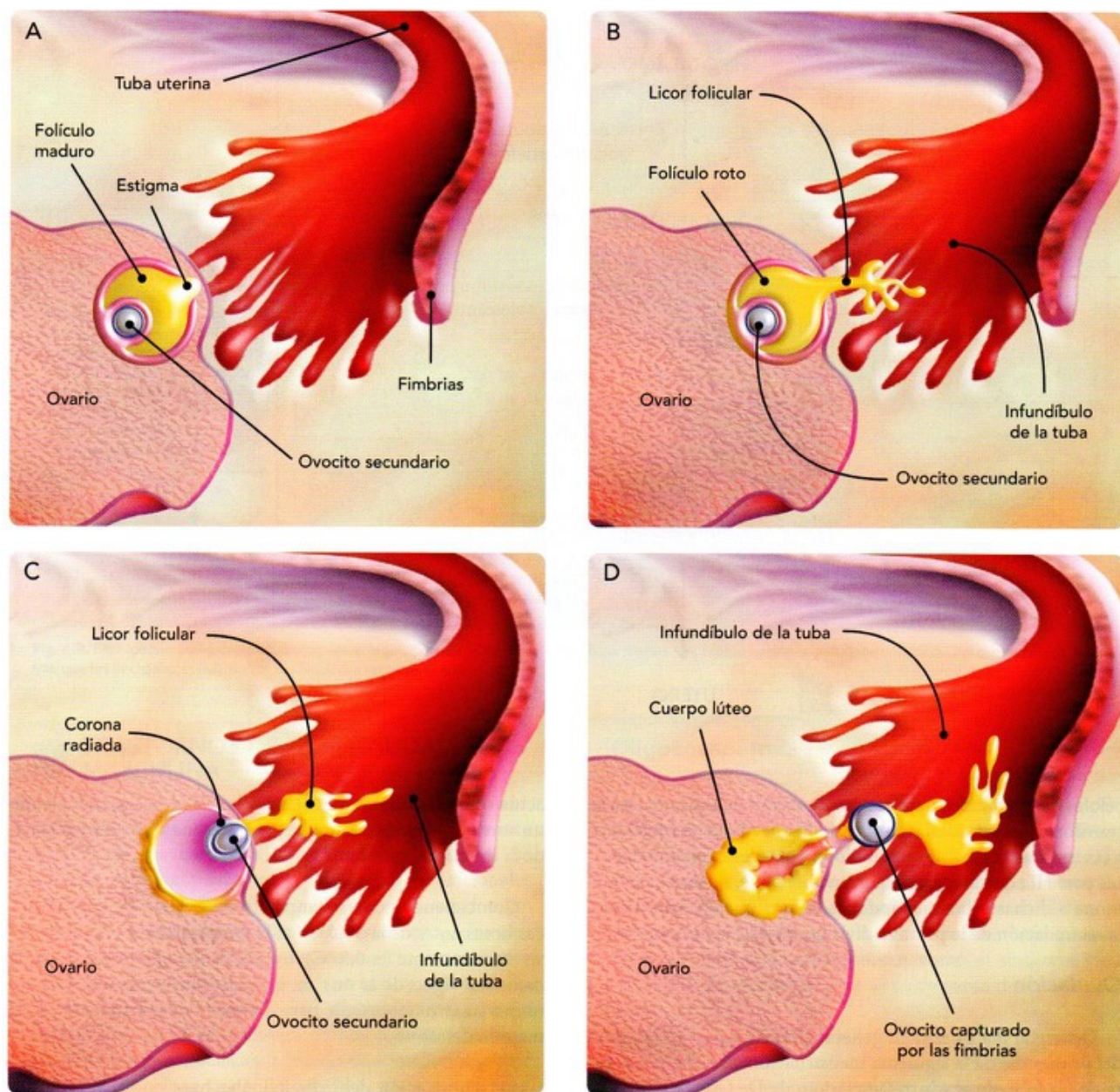


Fig. 4-17. Ovulación. **A.** El folículo terciario aumenta considerablemente de volumen por la acumulación de lícor folicular, comprimiéndose contra la corteza del ovario dando lugar a la formación del estigma. **B.** Las fimbrias de las tubas uterinas detectan la zona del folículo a punto de madurar y se colocan justo sobre él. **C.** El folículo ovárico se ha roto y comienza a salir el lícor folicular. **D.** Sale el ovocito del folículo roto y entra al interior de las tubas uterinas.

que sean capturados por las fimbrias de las tubas uterinas (fig. 4-17B,C,D). En sí, este momento de la rotura y salida del ovocito secundario sería la **ovulación**.

Una vez liberado el ovocito, envuelto por la zona pelúcida y la corona radiada, es capturado por las fimbrias de las tubas uterinas y llevado hacia el interior de ellas, donde las contracciones musculares de las tubas y los movimientos ciliares de las células del epitelio tubárico se encargan de ir desplazándolo en dirección al útero (fig. 4-17D).

Fase lútea

En el ovario, el folículo roto se llena de sangre coagulada transformándose en un **folículo hemorrágico** que finalmente dará lugar a un **cuerpo lúteo** o **cuerpo amarillo** (fig. 4-18A). El cuerpo lúteo secreta progesterona y estrógenos, hormonas que actúan sobre el endometrio del útero preparándolo para la implantación del blastocisto (fig. 4-19). Al tapizar el interior del cuerpo hemorrágico se conservan las tecas, la membrana basal y el estrato granuloso plegado; las células de este estrato

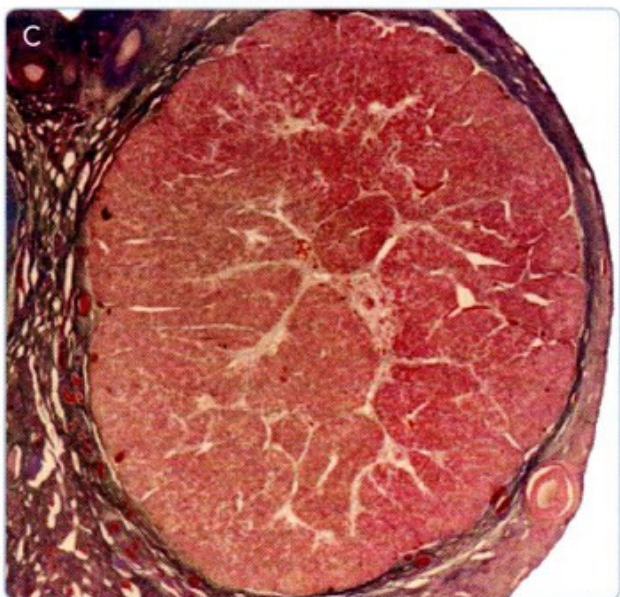
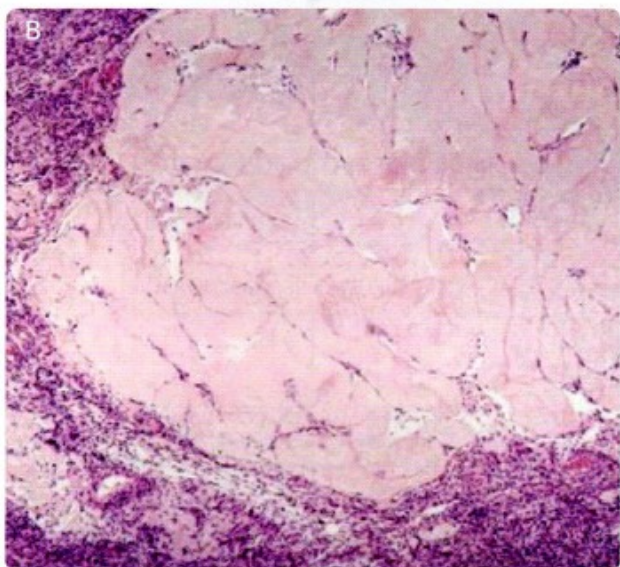
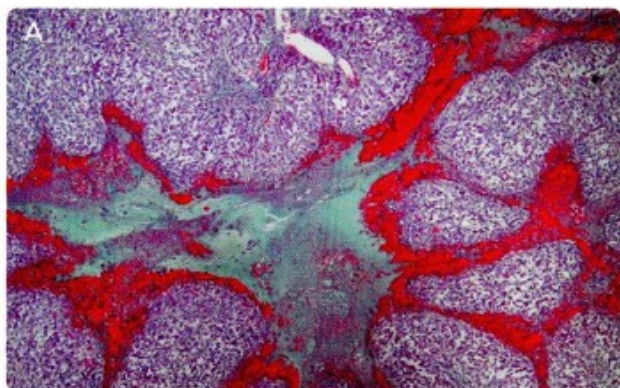


Fig. 4-18. Folículos ováricos después de la ovulación. A. Cuerpo hemorrágico. B. Cuerpo lúteo. C. Cuerpo albicans.

granuloso proliferan y aumentan de volumen (por acción de la hormona luteinizante), disponiéndose en hileras entre la fibrina del coágulo, y comienzan a secretar grandes cantidades de estradiol e inhibina, las cuales inhiben a la adenohipófisis a secretar hormona foliculoestimulante (figs. 4-15 y 4-16).

Si el ovocito no es fecundado, el cuerpo lúteo se transforma en un **cuerpo lúteo de la menstruación** o en degeneración, el cual mantiene su secreción hormonal aproximadamente 12 días después de la ovulación (día 26 del ciclo sexual), momento en el que comienza a disminuir la producción de progesterona, estradiol e inhibina (fig. 4-19). Durante todo este tiempo, la progesterona estimula al hipotálamo para la producción de GnRH y esta a su vez a la adenohipófisis para disminuir la liberación de HL. Al final de este período de 12 días, la disminución de la inhibina favorece la secreción de la HFE por la adenohipófisis para iniciar un nuevo ciclo de maduración de folículos en el ovario. Un par de días después, el descenso brusco de la progesterona y el estradiol provoca la **menstruación**.

Si el ovocito es fecundado, 5 o 6 días después de la ovulación el embrión se implanta en el endometrio del útero y comienza a secretar **gonadotropina coriónica humana (GCH)**, que estimula al cuerpo lúteo a que se transforme en el **cuerpo lúteo de la gestación** y a que siga produciendo sus hormonas durante 3 o 4 meses aun cuando deje de ser estimulado por la HL (fig. 4-19). De esta manera, la GCH evita que se presente la menstruación.

El cuerpo lúteo, ya sea de la menstruación o de la gestación, al involucionar se transforma en el **cuerpo blanco** o **cuerpo albicans**, que es una cicatriz blanquecina de tejido fibroso y macrófagos (que destruyen las células contenidas en el interior del folículo) que quedará así durante toda la vida de la mujer (fig. 4-18B,C).

CICLO MENSTRUAL O UTERINO

Este ciclo corresponde a los cambios que experimenta el endometrio del útero durante el ciclo sexual femenino, los cuales son producidos por los estrógenos y progesterona secretados por los folículos ováricos y el cuerpo lúteo (fig. 4-15). Es evidente que el ciclo menstrual tiene relación directa con el desarrollo de los folículos ováricos durante el ciclo, e indirectamente con las hormonas gonadotrópicas producidas por el hipotálamo y la adenohipófisis. El ciclo menstrual dura en promedio 28 días, considerándose el día 1 de este ciclo el correspondiente al primer día del sangrado menstrual. Se divide en tres fases: 1) fase menstrual, 2) fase proliferativa o estrogenica, y 3) fase secretora o prostestacional.

Fase menstrual

Esta fase comprende los 3 a 5 primeros días del ciclo y es causada por la disminución brusca de los estrógenos y progesterona producidos por el cuerpo lúteo en el ovario (fig. 4-15). Du-

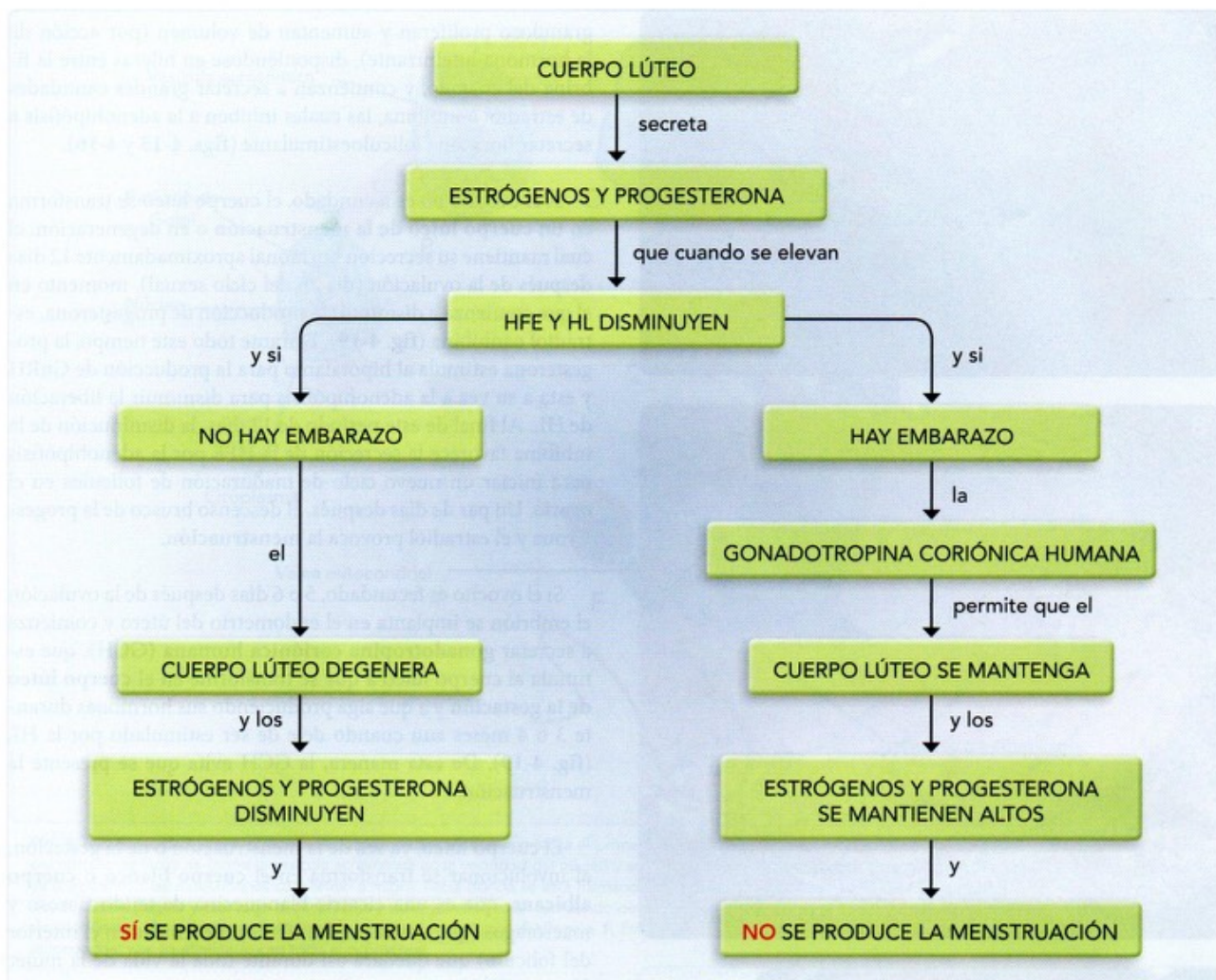


Fig. 4-19. Evolución del cuerpo lúteo, con y sin embarazo.

rante esta fase se desprende la capa funcional del endometrio, la cual pasa a través del cuello uterino hacia la vagina como una mezcla de tejido endometrial y sangre; finalmente, esta mezcla atraviesa el orificio vaginal y llega al exterior del cuerpo de la mujer, fenómeno conocido como **menstruación**. Concluida la fase menstrual, el endometrio uterino es muy delgado.

Fase proliferativa o estrogénica

Se inicia al concluir la fase menstrual, del cuarto al sexto día del ciclo hasta aproximadamente el décimo cuarto día, teniendo una duración de 9 ± 1 días. Esta fase corresponde a la fase folicular del ovario y es regulada por los estrógenos producidos por los folículos ováricos en desarrollo (fig. 4-15). El endometrio uterino (que quedó muy delgado después de la menstruación) prolifera rápidamente duplicando o triplicando su espesor, regenerando la capa funcional del endometrio. Las glándulas uterinas aumentan en número y son más o menos rectas; las arteriolas (arterias espiraladas o espirales) se regeneran

y van adoptando una forma espiral, y las vénulas también se regeneran aunque son pequeñas y más o menos rectas.

Fase secretora o progestacional

Se inicia inmediatamente después de la ovulación, del décimo cuarto día hasta el día anterior al inicio del siguiente ciclo menstrual, teniendo una duración casi constante de 13 ± 1 días. Se corresponde a la fase lútea del ovario y es regulada por la progesterona y los estrógenos producidos por los folículos ováricos en desarrollo (fig. 4-15). El endometrio aumenta más su espesor por la acumulación de líquido y el crecimiento de las glándulas uterinas, las cuales crecen y se vuelven tortuosas, acumulando glucógeno, mucinas y lípidos en su interior. Las arteriolas se espiralizan y desarrollan un extenso plexo capilar, mientras que las vénulas aumentan su calibre y se vuelven irregulares dando lugar a lagunas o espacios venosos de tamaño considerable, formándose también pequeñas anastomosis arteriovenosas entre estos vasos.

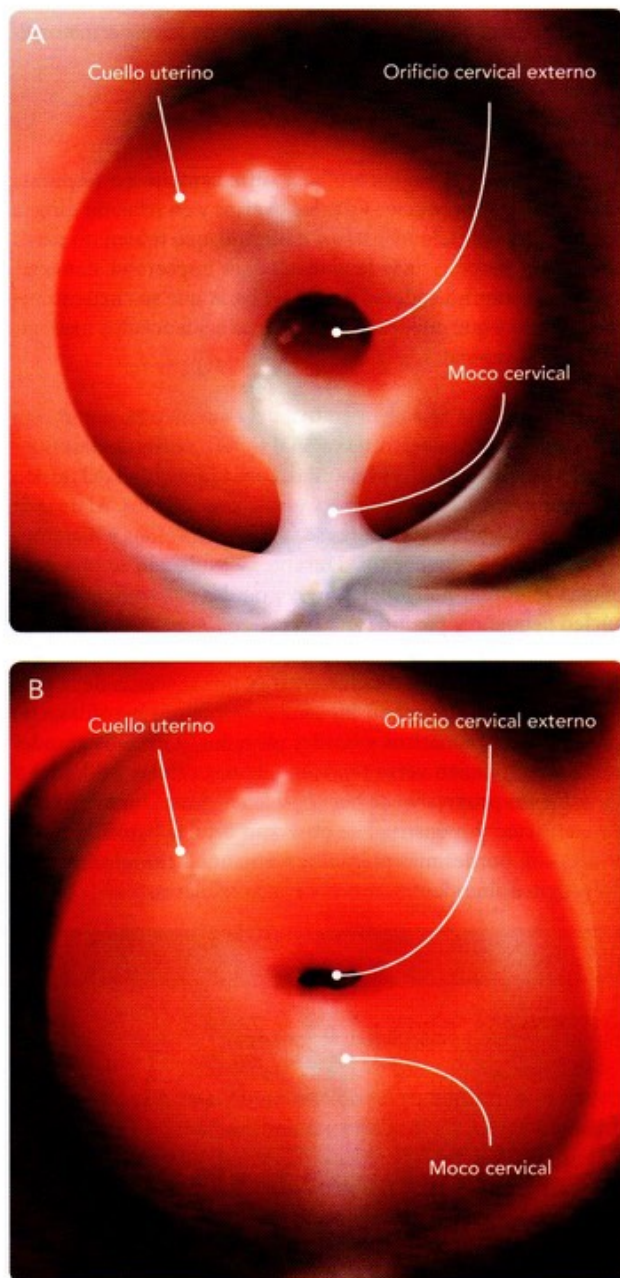


Fig. 4-20. Cuello uterino. **A.** Características del cuello uterino y del moco cervical entre el día 12 y 16 del ciclo sexual femenino (alrededor de la ovulación). **B.** Características del cuello y del moco cervical antes del día 12 y después del día 16 del ciclo sexual.

De esta manera, el endometrio está preparado para que, si hay fecundación del ovocito liberado, el embrión se implante en su capa funcional (aproximadamente en el día 21) y pueda recibir la nutrición y el oxígeno necesarios para su desarrollo durante toda la etapa prenatal. A su vez, el embrión implantado provoca que se suspenda la siguiente menstruación al producir GCH, la cual mantiene la secreción de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo del ovario.

Si no hay fecundación, en los dos últimos días de la fase secretora se presenta una etapa de isquemia o premenstrual en el endometrio. Al no haber fecundación, el cuerpo lúteo del ovario degenera y disminuye su producción de progesterona y estrógenos, lo cual repercute en el endometrio, que comienza a experimentar isquemia. Durante esta etapa de isquemia se suprime la secreción de las glándulas uterinas, el endometrio disminuye bruscamente su grosor y las arterias espirales se contraen produciendo estasis venosa y necrosis de la capa funcional, la cual comienza a desprenderse y a generar sangrado, iniciándose la siguiente menstruación y el nuevo ciclo sexual de la mujer.

Los ciclos menstruales duran en promedio entre 27 y 32 días en la mayoría de las mujeres, aunque en algunos casos se pueden presentar ciclos cortos que duran entre 23 y 26 días, o ciclos largos de entre 33 y 36 días. La diferencia en la duración de estos ciclos cortos o largos se debe, en general, a una variación en la fase proliferativa, ya que la fase secretora tiene una duración más o menos constante de 14 días.

Si ocurre la fecundación, se inicia el embarazo y cesan los ciclos menstruales, y el endometrio pasa a la fase de gestación mientras dure el embarazo. Cuando termina el período de gravidez, se reanudan los ciclos ovárico y menstrual después de 1 o 2 meses del parto, aunque este lapso se puede ampliar varios meses si la mujer amamanta a su hijo.

CAMBIOS DE LAS TUBAS UTERINAS

Las tubas uterinas son las encargadas de transportar al ovocito para su posible fecundación y, en caso de que esta última ocurra, llevan al embrión hasta el útero. El epitelio que recubre el interior de las tubas uterinas está formado por células ciliadas que contribuyen al transporte de los gametos y las células secretoras que producen sustancias que nutren al embrión en los primeros estadios de su desarrollo. Para poder realizar esta importante función, sufre una serie de cambios durante el ciclo sexual de la mujer en respuesta a las hormonas generadas por los ovarios y en relación directa con las fases del ciclo menstrual o uterino.

Al final de la fase proliferativa del endometrio, y en respuesta a los estrógenos producidos por el ovario, aumenta la motilidad o peristaltismo de la musculatura de las tubas uterinas, preparándose para capturar al ovocito cuando ocurra la ovulación y para iniciar su transporte hacia el útero. Este aumento en la motilidad también es utilizado para transportar a los espermatozoides en dirección hacia la ampolla. A estas funciones de la musculatura van a contribuir un aumento de los movimientos de los cilios de las células del epitelio tubárico, que va a persistir durante 3 o 4 días después de la ovulación y que permite transportar al embrión hacia el útero.

Durante la fase secretora del endometrio, la progesterona producida por el ovario induce progresivamente la inmovilidad de la musculatura de las tubas, la disminución del espesor del

epitelio tubárico y la inmovilidad de los cilios de sus células, así como la secreción de pequeñas cantidades de glucógeno, mucinas y lípidos.

CAMBIOS DEL CUELLO UTERINO Y EL MOCO CERVICAL

El cuello uterino y la mucosidad que este produce son el primer obstáculo que han de vencer los espermatozoides que son liberados durante la eyaculación en su camino en busca del ovocito. Durante el ciclo sexual de la mujer han de sufrir también una serie de cambios en respuesta a las hormonas producidas por los ovarios y en relación directa con las fases del ciclo menstrual o uterino, que facilitan o impiden el paso de los espermatozoides por este segmento.

En la fase proliferativa del endometrio, y en respuesta a los estrógenos producidos por el ovario, aumenta la concentración de cloruro de sodio en el moco secretado por las glándulas del cuello uterino. En los días cercanos a la ovulación, el cuello se ensancha por acción de los estrógenos y el moco cervical se hace filante (forma hilos), fluido (poco viscoso) y transparente (fig. 4-20A), que lo hace permeable al paso de los espermatozoides; la elevada concentración del moco cervical permite que este cristalice “en helecho” cuando se seca.

Durante la fase secretora del endometrio, la progesterona producida por el cuerpo lúteo provoca que el cuello uterino se haga más pequeño y el moco cervical sea no filante (no forma hilos), denso (muy viscoso) y opaco (fig. 4-20B), característi-

cas que lo hacen poco permeable al paso de los espermatozoides; cuando se seca no cristaliza “en helecho”.

CAMBIOS DEL EPITELIO VAGINAL

El epitelio de la vagina también sufre cambios en respuesta a las hormonas producidas por los ovarios y en relación directa con las fases del ciclo menstrual o uterino, que si bien no participan en el proceso de la fecundación, es importante conocerlos ya que son indicadores de la fase en la que se encuentra el endometrio y que pueden ser fácilmente evidenciados mediante un frotis vaginal.

Al inicio de la fase proliferativa del endometrio, por acción de los estrógenos, en el frotis vaginal se ven células de descamación poligonales, planas y basófilas, con la cromatina del núcleo en grumos finos; se ven bacilos y escasos neutrófilos. Al final de la fase proliferativa, las células se vuelven acidófilas y disminuyen los bacilos y leucocitos. Durante la ovulación se observan células acidófilas poligonales, muy grandes y cornificadas, con núcleo pequeño y picnótico.

En la fase secretora del endometrio, por la acción de la progesterona y los estrógenos, las células se vuelven basófilas, con gránulos citoplasmáticos y bordes plegados, y núcleos grandes y ovalados; pueden verse también algunas células acidófilas y un aumento progresivo de bacilos y leucocitos. Durante la fase premenstrual y menstrual se observan células basófilas y acidófilas con bordes más plegados, formando acúmulos, bacilos y leucocitos abundantes, moco y restos celulares.

5 RESUMEN

- La gametogénesis es el proceso mediante el cual se desarrollan los gametos masculino y femenino.
- Tanto en el hombre como en la mujer la gametogénesis se inicia con la formación de las células germinales primordiales, las cuales migran desde el saco vitelino hasta las gónadas en desarrollo durante la cuarta y quinta semana.
- La gametogénesis en el varón recibe el nombre de *espermatogénesis* y ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos, a partir de la pubertad y durante toda la vida del individuo. En ese lugar, las espermatogonias primitivas se dividen múltiples veces por mitosis hasta dar lugar a los espermatoцитos primarios, a partir de los cuales, y por la primera división meiótica, se forman los espermatoцитos secundarios; estos a su vez experimentan la segunda división meiótica y dan origen a las espermátides, que por el proceso de espermiogénesis se transforman en espermatozoides. Todo este proceso está regulado por hormonas secretadas en el hipotálamo, la adenohipófisis y el propio testículo.
- La gametogénesis en la mujer recibe el nombre de *ovogénesis* y ocurre en los ovarios. Este proceso se inicia desde la vida prenatal, cuando las ovogonias se transforman en ovocitos primarios al rodearse de las células foliculares, y en conjunto forman un folículo primordial y posteriormente un folículo primario. Se reanuda su desarrollo hasta la etapa de la pubertad, a partir de la cual, en períodos cíclicos de 28 a 30 días, entran en maduración varios folículos con su correspondiente ovocito para dar lugar a un folículo secundario y a un ovocito secundario. Finalmente, el folículo se transforma en un folículo terciario o maduro, que aproximadamente a los 14 días del ciclo libera al ovocito, el cual es capturado por las fimbrias de las tubas uterinas y transportado a su interior. El folículo vacío se transforma en el cuerpo lúteo y finalmente en el cuerpo albicans. Como en el varón, todo este proceso está regulado por las hormonas secretadas por el hipotálamo, la adenohipófisis y el ovario mismo.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Briceño L, Díaz I, Gómez P, Cavelier LE. Varicocele e infertilidad masculina. Urol Colomb. 2008; 17 (1): 63-70.
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009.
- Dohle GR, Diemer T, Giwerzman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Guía clínica sobre la infertilidad masculina. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/13-GUIA_CLINICA SOBRE INFERTILIDAD MASCULINA.pdf (acceso: 2012).
- Gilbert SF. Biología del desarrollo. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 197-238.
- Moore KL, Persaud TVN. Comienzo del desarrollo humano: primera semana. En: Embriología clínica. 8ª edición. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008; p. 14-41.
- Poirot C, Cherruau B. Infertilidad masculina. Aspectos clínicos e investigaciones biológicas. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2005; 39 (2): 225-41.
- Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- Rovasio RA, Eynard AR, Valentich MA. Continuidad de la especie: sistemas reproductores masculino y femenino. En: Eynard AR, Valentich MA, Rovasio RA, eds. Histología y embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares. 4ª ed. Buenos Aires: Ed. Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 497-543.
- Sadler TW. Gametogénesis: transformación de las células germinales en gametos femeninos y masculinos. En: Langman. Embriología médica. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 10-28.
- WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. Switzerland: World Health Organization; 2010.
- Wistuba J, Stukenborg JB, Luetjens CM. Mammalian spermatogenesis. Fun Dev Emb. 2007; 1 (2): 99-117.

**7 AUTOEVALUACIÓN**

Contesta en el paréntesis la opción correcta de las siguientes preguntas:

- () 1. La barrera hematotesticular es importante porque impide:
- A. La liberación de los espermatozoides
 - B. El flujo sanguíneo al interior de los túbulos
 - C. La fagocitosis de los cuerpos residuales
 - D. El rechazo inmunitario de los espermatozoides
- () 2. El primer tipo de células espermatogénicas con dotación haploide son:
- A. Las espermatogonias B
 - B. Los espermatoцитos primarios
 - C. Los espermatoцитos secundarios
 - D. Los espermatozoides
- () 3. Es la hormona que impide que se degenere el cuerpo lúteo durante el embarazo:
- A. Gonadotropina coriónica humana (GCH)
 - B. Luteinizante (HL)
 - C. Estradiol
 - D. Progesterona
- () 4. La estructura formada por un ovocito primario, zona pelúcida, células de la granulosa con varios espacios antrales, teca interna y teca externa se denomina folículo:
- A. Primordial
 - B. Primario multilaminar
 - C. Secundario
 - D. Maduro
- () 5. En una mujer cuyo ciclo menstrual ocurre regularmente cada 40 días, la ovulación ocurre el día:
- A. 14
 - B. 18
 - C. 23
 - D. 26

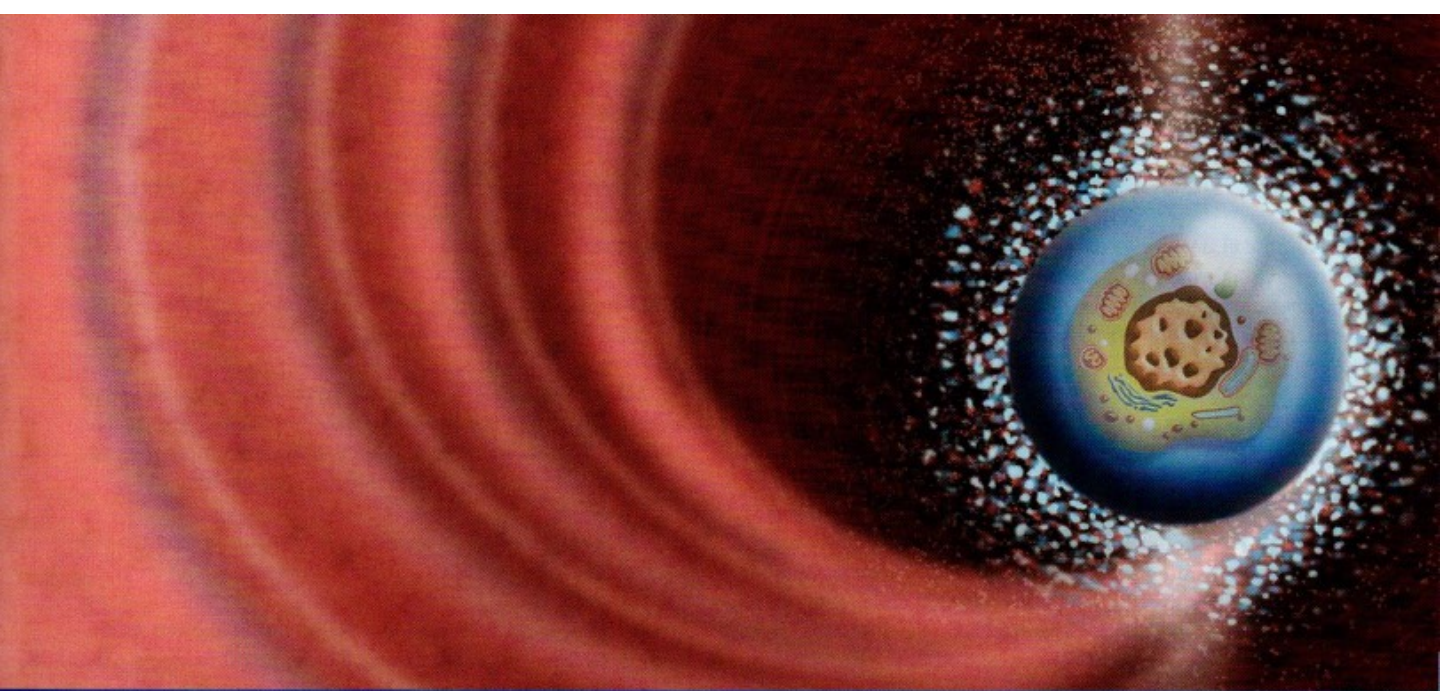
6. Durante la espermatogénesis, la inhibina es producida por las células _____ y la testosterona es secretada por las células _____

7. Cuando los espermatozoides presentan una vitalidad nula o deficiente se denomina: _____

8. Cuando el ovario está en la fase folicular, el endometrio está en la fase _____, y cuando el ovario está en la fase lútea, el endometrio está en la fase _____

9. La FSH induce a las células de la _____ para que se produzca la enzima _____, que transforma la androstenediona en estradiol.

10. ¿Qué hormona mantiene al cuerpo lúteo en el embarazo? _____, y esta hormona la secreta _____



CAPÍTULO 5

PROCESOS BÁSICOS DEL DESARROLLO

Isabel García Peláez y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Conocer los procesos implicados en el desarrollo para comprender los eventos involucrados en la embriogénesis y el desarrollo fetal.
- Identificar y analizar los procesos del desarrollo para integrarlos en la morfogénesis.

CONTENIDO

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 58 | 6 MOVIMIENTO CELULAR 61 |
| 2 CRECIMIENTO 58 | Migración celular en grupo 61 |
| 3 DIFERENCIACIÓN CELULAR 58 | Migración celular individual 62 |
| Especificación de la diferenciación 60 | 7 AFINIDAD CELULAR DIFERENCIAL 65 |
| Células madre 60 | Tipos de cadherinas 65 |
| 4 CAMBIO EN LA FORMA CELULAR 60 | 8 RESUMEN 66 |
| 5 MUERTE CELULAR PROGRAMADA 60 | 9 LECTURAS RECOMENDADAS 66 |
| Apoptosis 60 | 10 AUTOEVALUACIÓN 67 |
| Autofagia 60 | |

1 INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo prenatal a partir de una célula, el cigoto, se va a formar un organismo multicelular complejo, con una anatomía particular que incluye un conjunto de órganos y estructuras formados por células especializadas que cumplen diferentes funciones.

Los mecanismos por los que a partir del cigoto se forma un organismo multicelular con una anatomía particular son los llamados **procesos del desarrollo**, los cuales son: el crecimiento, la diferenciación celular y la morfogénesis. La **morfogénesis** es la formación de tejidos, órganos y estructuras que dan la forma final del organismo, y en esta, además de los procesos de diferenciación y crecimiento, tenemos el cambio en la forma celular, la muerte celular, el movimiento celular y la afinidad celular diferencial, que les da a las células la posibilidad de unirse de forma selectiva.

Un desafío particular en el análisis de la morfogénesis del embrión es la íntima interacción entre la morfogénesis y el destino celular específico, la diferenciación, la división, la muerte y la migración. Mientras que la división celular, la muerte y la migración crean nuevas interfaces entre las células, el destino celular y la diferenciación celular afectan directamente a las características moleculares y las uniones específicas entre las células. Además, los cambios en las interfaces pueden tener efectos profundos en la diferenciación, por lo que los procesos del desarrollo interactúan dinámicamente durante la morfogénesis. A continuación trataremos los principales procesos del desarrollo.

2 CRECIMIENTO

El crecimiento da lugar al aumento en el tamaño, la configuración de la morfología y el cambio en las proporciones anatómicas.

El crecimiento es un proceso por el que se incrementa el tamaño de un tejido, órgano o estructura como resultado del aumento en:

- El **número de células**, por proliferación celular mediante la división controlada de las células.
- El **tamaño de las células**, que se produce durante la fase G1 del ciclo celular. En esta fase las células, que acaban de dividirse, aumentan de tamaño porque hay incremento de sus componentes, como moléculas y organelos.
- Los **componentes extracelulares** que son secretados por las células.

Estos patrones de crecimiento se pueden combinar y también presentarse en una determinada región o dirección.

Durante el desarrollo embrionario, las diferentes estructuras y regiones del cuerpo crecen a distinta velocidad, lo cual se denomina **crecimiento alométrico**, y así el embrión va modelando su morfología externa e interna a la vez que aumenta su tamaño. En la etapa fetal y posnatal, el crecimiento continúa siendo alométrico, y es por esto que las proporciones corporales cambian con la edad (fig. 5-1).

3 DIFERENCIACIÓN CELULAR

La diferenciación celular es el proceso por el que se desarrollan diferentes tipos celulares, como un eritrocito, una neurona, una célula muscular, etcétera, y se efectúa mediante la expresión de genes específicos.

El inicio del desarrollo comienza con una única célula denominada **cigoto**, como resultado de la fecundación del ovocito por el espermatozoide. A partir del cigoto, por la **diferenciación**, se van a originar todos los distintos tipos celulares del organismo con diferente morfología y función. En la diferen-



Fig. 5-1. Cambios en el tamaño, forma y proporciones del embrión/feto durante la etapa embrionaria y fetal.

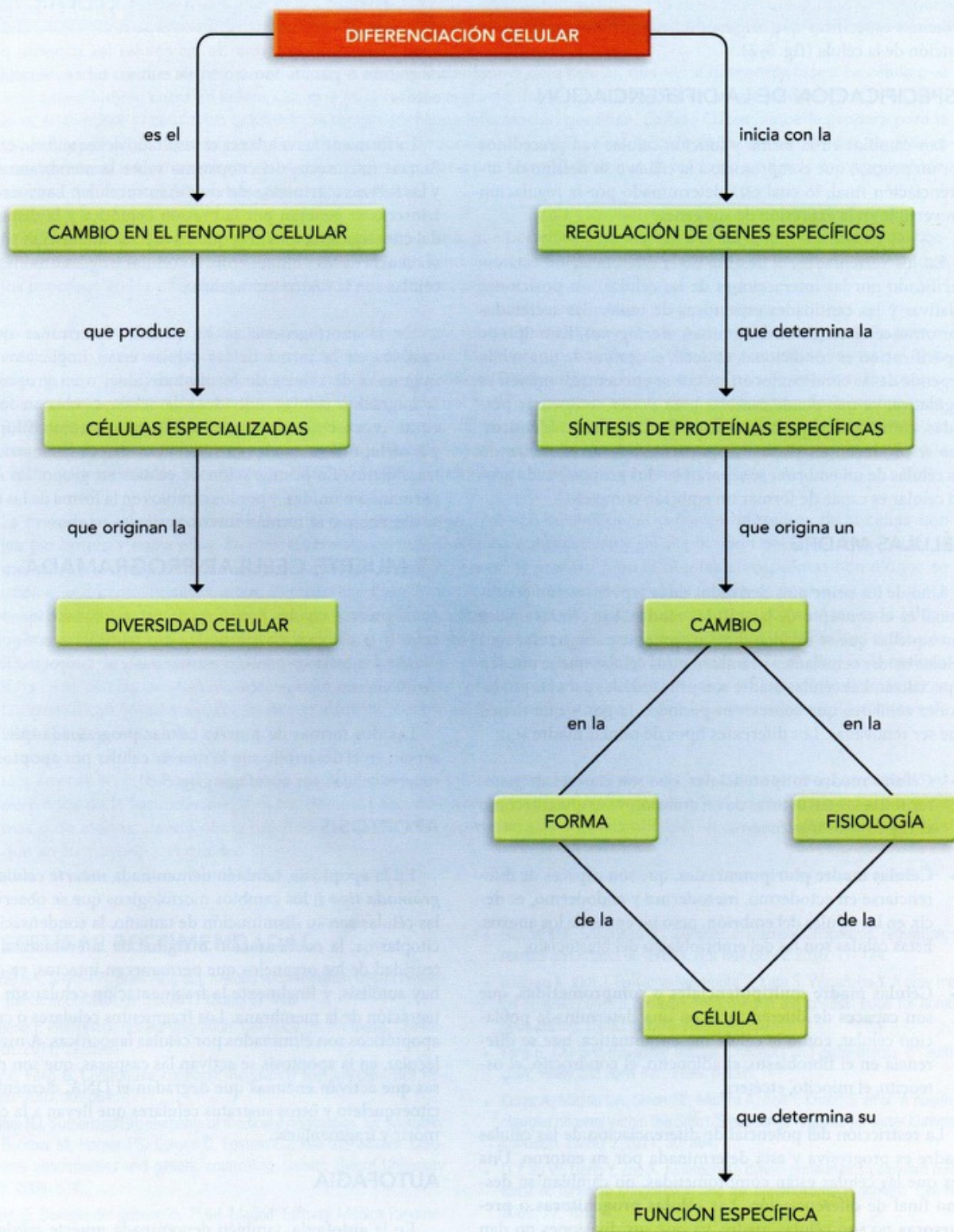


Fig. 5-2. Mapa conceptual de la diferenciación celular.

ciación se expresan genes específicos que dan como resultado proteínas específicas que originan un cambio en la forma y la función de la célula (fig. 5-2).

ESPECIFICACIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN

Los cambios en la forma y función celular van precedidos por un proceso que compromete a la célula a su destino de diferenciación final, lo cual está determinado por la regulación irreversible en la expresión de sus genes.

En los vertebrados, el destino de la diferenciación está especificado por las interacciones de las células, sus posiciones relativas y las cantidades específicas de moléculas secretadas por otras células, que se denominan **morfógenos**. Este tipo de especificación es condicional, es decir, el destino de una célula depende de las condiciones en las que se encuentre; también es regulativa, ya que puede cambiar para poder compensar pérdidas, como sucede en la formación de los gemelos idénticos, que se producen en etapas tempranas del desarrollo, cuando las células de un embrión se separan en dos grupos y cada grupo celular es capaz de formar un embrión completo.

CÉLULAS MADRE

Uno de los principios derivados de la especificación condicional es el concepto de las **células madre**. Las células madre son aquellas que se dividen indefinidamente para generar más células madre semejantes y también otras células que se pueden especializar. Las células madre son primordiales para las poblaciones celulares que sobreviven períodos largos y que tienen que ser renovadas. Los diferentes tipos de células madre son:

- **Células madre totipotenciales**, que son capaces de generar todas las estructuras de un embrión y sus anexos, como el cigoto y los blastómeros.
- **Células madre pluripotenciales**, que son capaces de diferenciarse en ectodermo, mesodermo y endodermo, es decir, en las células del embrión, pero no en las de los anexos. Estas células son las del embrioblasto del blastocisto.
- **Células madre multipotenciales o comprometidas**, que son capaces de diferenciarse en una determinada población celular, como la célula mesenquimática, que se diferencia en el fibroblasto, el adipocito, el condrocito, el osteocito, el miocito, etcétera.

La restricción del potencial de diferenciación de las células madre es progresiva y está determinada por su entorno. Una vez que las células están comprometidas, no cambian su destino final de diferenciación. Las **células progenitoras o precursoras** no son células madre, ya que sus divisiones no dan células progenitoras similares, sino células que continúan su diferenciación.

4 CAMBIO EN LA FORMA CELULAR

El cambio en la forma de las células las capacita para su migración o para la formación de surcos, tubos, vesículas, etcétera.

La forma de las células es el resultado del equilibrio entre las fuerzas intrínsecas del citoplasma sobre la membrana celular y las fuerzas extrínsecas del medio extracelular. Las fuerzas intrínsecas se generan por la presión osmótica y la disposición del citoesqueleto, mientras que las fuerzas extrínsecas son consecuencia de las uniones entre las células o de las uniones de las células con la matriz extracelular.

En la morfogénesis se ha podido determinar que los cambios en la forma de las células están implicados en la migración de células de forma individual o en grupos. Para la migración celular individual, la célula cambia su forma y emite procesos o prolongaciones celulares como **filopodios** y **lamelopodios**, que le permiten avanzar por las matrices extracelulares. En la migración de células en grupo, las células permanecen unidas, y por los cambios en la forma de las células se desplazan o se forman surcos, vesículas o tubos.

5 MUERTE CELULAR PROGRAMADA

La muerte celular programada es un proceso que contribuye a la eliminación de órganos y tejidos transitorios, a la remodelación de órganos o estructuras y al control del número de células en tejidos específicos.

Las dos formas de muerte celular programada que se observan en el desarrollo son la muerte celular por **apoptosis** y la muerte celular por **autofagia** (fig. 5-3).

APOPTOSIS

En la **apoptosis**, también denominada **muerte celular programada tipo I**, los cambios morfológicos que se observan en las células son su disminución de tamaño, la condensación del citoplasma, la condensación marginal de la cromatina, la integridad de los organelos que permanecen intactos, ya que no hay autólisis, y finalmente la fragmentación celular sin desintegración de la membrana. Los fragmentos celulares o cuerpos apoptóticos son eliminados por células fagocíticas. A nivel molecular, en la apoptosis se activan las caspasas, que son proteasas que activan enzimas que degradan el DNA, elementos del citoesqueleto y otros sustratos celulares que llevan a la célula a morir y fragmentarse.

AUTOFAGIA

En la **autofagia**, también denominada **muerte celular programada tipo II**, se forman **autofagosomas**, que son estructuras membranosas que envuelven organelos, por lo que morfoló-

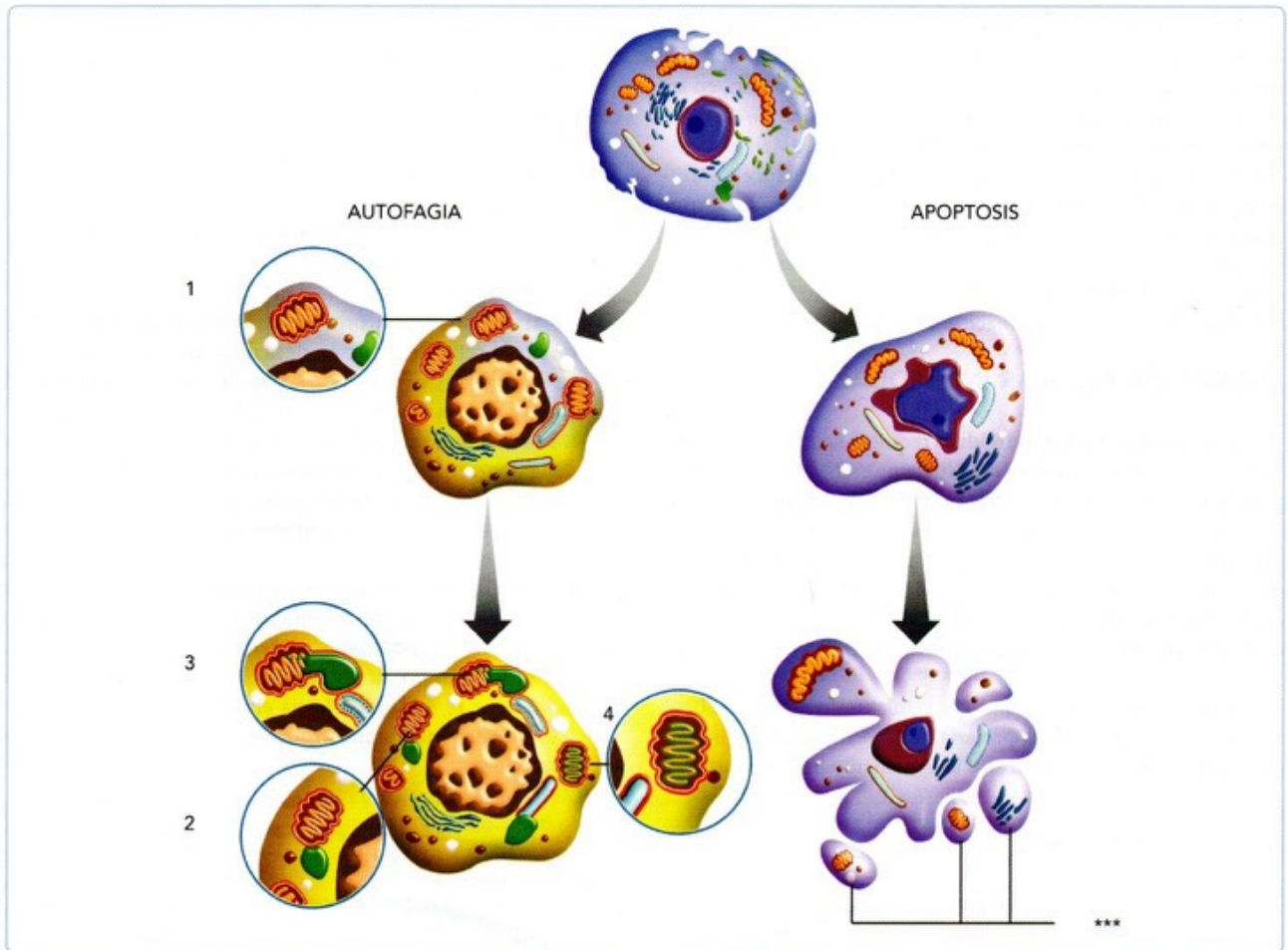


Fig. 5-3. Tipos de muerte celular programada: autofagia y apoptosis. 1. Organelo rodeado por una membrana (autofagosoma). 2. Fusión del autofagosoma con un lisosoma. 3. El lisosoma vierte las enzimas hidrolíticas en el autofagosoma. 4. Degradación del contenido del organelo contenido en el autofagosoma por las enzimas hidrolíticas. *** Cuerpos apoptóticos.

gicamente en el citoplasma celular se observan como vesículas de diferentes tamaños. Los autofagosomas se fusionan con los lisosomas y las enzimas lisosomales y degradan los organelos. La autofagia es importante para mantener a la célula saludable, ya que así se eliminan organelos dañados o envejecidos y permite la supervivencia de la célula en condiciones adversas, pero también puede llevar a la célula, de forma regulada, a la muerte, considerándose así como otro de los mecanismos de muerte celular programada. De la regulación molecular de la autofagia se conoce que hay un grupo de genes llamados *ATG* (genes relacionados con la autofagia) que regulan este proceso, pero no se sabe cómo la autofagia puede llevar a la muerte de la célula. Se piensa que la activación de los lisosomas actúa en paralelo con las caspasas, llevando a la célula a su destrucción final.

6 MOVIMIENTO CELULAR

El movimiento de las células durante el desarrollo es fundamental para el establecimiento de la arquitectura del embrión. Durante el desarrollo embrionario se realizan dos tipos diferen-

tes de movimiento celular: la migración celular en grupo y la migración celular individual.

Durante la morfogénesis hay grandes reorganizaciones celulares para producir tejidos, órganos y estructuras. En el desarrollo de los órganos se incorporan células que tienen que desplazarse desde su origen hasta su ubicación definitiva. Un ejemplo son las células germinales, células que se van a diferenciar en el ovocito o el espermatozoide, que migran desde el saco vitelino y se introducen en el embrión hasta alcanzar las gónadas en desarrollo.

Los dos tipos de movimiento que se observan en el desarrollo son la migración de células unidas que forman grupos celulares y la migración de células de forma individual.

MIGRACIÓN CELULAR EN GRUPO

La **migración celular en grupo** consiste en el desplazamiento de células unidas que forman un tejido, el cual se mueve de

manera coordinada ya que estas células mantienen sus uniones celulares durante el movimiento. Un ejemplo de este tipo de movimiento es el que se produce durante la gastrulación, en la que las células de epiblasto, que están unidas formando un epitelio, se desplazan hacia la línea primitiva situada en el centro del embrión. Las células del epiblasto se introducen entre este y el hipoblasto para formar el mesodermo y el endodermo (fig. 5-4). Se ha demostrado que la expresión del factor de crecimiento Nodal en el epiblasto regula su desplazamiento, ya que cuando se muta el gen *Nodal* se altera la línea primitiva y hay una reducción en la formación del mesodermo.

MIGRACIÓN CELULAR INDIVIDUAL

La **migración celular individual** requiere la pérdida de contactos célula-célula, ya que las células migran de forma independiente a través de la matriz extracelular. La migración es un mecanismo conservado evolutivamente que participa en diferentes eventos de la morfogénesis. Un ejemplo ilustrativo es la migración de las células de la cresta neural. Estas células se desprenden del tubo neural y siguen diferentes vías de migración, diferenciándose en distintas líneas celulares y estructuras.

La migración se inicia cuando las células individuales reciben señales que dirigen una maquinaria molecular compleja que induce a las células a reorganizarse internamente para desplazarse

y que este desplazamiento sea en la dirección correcta; por lo tanto, en la migración celular hay que considerar la **locomoción celular**, que es cómo la célula se mueve, y la **dirección de migración celular**, que es cómo la célula se orienta en su movimiento.

Locomoción celular

La locomoción celular es un proceso cíclico que incluye cuatro pasos (fig. 5-5):

1. **Polarización.** Es un proceso complejo y regulado por el que en la célula, en función de la dirección de la migración, se determina cuál va a ser su borde anterior, o frontal, y cuál va a ser su borde posterior. Para esto la célula reorganiza su citoplasma mediante el movimiento de organelos dirigidos por los microtúbulos y la reorganización de otros elementos del citoesqueleto como la actina y la miosina II, que son los motores fundamentales para el desplazamiento.
2. **Protrusión.** Es la formación de procesos o prolongaciones celulares al frente de la célula. Las prolongaciones pueden ser **lamelopodios** o **filopodios**. Estas prolongaciones se forman por la polimerización de los filamentos de actina que se extienden hacia el frente de la célula y que hacen que la membrana protruya, formándose así las prolongaciones.

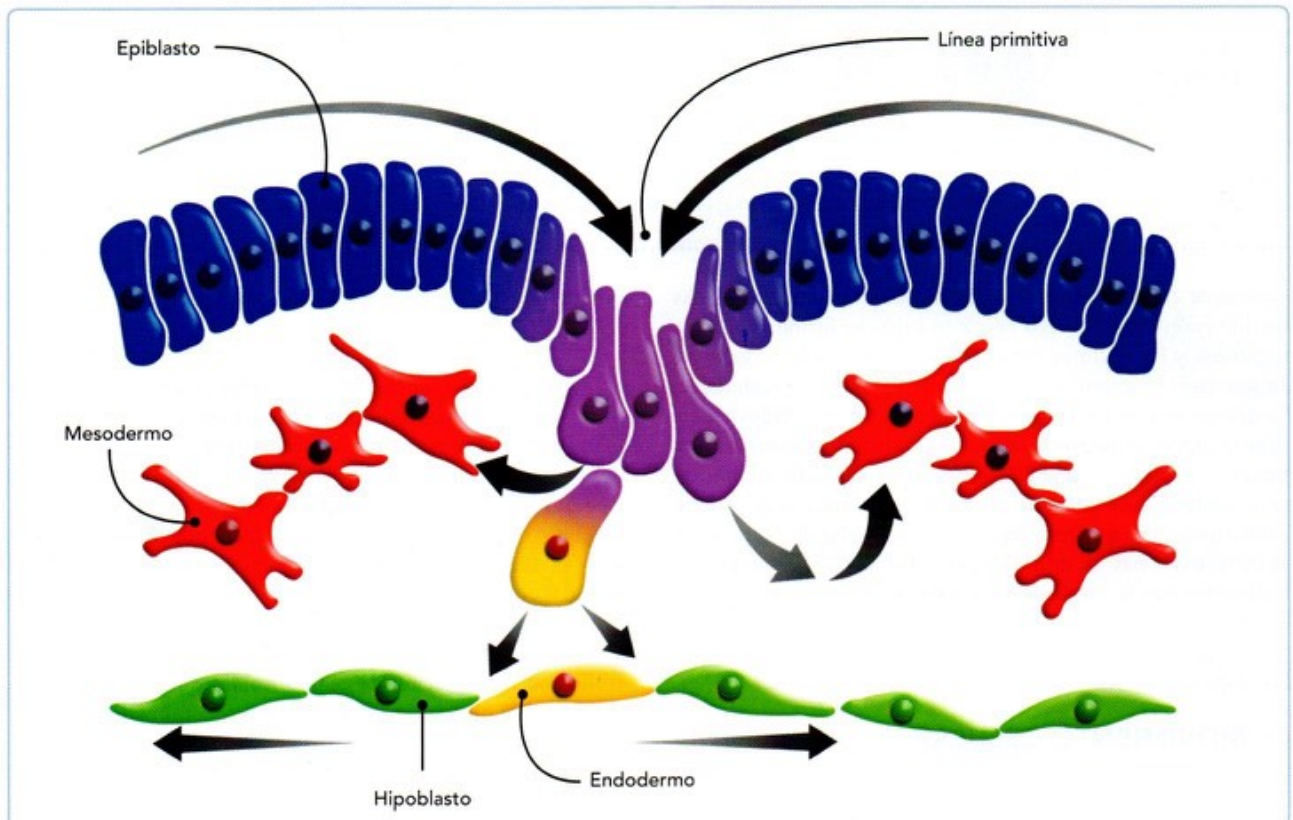


Fig. 5-4. Proceso de gastrulación en el que se ilustra el desplazamiento del epiblasto hacia la línea primitiva para formar el mesodermo y el endodermo.

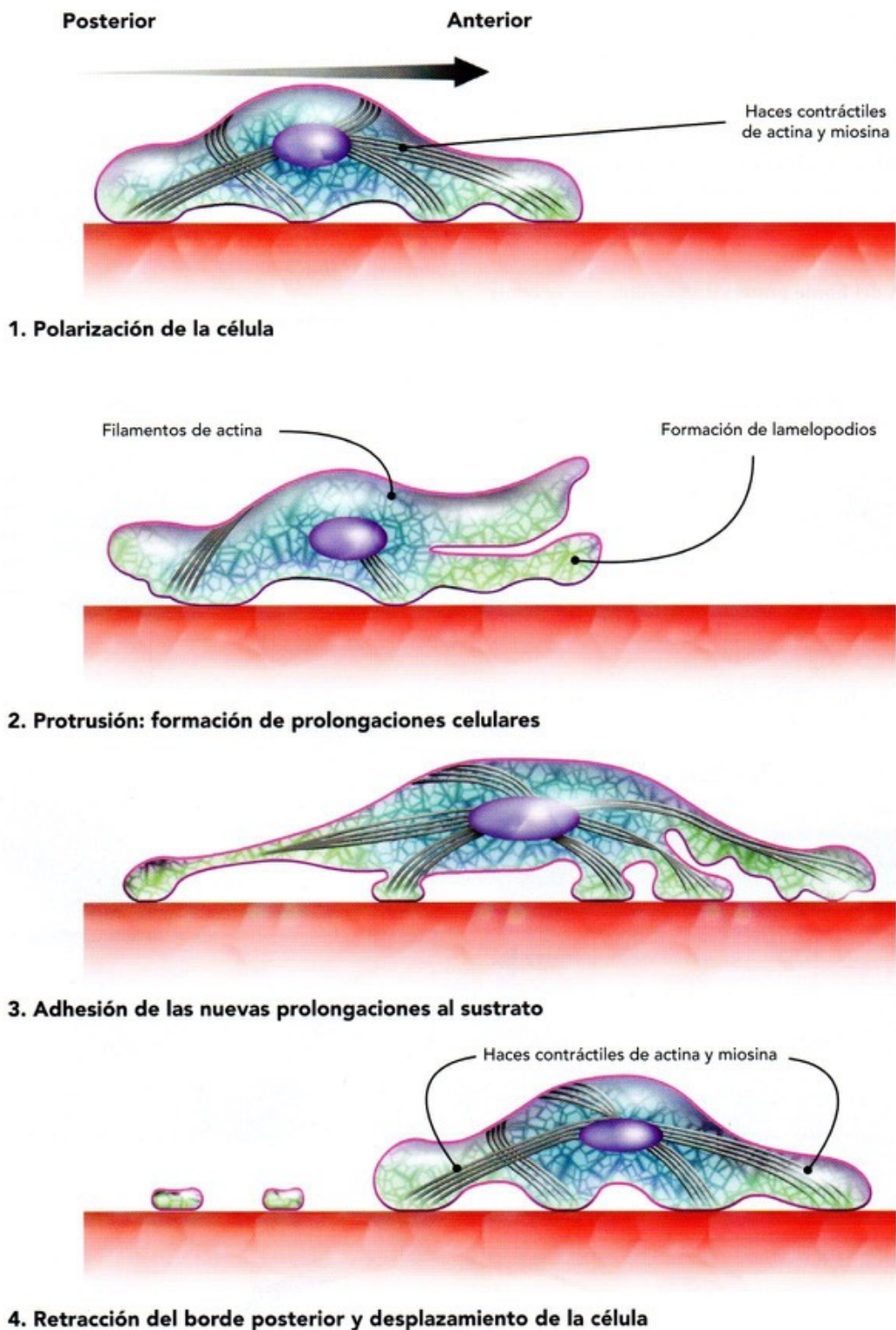


Fig. 5-5. Pasos de la locomoción celular.

3. **Adhesión.** Una vez que la prolongación celular se ha formado, esta se adhiere al sustrato, matriz extracelular, para poderse impulsar. La unión se realiza a través de las integrinas, proteínas de la membrana celular, que a su vez están unidas en el citoplasma a la actina y en la matriz extracelular a distintas moléculas como la fibronectina o la laminina. La interacción de la actina con la miosina forma haces paralelos contráctiles que desempeñan un papel importante en la creación y el mantenimiento de las fuerzas de tracción que permiten a la célula unirse e impulsarse sobre el sustrato.

4. **Retracción del borde posterior.** A medida que la célula se mueve hacia adelante, el borde posterior debe perder su

contacto con el sustrato y retraerse para que la célula pueda avanzar. La retracción se efectúa por la fuerza ejercida por la interacción de la actina con la miosina. Una vez que la célula se retrae, vuelve a emitir una nueva prolongación volviendo a repetir los pasos del ciclo.

Dirección de la migración celular

En la migración, las células se desplazan siguiendo una trayectoria determinada hasta llegar a su destino definitivo. Para la orientación de las células se han descrito diferentes mecanismos, a saber (fig. 5-6):

- **Quimiotaxis.** Las células migran siguiendo un gradiente

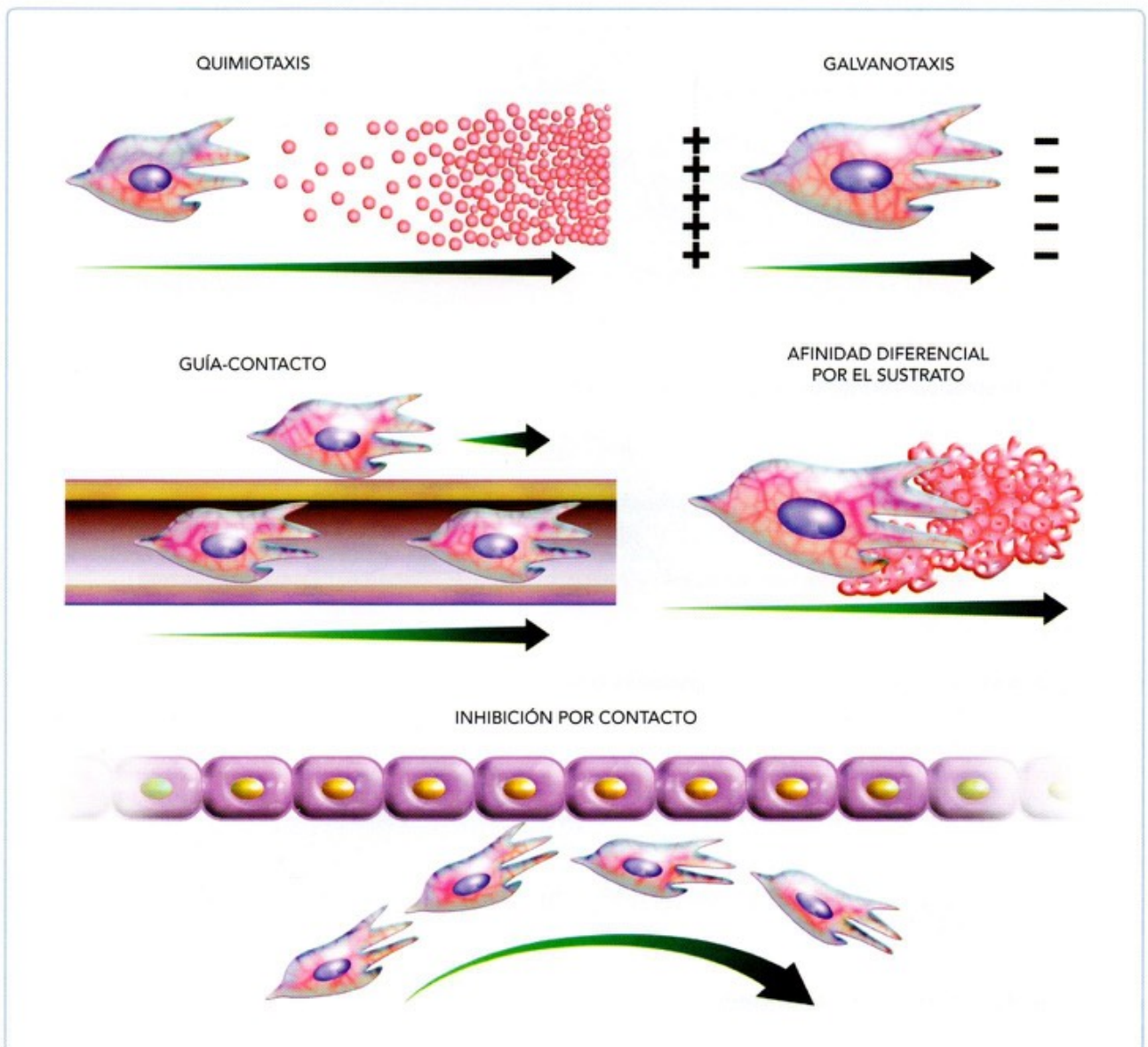


Fig. 5-6. Diferentes mecanismos que regulan la dirección de la migración celular.

de concentración de una molécula que es secretada por otras células que las guían.

- **Galvanotaxis.** Las células migran guiadas por campos electromagnéticos que se establecen durante el desarrollo.
- **Guía-contacto.** Las células migran guiadas por las características físicas del sustrato, como la disposición de los elementos fibrilares de la matriz extracelular.
- **Inhibición por contacto.** Las células orientan su dirección por la imposibilidad de establecer uniones con determinadas células, por lo que se alejan y reorientan su dirección.
- **Afinidad diferencial por el sustrato.** Las células migran por un determinado camino porque en este trayecto hay, en la matriz extracelular, moléculas a las que la célula se puede unir para poderse desplazar. Las células pueden migrar por matrices en las que hay fibronectina o laminina y no en las que hay sulfato de condroitina.



ALTERACIÓN EN LA MIGRACIÓN CELULAR

El síndrome de **microdeleción 22q11.2** es causado por una pérdida de material genético en el brazo largo del cromosoma 22. Tiene una incidencia de 1 caso por cada 4 000-6 000 recién nacidos y no existen diferencias en cuanto a etnia o sexo. Engloba una serie de síndromes descritos previamente en los que se ha identificado esta etiología común, como son los síndromes de DiGeorge, velocardiofacial o de Shprintzen, la anomalía facioconotruncal y el síndrome cardiofacial de Cayler. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son malformaciones cardíacas, microcefalia y facies característica: pabellones auriculares pequeños, fisuras palpebrales antimongoloides y telecantho, disfunción velopalatina, con o sin paladar hendido, y labio hendido. También puede presentarse hipotiroidismo e inmunodeficiencia por hipoplasia tímica.

Se ha propuesto que las células de la **cresta neural** craneal desempeñan un papel crítico en la patogenia de este síndrome, ya que estas migran al corazón en desarrollo y a los arcos faríngeos de los que se van a formar las estructuras y órganos afectados. La perturbación en la migración o pérdida de las células de la cresta neural, así como la alteración en su función, son un factor importante en la patogenia de las dismorfias, puesto que las células de la cresta neural craneal son un componente fundamental para el desarrollo de la cabeza, las estructuras del cuello y el corazón.

7 AFINIDAD CELULAR DIFERENCIAL

La afinidad celular diferencial es el reconocimiento y la unión celular específica para formar tejidos, construir órganos, reconocer el destino final en la migración celular, coordinar el crecimiento, etcétera.

La morfogénesis implica la interacción entre diferentes tejidos, lo que significa la interacción entre distintas células, ya que cada tipo celular tiene en su membrana diferentes proteínas que son responsables de la unión específica de las células, lo cual determina la formación de tejidos, estructuras y órganos.

La formación del contacto entre las células se inicia como puntos individuales que se van extendiendo hasta alcanzar su configuración final. La expansión del contacto implica cambios moleculares y estructurales que determinan su tamaño, forma y resistencia final. La fuerza que mantiene a las células unidas depende del tamaño y la adhesividad, lo cual se encuentra determinado por los complejos moleculares de unión celular y la tensión de la superficie celular generada por los elementos del citoesqueleto.

Hay diferentes moléculas involucradas en los complejos moleculares de unión celular, y las principales son las **cadherinas**, que son proteínas transmembranales que, al unirse a otras cadherinas semejantes situadas en la membrana de otra célula, hacen que las células queden unidas. Esta unión depende de calcio y tiene lugar entre cadherinas semejantes, por lo que es una unión homofílica, es decir, una célula que tenga en su membrana cadherina-E se va a unir a otra célula con cadherina-E, y de esta forma se establece la unión específica y diferencial. Para que la unión sea resistente, las cadherinas se unen a las **cateninas**, situadas en el citoplasma, y las cateninas se unen a los **filamentos de actina** que forman parte del citoesqueleto de la célula.

TIPOS DE CADHERINAS

Los principales tipos de cadherinas que se han identificado en el desarrollo de los mamíferos son:

- **Cadherina-E.** Esta cadherina se localiza en las uniones de las células epiteliales y se expresa en los embriones de los mamíferos durante las fases tempranas desde la etapa de cigoto.
- **Cadherina-P.** Es denominada *cadherina placentaria*, ya que se expresa en el trofoblasto y en las células epiteliales de la superficie del útero, y parece que esta cadherina es responsable de la unión del embrión al útero para su implantación y el desarrollo de la placenta.
- **Cadherina-N.** Es la cadherina neural y se ha visto que en la gastrulación las células del epiblasto pierden la E-cadherina, que las mantiene unidas, y expresan la N-cadherina cuando se transforman en mesodermo. Esta cadherina se expresa también en el sistema nervioso central en desarrollo.

8 RESUMEN

Los procesos del desarrollo son el conjunto de mecanismos biológicos por los que a partir de una célula se forma un organismo multicelular con una morfología específica. Estos procesos interactúan dinámicamente durante la morfogénesis.

Los principales procesos del desarrollo son:

- El crecimiento, que es el aumento del tamaño por el incremento en el número de células, en el tamaño de las células o en los componentes extracelulares.
- La diferenciación celular, que es la formación de diferentes tipos celulares por la expresión de genes específicos. Las células se diferencian a partir de células madre con diferente potencial de diferenciación.
- El cambio en la forma celular, consistente en la transformación de la morfología celular que posibilita el desplazamiento de la célula o, junto con otras células, forma surcos, vesículas, tubos, etcétera, contribuyendo así a la morfogénesis.
- La muerte celular programada, que es la muerte celular regulada por factores internos o externos con la que se eliminan células para la morfogénesis o para mantener el número adecuado de células en los tejidos. Los dos tipos de muerte celular programada durante el desarrollo son la apoptosis y la autofagia.
- El movimiento celular, que permite la migración de células en grupo o en forma individual para la formación de tejidos, órganos o estructuras. Para la migración, las células emiten prolongaciones celulares y se desplazan guiadas por diferentes mecanismos que las llevan a su destino final.
- La afinidad celular diferencial, consistente en la unión celular específica que permite que determinadas células se unan para formar tejidos, estructuras u órganos. El reconocimiento y la unión específica entre las células ocurre por proteínas situadas en la membrana celular.

9 LECTURAS RECOMENDADAS

- Barbara C. Genetic control of programmed cell death during animal development. *Annu Rev Genet.* 2009; 43: 493-523.
- Barone V, Heisenberg CP. Cell adhesion in embryo morphogenesis. *Curr Opin Cell Biol.* 2012; 24: 148-53.
- Gilbert SF. *Biología del desarrollo.* 7a ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation.* 2012. [Epub ahead of print].
- Kurosaka S, Kashina A. Cell biology of embryonic migration. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2008; 84: 102-122.
- Locascio A, Nieto MA. Cell movements during vertebrate development: integrated tissue behaviour versus individual cell migration. *Curr Opin Genet Dev.* 2001; 11: 464-469.
- Paluch E, Heidelberg CP. Biology and physics of cell shape changes in development. *Curr Biol.* 2009; 19: 790-799.

10 AUTOEVALUACIÓN



- () 1. La fibronectina es una glucoproteína que participa en el mecanismo que regula la dirección de la migración celular denominado:
- A. Afinidad diferencial por el sustrato
 - B. Galvanotaxis
 - C. Guía de contacto
 - D. Quimiotaxis
- () 2. La locomoción celular comienza con:
- A. La fijación al sustrato
 - B. El desplazamiento de la masa celular
 - C. La pérdida de contacto
 - D. La formación de una prolongación celular
- () 3. Una célula madre de la masa celular interna del blastocisto se puede diferenciar en:
- A. Un embrión completo y los anexos extraembrionarios
 - B. Cualquier tejido embrionario
 - C. Solo los tejidos embrionarios derivados del hipoblasto
 - D. Solo los tejidos embrionarios derivados del mesodermo
- () 4. Una célula cuya membrana tiene cadherina-N se puede unir a otra en cuya membrana tiene:
- A. Cell-CAM
 - B. Cadherina-N
 - C. Cadherina-E
 - D. Cadherina-P
- () 5. Corresponde al proceso del desarrollo por el que desaparecen las membranas interdigitantes para que los dedos se separen:
- A. Expresión de cadherinas específicas
 - B. Migración celular en grupo
 - C. Apoptosis
 - D. Crecimiento alométrico

6. La forma de las células se debe al equilibrio entre las fuerzas externas y las internas, que están determinadas por:

7. ¿Por qué el crecimiento alométrico contribuye a la morfogénesis específica del embrión? _____

8. ¿Cuál es la diferencia entre la muerte celular programada por apoptosis y aquella por autofagia? _____

9. ¿Cuál es la función de la afinidad celular diferencial en el desarrollo? _____

10. ¿En qué pasos de la locomoción celular intervienen los elementos del citoesqueleto? _____



CAPÍTULO

6

FERTILIZACIÓN. EL INICIO DE UNA NUEVA VIDA

Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS

- Entender los procesos que intervienen en la fertilización.
- Diferenciar los cambios que experimenta el espermatozoide para ser capaz de fertilizar.
- Comprender la interacción ovocito-espermatozoide durante la fertilización.
- Reconocer los resultados de la fertilización.
- Identificar las variaciones en los parámetros del eyaculado para diagnosticar sus anormalidades.
- Conocer las técnicas de fertilización asistida.

CONTENIDO

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 70 | 4 FERTILIZACIÓN ASISTIDA 77 |
| 2 TRANSPORTE Y PREPARACIÓN DE LOS GAMETOS PARA LA FERTILIZACIÓN 70 <ul style="list-style-type: none">Transporte del ovocito 70Transporte de los espermatozoides 70Maduración de los espermatozoides 73Encuentro de los gametos y reacción acrosómica 73 | 5 RESUMEN 80 |
| 3 FERTILIZACIÓN 74 <ul style="list-style-type: none">Mecanismos para evitar la polispermia 75Resultados de la fertilización 76Transporte del cigoto 77 | 6 LECTURAS RECOMENDADAS 81 |
| | 7 CASO CLÍNICO 81 |
| | 8 AUTOEVALUACIÓN 82 |

1 INTRODUCCIÓN

La fertilización es el momento que marca el inicio de una nueva vida. Para ello los gametos deben experimentar una serie de cambios que los conviertan en células capaces de fertilizar o ser fertilizadas. Dichos cambios ocurren en la gametogénesis, pero también durante el transporte de las células germinales. El resultado de la fertilización es una célula –el cigoto– cuyas características, aunque provienen de los padres, son nuevas e irrepetibles, lo cual confiere al nuevo ser su individualidad y nos permite iniciar el camino del desarrollo hasta convertirse en un organismo multicelular.

Entender las características de los gametos y los pasos de la fertilización facilita el diagnóstico de los problemas de infertilidad y las posibles soluciones mediante la fertilización asistida.

Aunque los términos *fertilización* y *fecundación* se utilizan como sinónimos, en realidad no significan lo mismo, ya que **fertilización** se refiere a la **unión** de los gametos, mientras que **fecundación** es el **sitio** donde ocurre la fertilización, es decir, que esta ocurra dentro del cuerpo, como en los mamíferos, o fuera del cuerpo, como en algunos peces donde las células germinales son depositadas en el agua y ahí ocurre la fertilización.

Si vamos a revisar en este capítulo la unión de los gametos, debemos familiarizarnos con las condiciones que deben presentar las células germinales, en este caso el **espermatozoide** y el **ovocito secundario**, para que se pueda llevar a cabo este crucial fenómeno, así como el transporte de ellas para alcanzar la tuba uterina.

2 TRANSPORTE Y PREPARACIÓN DE LOS GAMETOS PARA LA FERTILIZACIÓN

Para que pueda ocurrir la fertilización, es necesario que los gametos tengan madurez morfológica, funcional y bioquímica y que se reúnan en el lugar y el momento apropiados, por lo que una vez que son liberados de su gónada respectiva han de ser transportados hasta la ampolla de las tubas uterinas, y en el trayecto deberán alcanzar el último período de maduración.

TRANSPORTE DEL OVOCITO

Hacia la mitad de cada ciclo sexual de la mujer ocurre la ovulación (véase Cap. 4), fenómeno que consiste en que un ovocito secundario es expulsado de un folículo maduro en el ovario; este ovocito está detenido en la metafase II y es rodeado por la zona pelúcida y la corona radiada (fig. 6-1). Las tubas uterinas, durante el período periovulatorio y en respuesta a los niveles elevados de estrógenos, responden con movimientos de barrido de sus fimbrias sobre la superficie ovárica (atrapando al ovocito cuando sale de su folículo), un aumento en los movimientos peristálticos y un incremento en la cantidad de cilios de sus células epiteliales (véase figura 4-17). Todo esto interviene para llevar al ovocito hacia la luz tubárica, donde

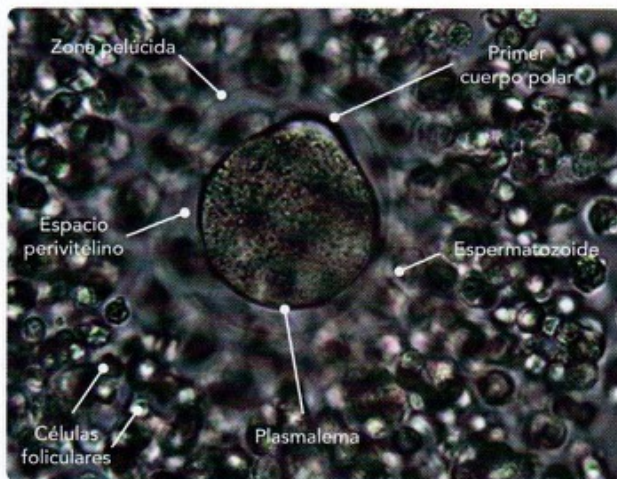


Fig. 6-1. Ovocito de ratón en fresco, obtenido de los cuernos uterinos mediante lavado. Se distingue el gameto y sus envolturas, así como el cuerpo polar. Corresponde en el humano a un ovocito secundario.

esperará a la llegada de los espermatozoides capacitados a la porción ampular, que es el sitio habitual donde se lleva a cabo la fertilización (fig. 6-2). Una vez que el ovocito ha sido liberado de su folículo, debe ser fertilizado antes de 24 horas o de lo contrario degenera y es destruido.

TRANSPORTE DE LOS ESPERMATOZOIDES

Los espermatozoides, para poder realizar la fertilización, deben desplazarse desde los túbulos seminíferos de los testículos del varón hasta las tubas uterinas de la mujer, lugar donde deberán encontrarse con el ovocito para que ocurra la fertilización. El mecanismo de transporte de los espermatozoides hasta ese lugar se realiza fundamentalmente por las contracciones musculares de los conductos sexuales masculinos y femeninos, y no por la motilidad propia del espermatozoide. Por lo tanto, el transporte de los espermatozoides se realiza tanto en el tracto reproductor masculino como en el femenino. Durante su paso por esos conductos, los espermatozoides presentan cambios importantes que los preparan para la fertilización, cambios que reciben el nombre de *maduración*. Una vez liberados del epidídimo, los espermatozoides sobreviven entre 48 y 72 horas.

Transporte por el tracto reproductor masculino

Cuando los espermatozoides alcanzan su maduración morfológica en los túbulos seminíferos, son liberados hacia la luz de los túbulos y mediante contracciones musculares de estos son desplazados hacia los túbulos rectos, la red testicular, los conductillos eferentes y finalmente al epidídimo (véase Cap. 4). En el epidídimo, los espermatozoides van a permanecer varios días realizando la fase de **maduración epididimaria**. Durante el orgasmo masculino debe ocurrir la eyaculación, que consiste en el desplazamiento de los espermatozoides del epidídimo hacia los conductos deferentes, los conductos eyaculadores y la uretra masculina (fig. 6-3), para ser finalmente depositados

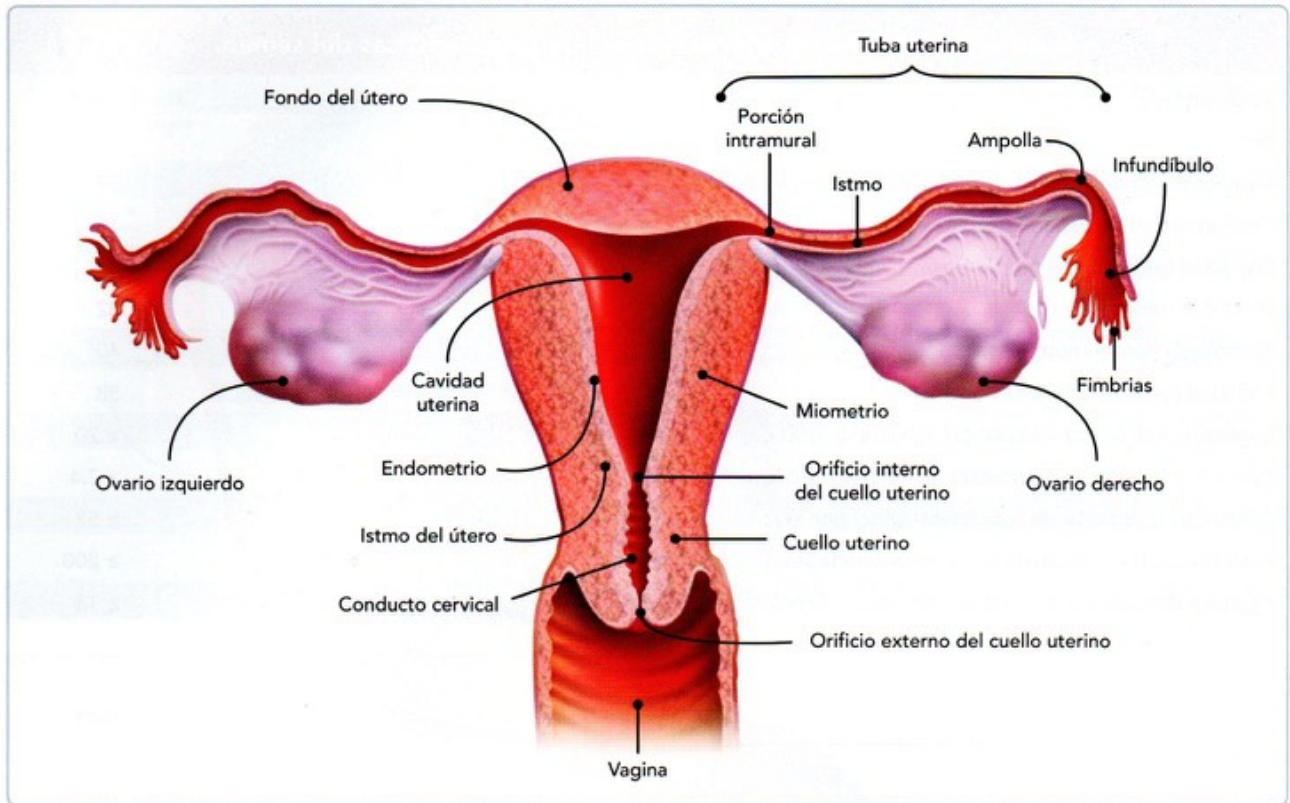


Fig. 6-2. Vista posterior de los genitales internos femeninos. Los espermatozoides depositados en la vagina deberán ascender por los diferentes componentes de esta, hasta alcanzar la porción ampular de la tuba uterina, donde ocurre habitualmente la fertilización. La cantidad de espermatozoides disminuye considerablemente durante dicho ascenso.

en la vagina de la mujer. Este desplazamiento de los espermatozoides es muy rápido (lo que dura el orgasmo), y durante su trayecto se mezclan con las secreciones de las glándulas anexas del sistema reproductor masculino para constituir el semen (cuadro 6-1).

Transporte por el tracto reproductor femenino

El paso de los espermatozoides por los conductos genitales femeninos puede durar minutos o varios días (2 o 3). Una vez que el semen fue depositado en la vagina durante el acto sexual, los espermatozoides han de cruzar el cuello uterino, ascender por el útero hasta las tubas uterinas y desplazarse a través de estas en busca del ovocito (fig. 6-2). Todo este desplazamiento es realizado fundamentalmente por las contracciones musculares del útero y las tubas uterinas, y durante su trayecto los espermatozoides tienen que vencer varios obstáculos y sufrir un último y decisivo proceso de maduración, la **capacitación**, que ahora sí los deja aptos para la fertilización.

Depósito de los espermatozoides en la vagina

Cuando los espermatozoides son depositados en la **vagina**, el pH vaginal es de aproximadamente 4,3, medio inhóspito para los espermatozoides. Gracias a las propiedades amortiguadoras

del semen, el pH vaginal es modificado y llevado hasta 7,2, lo que permite que una cantidad de espermatozoides sobreviva, aunque una parte de ellos muera, y de esta manera se inicia la reducción de la cantidad de espermatozoides que potencialmente alcanzarán el sitio donde ocurrirá la fertilización.

Paso de los espermatozoides por el cuello uterino

El avance de los espermatozoides los lleva ahora al **cuello uterino**, estructura de aproximadamente 2,5 cm de longitud (fig. 6-2) con una luz interna o conducto cervical de escasos milímetros de diámetro (véase figura 4-19) y cuya mucosa muestra múltiples invaginaciones formando las llamadas *criptas*, que le confieren un aspecto arborescente. En las criptas se almacenará una parte de los espermatozoides, los cuales irán siendo liberados de manera paulatina; algunos autores sostienen que esa liberación puede prolongarse entre 48 y 72 horas después del coito. El conducto cervical está ocupado por el **moco cervical**, el cual cambia de consistencia de acuerdo con las variaciones hormonales cíclicas de la mujer. Entre los días 9 y 16 del ciclo sexual, la consistencia del moco es **filante** (moco E), ya que su contenido de agua aumenta como respuesta a la acción de los estrógenos (fig. 6-4A,B); dicha consistencia favorece el tránsito de los espermatozoides hacia la luz uterina (aunque algunos espermatozoides no logran cruzar el cuello y

Cuadro 6-1. Límites de referencia para las características del semen.

Volumen (mL)	≥ 1.5
pH	≥ 7.2
Cantidad total de espermatozoides (10 ⁶ por eyaculado)	39
Concentración de espermatozoides (10 ⁶ por mL)	15
Motilidad (progresiva y no progresiva, %)	40
Motilidad (progresiva, %)	32
Morfología (formas normales, %)	40
Vitalidad (espermatozoides vivos, %)	58
α-glucosidasa neutra -función del epidídimo- (mU por eyaculado)	≥ 20
Cinc total -función de la próstata- (μmol por eyaculado)	≥ 2.4
Ácido cítrico -función de la próstata- (μmol por eyaculado)	≥ 52
Fosfatasa ácida -función de la próstata- (unidades por eyaculado)	≥ 200
Fructosa -función de las vesículas seminales- (μmol por eyaculado)	≥ 13

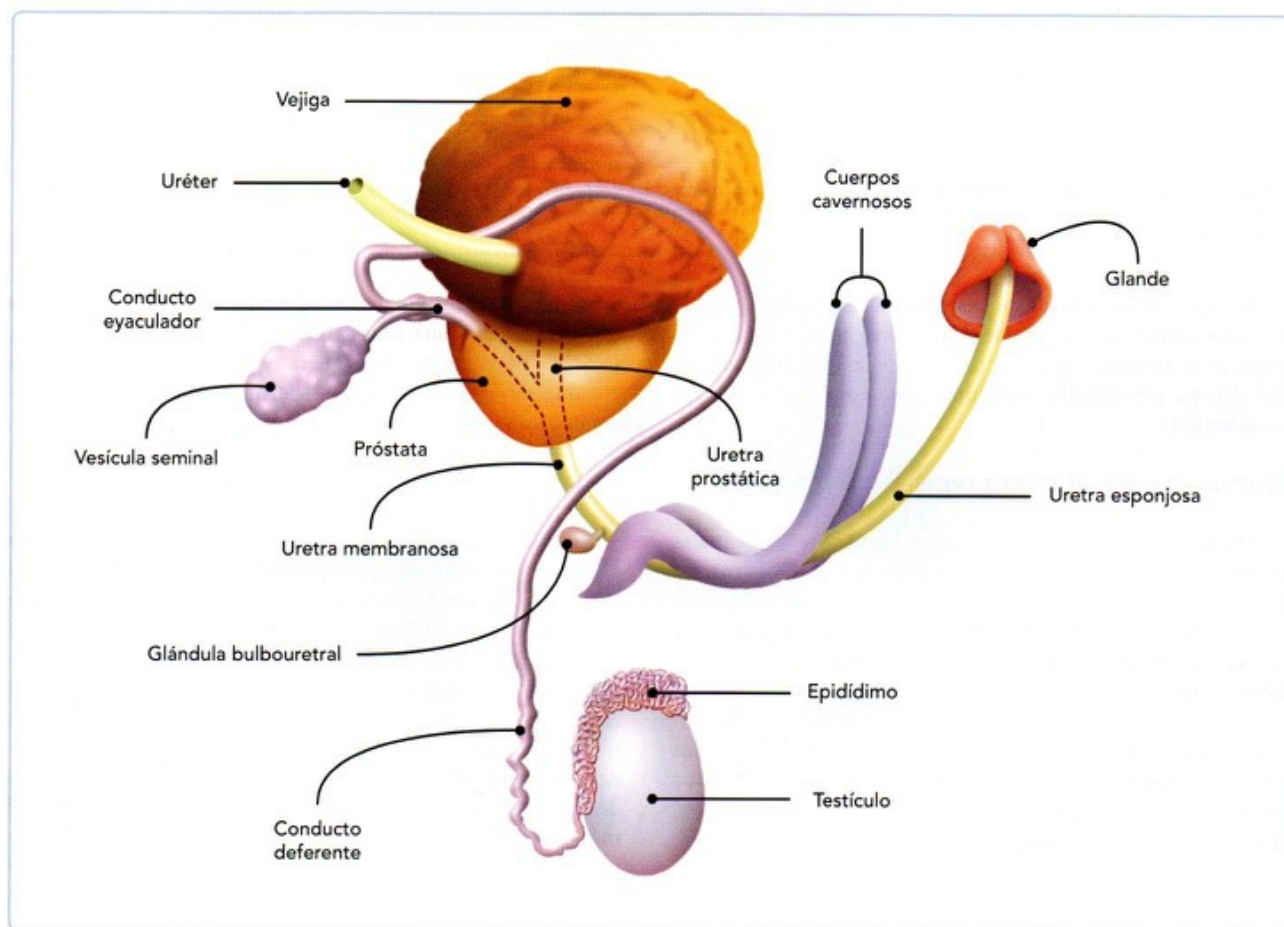


Fig. 6-3. Genitales externos e internos masculinos. A los espermatozoides producidos en los testículos y almacenados en el epidídimo se le agregan, además de las secreciones propias de epidídimo y testículo, las de vesículas seminales, próstata y otras glándulas para conformar el semen que será depositado en la vagina.

por lo tanto su concentración continúa disminuyendo). Antes del día 9 y después del día 16 del ciclo, el moco presenta una consistencia **espesa** (moco G) debido a la influencia de la progesterona; esta consistencia del moco cervical dificulta o impide el paso a los espermatozoides (fig. 6-4C).

Paso de los espermatozoides por el útero

Una vez que los espermatozoides han cruzado el cuello uterino, llegan a la cavidad (luz) del **útero** (fig. 6-2). Si consideramos la distancia intrauterina de 5-7 cm que tienen que recorrer los espermatozoides y su velocidad de desplazamiento de 35 μm /segundo, debe haber factores que favorezcan su ascenso; entre ellos se han considerado las contracciones del miometrio, existiendo información que documenta la presencia de espermatozoides en la vecindad de las tubas uterinas minutos después de la relación sexual. Durante el transporte intrauterino, la concentración de espermatozoides sigue disminuyendo. Una vez que han alcanzado el fondo uterino, se dirigen hacia las tubas uterinas, y aunque la mayoría de ellos siguen el camino hacia el lado donde ha ocurrido la ovulación, algunos otros se pierden al desplazarse hacia el lado opuesto.

Paso de los espermatozoides por las tubas uterinas

Ahora los espermatozoides han alcanzado la **tuba uterina** y se mantienen transitoriamente unidos al epitelio tubario. Desde que los espermatozoides se ponen en contacto con el tejido genital femenino experimentan un fenómeno indispensable para la fertilización, la llamada **capacitación**.

MADURACIÓN DE LOS ESPERMATOZOIDES

Para poder efectuar la fertilización, el gameto masculino debe experimentar tres diferentes fases de maduración: la **espermátogénesis**, que sucede en los testículos (véase Cap. 4); la **maduración epididimaria**, que ocurre durante su paso por el epidídimo; y la **capacitación**, que se lleva a cabo en el tracto reproductor femenino.

Espermátogénesis

Fue vista con detalle en el capítulo 4 y consiste en la producción de espermatozoides morfológicamente maduros a partir de sus células precursoras, las espermatogonias; la espermatogénesis se realiza en el interior de los túbulos seminíferos de los testículos de manera constante durante toda la vida adulta del varón, iniciándose en la pubertad. Es importante recordar que este proceso es controlado hormonalmente por el hipotálamo, la adenohipófisis y el testículo mismo, y que cuando un espermatozoide concluye su morfogénesis, si bien ya es un gameto morfológicamente maduro, aún no es apto para la fertilización, ya que todavía necesita adquirir maduración fisiológica y bioquímica. Esta madurez final la van a adquirir los espermatozoides en el epidídimo, en el trayecto de los conductos genitales masculinos y en el tracto genital femenino.

Maduración epididimaria

Aunque cuando los espermatozoides abandonan los testículos son morfológicamente maduros, funcionalmente son incompetentes, ya que son inmóviles e incapaces de realizar la fertilización. Esta situación se modifica durante su tránsito de aproximadamente 14 días por las diferentes regiones del epidídimo (cabeza, cuerpo y cola) (fig. 6-3), donde experimentan diferentes adecuaciones fisiológicas y bioquímicas que confieren a los espermatozoides el potencial de experimentar motilidad progresiva y la capacidad de fertilizar. Estos cambios ocurren por la remodelación del plasmalema mediante el intercambio o modificación de una gran cantidad de lípidos y proteínas. Debemos recordar, sin embargo, que a pesar de que los espermatozoides cuando están en el epidídimo tienen ya la capacidad de ser móviles, la motilidad se manifiesta hasta que han sido eyaculados y se han mezclado con los otros componentes del semen, principalmente con la fructosa secretada por las vesículas seminales.

Capacitación

Además de que los espermatozoides experimentaron cambios funcionales durante la maduración epididimaria, es mediante la **capacitación** que se tornan fertilizantes. La capacitación es realizada a medida que los gametos ascienden por el tracto reproductor femenino y se caracteriza por **cambios bioquímicos y biofísicos** que modifican la superficie del espermatozoide, alteran el pH intracelular y estimulan la transducción de señales. Estos cambios se han ligado con: a) la adquisición de un patrón de hiperactividad de los espermatozoides, b) reconocimiento y adhesión a la zona pelúcida y c) la capacidad de experimentar la exocitosis acrosómica. Durante la capacitación, el plasmalema se libera de colesterol y actúa el ión bicarbonato (HCO_3^-), que tiene un papel más directo en la remodelación de la superficie celular mediante la redistribución de fosfolípidos. Todo lo anterior confiere al espermatozoide una membrana fusogénica y la capacidad de responder a las glucoproteínas de la zona pelúcida.

ENCUENTRO DE LOS GAMETOS Y REACCIÓN ACROSÓMICA

De los millones de espermatozoides originalmente depositados en la vagina, solo unos cientos (200-300) logran llegar ya capacitados a la vecindad del ovocito secundario en la porción ampular de la tuba. El ovocito se encuentra limitado por su plasmalema y rodeado por la zona pelúcida y las células foliculares unidas unas con otras por puentes de ácido hialurónico; dicha cubierta celular forma la **corona radiada** (fig. 6-1). La hiperactividad de los espermatozoides conseguida mediante la capacitación y la liberación de hialuronidasa por su acrosoma permite a estos separar las células foliculares, atravesar entre ellas y ponerse en contacto con la zona pelúcida, condición indispensable para que los espermatozoides capacitados experimenten la reacción acrosómica.

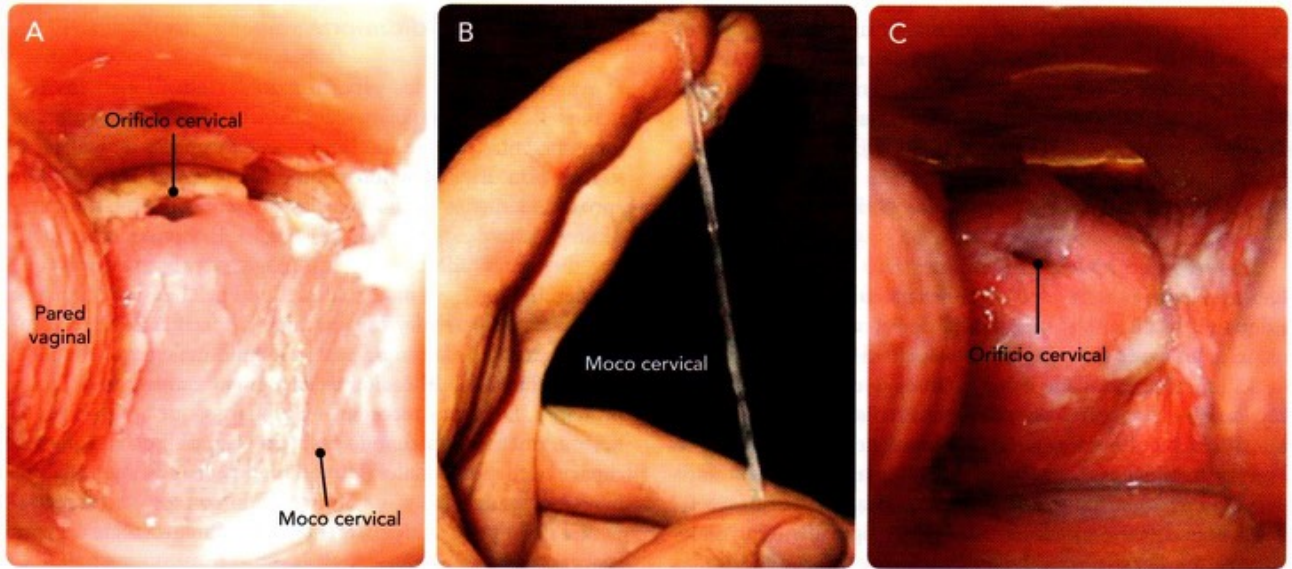


Fig. 6-4. Exploración vaginal. A, B. Características del moco "E", más líquido y filante, que se observa entre los días 9 y 16 del ciclo sexual femenino. C. Características del moco "G", espeso, que se aprecia antes del día 9 y después del día 16 del ciclo sexual femenino. Las características del moco facilitan o dificultan el transporte de los espermatozoides así como el diámetro del orificio cervical (compare A con C).

La **zona pelúcida** es una matriz extracelular porosa que en los mamíferos rodea a los ovocitos y al óvulo y desaparece en la etapa de blastocisto. Está compuesta por glucoproteínas que se mantienen unidas por enlaces covalentes. En el humano está compuesta por cuatro glucoproteínas sulfatadas: hZP1 (638aa), hZP2 (745aa), hZP3 (424aa) y hZP4 (540aa). La interacción entre los espermatozoides y la zona pelúcida es principalmente especie-específica, y la fuerte unión está mediada por moléculas complementarias receptor-ligando, expresadas en la superficie de los espermatozoides y la zona pelúcida, respectivamente. La **reacción acrosómica** es experimentada por los espermatozoides cuando se unen a la zona pelúcida, y es básicamente una **reacción exocítica** (fig. 6-5). Para ello el plasmalema del espermatozoide se fusiona en múltiples sitios con la membrana acrosómica externa; dichos sitios se rompen (perforaciones) y permiten que el contenido del acrosoma, rico en enzimas, sea vaciado al exterior (cuadro 6-2). Debido a ello los espermatozoides con reacción acrosómica pierden la parte más proximal del plasmalema, y este empieza ahora en el llamado *segmento subecuatorial*, es decir, la porción más anterior de la cabeza del espermatozoide carece de plasmalema (fig. 6-5).

Se consideran como **inductores de la reacción acrosómica** la progesterona, la albúmina sérica, el líquido folicular, el ácido hialurónico y las glucoproteínas de la zona pelúcida (hZP1, 2 y 4), entre otros. Los receptores primarios para los espermatozoides se encuentran en la hZP3 y se acepta que la hZP2 posee receptores secundarios. La fusión del espermatozoide a la zona pelúcida ocurre por interacciones entre grupos funcionales de carbohidratos en la superficie de ambos gametos, interacciones proteína-proteína e interacciones proteínas-carbohidratos (para mayor información vea la revisión de Gupta y Bhandari).

Cuadro 6-2. Enzimas acrosómicas en el humano.

- Acrosina no cimógena
- Proacrosina
- Acrosina unida a inhibidor
- Hialuronidasa
- Fosfatasa ácida
- Beta-glucoronidasa
- β -glucosidasa
- β -N-acetil/glucosaminidasa
- β -N-acetilgalactosaminidasa
- β -galactosidasa

3 FERTILIZACIÓN

Una vez que un espermatozoide ha atravesado la zona pelúcida y el espacio perivitelino, entran en contacto y se fusionan la membrana posacrosómica del espermatozoide y el plasmalema del ovocito, y el contenido del espermatozoide se introduce en el interior del ovocito.

El resultado de la reacción acrosómica es que ahora los espermatozoides son capaces de cruzar la zona pelúcida y llegar al espacio perivitelino (espacio entre el plasmalema del ovocito y la zona pelúcida). El contacto inicial del espermatozoide fertilizante y el ovocito secundario se lleva a cabo entre la membrana posacrosómica del primero y el plasmalema del segundo;

dicho contacto es mediado por el sistema ligando-receptor, en el cual los receptores localizados en el plasmalema del ovocito están representados por la **molécula CD9** y la **integrina $\alpha 6$** , y se postulan los ligandos **Izumo 1**, **fertilina** y **cristetina**. Estos ligandos originalmente se ubican en toda la superficie de la cabeza del espermatozoide intacto, pero su localización cambia al segmento subecuatorial una vez que ha ocurrido la reacción acrosómica (fig. 6-5). El contenido del espermatozoide es llevado al interior del ovocito mientras que su plasmalema se fusiona con el del ovocito y se desencadenan mecanismos para evitar la polispermia (fertilización por más de un espermatozoide). La unión del espermatozoide con el ovocito da lugar a un huevo o cigoto, a partir del cual se formará un nuevo organismo multicelular y distinto genéticamente a sus progenitores.

MECANISMOS PARA EVITAR LA POLISPERMIA

Una vez que un espermatozoide ha realizado la fertilización, se desencadenan dos mecanismos o bloqueos para evitar que penetre otro espermatozoide al interior del ovocito. El primero consiste en un **mecanismo rápido** o **reacción cortical**, mediante la **despolarización** transitoria del plasmalema del ovo-

cito que inactiva los receptores a los espermatozoides, que en 2 o 3 segundos se propaga en toda la periferia del ovocito y que dura aproximadamente 5 minutos.

El segundo es un **mecanismo lento** o **reacción de zona**, consistente en la entrada de Ca^{++} hacia el ovocito; esto permite que los **gránulos corticales** localizados en la periferia del ovocito en la vecindad del plasmalema se acerquen y se fusionen con él, vertiendo su contenido (enzimas hidrolíticas y polisacáridos) al espacio perivitelino. Su acción se ejerce sobre la superficie porosa de la zona pelúcida, donde inactiva a los receptores a espermatozoides (hZP3).

De esta manera, habitualmente solo un espermatozoide fertiliza al ovocito, mientras que los demás permanecen en el espacio perivitelino o bien atrapados en la zona pelúcida. En casos excepcionales un ovocito puede ser fertilizado simultáneamente por dos espermatozoides, situación llamada **dispermia** o **polispermia**, y el resultado es un embrión triploide (que posee 69 cromosomas) que generalmente es abortado en forma temprana y que no origina gemelos, como erróneamente se considera.

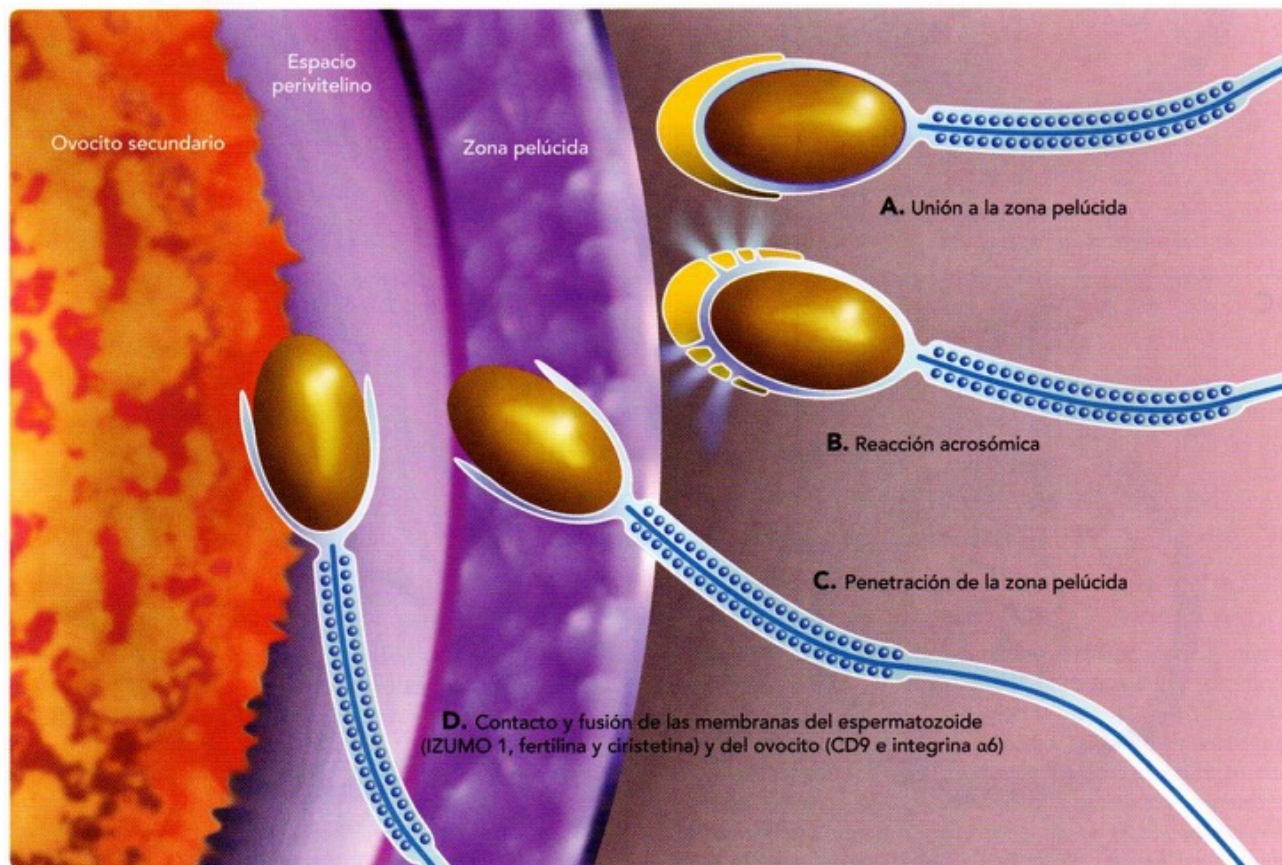


Fig. 6-5. Proceso de fertilización. **A.** Los espermatozoides capacitados se unen a la zona pelúcida. **B.** El contacto con ella desencadena la reacción acrosómica, con liberación de enzimas que actuarán en la digestión localizada de la zona pelúcida. **C.** Paso de los espermatozoides a través de la zona pelúcida para llegar al espacio perivitelino. **D.** Contacto entre ligandos (moléculas en el plasmalema del espermatozoide) y receptores (moléculas en el plasmalema del ovocito). Modificado de: Inoue N, Ikawa M, Okabe M. The mechanism of sperm-egg interaction and the involvement of IZUMO1 in fusion. Asian J Androl. 2011; 13 (1), 81-87.

RESULTADOS DE LA FERTILIZACIÓN

Como resultado de la fertilización se logra (figs. 6-6 y 6-7):

- La reanudación y terminación de la segunda división meiótica del ovocito, lo que resulta en un **óvulo**.
- La expulsión del segundo cuerpo polar y la formación del pronúcleo femenino; al núcleo del espermatozoide que
- empieza a descondensarse se le llama ahora **pronúcleo masculino**. Los pronúcleos duplicarán su DNA antes de fusionarse.
- El reestablecimiento del número diploide de cromosomas (46).
- La determinación genética del género: femenino, si el espermatozoide presentaba el cromosoma sexual X, o masculino, si portaba el cromosoma Y.

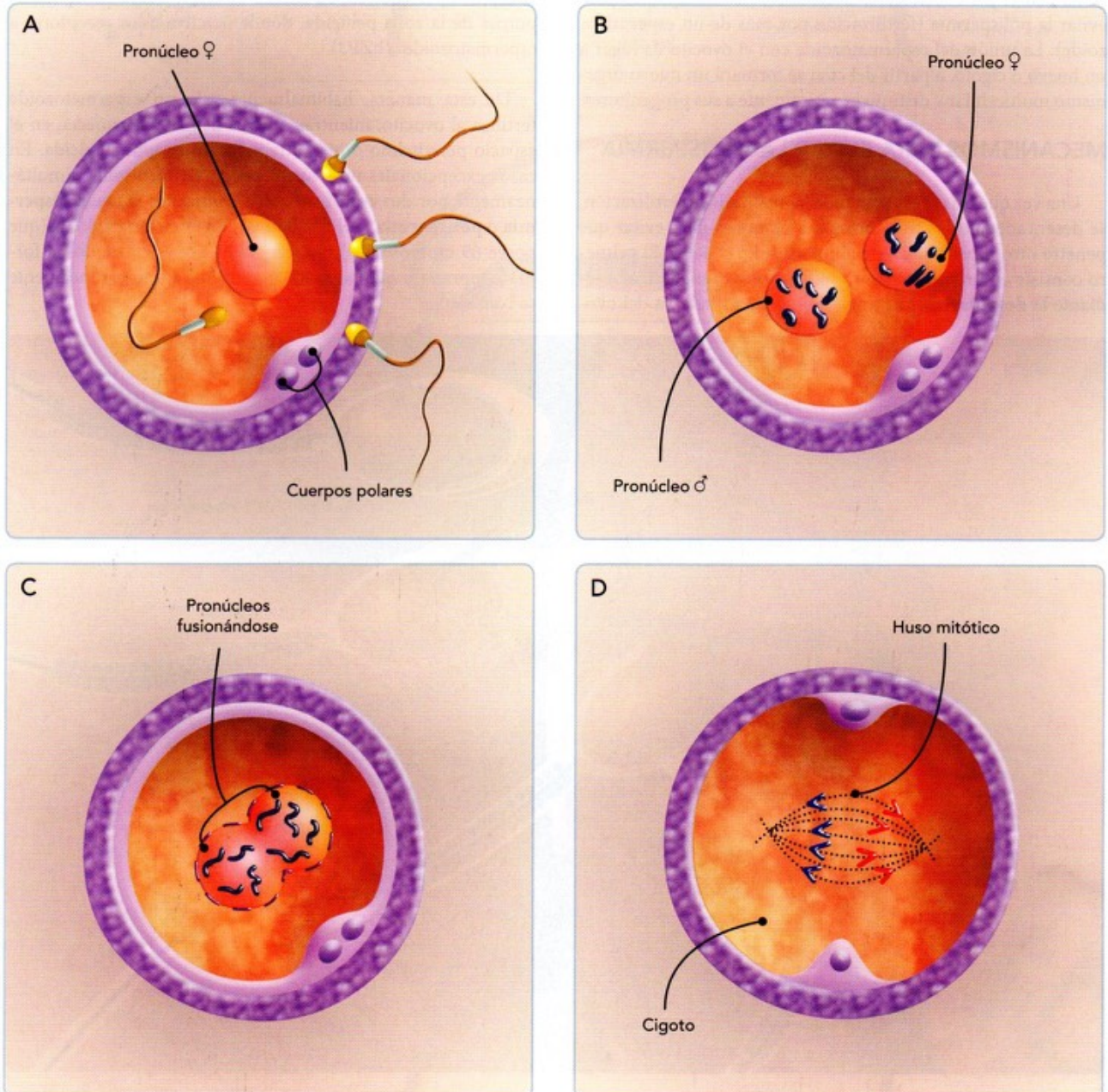


Fig. 6-6. Formación del cigoto e inicio de su primera división mitótica. **A.** Ha terminado la fertilización y el espermatozoide se encuentra ya en el interior del óvulo. **B.** Se han formado los pronúcleos masculino y femenino, y comienzan a desplazarse uno hacia el otro. **C.** Los pronúcleos comienzan a fusionarse para constituir un único núcleo con 46 cromosomas. **D.** Se inicia la primera división mitótica.

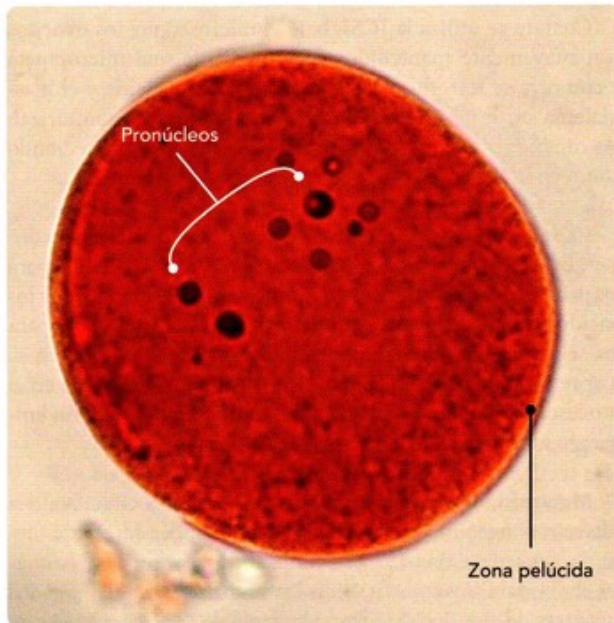


Fig. 6-7. Cigoto en el que se han formado los pronúcleos masculino y femenino. El DNA parental está contenido en los pronúcleos que se aproximarán uno al otro duplicando su DNA antes de mezclar su información genética para originar el huevo o cigoto como una célula diploide y totipotente.

- La **anfimixis** (mezcla de los cromosomas paternos y maternos), dando lugar a un nuevo ser único, ya que la recombinación genética ocurrida durante la meiosis origina cromosomas diferentes a los de los padres.
- Formación del **huevo o cigoto**.
- Reactivación metabólica del huevo que permite la segmentación y la formación inicial del embrión.

TRANSPORTE DEL CIGOTO

Una vez ocurrida la fertilización, comienza el transporte del cigoto por el oviducto en dirección hacia el útero, rápido al principio y más lento después. Mientras avanza, 24 a 30 horas después de la fertilización, completa su primera división de **segmentación** (división mitótica), la cual da como resultado la formación de los dos **primeros blastómeros** (células totipotenciales), cada una de aproximadamente la mitad del volumen del cigoto y contenidas dentro de la zona pelúcida. Las divisiones de segmentación continuarán y serán ligeramente asincrónicas, lo que explica la presencia de las etapas tritelar, tetraclelar, pentacelular, etcétera (véase Cap. 7).



VARIACIONES EN EL SEMEN

El semen está formado por un componente celular de origen testicular y un componente líquido. El 60% del volumen del líquido seminal proviene de las vesículas seminales y es rico en fructosa; un 30% proviene de las

secreciones prostáticas, básicamente fosfatasa ácida, ácido cítrico y cinc; el 10% restante es aportado por el epidídimo, los testículos y otras glándulas. Las variaciones en los valores de los productos de secreción mencionados orientan para el diagnóstico de patologías radicadas en estos órganos.

Según datos actuales, existe evidencia de que la calidad del semen ha ido disminuyendo en los últimos 70 años, tanto en la media de la concentración espermática de 113×10^6 en 1940 a 66×10^6 en 1990, como en el volumen del semen de 3,40 a 2,75 mL en igual lapso. Esta disminución se ha asociado a la exposición a contaminantes ambientales, hormonas, etcétera, así como a la ingesta excesiva de grasas saturadas. Algunos estudios en pacientes con dificultades para la procreación han encontrado una correlación negativa entre la ingesta de grasas saturadas y la concentración espermática, mientras que a la ingesta de grasas ricas en omega 3 se le relacionó positivamente con la morfología espermática. Otro estudio realizado con estudiantes universitarios arrojó que la ingesta de antioxidantes se relaciona positivamente con la cantidad total de espermatozoides móviles y un aumento en el volumen del semen.

4 FERTILIZACIÓN ASISTIDA

Son aquellos métodos que se utilizan cuando una pareja no puede conseguir la fertilización de forma natural. En la actualidad los más utilizados son la fertilización *in vitro* + transferencia de embriones (IVF+ET, por sus siglas en inglés) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides maduros o inmaduros-espermátides (ICSI).

Entre el 10 y 15% de las parejas presentan problemas de *infertilidad*, definida como la incapacidad de lograr un embarazo espontáneo después de 12 meses de relaciones regulares y sin protección. Grosso modo, se considera que la infertilidad se debe en un 40% de los casos al llamado factor femenino, 40% al masculino y 20% a la suma de ambos. Cuando la concepción espontánea no sucede, algunas parejas recurren a la **fertilización asistida**, proceso que, mediante la manipulación de los espermatozoides, ovocitos o ambos, hace que se pueda lograr el embarazo.

En 1978, Edwards y Steptoe consignaron el nacimiento de Louise Brown, el primer bebé concebido de manera extracorpórea, desencadenando el auge de la **fertilización *in vitro* + transferencia de embriones**, y dando así esperanzas a las parejas con dificultades para la concepción.

Entre los métodos de fertilización asistida se encuentran: **inseminación artificial** (con semen de la pareja o de donador), **GIFT** (transferencia intrafalopiana de gametos), **ZIFT** (trans-

ferencia intrafalopiana de cigoto), **IVF+ET** (fertilización in vitro + transferencia de embriones) e **ICSI** (inyección intracitoplasmática de espermatozoides maduros o inmaduros-espermátides). Las primeras tres han perdido popularidad, mientras que las dos últimas son las que más se practican en la actualidad. Para ello se hiperestimula el ovario con citrato de clomifeno, hormona foliculostimulante o gonadotropina coriónica humana. Se logra así la maduración de un número variable de folículos ováricos. La maduración folicular se monitoriza mediante ultrasonido, y cuando se alcanzan el estadio esperado (aproximadamente 25 mm), por laparoscopia se puncionan los folículos y se obtienen los ovocitos; estos se depositan en cajas de Petri con un medio adecuado y se cultivan para que alcancen la etapa de ovocito secundario.

Para la **IVF+ET** (fig. 6-8), los ovocitos se ponen en contacto con espermatozoides capacitados y se espera a la fertilización espontánea, la cual, si es exitosa, se manifiesta con la expulsión del segundo cuerpo polar y la visualización de los pronúcleos. Los cigotos se mantienen en cultivo y se revisan periódicamente monitorizando la segmentación. De acuerdo a las características del cigoto, se escogen los tres mejores y se transfieren al útero para que continúen su desarrollo e inicien la implantación, y los restantes se pueden mantener en congelación (criopreservación) para su posterior utilización.

Cuando se utiliza la **ICSI**, bajo el microscopio, los ovocitos son suavemente mantenidos fijos mediante una micropipeta y con otra se introduce a través de la zona pelúcida y el plasma una espermatozoide o espermátide y se monitorizan los cambios que indican una fertilización exitosa, procediendo como en la IVF+ET para la transferencia de los embriones.

Existe evidencia de una mayor frecuencia de defectos congénitos en los bebés nacidos mediante IVF+ET e ICSI; para los primeros la diferencia no es significativa si se compara con los nacidos por fertilización espontánea, mientras que sí la es para los segundos, aunque falta por dilucidar si es el método en sí, o si se relaciona con la calidad de los gametos utilizados en el proceso, considerando que ha habido dificultades para un embarazo espontáneo.

Maternidad subrogada. Cuando por alguna circunstancia (defecto congénito, patología, etcétera) la mujer carece de útero, se procede a una IVF+ET utilizando las células germinales de la pareja y transfiriendo los embriones a los llamados "vientres de alquiler". Mediante la firma de contratos legales se estipula quiénes son los padres y quiénes ejercerán la patria potestad. Para aquellas mujeres que carecen de ovocitos se recurre a la donación de ellos, también regulado legalmente.

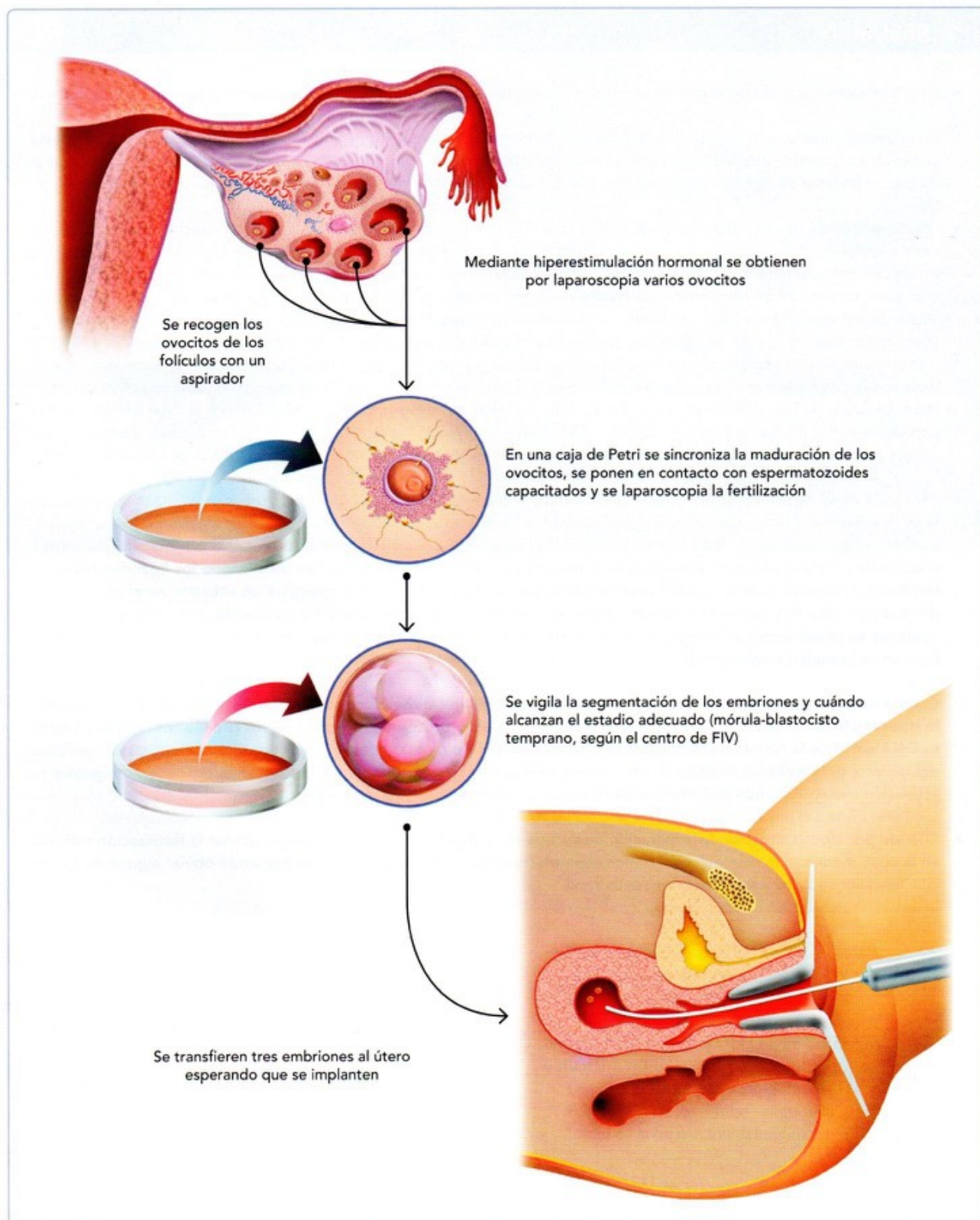


Fig. 6-8. Proceso de fertilización in vitro + transferencia de embriones. Modificado de: Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008.

5 RESUMEN

- La fertilización es la unión del espermatozoide con el ovocito. Habitualmente ocurre en la porción ampular de la tuba uterina.
- En la ovulación se expulsa un ovocito secundario detenido en la metafase II, rodeado por la zona pelúcida compuesta por cuatro proteínas –ZP1 a ZP4– y cubierto por una capa de células foliculares –la corona radiada–. La célula es atrapada por las fimbrias de la tuba uterina y transportada hacia la porción ampular, donde esperará a los gametos masculinos.
- Los espermatozoides depositados en la vagina se enfrentan a condiciones que interfieren con su transporte y supervivencia, entre ellos la acidez vaginal, las condiciones del moco cervical, etc. Desde la vagina algunos espermatozoides ascienden inmediatamente al útero a través del cuello uterino ocupado por moco, mientras otros se introducen en las criptas cervicales, desde donde serán liberados paulatinamente. Una vez que los gametos masculinos entran en contacto con tejido genital femenino y durante su ascenso, experimentan la capacitación, sufriendo cambios morfológicos y bioquímicos que los liberan de algunas proteínas superficiales que se agregaron durante su estancia testicular y epididimaria, y también la redistribución en el plasmalema de otras proteínas. Mediante la capacitación, los espermatozoides desarrollan una hiperactividad y pueden reconocer y adherirse a la zona pelúcida y experimentar la exocitosis acrosómica. Después de una adhesión temporal al epitelio tubárico, los espermatozoides avanzan por la tuba uterina y, en la porción ampular, aproximadamente de 200 a 300 alcanzan al ovocito secundario. Estos espermatozoides separan a las células foliculares y se ponen en contacto con los receptores a espermatozoides de la zona pelúcida, básicamente ZP3.
- Todos los espermatozoides que hacen contacto con la zona pelúcida experimentan la reacción acrosómica mediante la cual, además de liberarse enzimas que permiten a los gametos cruzar la zona pelúcida y alcanzar el espacio perivitelino, se pierde la porción de la membrana celular que cubría el acrosoma. Por lo tanto, el plasmalema del espermatozoide principia ahora en el segmento subecuatorial, sitio hacia donde se han desplazado los ligandos Izumo 1, fertilina y cristetina, que buscarán hacer contacto con los receptores CD9 e integrina $\alpha 6$ situados en el plasmalema del ovocito. Una vez hecho el contacto inicial, el contenido del espermatozoide es llevado al interior del ovocito, mientras su plasmalema se integra al del ovocito. Lo anterior desencadena las reacciones cortical y de zona, cuya función es impedir la polispermia.
- Como resultado de la fertilización se logra: a) la reanudación y terminación de la segunda división meiótica del ovocito, lo que resulta en un óvulo; b) la expulsión del segundo cuerpo polar y la formación de los pronúcleos, que duplicarán su DNA antes de fusionarse; c) el reestablecimiento del número diploide de cromosomas; d) la determinación genética del género; e) la anfimixis (mezcla de los cromosomas paternos y maternos); y f) la formación del huevo o cigoto y su activación metabólica, que permite la segmentación y la formación inicial del embrión.
- Cuando por alguna situación la fertilización no sucede de manera espontánea, se puede utilizar la fertilización asistida, en la cual, mediante la manipulación de los espermatozoides, ovocitos o ambos, se pretende obviar alguna de las circunstancias que la impiden y lograr un embarazo.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Attaman JA, et al. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Human Reproduction*. 2012; 27: 1466.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305: 609.
- Carlson BM. Transporte de los gametos y fecundación. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 27.
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Eng J Med*. 2012; 366: 1803.
- Gupta SK, Bhandari B. Acrosome reaction: relevance of zona pellucida glycoproteins. *Asian J Androl*. 2011; 13: 97.
- Inoue N, Ikawa M, Okabe M. The mechanism of sperm-egg interaction and the involvement of IZUMO1 in fusion. *Asian J Androl*. 2011; 13: 81.
- Krause W, Rothauge CF. *Andrologie*. 2a ed. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1991.
- Mack S, Bhattacharyya AK, Joyce C, van der Ven H, Zaneveld LJ. Acrosomal enzymes of human spermatozoa before and after in vitro capacitation. *Biol Reprod*. 1983; 28: 1032.
- Minguez-Alarcón L, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. *Hum Reprod*. 2012. Online: June 29, 2012.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Anatomía con orientación clínica*. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2010.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- Primakoff P, Myles DG. Interaction, penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg. *Science*. 2002; 296: 2183.
- Reid AT, Redgrove K, Aitken RJ, Nixon B. Cellular mechanisms regulating sperm-zona pellucida interaction. *Asian J Androl*. 2011; 13: 88.
- Sadler TW. Primera semana del desarrollo: De la ovulación a la implantación. En: *Langman. Embriología médica*. 12ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 29.
- Schuffner AA, et al. Zona pellucida-induced acrosome reaction in human sperm: dependency on activation of pertussis toxin-sensitive G(i) protein and extracellular calcium, and priming effect of progesterone and follicular fluid. *Mol Hum Reprod*. 2002; 8: 722.
- Van den Bergh M, Emiliani S, Biramane J, Vannin AS, Englert Y. A first prospective study of the individual straight line velocity of the spermatozoon and its influence on the fertilization rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1998; 13: 3103.
- Vázquez Benítez E. *Medicina reproductiva*. 2a ed. México, D.F.: El Manual Moderno; 2003.
- Vacquier VD. Evolution of gamete recognition proteins. *Science*. 1998; 281: 1995.
- Wassarman PM. Fertilization: Welcome to the fold. *Nature*. 2008; 456: 586.
- WHO. *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 5th ed. Switzerland: World Health Organization; 2010.

7 CASO CLÍNICO 6-1 (VÉASE SITIO WEB)



Hombre de 28 años de edad, profesionalista, que acude por infertilidad. Casado desde hace 2 años. Sin antecedentes patológicos de importancia. Tabaquismo, alcoholismo y drogadicción negados. La esposa de 26 años aparentemente es sana. Signos vitales dentro de límites normales. La exploración física no arroja datos de interés. Se le ordenan exámenes de sangre y orina, además de un seminograma con 4 días de abstinencia sexual previos, y fue citado cuando obtuvo los resultados.

Los exámenes de sangre y orina son normales. El seminograma reporta: volumen 3 mL, pH 7,5, concentración de espermatozoides $25 \times 10^6/\text{mL}$, motilidad 0%, morfología con 45% de formas normales, vitalidad con 65% de espermatozoides vivos. Fosfatasa ácida 150 unidades/eyaculado. Fructosa 15 $\mu\text{moles/eyaculado}$. α -glucosidasa neutra 26 $\mu\text{U/eyaculado}$.

Tres meses después se repite el seminograma con resultados similares, y ante el deseo de paternidad por parte de la pareja, se recomienda la fertilización asistida.

En relación con este caso:

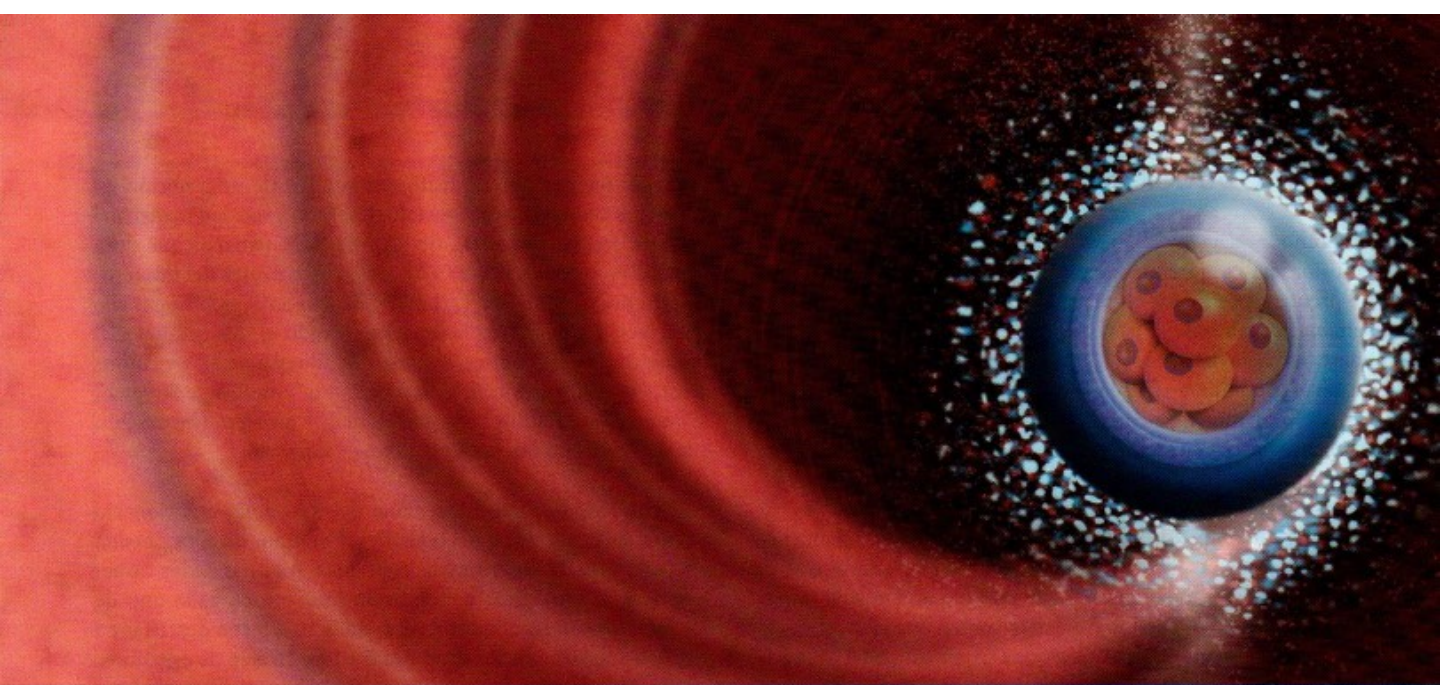
1. ¿Cuál sería el diagnóstico y por qué?
2. ¿El funcionamiento de cuál(es) glándula(s) genital(es) accesoria(s) está(n) dentro de límites normales? ¿Cuál está fuera de los límites normales?
3. En estas condiciones no es posible la fertilización espontánea, por lo que habría que recurrir a técnicas de fertilización asistida. ¿Cuál sería la idónea en este caso?

8 AUTOEVALUACIÓN



Responda las siguientes preguntas:

- () 1. El proceso de capacitación de los espermatozoides ocurre en:
 - A. Los conductos seminíferos
 - B. El epidídimo
 - C. Los conductos eyaculadores
 - D. El útero y las trompas uterinas
 - () 2. Para que se realice la fecundación, el primer paso es que el espermatozoide:
 - A. Sea reconocido por la ZP3
 - B. Llegue al citoplasma del ovocito
 - C. Atraviese la zona pelúcida
 - D. Atraviese la corona radiada
 - () 3. En la fecundación, el bloqueo rápido de la poliespermia es por la:
 - A. Interacción y reconocimiento entre el espermatozoide y la ZP3
 - B. Degradación de la zona pelúcida
 - C. Despolarización de la membrana celular del ovocito
 - D. Fusión de los pronúcleos
 - () 4. Aseveración correspondiente a la fecundación:
 - A. El espermatozoide libera ZP3
 - B. En la capacitación espermática se libera acrosina
 - C. La liberación de Ca^{++} inhibe la poliespermia
 - D. Se determina el sexo fenotípico
 - () 5. Es una de las consecuencias de la fecundación:
 - A. Se comienza a producir GCH
 - B. Se restaura en el cigoto el número diploide de cromosomas
 - C. Se termina la primera división meiótica
 - D. Estimula al hipotálamo a producir factor liberador de gonadotropinas
6. Es el sitio del aparato reproductor femenino donde se lleva a cabo la fertilización: _____
7. La reacción acrosómica consiste en: _____
8. La molécula ZP3 forma parte de: _____
9. En el humano, la molécula de la zona pelúcida que permite el reconocimiento de los espermatozoides de la misma especie es: _____
10. Como último paso para poder realizar la fertilización, los espermatozoides tienen que realizar un proceso de: _____



CAPÍTULO 7

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA PRIMERA SEMANA

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Carlos E. de la Garza González

OBJETIVOS

- Conocer los estadios u horizontes embrionarios del desarrollo humano.
- Estudiar los cambios principales que ocurren en el embrión durante la primera semana del desarrollo.
- Identificar las diferencias entre el cigoto, la mórula y el blastocisto.
- Comprender el concepto de potencialidad celular y las diferencias que existen entre una célula totipotencial, pluripotencial y multipotencial.
- Entender el concepto de impronta genómica y su importancia para el desarrollo del nuevo organismo.

CONTENIDO

- | | |
|--|---|
| 1 INTRODUCCIÓN 84 | 6 POTENCIALIDAD CELULAR. IMPRONTA GENÓMICA 88 |
| 2 ESTADIOS U HORIZONTES EMBRIONARIOS 84 | 7 RESUMEN 90 |
| 3 SEGMENTACIÓN DEL CIGOTO 85
Primeros blastómeros. Etapa de mórula 85 | 8 LECTURAS RECOMENDADAS 91 |
| 4 FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO 87 | 9 AUTOEVALUACIÓN 92 |
| 5 TRANSPORTE DEL EMBRIÓN DURANTE LA PRIMERA SEMANA 88 | |

1 INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado en los capítulos previos, la etapa embrionaria comprende las 8 primeras semanas del desarrollo prenatal y se divide en período presomítico (las 3 primeras semanas después de la fertilización) y período somítico (de la cuarta a la octava semana). Una de las principales características de estas primeras 8 semanas es la rapidez con la que ocurren los cambios morfológicos del embrión, tanto externos como internos, que producen importantes modificaciones en la morfología embrionaria de un día para otro, y que determinan que la apariencia de un embrión del inicio de una semana sea totalmente diferente a la que presenta al final de esa misma semana. Ello puso en evidencia que dividir la etapa embrionaria por semanas era inoperante, ya que durante una misma semana ocurren muchos cambios que determinan que la morfología embrionaria sea muy diferente, y que a su vez dificultaba el progreso del conocimiento del desarrollo embrionario y la transmisión de este conocimiento a los estudiantes. Por ello, hace ya muchas décadas, se dividió la etapa embrionaria en estadios u horizontes basados en las características morfológicas que tenía el embrión en ese estadio en especial, correlacionándolos con la edad morfológica a las que correspondían esas características.

Durante la primera semana del desarrollo el embrión sufre una serie de cambios en su conformación, aunque no tanto en su tamaño, que lo van a transformar en un organismo multicelular. Esta primera semana resultará crucial para lo que viene después, ya que durante ella las células que componen al embrión no solo aumentan en número, sino que también van a activar genes específicos que las preparan para dar lugar a linajes celulares intraembrionarios y extraembrionarios diferentes, a partir de las cuales se originarán todos los segmentos y órganos del embrión y los anexos embrionarios, estos últimos que mantendrán protegido al embrión hasta el momento del nacimiento. También gracias a este proceso, y debido a la rapidez con la que ocurren las divisiones mitóticas de sus células, estas irán adquiriendo paulatinamente el tamaño propio de las células de la especie.

2 ESTADIOS U HORIZONTES EMBRIONARIOS

El desarrollo embrionario humano se ha dividido en 23 estadios que comprenden desde el momento de la fecundación hasta el final de la octava semana.

El desarrollo embrionario se caracteriza por una serie de procesos rápidos e irreversibles que sufre un organismo a partir de la fecundación y de la formación del cigoto, y que dan lugar a cambios morfológicos externos e internos de ese organismo en todos sus segmentos, órganos y sistemas. Estos cambios son tan rápidos, y en ocasiones tan dramáticos, que de un día para otro hacen que la morfología general del embrión y de sus órganos sea muy diferente. Hace más de medio siglo, George L. Streeter se propuso realizar una clasificación para la etapa embrionaria

humana que permitiera distinguir la edad de un embrión en base a sus características morfológicas y no a su edad menstrual (véase **Edad gestacional**), dividiendo las 8 semanas que dura la etapa embrionaria en 23 **estadios u horizontes del desarrollo**. Un poco más tarde, O'Rahilly hizo algunas precisiones a la descripción original de Streeter utilizando el mismo material biológico que este último había estudiado, y a partir de entonces a esta clasificación se le conoce como "estadios de Streeter", "estadios de O'Rahilly" o "estadios de la Carnegie" (institución a la cual pertenecían los embriones estudiados).

Dentro de una misma semana del desarrollo embrionario pueden incluirse dos o más estadios, y algunos de ellos pueden abarcar parte de dos semanas contiguas. Algunas de las características morfológicas del embrión humano en cada uno de los estadios son resumidas en el cuadro 10-1 y son descritas en extenso a lo largo de los capítulos 8 a 10 y 16 a 26 de este libro.

Los estadios del desarrollo se basan fundamentalmente en las características morfológicas externas que presenta el embrión. Entre las características cualitativas se considera la forma general del cuerpo del embrión y el grado de desarrollo de los miembros, de los ojos y párpados, del oído, entre otros. De las características cuantitativas tenemos la longitud mayor, la longitud coronilla-rabadilla o C-R, el número de somites y el número de arcos faríngeos que estén presentes.



EDAD GESTACIONAL

Debe considerarse la *edad gestacional* como el tiempo transcurrido a partir del momento de la concepción; sin embargo, este momento es difícil de establecer con precisión, ya que la fecundación en sí no produce ningún cambio que la mujer pueda percibir y que le indique el inicio de la vida de su hijo. En la práctica de la medicina se utilizan dos métodos para calcular la edad gestacional: 1) la **edad menstrual**, que se calcula a partir de la fecha del inicio del último período menstrual de la mujer, y 2) la **edad morfológica** del embrión/feto, que se basa en las características cualitativas del concepto en el momento del estudio.

La edad menstrual corresponde aproximadamente a 14 días antes de la fecundación y es muy utilizada por los médicos y las pacientes, ya que no se necesita nada más que la ayuda de un calendario. No obstante la facilidad de su obtención, en ocasiones este dato puede ser erróneo debido al olvido o la impresión de la mujer para aportar esta fecha, ciclos menstruales irregulares, sangrado menstrual muy escaso (oligomenorrea), la presencia de sangrado vaginal en el momento de la implantación, la utilización de métodos anticonceptivos, el período de lactancia de un hijo previo, entre otras causas. A pesar de todo esto, el cálculo de la edad gestacional a partir de la fecha de la última menstruación (FUM) suele ser empleada en la medicina

como un criterio de confianza en la mayoría de los casos, siempre y cuando se recuerde que la fertilización debió de ocurrir más o menos dos semanas después de la FUM.

La edad morfológica real del embrión/feto es un método más preciso, ya que se calcula a partir de la fertilización del ovocito por el espermatozoide. Sin embargo, este momento es prácticamente imposible de asegurar salvo que se haya utilizado algún método de fertilización asistida. Si la fertilización ocurrió como consecuencia de una relación sexual entre la pareja, debió de ocurrir aproximadamente 12 horas después del coito. No obstante, en parejas con relaciones sexuales frecuentes es imposible saber cuál de ellas dio origen a la fertilización. En la práctica actual de la medicina, con los estudios de ultrasonografía es relativamente sencillo determinar la edad real del embrión/feto en base a las características cualicuantitativas que tenga el concepto, y más fácil aún es para el embriólogo si tiene el embrión/feto en la mano y conoce las características que corresponden a todos y cada uno de los momentos de la vida prenatal.

En los casos de aborto espontáneo, la edad embrionaria/fetal no debe hacerse en base al cálculo de la edad menstrual, sino determinando la edad morfológica real del concepto al momento de su muerte, ya que esta pudo ocurrir durante el aborto o minutos, horas e incluso semanas antes del aborto.

3 SEGMENTACIÓN DEL CIGOTO

La segmentación del cigoto es un proceso que, en el humano, abarca los 3 o 4 días que siguen a la fertilización, y consiste en la formación de los blastómeros a partir del cigoto. Este proceso ocurre en el interior de las tubas uterinas.

La segmentación es un proceso que ocurre en todos los organismos multicelulares, aunque no en todos se desarrolla de la misma forma, ya que va a depender de la cantidad y distribución del citoplasma o vitelo del cigoto en cada especie; se denomina **vitelo** a las sustancias nutritivas que acumuló el ovocito previo a la fertilización y que son determinadas por el ambiente en el que se desarrolla el embrión/feto hasta su nacimiento. En el hombre, la segmentación es holoblástica (total o completa), ligeramente asimétrica (algunas células son más grandes que otras) y asincrónica (con 2, 3, 4, 5 o más células).

PRIMEROS BLASTÓMEROS. ETAPA DE MÓRULA

Una vez concluida la fertilización, se inicia la **etapa de segmentación**, que consiste en que el cigoto inicia su división mitótica (fig. 7-1A), la cual concluye aproximadamente 24 horas después. Como resultado de esta división se obtienen dos células, denominadas **blastómeros**, cada una de aproximadamente la mitad de tamaño del cigoto; estos dos blastómeros se encuentran aún dentro de la zona pelúcida (figs. 7-1B y 7-2).

Sin dar tiempo al crecimiento de los blastómeros, cada uno de ellos entra nuevamente en mitosis, aunque no forzosamente al mismo tiempo, ya que uno de ellos puede iniciarla y concluir-la antes que el otro; esta segunda mitosis termina entre 36 y 40 horas después de la fertilización, es decir, el embrión tiene casi dos días y está formado por cuatro blastómeros incluidos dentro de la zona pelúcida (figs. 7-1C y 7-3). Continúa la segmentación y nuevamente sin dar tiempo al crecimiento de los blastómeros comienza otra mitosis que termina aproximadamente a las 48 horas de la fertilización, dando lugar a ocho blastómeros, todos dentro de la zona pelúcida (figs. 7-1D y 7-3B).

Es importante resaltar que estas mitosis de los blastómeros ocurren más o menos de manera simultánea, pero no exactamente al mismo tiempo, por lo que se pueden observar etapas en las que hay tres, cinco, seis o siete blastómeros y que comienzan y terminan tan rápido que no dan tiempo a que crezcan los blastómeros, por lo que en cada división estas células son cada vez más pequeñas y, en conjunto, todas representan el tamaño original que tenía el cigoto. Mientras está ocurriendo la segmentación, el embrión está dentro de las tubas uterinas desplazándose lentamente en dirección al útero, desplazamiento dado por las contracciones musculares de las tubas y el movimiento de las células ciliadas de su epitelio interno.

Cuando el embrión tiene aproximadamente ocho células ocurre el **fenómeno de compactación**, que consiste en que los blastómeros forman una estructura compacta en la que se pierden en su parte periférica sus límites, debido a que establecen entre ellos complejos de unión estables y fuertes (cadherina-E), desmosomas y uniones ocluyentes. Hacia el interior, los blastómeros forman uniones intersticiales o de hendidura que permiten comunicación entre los blastómeros e intercambio de iones y moléculas pequeñas. Estos cambios son muy importantes, ya que gracias a esas uniones fuertes hacia afuera los blastómeros se van aislando del exterior, y la comunicación interna entre ellos les permite sincronizar su desarrollo y prepararse para su posterior reubicación cuando se forme el embrioblasto.

Cuando existen entre 16 y 32 células se alcanza la **etapa de mórula**, lo cual ocurre entre 3 y 4 días después de la fertilización. Este nombre de mórula se da debido al parecido que tiene el embrión en conjunto como una mora. En cada blastómero se activan genes específicos, lo que determina que algunos de ellos den lugar a partes del embrión y otros a anexos embrionarios (fig. 7-1D,E). Al finalizar la etapa de mórula, entre los blastómeros internos comienza a formarse una cavidad que contiene agua con iones de sodio (fig. 7-1F). Todos estos cambios siguen ocurriendo en el interior de las tubas uterinas y la mórula aún rodeada de la zona pelúcida.

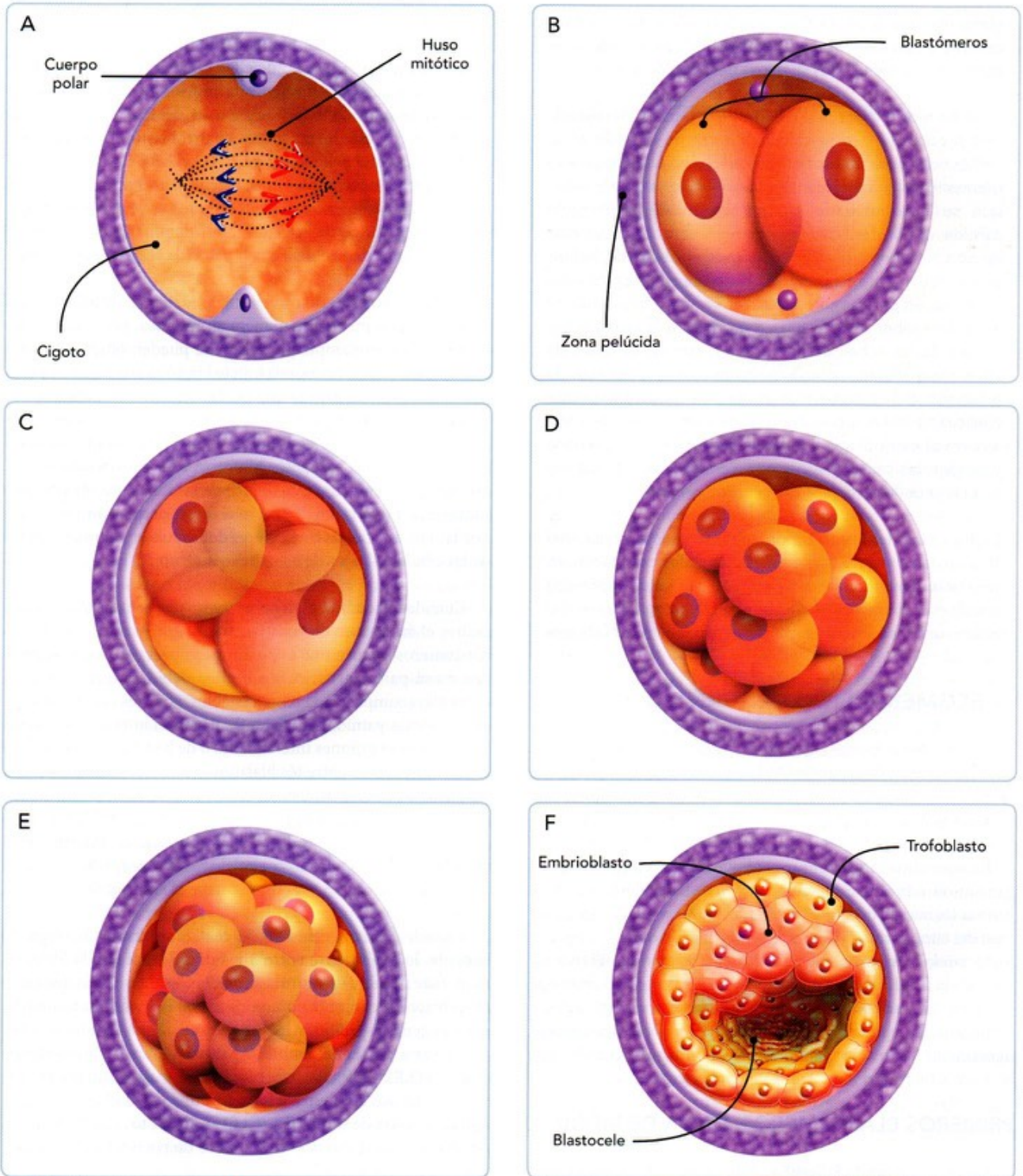


Fig. 7-1. Proceso de segmentación. **A.** Se ha formado ya el huso mitótico y está comenzando la primera división mitótica. **B.** Etapa de dos células. Como resultado de la primera división celular se han formado los dos primeros blastómeros. **C.** Etapa de cuatro células. Cada uno de los blastómeros entra nuevamente en división y ya tenemos cuatro blastómeros. **D.** Etapa de ocho células. Ha ocurrido una nueva división mitótica y ya se observan ocho blastómeros; durante esta etapa ocurre el fenómeno de compactación. **E.** Etapa de mórula. Existen de 16 a 32 blastómeros que forman una esfera compacta parecida al fruto de la morera. **F.** Etapa de blastocisto temprano. Los blastómeros se han distribuido formando una capa externa, el trofoblasto, y una capa interna, el embrioblasto. Entre estas capas se forma una cavidad, el blastocele. Nótese que durante todo este proceso de segmentación el embrión está incluido dentro de la zona pelúcida.

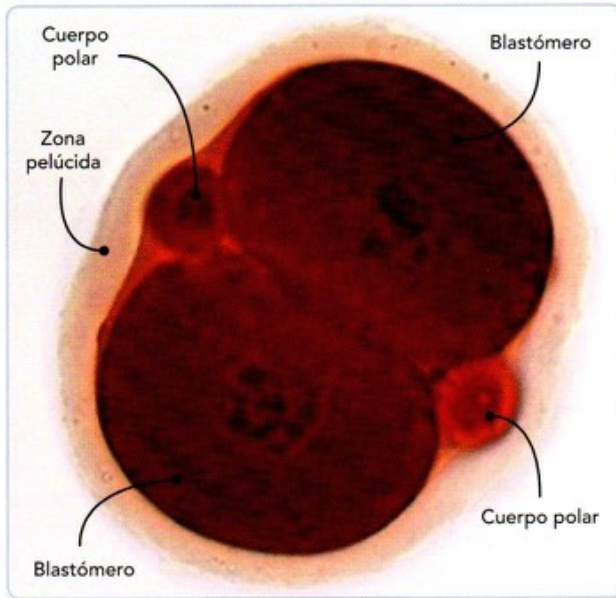


Fig. 7-2. Etapa de dos células. La primera división mitótica ha concluido y se han formado los dos primeros blastómeros. En el humano se alcanza aproximadamente 30 horas después de la fertilización.

4 FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO

El blastocisto es el conjunto de células formado por el embrioblasto, el trofoblasto y el blastocelo. Al proceso por el que se forma se denomina *blastulación* y ocurre en el interior de las tubas uterinas.

Continúan las divisiones celulares en el embrión, y hacia el día 5 ± 1 los blastómeros se van acomodando de tal manera que ocho o diez de ellos se agrupan en un sitio determinado del interior formando el **embrioblasto** o **masa celular interna**, mientras que el resto permanece en la periferia constituyendo el **trofoblasto**, dando la apariencia de una esfera compacta de células. A todo este conjunto celular se le denomina **blastocisto**; el volumen total del blastocisto sigue siendo aproximadamente el mismo que el que tenía el cigoto, y está aún incluido dentro de la zona pelúcida. Al proceso por el que se forma el blastocisto se le conoce como *blastulación*. Entre el embrioblasto y el trofoblasto comienza a acumularse líquido procedente de esas mismas células, formándose una cavidad llamada **blastocelo** o **cavidad del blastocisto** (fig. 7-4A).

Las células del **embrioblasto** tienen morfología esférica o poligonal, y serán las encargadas de formar el cuerpo del embrión y la mayor parte de los anexos embrionarios (amnios, saco vitelino, cordón umbilical y alantoides). Por su parte, las células del **trofoblasto** se irán aplanando paulatinamente para constituir un delgado epitelio monoestratificado, y serán las encargadas de formar la mayor parte de las membranas extraembrionarias (corion y placenta) (fig. 7-4B). Gracias al **blastocelo**, en las siguientes etapas del desarrollo se facilitará la migración

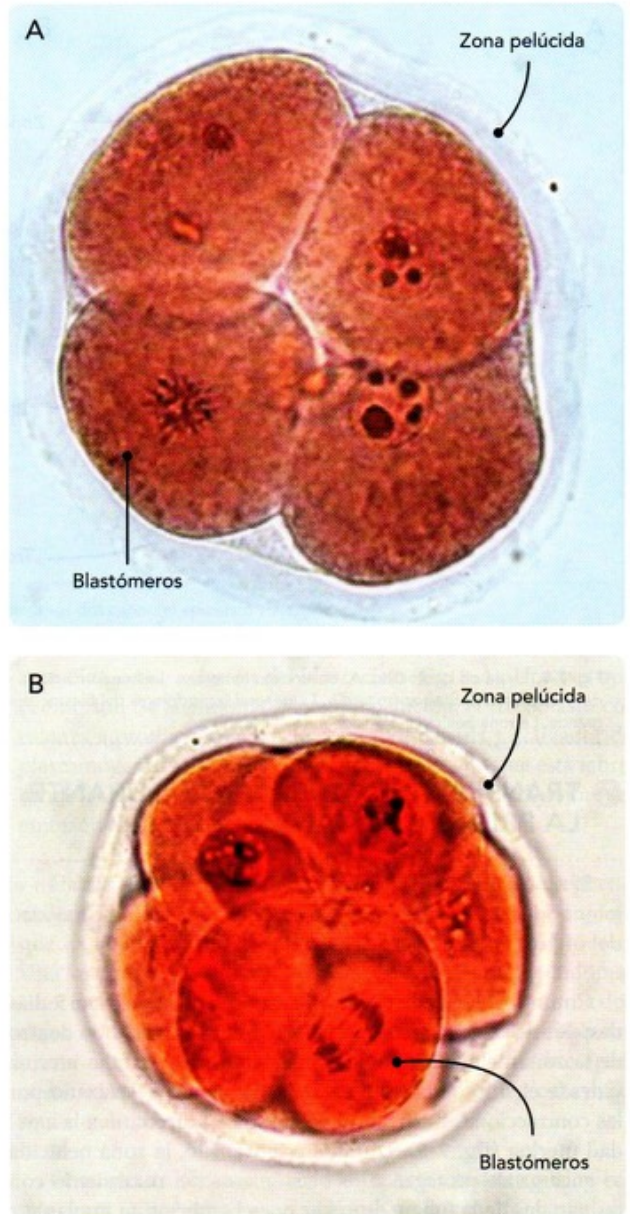


Fig. 7-3. Progreso de la segmentación. **A.** Etapa de cuatro células. Los blastómeros continúan siendo totipotentes. Una de ellas se encuentra en división (prometáfase), las otras en interfase. **B.** Etapa de mórula. Los blastómeros han experimentado la primera restricción y ahora son pluripotentes. Estas etapas suceden mientras el concepto se transporta por la trompa uterina. Tinción: lacmoide; especie: ratón.

de células para dar lugar al disco embrionario bilaminar y trilaminar, así como el endodermo extraembrionario y el mesodermo extraembrionario (corion).

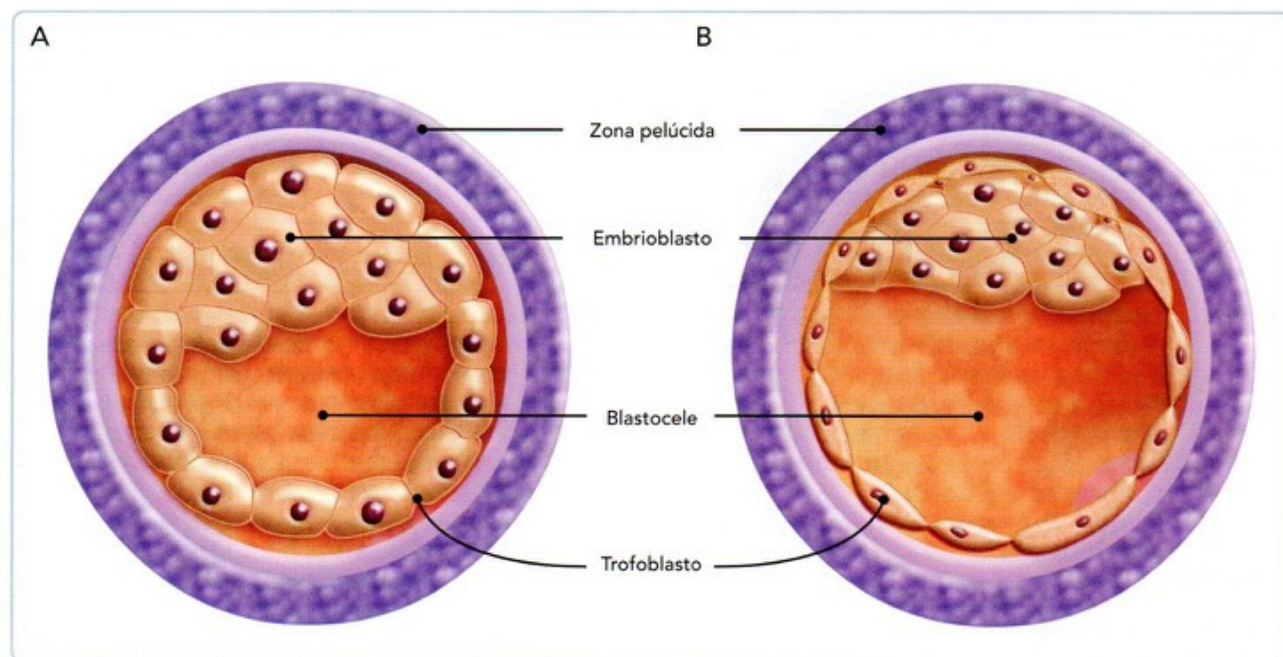


Fig. 7-4. Etapa de blastocisto. **A.** Blastocisto temprano. Se han formado ya el trofoblasto, el embrioblasto y el blastocelo. Nótese la forma cúbica de las células del trofoblasto. **B.** Blastocisto tardío. En general la morfología del blastocisto es similar, solo que las células del trofoblasto se han aplanado y el blastocelo es más grande. La zona pelúcida está rodeando al trofoblasto.

5 TRANSPORTE DEL EMBRIÓN DURANTE LA PRIMERA SEMANA

El embrión durante la primera semana se encuentra en el interior de las tubas uterinas, viajando en dirección a la cavidad del útero.

Como fue señalado antes, durante los primeros 4 o 5 días después de la fecundación, el embrión que está incluido dentro de la zona pelúcida se ubica en el interior de la tuba uterina y desde el sitio de la fecundación está siendo desplazado por las contracciones musculares de la tuba en dirección a la cavidad uterina (fig. 7-5). Durante este tránsito, la zona pelúcida se encarga de proteger a los blastómeros del rozamiento con las paredes de la tuba y de evitar que el embrión se implante a este nivel. Las rápidas divisiones celulares y la presencia de la zona pelúcida impiden que los blastómeros aumenten de tamaño, por lo que el volumen total de todo el blastocisto (es decir, la suma de todos los blastómeros) sigue siendo el mismo que el que tenía el cigoto (figs. 7-1 y 7-4).

Aproximadamente al día 5 ± 1 , el embrión en etapa de blastocisto llegará a la cavidad uterina procedente de la tuba, flotará libre en el útero por uno o dos días y finalmente romperá la zona pelúcida y comenzará a implantarse en el endometrio uterino, proceso que le llevará al embrión toda la segunda semana del desarrollo y que será visto a detalle en el siguiente capítulo.

6 POTENCIALIDAD CELULAR. IMPRONTA GENÓMICA

A medida que avanza el proceso de segmentación, los blastómeros van perdiendo su capacidad formadora de tejidos y activan o inactivan genes de origen materno o paterno, con lo que se regula el desarrollo del embrión y sus anexos.

El cigoto es una célula diploide con el potencial de dar origen a la totalidad de las células embrionarias y sus anexos. Por esta característica del cigoto se le considera una **célula totipotencial**, es decir, capaz de formar un organismo completo con todos sus anexos, ya que todos los genes de su DNA se pueden expresar. Esta capacidad formadora de todo tipo de tejidos la conservan los primeros seis a ocho blastómeros, cada uno de los cuales, si se le separa del resto, es capaz de originar un embrión completo con sus anexos.

Conforme el embrión avanza en su desarrollo y van ocurriendo más divisiones celulares, estas células se van diferenciando hacia distintas funciones y tipos celulares, lo cual se debe a que en su DNA se van apagando genes que ya no van a necesitar expresar dichas células; entre más avanza el desarrollo, más genes se van apagando y van restringiendo a las células de formar diferentes estirpes celulares. A esto se le llama **pluripotencialidad**, y a las células que la presentan se les denomina **células pluripotenciales**; esta capacidad para formar muchas estirpes celulares, pero ya no un organismo completo y sus anexos, la tienen por ejemplo los blastómeros en la etapa de mórula y blastocisto. A estas células pluripotenciales también

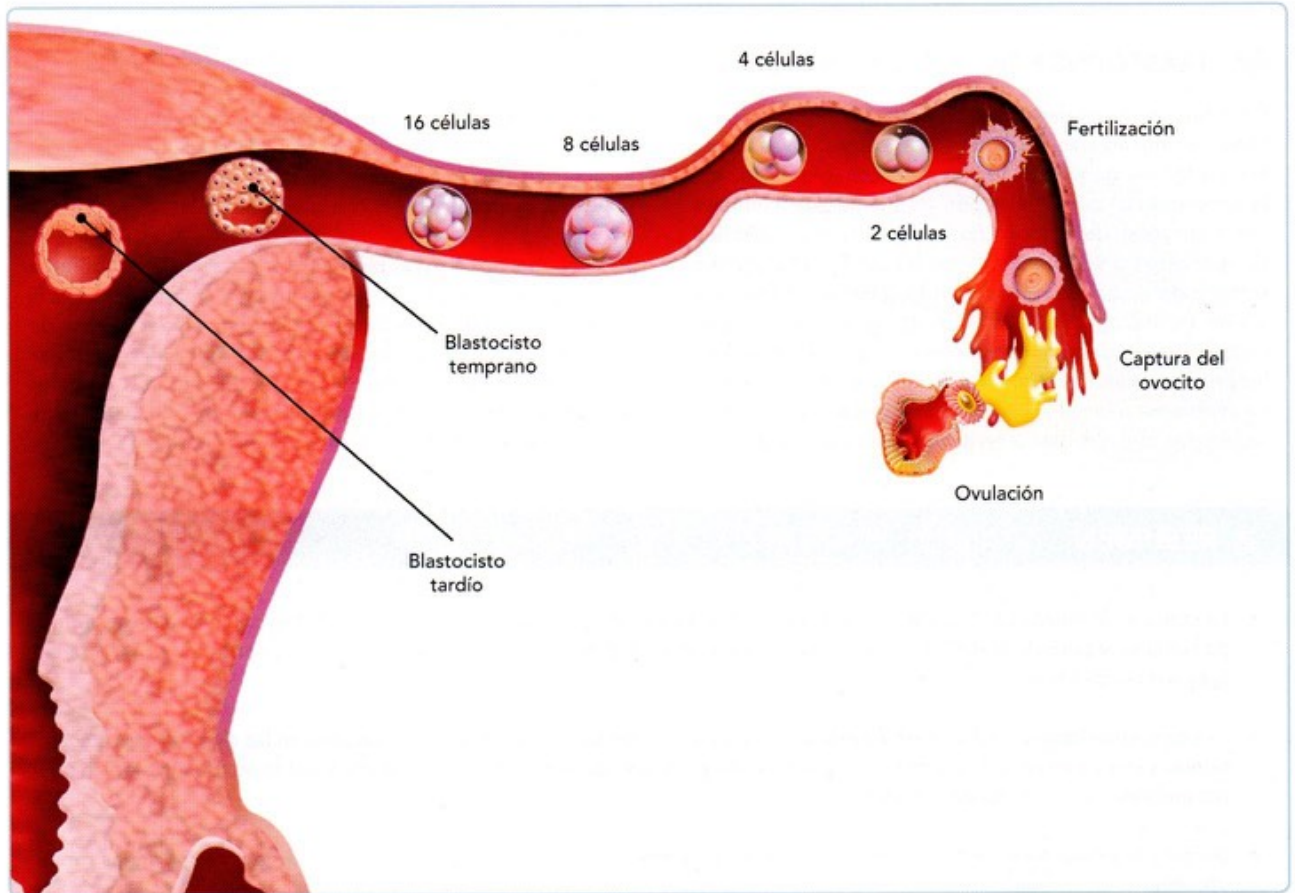


Fig. 7-5. Resumen desde la ovulación hasta la llegada del blastocisto a la cavidad uterina. Aproximadamente el décimo cuarto día del ciclo ocurre la ovulación, durante la cual el ovocito abandona el folículo maduro. El ovocito es capturado por las fimbrias de las tubas uterinas y llevado al interior de estas, desde donde comienza a desplazarse en dirección al útero. A nivel de la ampulla de la tuba ocurre normalmente la fertilización, formándose el cigoto, que inmediatamente inicia una mitosis para dar lugar a los dos primeros blastómeros. Durante el trayecto hacia la cavidad uterina, los blastómeros tienen varias mitosis hasta transformarse en un blastocisto.

se les llama **células madre embrionarias** (stem cells, en inglés). Conforme estas células madre embrionarias vayan teniendo nuevas divisiones celulares, más irán restringiendo su capacidad formadora de distintos tipos celulares, es decir, van siendo menos pluripotentes, aunque generalmente más diferenciadas. Durante la vida prenatal, prácticamente todas las células del cuerpo pierden su capacidad pluripotencial, aunque en los tejidos que necesitan renovación constante durante toda la vida prenatal y posnatal se conserva cierto grado de potencialidad para regenerar dichos tejidos, y a estas células se les llama **células multipotenciales**.

Así, las **células multipotenciales** también pueden considerarse como otro tipo de células madre o *stem cells*, pero que ya no son capaces de originar muchas estirpes celulares, sino solo células del tipo celular del tejido al que pertenecen. Estas células las podemos encontrar en la mayoría de los órganos durante toda la vida posnatal, incluidas en las células ya diferenciadas de ese órgano, pero que siguen siendo capaces de dar origen a los distintos tipos celulares de ese órgano específico cuando se necesitan renovar dichas poblaciones celulares. El mejor ejem-

plo para ilustrar esta multipotencialidad se encuentra en la médula ósea, donde constantemente y durante toda la vida se están generando las diferentes poblaciones de células sanguíneas.

Con respecto a la **impronta genómica** o **impronta genética** (*imprinting*, en inglés), se trata de un fenómeno que implica la diferente expresión de algunos genes que son expresados de manera distinta según hayan sido heredados del padre o de la madre. La mayoría de los genes se expresan en sus dos alelos, el materno y el paterno, pero existe una minoría de genes (menos del 1%) que se expresan predominante o exclusivamente en solo uno de los alelos y el otro no se transcribe. Durante el desarrollo normal temprano, los genes maternos parecen ser más importantes para el desarrollo del embrión, mientras que los heredados del padre lo son para los anexos extraembrionarios. Este fenómeno también se puede ver en la patología, por ejemplo en la **deleción 15q12**, en la que si ocurre en el gen materno da origen al síndrome de Angelman, y si ocurre esta misma **deleción** pero en el gen paterno da lugar al síndrome de Prader-Willi.



TRASTORNOS DE LA SEGMENTACIÓN

Se estima que alrededor del 30% de los cigotos nunca llegan a implantarse por diferentes causas, tales como los trastornos genéticos o cromosómicos graves (p. ej., la poliespermia) o por la acción de agentes ambientales (teratogénicos), de tal forma que dichos cigotos se pierden sin que siquiera se sepa de su existencia. En esta primera semana de desarrollo, el embrión es muy susceptible a la acción de los agentes teratogénicos, pero dada la gran capacidad de regulación que tienen los blastómeros durante los primeros días, en muchas ocasiones el embrión es capaz de reponerse a dicha agresión teratogénica, y aun cuando se pierdan algunos blastómeros, los restantes pueden dar

lugar a un organismo normal; por el contrario, cuando el embrión no logra reponerse a la agresión teratogénica, muere y es eliminado en forma temprana, o da lugar a alteraciones morfológicas mayores que pueden ocasionarle la muerte durante la etapa prenatal o pueden dar lugar a recién nacidos con errores de la morfogénesis graves y a veces incompatibles con la vida posnatal.

Otro trastorno que puede ocurrir durante la primera semana es que dé lugar a embarazos múltiples debido a la separación de blastómeros durante las primeras fases de la segmentación y a la totipotencialidad que caracteriza a estos primeros blastómeros, dando origen a gemelos monocigóticos independientes o unidos (siameses). Este punto será revisado en extenso en el Capítulo 13.

7 RESUMEN

- La etapa embrionaria se divide en período presomítico (que comprende desde la fertilización hasta la mitad de la segunda semana) y período somítico (de la mitad de la segunda semana al final de la octava), y el límite entre ambos lo marca la aparición de los primeros somites.
- La etapa embrionaria se divide en 23 estadios u horizontes del desarrollo, que están basados en las características cualitativas y cuantitativas del embrión en ese momento y que son de gran utilidad para determinar la edad morfológica real del embrión fuera del clastro materno.
- Durante la primera semana ocurren los procesos de segmentación y blastulación, todo esto en el interior de las tubas uterinas.
- La segmentación consiste en rápidas divisiones mitóticas que se inician inmediatamente después de la fertilización y que dan lugar a un embrión formado por varios blastómeros (2, 4, 8, etc.). Durante esta etapa ocurre el fenómeno de compactación.
- La blastulación corresponde a la formación del blastocisto, en el cual los blastómeros se redistribuyen conformando una esfera de células en donde los blastómeros periféricos forman el trofoblasto, que dará origen a membranas extraembrionarias, y los internos constituyen un compacto grupo celular denominado *embrioblasto*, a partir del cual surgirá el cuerpo del embrión. Entre el embrioblasto y el trofoblasto se forma una cavidad, el blastocele.
- Mientras ocurren la segmentación y la blastulación, el embrión constituido por los blastómeros está incluido dentro de la zona pelúcida.
- Los primeros blastómeros (6 a 8) tienen la característica de ser totipotenciales, es decir, cada uno de ellos es capaz de formar un organismo completo con sus anexos. Conforme se incrementa el número de blastómeros, se va perdiendo esta capacidad de formar un organismo completo y se vuelven pluripotenciales y más tarde multipotenciales, características que algunas estirpes celulares conservarán hasta la vida posnatal.

8 LECTURAS RECOMENDADAS

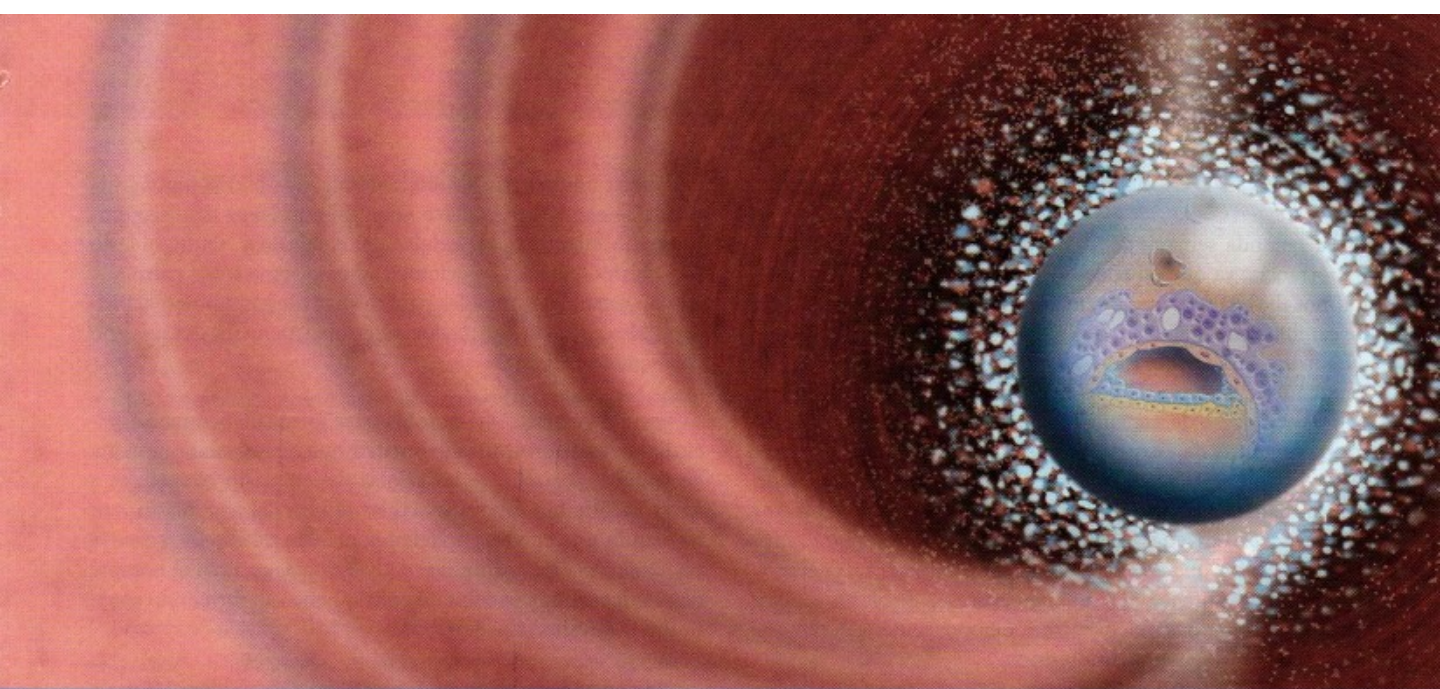
- Arteaga M, García-Peláez I, Errasti T, Herrera P, Pérez Pineda H, Saavedra D. Desarrollo prenatal humano. I. Aspectos generales. Período pre-embionario. *Laborat-Acta*. 1993; 5: 19.
- Carlson BM. Segmentación del cigoto e implantación del embrión. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 43.
- FIBAO. La impronta genómica: Cláusulas de nuestro testamento genético. Disponible en: http://www.medmol.es/revisiones/revision_a10_08_impronta_genomica/ (acceso: 2012)
- Gilbert SF. Desarrollo temprano en los vertebrados: Peces, aves y mamíferos. En: *Biología del desarrollo*. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 371.
- Killian JK. Impronta genómica. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Marzo 2005. Disponible en: URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/GenomImprintID30027SS.html> (acceso: 2012).
- Larsen WJ. Gametogénesis y fecundación, la primera semana. En: *Embriología humana*. 3a ed. Madrid: Elsevier Science; 2003. p. 1.
- Moore KL, Persaud TVN. Comienzo del desarrollo humano: primera semana. En: *Embriología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008. p. 14.
- Moreno García M, Barreiro Miranda E. Impronta genómica. *An Esp Pediatr*. 1998; 48: 567.
- Ojeda J, Erdozain JG, Ruiz Zambrana A, Gaytán L. Codificación del DNA. Disponible en: http://www.embrios.org/celula/codificacion_dna.htm (acceso: 2012).
- O'Rahilly R. Guide to the staging of human embryos. *Anat Anz*. 1972; 130: 556.
- O'Rahilly R. Developmental stages of human embryos. Part A: Embryos of the first three weeks (stages 1 to 9). Washington: Carnegie Institute of Washington; 1973.
- Pérez Jurado LA. Impronta genómica y endocrinología. *An Pediatr*. 2004; 60 (Supl. 2): 49.
- Ravasio RA, Eynard AR, Valentich MA. Componentes celulares y moleculares involucrados en etapas tempranas del desarrollo embrionario. En: *Histología y embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares*. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 141.
- Real Academia Nacional de Medicina. *Diccionario de Términos Médicos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- Sadler TW. Primera semana del desarrollo: de la ovulación a la implantación. En: *Langman. Embriología Médica*. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 29.

9 AUTOEVALUACIÓN



Contesta las siguientes preguntas:

- () 1. ¿Cuál de los siguientes enunciados corresponde a la segmentación humana?
- A. Presenta divisiones celulares sincrónicas
 - B. Se caracteriza por aumento de tamaño de los blastómeros
 - C. Concluye con la formación de 12 a 16 blastómeros
 - D. La compactación comienza a partir de la etapa de 8 células
- () 2. Al final de la primera semana después de la fecundación, el embrión se encuentra en la etapa de:
- A. Cigoto
 - B. Mórula
 - C. Gástrula
 - D. Blastocisto
- () 3. Nombre de la estructura constituida por un conjunto de ocho a 16 blastómeros:
- A. Gástrula
 - B. Mórula
 - C. Néurula
 - D. Blastocisto
- () 4. Las siguientes aseveraciones son ciertas con respecto al proceso de compactación, EXCEPTO:
- A. Ocurre cuando existen aproximadamente ocho blastómeros
 - B. Ocurre aproximadamente a las 48 horas
 - C. Externamente presenta uniones de tipo intersticial
 - D. Se forman microvellosidades
- () 5. Las células del embrioblasto son un ejemplo de:
- A. Célula totipotencial
 - B. Célula pluripotencial
 - C. Célula multipotencial
6. El fenómeno mediante el cual los blastómeros se adhieren entre sí por medio de complejos de unión en la etapa de ocho células se denomina: _____
7. Señala un ejemplo de célula totipotencial: _____
8. ¿Cuántas horas tarda en realizarse la división del cigoto para dar lugar a los dos primeros blastómeros? _____
9. En el blastocisto, la capa de células periférica se denomina: _____
10. ¿En qué parte del aparato reproductor femenino se realiza la segmentación? _____



CAPÍTULO 8

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA SEGUNDA SEMANA

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez y Teófilo Toledo Hiray

OBJETIVOS

- Conocer los cambios principales que ocurren en el embrión durante la segunda semana del desarrollo.
- Entender el mecanismo de blastulación que da lugar a la formación del disco embrionario bilaminar.
- Identificar el epiblasto, el hipoblasto, la cavidad amniótica y el saco vitelino primitivo.
- Entender el mecanismo de implantación del embrión en el endometrio.
- Correlacionar entre sí los procesos de blastulación y de implantación.

CONTENIDO

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 94 | 4 RESUMEN 102 |
| 2 BLASTULACIÓN. DISCO EMBRIONARIO BILAMINAR 94 | 5 LECTURAS RECOMENDADAS 102 |
| 3 IMPLANTACIÓN 97
Reacción decidual 100 | 6 CASO CLÍNICO 103 |
| | 7 AUTOEVALUACIÓN 104 |

1 INTRODUCCIÓN

La segunda semana del desarrollo embrionario es de gran importancia, ya que en ella el blastocisto que se formó en los últimos días de la primera semana va a experimentar una serie de cambios que dan lugar al disco embrionario bilaminar, precursor del ectodermo, mesodermo y endodermo. De manera simultánea a la formación de este disco embrionario bilaminar ocurre el proceso de implantación, mediante el cual el embrión forma una serie de estructuras que le darán protección durante la vida prenatal y que le servirán como interfase de unión con la madre. A estas estructuras se les conoce como *anexos embrionarios*, cuyo desarrollo terminará algunas semanas más adelante y a los que estará unido el embrión/feto hasta el momento del nacimiento. Si bien estos procesos de blastulación y de implantación ocurren al mismo tiempo, se describirán por separado para su mejor comprensión.

2 BLASTULACIÓN. DISCO EMBRIONARIO BILAMINAR

La blastulación es el proceso mediante el cual en el interior del blastocisto se forman el disco embrionario bilaminar, la cavidad amniótica y el saco vitelino, este último revestido por el endodermo extraembrionario. Un poco más adelante, y como parte de este mismo proceso, se formarán el mesodermo extraembrionario y el celoma extraembrionario.

Cuando el blastocisto llega a la cavidad uterina procedente de la tuba (alrededor del día 5 ± 1), está incluido aún en la zona pelúcida y está formado por el **trofoblasto**, el **embrioblasto** y una cavidad en su interior denominada **blastocelo** o **cavidad exocelómica** (fig. 8-1A). En este momento, el trofoblasto forma una capa epitelial de células aplanadas localizadas en toda la periferia del blastocisto y en íntima relación con la zona pelúcida. Por su parte, el embrioblasto está formado por un grupo compacto de células poligonales, algunas de las cuales están en relación con células del trofoblasto y otras con el blastocelo. El sitio donde se localiza el embrioblasto marca el polo embrionario del blastocisto, mientras que el polo opuesto se considera el polo abembrionario.

Hacia el día 7 ± 1 , el embrioblasto, aún incluido en la zona pelúcida, se reorganiza formando una estructura discoidal, el **disco embrionario bilaminar**, el cual está constituido por dos capas de células: el **epiblasto** y el **hipoblasto** (figs. 8-1, 8-2 y 8-3). Las células del epiblasto son cuboidales, mientras que las del hipoblasto son células aplanadas y quedan relacionadas con el blastocelo. En un punto determinado del disco embrionario, las células del epiblasto establecen nexos de unión muy fuertes con las células del hipoblasto subyacentes y forman la **placa precordial** o **membrana bucofaringea**; dicha placa señala el sitio futuro de la boca y es un organizador importante de la región de la cabeza, señalando lo que va a ser el extremo cefálico del embrión. Algo parecido está ocurriendo en el extremo opuesto de la placa precordial, donde también se establece

una fuerte unión entre las células del epiblasto y del hipoblasto, donde se constituye la **placa anal**. En esta etapa de disco embrionario bilaminar, las células del epiblasto y del hipoblasto son pluripotenciales, morfológicamente semejantes entre sí y aún no están determinadas para formar ningún tipo específico de tejido, cuya diferenciación ulterior dependerá del entorno en el que se encuentre.

Entre el epiblasto y el trofoblasto se forma un pequeño espacio, la **cavidad amniótica primitiva**, que rápidamente aumenta de tamaño. A partir de las células del epiblasto comienzan a surgir células que, apoyadas en las células del trofoblasto, van formando una cubierta epitelial, a manera de cúpula, sobre la cavidad amniótica primitiva; dichas células reciben el nombre de **amnioblastos** y la cubierta epitelial que van formando constituirá el **amnios** (fig. 8-1C,D).

Un proceso parecido está ocurriendo en el hipoblasto, donde surgen células que, apoyadas en las del trofoblasto, van migrando para formar una delgada capa que recubre la superficie interna de las células del trofoblasto y que deja en su interior al blastocelo. A estas células que surgieron del hipoblasto y que van tapizando el blastocelo se les denomina **endodermo extraembrionario**, y a la cavidad que queda en su interior se le llama **saco vitelino primario** (fig. 8-1C,D).

A partir del día 11 ± 1 , del endodermo extraembrionario comienzan a liberarse células que pierden sus características epiteliales, se transforman en células mesenquimáticas y van ubicándose entre el endodermo extraembrionario y el trofoblasto; esta nueva población celular va a constituir el **mesodermo extraembrionario** (fig. 8-2A). Esta nueva capa celular prolifera rápidamente separando al endodermo extraembrionario y al amnios del trofoblasto. Uno o dos días más tarde, en el mesodermo extraembrionario comienzan a formarse espacios que poco a poco van confluyendo entre sí y que finalmente van a dar origen a una gran cavidad, el **celoma extraembrionario** (fig. 8-2B,C). Esta nueva cavidad alcanza casi toda la periferia del blastocisto, dejando solo una pequeña banda de mesodermo extraembrionario, el **tallo de conexión**, que mantiene unido al disco embrionario bilaminar, a la cavidad amniótica y al saco vitelino con la pared del trofoblasto. Como consecuencia de la formación del celoma extraembrionario, las células del mesodermo extraembrionario quedan formando dos capas: una que tapiza al trofoblasto, el **mesodermo extraembrionario somático**, y la otra que recubre a la cavidad amniótica y al saco vitelino, el **mesodermo extraembrionario esplácnico** (fig. 8-2C).

Mientras todo esto está ocurriendo, el saco vitelino se va estrechando paulatinamente hasta quedar dividido en dos partes: una de ellas, la mayor, sigue quedando relacionada con el hipoblasto y recibe el nombre de **saco vitelino secundario**, mientras que la otra, más pequeña, queda como un remanente que terminará por desaparecer unos días más tarde (fig. 8-2C).

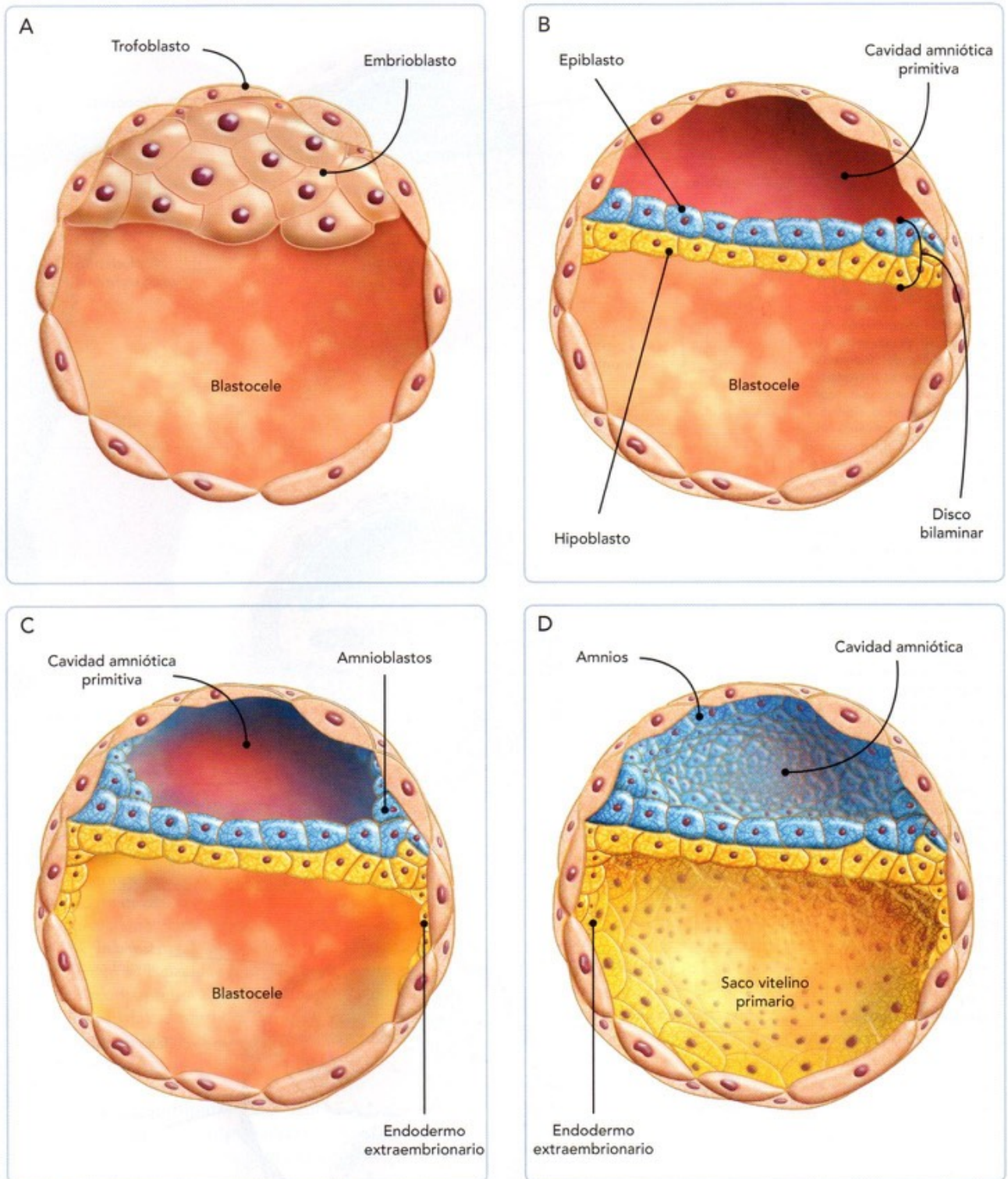
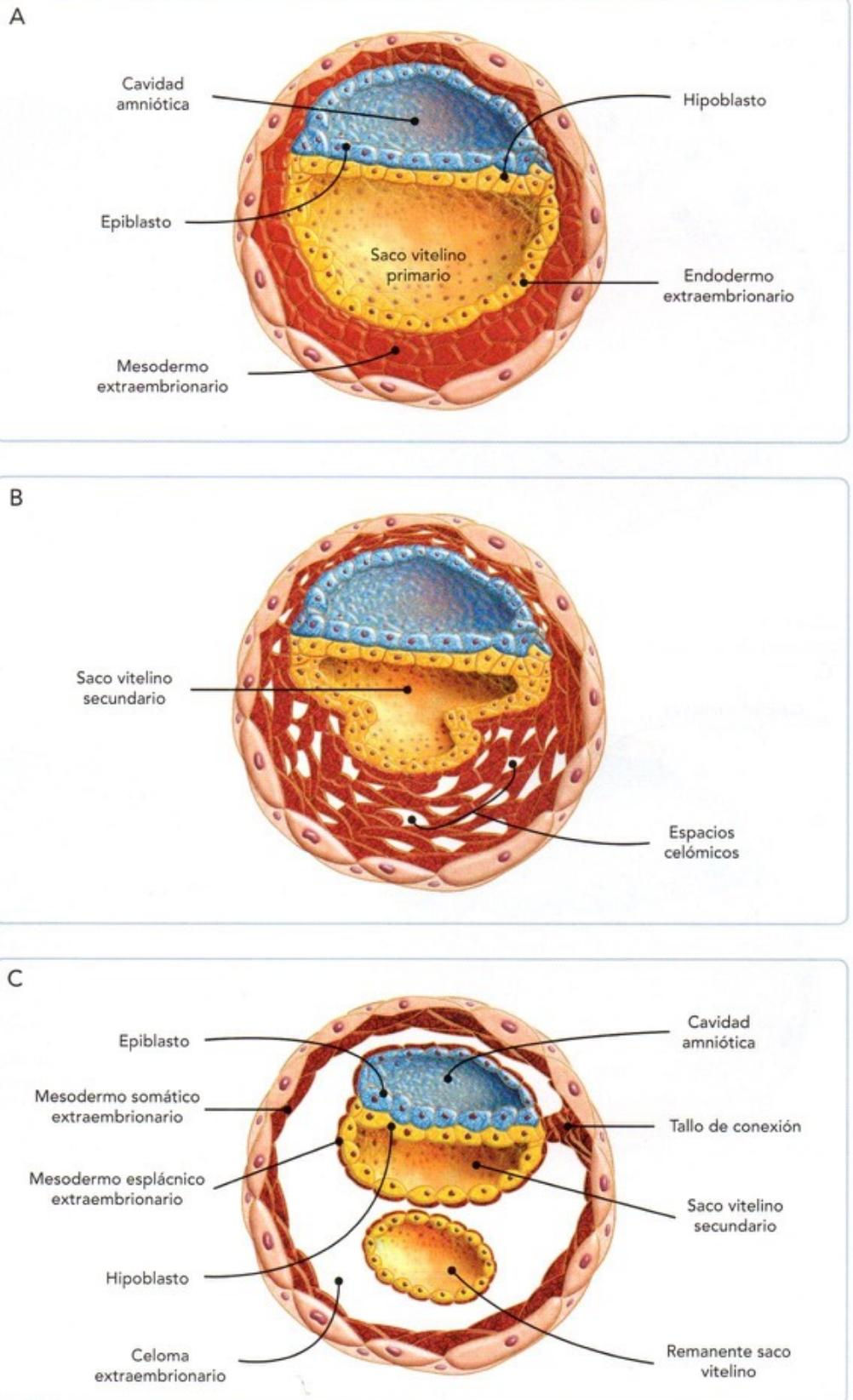


Fig. 8-1. Formación del disco embrionario bilaminar. **A.** Blastocisto tardío (día 5 a 6 \pm 1) mostrando el trofoblasto, embrioblasto y la cavidad del blastocele. **B.** Las células del embrioblasto se han distribuido formando el disco embrionario bilaminar con dos capas de células: el epiblasto y el hipoblasto (día 6 a 7 \pm 1). Obsérvese la presencia de una nueva cavidad por encima del epiblasto: la cavidad amniótica primitiva. **C.** A partir del epiblasto están surgiendo los amnioblastos, y del hipoblasto se está originando el endodermo extraembrionario (día 7 a 8 \pm 1). **D.** Los amnioblastos han tapizado totalmente la cavidad por encima del epiblasto formando la cavidad amniótica definitiva (día 9 a 10 \pm 1). De igual manera, el endodermo extraembrionario tapizó íntegramente al blastocele dando origen al saco vitelino primario.

Fig. 8-2. Formación del celoma extraembrionario. **A.** Del endodermo extraembrionario se han desprendido células que se sitúan entre este y las células del trofoblasto, constituyendo el mesodermo extraembrionario, que rodea totalmente al saco vitelino y a la cavidad amniótica (día 11 ± 1). **B.** En el mesodermo extraembrionario comienzan a formarse unos huecos entre las células dando lugar a los espacios celómicos (día 12 ± 1). El saco vitelino comienza a dividirse en dos partes. **C.** Los espacios celómicos confluyen y forman una gran cavidad dentro del trofoblasto, el celoma extraembrionario (día 13 ± 1). Las células del mesodermo extraembrionario forman una delgada capa que tapiza el interior de las células del trofoblasto y el exterior del saco vitelino y de la cavidad amniótica, el mesodermo somático extraembrionario y el mesodermo esplácnico extraembrionario, respectivamente. Hay una zona del mesodermo extraembrionario que persiste y forma el tallo de conexión, el cual mantendrá unido al trofoblasto al disco embrionario bilaminar, a la cavidad amniótica y al saco vitelino secundario. El saco vitelino ha quedado totalmente dividido en dos: el saco vitelino secundario que queda unido al hipoblasto, y el remanente del saco vitelino que terminará por desaparecer.



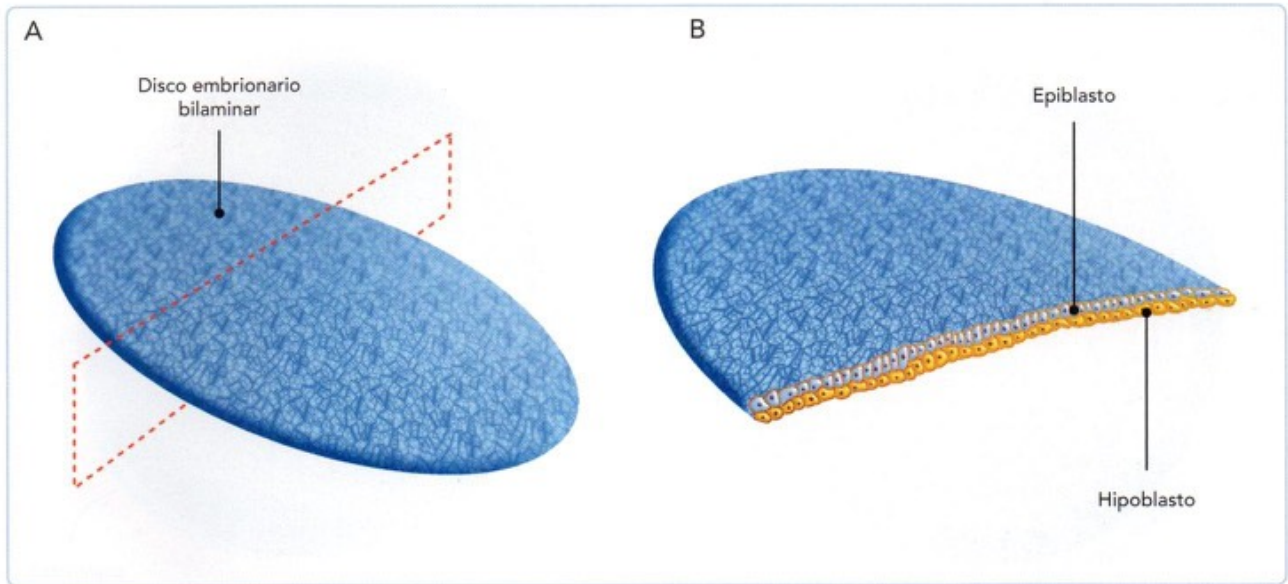


Fig. 8-3. Disco embrionario bilaminar. A. Vista dorsal. B. Corte transversal que muestra sus dos capas: el epiblasto y el hipoblasto.

3 IMPLANTACIÓN

La implantación es el proceso mediante el cual el embrión se introduce en la capa funcional del endometrio, donde permanecerá durante toda la gestación.

En el día 5 ± 1 después de la fertilización, el blastocisto incluido en la zona pelúcida llegará a la cavidad uterina, donde flotará libremente por 1 o 2 días y, a partir del día 7 ± 1 , iniciará el proceso de implantación o nidación (fig. 8-4). Para que pueda ocurrir este proceso es necesario que el endometrio esté preparado para recibirlo y que el embrión abandone la zona pelúcida.

Con respecto al endometrio, la progesterona y los estrógenos producidos por el cuerpo lúteo en el ovario deben haberle provocado un importante incremento en el espesor de su capa funcional, y sus glándulas generaron una importante cantidad de secreciones ricas en glucógeno. Las arterias espirales deben estar muy desarrolladas y deben haberse formado espacios o lagunas venosas de gran tamaño. El epitelio endometrial para este momento (aproximadamente 20 días después del inicio del ciclo) estará secretando hacia la cavidad uterina algunas sustancias, entre las que destacan la colagenasa, la fibronectina, la laminina y el heparán-sulfato. Todos estos cambios generan un ambiente propicio para que el embrión pueda atravesar el epitelio endometrial e implantarse en la capa funcional del endometrio.

Por su parte, el trofoblasto, estimulado por las células del embrioblasto, comienza a producir estripsina, que va digiriendo la zona pelúcida, produciéndose un orificio en esta capa por el cual escapa el embrión y sale de la zona pelúcida, proceso

conocido como **eclosión del blastocisto** (fig. 8-4). Una vez que el embrión ha abandonado la zona pelúcida, el trofoblasto comienza a producir colagenasa, estreptomelina y activador de plasminógeno, sustancias complementarias a las que está fabricando el epitelio endometrial y que facilitarán la adhesión del embrión al endometrio y el inicio de la implantación.

Habitualmente el contacto entre el trofoblasto y el epitelio endometrial se realiza en el polo embrionario, lo que sugiere que de alguna forma el embrioblasto participa en el proceso. Una vez que se ha adherido el trofoblasto al epitelio endometrial, comienzan a proliferar sus células con rapidez y forma dos capas: una capa interna de células aplanadas, el **citotrofoblasto**, y una capa externa de células en las que no es posible apreciar sus límites intercelulares constituyendo una aparente masa multinucleada, el **sincitiotrofoblasto** (fig. 8-5A).

El sincitiotrofoblasto rompe el epitelio endometrial y comienza a introducirse en el estroma de la capa funcional del endometrio formando una especie de digitaciones, que rápidamente progresan hacia el interior del estroma y arrastran consigo el trofoblasto y su contenido. Las células del sincitiotrofoblasto comienzan a producir una hormona, la **gonadotropina coriónica humana** (GCH), que se incrementa en relación directa con el crecimiento de la masa del sincitiotrofoblasto (fig. 8-5). Esta hormona pasa al torrente circulatorio materno y llega al ovario de la mujer, donde actúa sobre el cuerpo lúteo evitando su degeneración y transformándolo en cuerpo lúteo del embarazo; la hormona es eliminada por el riñón de la madre, por lo que puede ser detectada en la orina y en la sangre materna, y constituye una prueba de diagnóstico precoz del embarazo. El sincitiotrofoblasto prolifera con gran rapidez, lo que le permite al embrión ir penetrando en el estroma uterino y a la vez ir rodeando todo el trofoblasto.

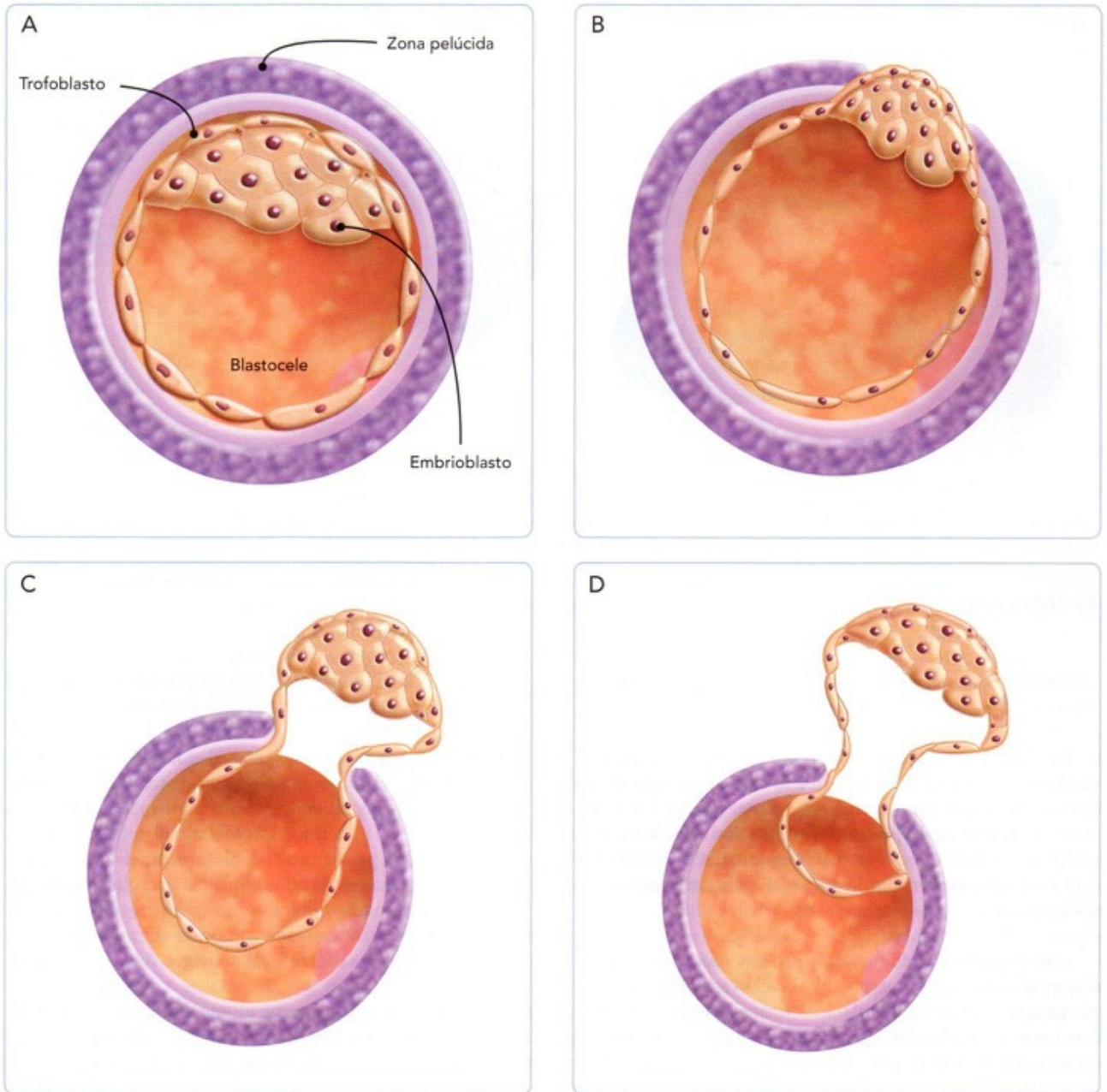


Fig. 8-4. Eclosión del blastocisto. **A.** Blastocisto tardío aún dentro de la zona pelúcida (día 5 ± 1). **B.** La zona pelúcida comienza a romperse formando una perforación a través de la cual comienza a salirse el blastocisto por su polo embrionario. **C.** Gran parte del blastocisto ha atravesado ya la zona pelúcida. **D.** El blastocisto está a punto de abandonar totalmente la zona pelúcida.

Para el día 8 ± 1 , la mayor parte del saco trofoblástico está ya albergada en el estroma endometrial y solo asoma una pequeña parte de él fuera del epitelio endometrial; conforme avanza el sincitiotrofoblasto, va destruyendo glándulas endometriales y vasos sanguíneos quedando incluidos los restos celulares de estos tejidos destruidos dentro de la masa citoplasmática del sincitiotrofoblasto, en la que se empiezan a observar pequeños espacios denominados **lagunas** o **espacios lacunares** (fig. 8-5B). En el día 9 ± 1 , ya todo el saco trofoblástico ha penetrado en el

endometrio y comienza a regenerarse el epitelio endometrial, mientras que los espacios lacunares van confluyendo unos con otros formando **redes lacunares**, en cuyo interior encontramos glucógeno, mucinas, lípidos y restos de células sanguíneas, producto de la destrucción del tejido endometrial; en la periferia del trofoblasto comienzan a proliferar y acumularse algunas células trofoblásticas formando las **vellosidades coriónicas primarias** (fig. 8-5C). Para el día 12 o 13 ± 1 , se restablece totalmente el epitelio endometrial quedando totalmente oculto

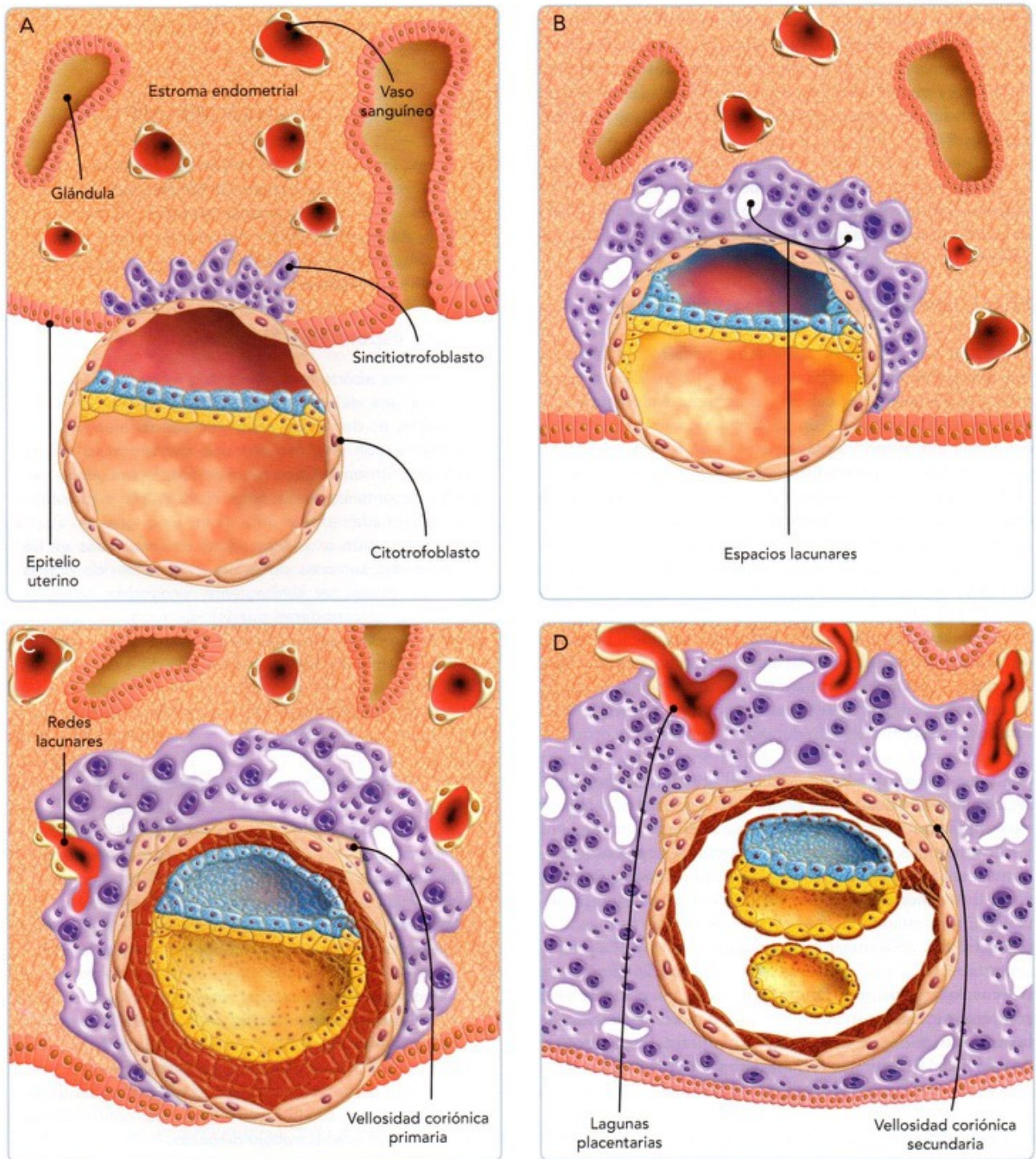


Fig. 8-5. Implantación del blastocisto al endometrio. **A.** Inicio de la implantación (día 5 a 6 \pm 1). Al contactar el epitelio uterino con el trofoblasto, este último prolifera dando origen al sincitiotrofoblasto; el resto de las células del trofoblasto forman el citotrofoblasto. **B.** El sincitiotrofoblasto ha aumentado en forma considerable permitiendo que la mayor parte del blastocisto se haya introducido al estroma endometrial (día 6 a 7 \pm 1). En el sincitiotrofoblasto comienzan a formarse unos huecos: los espacios lacunares. **C.** Ha seguido creciendo el sincitiotrofoblasto destruyendo a su paso glándulas y vasos sanguíneos endometriales (día 11 a 12 \pm 1). Entre las estructuras endometriales destruidas por el sincitiotrofoblasto están los vasos sanguíneos, los cuales empiezan a vaciar su contenido en los espacios lacunares que están confluyendo entre sí formando redes lacunares. Comienzan a formarse las vellosidades coriónicas primarias por proliferación del citotrofoblasto, y el epitelio endometrial se ha reconstituido y casi oculta al blastocisto alojado en el endometrio. **D.** El epitelio endometrial se ha restablecido por completo ocultando el sitio de penetración del blastocisto (día 13 a 14 \pm 1). Las redes lacunares se hacen más extensas, comenzando a formarse las lagunas placentarias. Las vellosidades coriónicas primarias se han convertido en secundarias al alojar en su interior al mesodermo somático extraembrionario.

el saco trofoblástico, y las redes lacunares confluyen con vasos sanguíneos maternos, por lo que por medio de ellas comienza a circular sangre materna y se forman los **espacios intervillosos** de la futura placenta; en esta etapa las vellosidades coriónicas primarias se transforman en **vellosidades coriónicas secundarias** (fig. 8-5D).

La capacidad invasora del sincitiotrofoblasto continúa e intenta introducirse cada vez más, y de no ser por la llamada "reacción decidual" no pararía sino hasta llegar a la capa basal del endometrio e incluso hasta el miometrio.

REACCIÓN DECIDUAL

Es producida por la invasión del trofoblasto e impide que este penetre hasta la capa basal del endometrio. Mientras ocurre la implantación, las células del estroma endometrial que están en contacto con el sincitiotrofoblasto se edematizan y acumulan glucógeno y lípidos, deteniendo la penetración del sincitiotrofoblasto; pronto estos cambios se extienden a todo el endometrio y a esta respuesta del estroma endometrial es a lo que se le llama **reacción decidual**. Durante la fase progestacional, el endometrio es infiltrado por leucocitos, los cuales secretan interleucina 2, que de alguna manera impide que el sistema inmunitario materno identifique al embrión como un cuerpo extraño y lo destruya, ya que hay que recordar que el embrión es antigénicamente diferente de la madre y por lo tanto podría ser atacado y destruido por las defensas maternas. Cuando la reacción decidual se propaga a todo el estroma endometrial, podemos ya designar a este último como **decidua**, ya que no es otra cosa sino el endometrio durante el embarazo.

La decidua que queda por debajo del sitio de la implantación recibe el nombre de **decidua basal**, y tiene arteriolas, vénulas y vasos linfáticos; posteriormente formará tabiques incompletos y en conjunto producirán la parte materna de la placenta. Durante el embarazo, la decidua basal genera diversas sustancias en distintos momentos, tales como prolactina, relaxina, prostaglandinas y vitamina D, que son las encargadas de regular la contractilidad del miometrio según sea el momento. La prolactina y la relaxina ayudan a regular la motilidad del miometrio: si aumenta la prolactina, el miometrio se contrae y la relaxina la contrarresta. Las prostaglandinas se producen por acción de la oxitocina (que se produce en la neurohipófisis) y favorecen la expulsión del feto durante el trabajo de parto. La vitamina D regula el metabolismo local del calcio, que controla al miometrio.

La decidua que recubre el sitio de la implantación se denomina **decidua capsular**; carece de vasos sanguíneos y está en contacto con el corion liso. A medida que el feto crece, la decidua capsular sobresale hacia la cavidad uterina, y para el segundo trimestre del embarazo contacta con la decidua parietal desapareciendo la luz uterina.

Finalmente, la **decidua parietal** es el endometrio que no participa en la implantación y, por lo tanto, no está en contacto

con el trofoblasto. Esta decidua se elimina durante el alumbramiento y el puerperio.



TRASTORNOS DE LA IMPLANTACIÓN

El intrincado proceso de implantación puede fallar, teniendo como consecuencia la pérdida del embarazo o graves problemas durante la gestación, el parto o el período de alumbramiento. Algunos de estos trastornos serán tratados con más detalle en el capítulo 12 en el apartado de **Placenta**.

Aborto espontáneo temprano

Se considera **aborto espontáneo** a la interrupción fortuita o involuntaria del embarazo antes de que el producto sea viable, es decir, con edad gestacional menor de 20 semanas o con un peso corporal del producto menor de 500 g. En embarazos reconocidos, la frecuencia del aborto espontáneo oscila entre el 10 y 20% y se estima que aproximadamente el 30% de los embriones en etapa de segmentación o de blastocisto son abortados en las primeras dos semanas posfertilización, antes de que la gestación pueda ser clínicamente reconocida. Entre las causas que se consideran pueden dar lugar a un aborto espontáneo temprano están los problemas cromosómicos graves del embrión, tales como la triploidia o las trisomías de la mayoría de los autosomas, la falta de eclosión del blastocisto de la zona pelúcida o la preparación inadecuada del endometrio durante la etapa progestacional, entre otras.

Implantación ectópica intrauterina

Como fue señalado en el Capítulo 6, el blastocisto idealmente debe implantarse en el fondo uterino. Cuando dicha implantación se realiza dentro del útero, pero no en esta zona, puede haber problemas durante el parto. La implantación y por ende la formación de la placenta puede realizarse en la mitad inferior del cuerpo del útero, inclusive en su parte más baja, obstruyendo parcial o totalmente el orificio cervical interno; a esta condición se le denomina **implantación baja de la placenta o placenta previa** (fig. 8-6), y entre más baja, más grave la situación, ya que puede provocar sangrado vaginal escaso o moderado durante el embarazo, y sangrado abundante (hemorragia) en cuanto comienzan las contracciones uterinas al empezar el trabajo de parto.

Implantación ectópica extrauterina

Una situación aún más grave puede ocurrir si el blastocisto se implanta fuera del útero, ya que en la casi totalidad de las ocasiones la gestación se pierde en las primeras semanas y pone en riesgo la vida de la madre. Su frecuencia

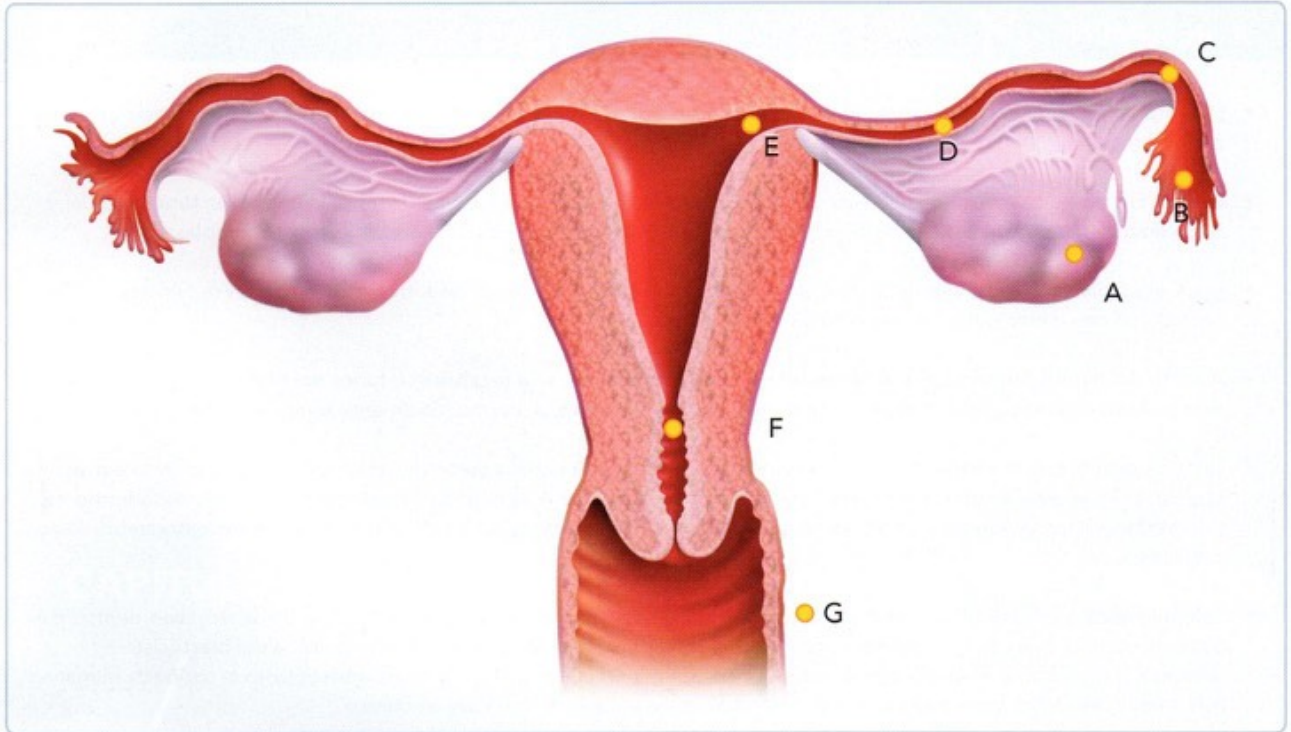


Fig. 8-6. Sitios de implantación ectópica. A. Ovárica. B. Fimbrica. C. Ampular. D. Ístmica. E. Intersticial. F. Cervical. G. Abdominal.

oscila entre 1 por cada 80 a 250 embarazos, y es una de las principales causas de morbilidad materna durante el primer trimestre del embarazo.

La mayoría de las implantaciones ectópicas extrauterinas ocurren en las tubas uterinas, a lo que se denomina **embarazo tubárico** (fig. 8-6). En estos, la implantación generalmente tiene lugar a nivel de la ampolla o del istmo. Cuando ocurre esta situación, la mujer presenta dolor abdominal, sangrado y signos de irritación del peritoneo, y la tuba puede llegar a romperse durante las primeras ocho semanas de la gestación con la consecuente muerte del embrión y peligro inminente de muerte de la madre si no se le atiende con rapidez. Las causas por las que puede darse un embarazo tubárico pueden ser múltiples, y la mayoría se relacionan con factores que retrasan o impiden el transporte del embrión en su camino hacia el útero, tales como enfermedades inflamatorias de la pelvis, adherencias u obstrucciones de las tubas.

Más raro puede ser que el blastocisto se implante en las fimbrias de las tubas, en el ovario o en la cavidad abdominal. Cuando hay un **embarazo abdominal**, lo más frecuente es que se implante en el fondo de saco rectouterino, desarrollándose la placenta en alguno de los órganos abdominopélvicos, pudiendo producir sangrado intraperitoneal. Se han reportado casos excepcionales en los que un embarazo abdominal llegue a término y el

nacimiento del bebé se realice a través de una incisión quirúrgica abdominal. También en raros casos se puede encontrar que un feto con implantación abdominal muera y no se detecte la situación, calcificándose el feto y pudiendo quedar momificado dentro de la cavidad abdominal por muchos años (décadas), y que llegan a ser detectados al realizar alguna cirugía a esa mujer por cualquier otra causa ajena al embarazo abdominal que tuvo en algún momento de su vida.

Placenta acreta o adherida

Esta situación se presenta si falla la reacción decidual y la implantación del blastocisto llega más allá de la capa funcional del endometrio, alcanzando las vellosidades coriónicas las capas profundas del útero. Según el grado de profundidad al que lleguen las vellosidades, algunos autores consideran **placenta acreta** cuando solo alcanzan la capa basal del endometrio, **placenta increta** cuando llegan hasta el miometrio pero no lo atraviesan, y **placenta percreta** cuando atraviesan toda la pared uterina y alcanzan la serosa peritoneal. Cuando ocurre esta implantación anómala, puede no ser detectada durante el embarazo y ser diagnosticada después del parto, durante el alumbramiento, ya que no se desprende la placenta, y en ocasiones puede ser resuelta solo mediante una histerectomía.

4 RESUMEN

- Durante la segunda semana ocurre el proceso de formación del disco embrionario bilaminar y de implantación en el endometrio.
- El embrioblasto que se formó al finalizar la semana anterior reorganiza sus células formando una estructura discoidal, el disco embrionario, que está constituido por dos capas de células superpuestas, el epiblasto y el hipoblasto.
- Entre el epiblasto y las células del trofoblasto se forma la cavidad amniótica primitiva, que pronto es recubierta por una capa de células o amnioblastos que constituyen el amnios.
- A partir del hipoblasto se origina el endodermo extraembrionario, que recubre el interior del blastocelo y transforma a esta cavidad en el saco vitelino primario. Este saco vitelino se va a transformar finalmente en el saco vitelino secundario.
- Durante esta etapa se forma también el mesodermo extraembrionario a partir de las células del endodermo extraembrionario. En el interior del mesodermo extraembrionario se forma el celoma extraembrionario y el mesodermo extraembrionario se divide en dos capas: el mesodermo extraembrionario somático y el mesodermo extraembrionario esplácnico.
- La implantación del embrión ocurre entre los días 6 y 13 ± 1 , y consiste en la introducción del blastocisto dentro del estroma uterino, que como respuesta se transforma en la decidua. Para que ocurra esta invasión del blastocisto es indispensable que se forme el sincitiotrofoblasto, el cual además va a producir la hormona gonadotropina coriónica humana, que será la responsable de transformar el cuerpo lúteo en el cuerpo lúteo del embarazo.
- El proceso de implantación puede fallar, desde no haber implantación y provocar un aborto espontáneo temprano, implantarse fuera del útero y dar lugar a un embarazo ectópico, implantarse en la parte baja del útero y provocar una implantación baja de la placenta, hasta implantarse más allá de los límites de la capa funcional del endometrio y originar una placenta acreta.

5 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Segmentación del cigoto e implantación del embrión. Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 43.
- Gilbert SF. Desarrollo temprano en los vertebrados: Peces, aves y mamíferos. En: Biología del desarrollo. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 371.
- Larsen WJ. Gametogénesis y fecundación, la primera semana. En: Embriología humana. 3a ed. Madrid: Elsevier Science; 2003. p. 1.
- Moore KL, Persaud TVN. Formación del disco embrionario bilaminar: Segunda semana. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008. p. 42.
- Ravasio RA, Eynard AR, Valentich MA. Componentes celulares y moleculares involucrados en etapas tempranas del desarrollo embrionario. En: Histología y embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 141.
- Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- Sadler TW. Segunda semana del desarrollo: El disco embrionario bilaminar. En: Langman. Embriología médica. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 43.

6 CASO CLÍNICO 8-1 (VÉASE SITIO WEB)

**Implantación placentaria anómala**

Paciente del sexo femenino de 30 años de edad. Telarca a los 12 años, menarca y pubarca a los 13 años. Vida sexual activa a partir de los 21 años, con un único compañero sexual. Uso de varios métodos anticonceptivos (orales combinados, DIU y preservativos) por tiempo variable. G-V, P-III, A-I, C-0. Último parto hace 3 años. Presentó aborto hace 2 años, que fue espontáneo, de 9 semanas; fue sometida a legrado uterino instrumental, que se tuvo que repetir a las 48 horas. FUM: 38 semanas antes de su ingreso.

Padecimiento actual. Acude al servicio de urgencias con embarazo de término, por presentar sangrado transvaginal abundante de 2 días de evolución, de color rojo brillante, con coágulos, sin dolor ni ningún otro síntoma. Refirió que había presentado este cuadro en cuatro ocasiones durante el embarazo, pero que el sangrado había sido escaso y había desaparecido con el reposo.

Exploración física. Paciente en buen estado general, con buena hidratación y discreta palidez de tegumentos. Signos vitales dentro de límites normales. Abdomen globoso a expensas de útero gestante, con fondo uterino 32 cm por arriba de la sínfisis del pubis. Se detecta producto único vivo intrauterino en situación transversa, con foco fetal en cuadrante superior, de 140 por minuto, rítmico y de buena intensidad. Se visualizó el cuello uterino mediante un espéculo, el cual se veía cerrado, formado y posterior, con presencia de sangrado a través del orificio cervical externo. No se realizó tacto vaginal.

Estudios complementarios. Se realizó ultrasonido obstétrico transabdominal, encontrándose producto único vivo intrauterino con medidas fetales que corresponden a 38 semanas de gestación; se observó imagen ecogénica homogénea, que parecía corresponder a la placenta, cubriendo totalmente el orificio cervical interno. El líquido amniótico aparentemente es normal en cantidad.

Evolución y tratamiento. Se realiza operación cesárea, obteniéndose producto único vivo del sexo masculino, que llora y respira espontáneamente al nacer. La placenta fue desprendida fácilmente, y presentó una morfología normal. Postoperatorio sin complicaciones.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿El sitio en el que estaba implantada la placenta era adecuado?
3. ¿Fue un error no haber realizado tacto vaginal para precisar la dilatación y borramiento del cuello uterino?
4. ¿Por qué se realizó la operación cesárea?

7 AUTOEVALUACIÓN



Contesta las siguientes preguntas:

- () 1. Del hipoblasto se forma el:
 - A. Ectodermo
 - B. Mesodermo
 - C. Endodermo
 - D. Endodermo del saco vitelino
 - () 2. El epiblasto está formado por células que darán origen a:
 - A. El mesodermo
 - B. El ectodermo y mesodermo
 - C. El ectodermo, mesodermo y endodermo
 - D. El sincitiotrofoblasto
 - () 3. Es el tejido donde se produce la hormona gonadotropina coriónica:
 - A. Endodermo extraembrionario
 - B. Sincitiotrofoblasto
 - C. Células del hipoblasto
 - D. Citotrofoblasto
 - () 4. Células del estroma endometrial que adquieren un alto contenido de lípidos y glucógeno después de la implantación:
 - A. Trofoblásticas
 - B. Citotrofoblásticas
 - C. Mesenquimatosas
 - D. Deciduales
 - () 5. Una mujer de 35 años acude a consulta por presentar embarazo de 38 semanas de evolución, durante los que incrementó 12 kg de peso. Ha iniciado ya con contracciones uterinas, acompañadas de dolor y sangrado vaginal. Su diagnóstico puede ser:
 - A. Rotura uterina
 - B. Desgarro del cordón umbilical
 - C. Implantación baja de placenta
 - D. Mola hidatiforme completa
6. El disco embrionario bilaminar está formado por el _____ y el _____
 7. El mesodermo extraembrionario se desarrolla a partir del _____
 8. La cavidad que queda entre el mesodermo somático extraembrionario y el mesodermo esplácnico extraembrionario se denomina: _____
 9. La porción invasora del trofoblasto se denomina _____, y la que rodea la cavidad del blastocisto se conoce como _____
 10. Cuando el embrión se implanta fuera del útero se denomina _____ y el sitio más frecuente en el que ocurre esta implantación anormal es en _____



CAPÍTULO

9

DESARROLLO EMBRIONARIO PRESOMÍTICO: LA TERCERA SEMANA

Isabel García Peláez y Manuel Arteaga Martínez

OBJETIVOS

- Identificar los cambios que experimenta el embrión durante la gastrulación y la formación del disco trilaminar.
- Reconocer la formación de las capas germinativas y sus derivados.
- Describir la neurulación y explicar la inducción para la formación de la placa neural.
- Analizar los cambios del mesodermo y su significado.
- Describir la formación de los vasos sanguíneos y las células de la sangre.
- Explicar el inicio del desarrollo del corazón.
- Indicar las moléculas implicadas en la regulación de los diferentes procesos del desarrollo de la tercera semana.
- Examinar las consecuencias patológicas de las alteraciones en algunos de los procesos del desarrollo de la tercera semana.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 106
- 2 GASTRULACIÓN. FORMACIÓN DEL DISCO EMBRIONARIO TRILAMINAR: ECTODERMO, MESODERMO Y ENDODERMO | 106
 - Línea primitiva | 106
 - Desarrollo de las capas germinativas | 108
 - Notocorda | 108
- 3 NEURULACIÓN. FORMACIÓN DE LA PLACA NEURAL, EL TUBO NEURAL Y LAS CRESTAS NEURALES | 112
- 4 SEGMENTACIÓN Y DELAMINACIÓN DEL MESODERMO | 112
 - Mesodermo axial | 115
 - Mesodermo paraaxial | 115
 - Mesodermo intermedio | 116
 - Mesodermo lateral | 116
- 5 INICIO DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CIRCULATORIO | 116
 - Desarrollo de los vasos sanguíneos | 116
 - Formación de las células sanguíneas | 116
 - Inicio de la formación del corazón | 117
- 6 RESUMEN | 119
- 7 LECTURAS RECOMENDADAS | 119
- 8 AUTOEVALUACIÓN | 120

1 INTRODUCCIÓN

Al final de la segunda semana, el embrión es un disco bilaminar formado por dos capas celulares: el epiblasto y el hipoblasto. En la tercera semana el disco embrionario bilaminar se transforma en un disco trilaminar por un proceso que se denomina **gastrulación**; de esta forma el embrión queda constituido por tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo, de las que derivan los diferentes tejidos y órganos. Al concluir la tercera semana se inicia el desarrollo del sistema nervioso, el sistema cardiovascular y la hematopoyesis, y todo esto sucede durante la primera semana de retraso menstrual. Todos estos procesos están regulados por mecanismos de señalización a través de la expresión de genes y síntesis de moléculas específicas (cuadro 9-1).

2 GASTRULACIÓN. FORMACIÓN DEL DISCO EMBRIONARIO TRILAMINAR: ECTODERMO, MESODERMO Y ENDODERMO

La gastrulación es el proceso por el cual, en el disco embrionario bilaminar, las células del epiblasto migran a través de la línea primitiva y así se forma el embrión trilaminar conformado por las tres hojas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo.

La **gastrulación** ocurre en la tercera semana, durante los días 15 a 18 ± 1, y los eventos principales son la formación de la **línea primitiva** para constituir las capas germinativas: **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**, así como el desarrollo de la **notocorda**. Durante este período el embrión es denominado **gástrula**.

LÍNEA PRIMITIVA

La línea primitiva comienza a formarse al inicio de la tercera semana y es una condensación de células situada en la línea media del extremo caudal del epiblasto. La línea primitiva se va alargando en dirección rostral por la adición de células de epiblasto. En su extremo craneal o anterior, las células proliferan formando el **nódulo primitivo** o nódulo de Hensen. A medida que crece, en el centro de la línea primitiva se crea un surco, el **surco primitivo**, que se continúa con la **fóvea primitiva**, que es una depresión situada en el centro del nódulo primitivo (fig. 9-1).

Con la aparición de la línea primitiva se establece la polaridad del embrión:

- El eje cráneo-caudal.
- Los extremos craneal y caudal del embrión.
- La superficie dorsal y ventral.
- Los lados derecho e izquierdo.
- Los planos de asimetría corporal: situs visceral.

En la gastrulación, las células del epiblasto se desplazan hacia la línea primitiva, cambian su forma y se introducen debajo del epiblasto. Las células del epiblasto se van desplazando hacia la línea primitiva en una secuencia espacio-temporal bien definida regulada por señales moleculares provenientes del nódulo primitivo:

Cuadro 9-1. Regulación molecular.

MOLÉCULAS Y GENES	LOCALIZACIÓN DE SU EXPRESIÓN	RESULTADO
Wnt, Nodal, Cordin	Región posterior del embrión	Formación de la línea primitiva
Nodal, FGF-8, Lefty-1, Pit-2	Lado izquierdo del embrión	Desarrollo de la lateralidad (situs)
Slug	Células del epiblasto	Transformación epitelio-mesénquima en la gastrulación
HNF-3β	Nódulo primitivo	Formación y función de la notocorda
Cordin, nogina	Notocorda	Formación de la placa neural
Wnt, FGF, Notch, paraxis	Mesodermo paraaxial	Formación de los somites
Shh	Notocorda y pared ventral del tubo neural	Proliferación, diferenciación y migración de las células del esclerotomo
Wnt	Pared dorsal del tubo neural	Formación de dermomiótomo
BMP-4	Ectodermo relacionado con el mesodermo lateral	El mesodermo lateral desarrolla sus propiedades
VEGF, PDGF, angiopoyetina-1	Esbozos de los órganos o estructuras embrionarias	Formación de vasos
NKX2.5	Mesodermo esplácnico de la herradura cardiogénica	Formación del corazón

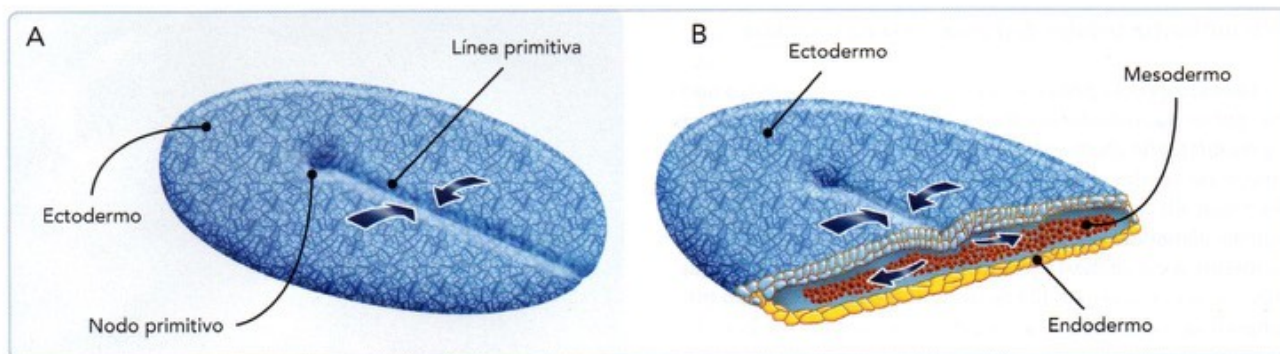


Fig. 9-1. Esquema del disco embrionario durante la gastrulación.

- Al principio las primeras células del epiblasto que migran son las situadas en la región más anterior de la línea primitiva y se introducen en el hipoblasto, desplazan a las células del hipoblasto y forman el **endodermo embrionario**. Las células del hipoblasto son desplazadas fuera del disco embrionario y se incorporan en la pared del saco vitelino conformando el **endodermo extraembrionario**.
- Más tarde las células del epiblasto migran a través de la línea primitiva, se sitúan entre el epiblasto y el endodermo y forman el **mesodermo intraembrionario** y **extraembrionario**. Esta migración sigue un orden, ya que las primeras que migran forman el mesodermo paraaxial (intraembrionario), luego migran las que generan el mesodermo intermedio y lateral (intraembrionario) y por último migran las

que dan lugar al mesodermo extraembrionario. Una población de células del epiblasto se introduce por el nódulo primitivo y se desplaza cranealmente dando origen al mesodermo axial o **notocorda**. La migración de las células del mesodermo intraembrionario alcanza todo el disco embrionario excepto la membrana bucofaringea, en posición craneal, y la membrana cloacal o anal, en posición caudal, de forma que en estas regiones del disco embrionario solo hay ectodermo y endodermo.

- Por último, las células del epiblasto que no migraron forman el ectodermo; de esta manera, del epiblasto surgirán las tres hojas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo, por lo que las células del epiblasto se consideran células madres pluripotenciales (fig. 9-2).



Fig. 9-2. Mapa conceptual de la formación del disco trilaminar por la gastrulación.

Movimiento celular durante la gastrulación

Las células del epiblasto forman un epitelio cilíndrico simple, por lo que tiene forma cilíndrica, están unidas unas a otras y presentan una membrana basal. Cuando se inicia la gastrulación, estas células se desplazan hacia la línea primitiva, y cuando llegan allí cambian su forma transformándose en células en botella, alargándose y perdiendo la lámina basal. Más tarde se desprenden del epiblasto y se diferencian en células mesenquimáticas, que son células libres, sin uniones celulares y con prolongaciones celulares que les permiten su migración. El cambio en la morfología celular se debe a una modificación en el citoesqueleto que hace que la célula cambie su forma. El desprendimiento del epiblasto ocurre por la pérdida de cadherinas, que son moléculas de adhesión celular.

Cuando las células adquieren la morfología de células mesenquimáticas, entonces pueden migrar para incorporarse al hipoblasto y formar el endodermo, o quedarse entre el epiblasto y el endodermo para dar lugar al mesodermo. La migración celular ocurre gracias al ácido hialurónico secretado por el epiblasto y que se introduce entre el epiblasto y el hipoblasto. Otra molécula extracelular indispensable en la migración es la fibronectina, que permite que las células puedan unirse al sustrato y así desplazarse (véase Capítulo 5, fig. 5-4).

Regresión de la línea primitiva

Al inicio de la cuarta semana, la migración de las células que constituyen el mesodermo se reduce, de manera que el tamaño de la línea primitiva comienza a disminuir hasta que desaparece al final de la cuarta semana. Los restos de la línea primitiva contribuyen a formar una pequeña zona de la región sacrococcígea. Si la línea primitiva no involuciona en su totalidad, puede dar lugar a tumoraciones que se forman en la zona que persistió; el lugar más frecuente es en el extremo caudal del cuerpo (véase **Teratoma sacrococcígeo**).



Fig. 9-3. Fotografía de un feto con teratoma sacrococcígeo.

DESARROLLO DE LAS CAPAS GERMINATIVAS

Como resultado de la gastrulación se forma el disco embrionario trilaminar conformado por las tres **hojas germinativas**:

1. El **ectodermo**, que forma la superficie dorsal del embrión y queda cubierto por la cavidad amniótica.
2. El **mesodermo**, que da lugar a la capa intermedia.
3. El **endodermo**, que da origen a la superficie ventral y queda sobre el saco vitelino.

De cada una de las capas germinativas se van a diferenciar distintos linajes celulares que darán lugar a las estructuras y órganos del embrión (**cuadro 9-2**).

NOTOCORDA

La **notocorda** es una estructura cilíndrica de células que se forma durante la gastrulación y que discurre a lo largo del eje longitudinal del embrión. Alrededor de la notocorda se forma la columna vertebral, y a medida que se constituyen los cuerpos



TERATOMA SACROCOCCÍGEO

El teratoma sacrococcígeo es el tipo de tumor congénito más común en recién nacidos. Presenta una frecuencia de 1 por cada 35 000-40 000 recién nacidos y es más común en niñas. El hallazgo más frecuente es una masa situada en el área del sacro y de las nalgas (**fig. 9-3**). Se considera que se originan por la persistencia de restos de la línea primitiva, y como estas células son pluripotenciales, estos tumores están formados por tejidos derivados de las tres hojas germinativas. Los teratomas pueden estar conformados por tejidos bien diferenciados y se les denomina *maduros*, o estar formados por tejidos indiferenciados y a estos se les denomina *inmaduros*; este último tipo de teratomas tiene elevada incidencia de malignidad.

Cuadro 9-2. Derivados de las capas germinativas.

ECTODERMO	ECTODERMO SUPERFICIAL	• Epidermis, cabello, uñas, glándulas de la piel y mamas
		• Hipófisis anterior
		• Esmalte dental
		• Oído interno
		• Cristalino
	NEUROECTODERMO	• Cresta neural: ganglios y nervios sensoriales y craneales, ganglios simpáticos y parasimpáticos, médula de la glándula suprarrenal, dentina, melanocitos, cartílagos derivados de los arcos faríngeos, huesos de la cara, tejido conectivo de la cabeza, paredes de vasos y salida del corazón
• Tubo neural: sistema nervioso central, retina, pineal e hipófisis posterior		
MESODERMO	MESODERMO DE LA CABEZA	• Cráneo
		• Tejido conjuntivo de la cabeza
		• Cemento
	MESODERMO PARAAXIAL	• Músculo esquelético de la cabeza, tronco y extremidades
		• Esqueleto excepto el del cráneo
		• Dermis y tejido conjuntivo
	MESODERMO INTERMEDIO	• Sistema urogenital
		• Tejido conjuntivo y músculo de las vísceras
	MESODERMO LATERAL	• Membranas serosas: pleura, pericardio y peritoneo
		• Corazón
		• Células del tejido linfohematopoyético
• Bazo		
• Corteza suprarrenal		
ENDODERMO	• Epitelio y glándulas de tráquea, bronquios y pulmones	
	• Epitelio y glándulas del tubo digestivo, parénquima del hígado y del páncreas	
	• Epitelio de la vejiga urinaria y uraco	
	• Epitelio de la faringe, cavidad timpánica, tuba auditiva y amígdalas	
	• Células secretoras de la tiroides y paratiroides	
	• Células reticuloepiteliales del timo	

vertebrales degenera y persiste como el núcleo pulposo de los discos intervertebrales. La notocorda tiene un papel muy importante al inicio del desarrollo porque:

- Define el eje longitudinal del embrión.
- Es la base para el desarrollo del esqueleto axial: huesos de la cabeza y la columna vertebral.
- Es el inductor primario para el desarrollo de la placa neural de la que se origina el sistema nervioso central.

La notocorda se forma durante la gastrulación por la migración de células del epiblasto que se introducen por el nódulo primitivo y que migran cefálicamente hasta alcanzar la **membrana bucofaringea**. Esta membrana es una pequeña zona circular conformada por ectodermo en contacto directo con el endodermo y sin mesodermo. En la migración primero se introduce un grupo de células que se sitúan en el borde caudal de la membrana bucofaringea y forman un mesodermo unido al endodermo anterior y que se denomina **placa precordial**, que es el organizador de la cabeza. Después migran otras células que se sitúan caudalmente a la placa precordial y dan lugar al **proceso notocordal** del que se desarrolla la notocorda.

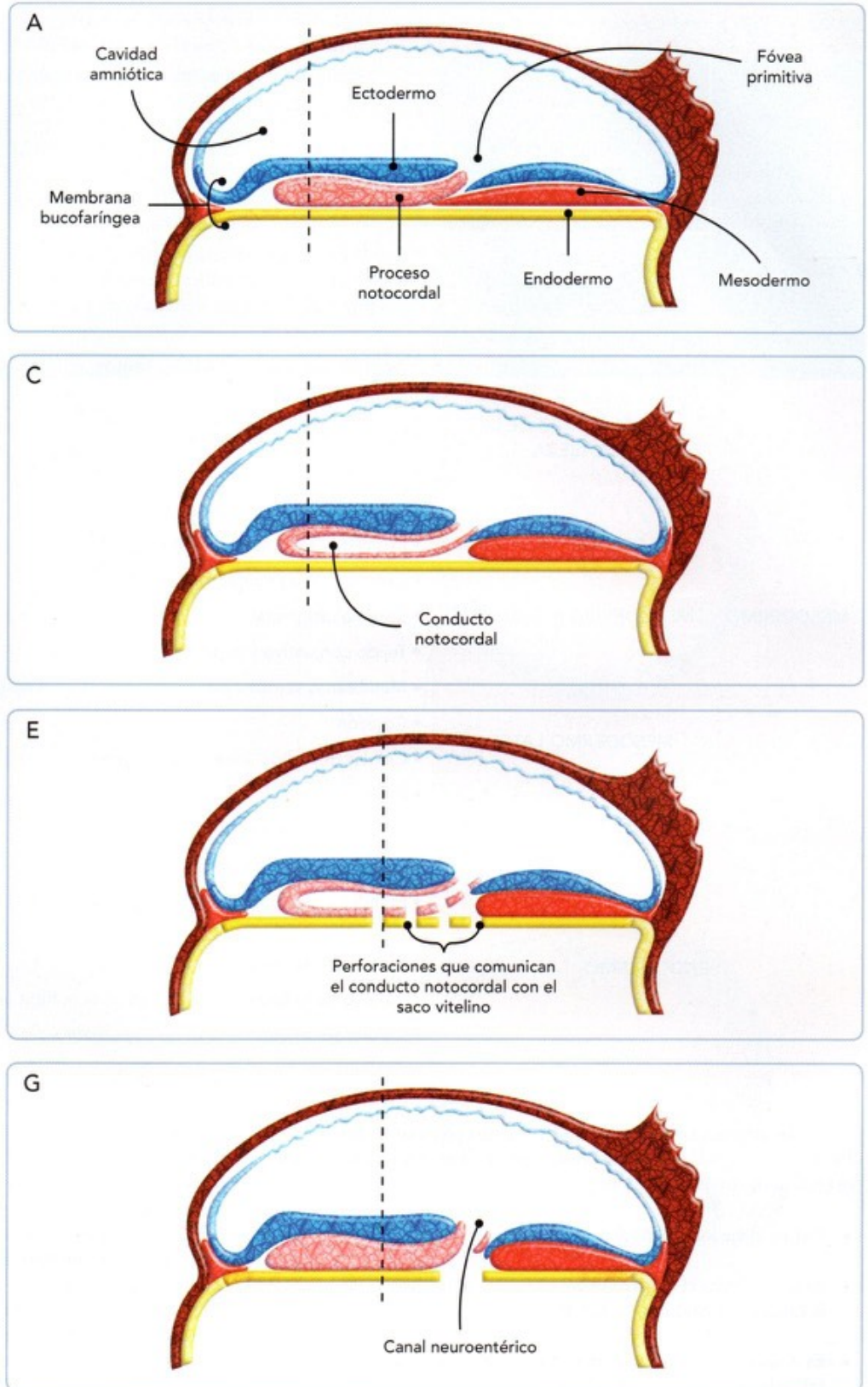
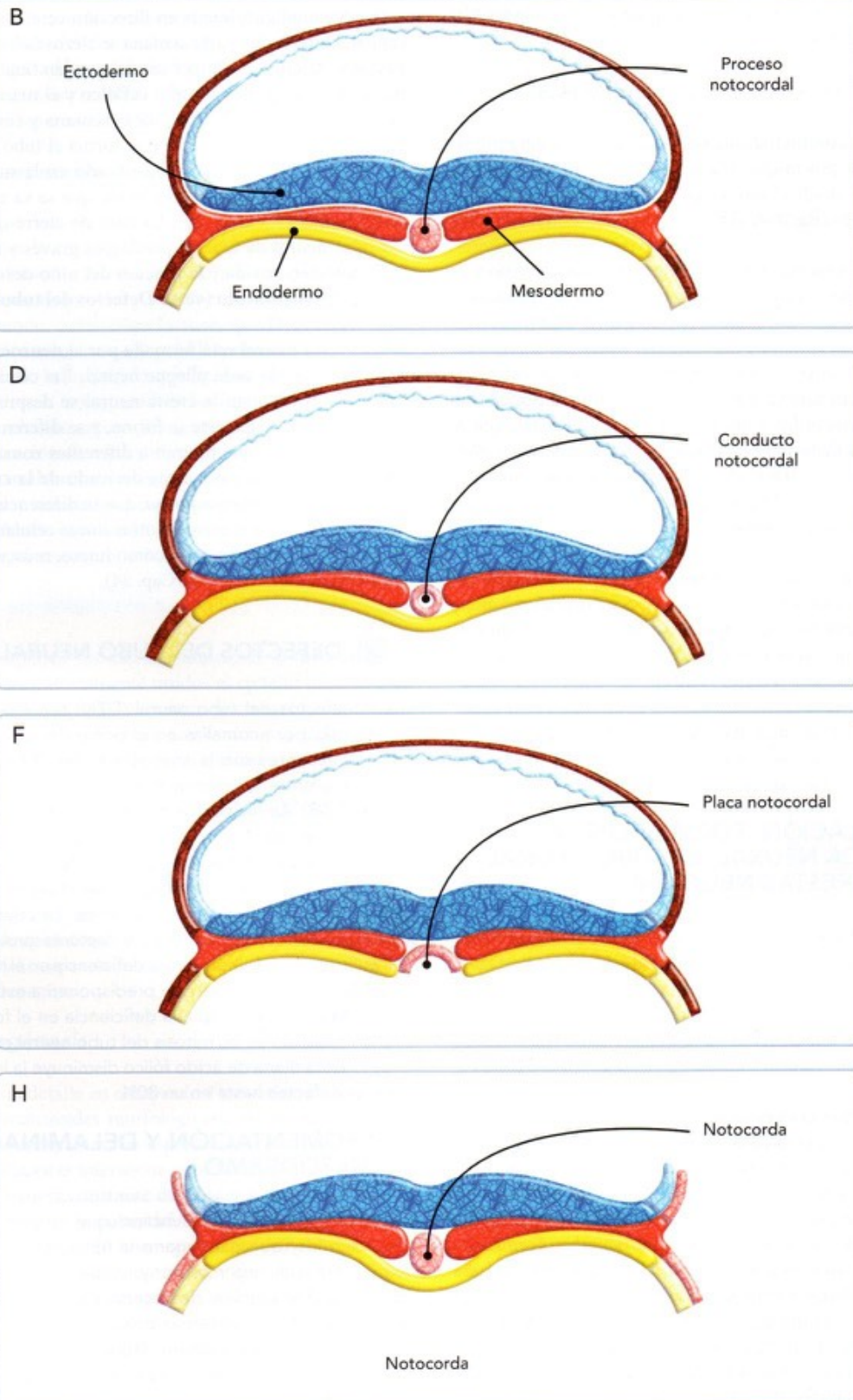


Fig. 9-4. Esquema que representa el desarrollo de la notocorda. A, C, E y G son esquemas de un corte sagital del embrión. B, D, F y H son esquemas de un corte transversal. A y B. 16 días. C y D. 17 días. E y F. 18 días. G y H. 19 días.



El desarrollo de la notocorda a partir del proceso notocordal es de la forma siguiente (fig. 9-4):

1. Se desarrolla el proceso notocordal (fig. 9-4A,B).
2. Se forma el **conducto notocordal** en el interior del proceso notocordal, por lo que este último es ahora un tubo que se extiende desde el nódulo primitivo hasta la membrana bucofaríngea (fig. 9-4C,D).
3. El piso del proceso notocordal se une al endodermo y se producen perforaciones, por lo que el conducto notocordal se comunica con el saco vitelino (fig. 9-4E,F).
4. Las perforaciones o aberturas confluyen, por lo que desaparece el piso del proceso notocordal, y de lo que queda del proceso notocordal se forma la **placa notocordal**, que es una lámina de forma acanalada. En este momento la cavidad amniótica, a través de la fovea primitiva, se comunica directamente con el saco vitelino; esta comunicación forma el **canal neuroentérico**.
5. La placa notocordal, comenzando por el extremo cefálico, se invagina cambiando su forma de un canal a un tubo, y así se forma la notocorda que se desprende del endodermo. Cuando la notocorda alcanza la fosa primitiva, se cierra el canal neuroentérico (fig. 9-4G,H).

Al final de su desarrollo, la notocorda constituye un cilindro macizo de células situado en la línea media del embrión, entre el ectodermo y el endodermo embrionarios.

3 NEURULACIÓN. FORMACIÓN DE LA PLACA NEURAL, EL TUBO NEURAL Y LAS CRESTAS NEURALES

La neurulación es el proceso por el que, a partir del ectodermo, se forma la placa neural de la que se originan el tubo neural y la cresta neural que dan origen al sistema nervioso. Se inicia al final de la tercera semana y concluye en la cuarta, y durante este período del desarrollo al embrión se le denomina *neurula*.

La **neurulación** comienza por la transformación del ectodermo que cubre a la notocorda. El ectodermo, por la inducción de la notocorda, se engrosa y se diferencia en la **placa neural**; por tal motivo a este ectodermo se le denomina **neuroectodermo**. La placa neural tiene forma piriforme, y alrededor del día 18 ± 1 a lo largo de la placa neural se forma una depresión, el **surco neural**, el cual lateralmente se engrosa para dar lugar a los **pliegues neurales**. Al final de la tercera semana, el surco neural se profundiza conformándose así el **canal neural**, mientras que los pliegues neurales se hacen prominentes y comienzan a fusionarse; es así como de la placa neural se forma el **tubo neural** (fig. 9-5). La fusión de los pliegues neurales se inicia a la altura de los cuarto a sexto pares de somites, y se

extiende simultáneamente en dirección cefálica y en dirección caudal. Durante la cuarta semana se cierra todo el tubo neural, y en sus extremos cefálico y caudal quedan finalmente dos orificios: el **neuroporo rostral** o **cefálico** y el **neuroporo caudal**, que se cierran al final de la cuarta semana y con ello concluye la neurulación. A medida que se forma el tubo neural, este se separa del ectodermo y queda situado en la superficie dorsal del embrión y debajo del ectodermo que se va a diferenciar en la epidermis (ver Cap. 24). La falta de cierre de alguna zona del tubo neural da lugar a patologías graves y frecuentes que comprometen la vida y la función del niño desde el momento mismo del nacimiento (véase **Defectos del tubo neural**).

La **cresta neural** está formada por el **neuroepitelio**, que da lugar al borde de cada pliegue neural. Las células neuroepiteliales que conforman la cresta neural se desprenden del tubo neural a medida que este se forma, y se diferencian en células mesenquimáticas que migran a diferentes zonas o estructuras embrionarias. El mesénquima derivado de la cresta neural se conoce como **ectomesénquima**, que se diferencia en células del sistema nervioso periférico y otras líneas celulares que no pertenecen al sistema nervioso, como hueso, músculo liso, células endocrinas, etcétera (véase Cap. 24).



DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural (DTN) son malformaciones causadas por anomalías en el cierre del tubo neural. Los más frecuentes son la **anencefalia** (fig. 9-6A) y la **espinas bífida**, y entre los menos frecuentes está el **encefalocele** (fig. 9-6B). La incidencia aproximada de los DTN a nivel mundial es de 1 caso por cada 10 000 nacidos vivos; sin embargo, la frecuencia aumenta notablemente en lugares como China y México, con informes de 20 a 30 casos por cada 10 000 nacidos vivos. La etiología incluye una predisposición genética y factores ambientales. La insuficiencia en la ingesta o la deficiencia en el metabolismo del folato son factores que predisponen a estos defectos, y se ha demostrado que la deficiencia en el folato origina una reducción en las mitosis del tubo neural en formación. La ingesta diaria de ácido fólico disminuye la incidencia de estos defectos hasta en un 80%.

4 SEGMENTACIÓN Y DELAMINACIÓN DEL MESODERMO

Corresponde a los cambios que ocurren a nivel del mesodermo y que dan lugar a la formación del mesodermo axial, paraaxial, intermedio y lateral. A partir del mesodermo axial se forma la notocorda, del mesodermo paraaxial los somites, del mesodermo intermedio la mayor del sistema urogenital y del mesodermo lateral la somatopleura, la esplacnopleura y el celoma intraembrionario. Estos cambios se presentan de la tercera semana en adelante.

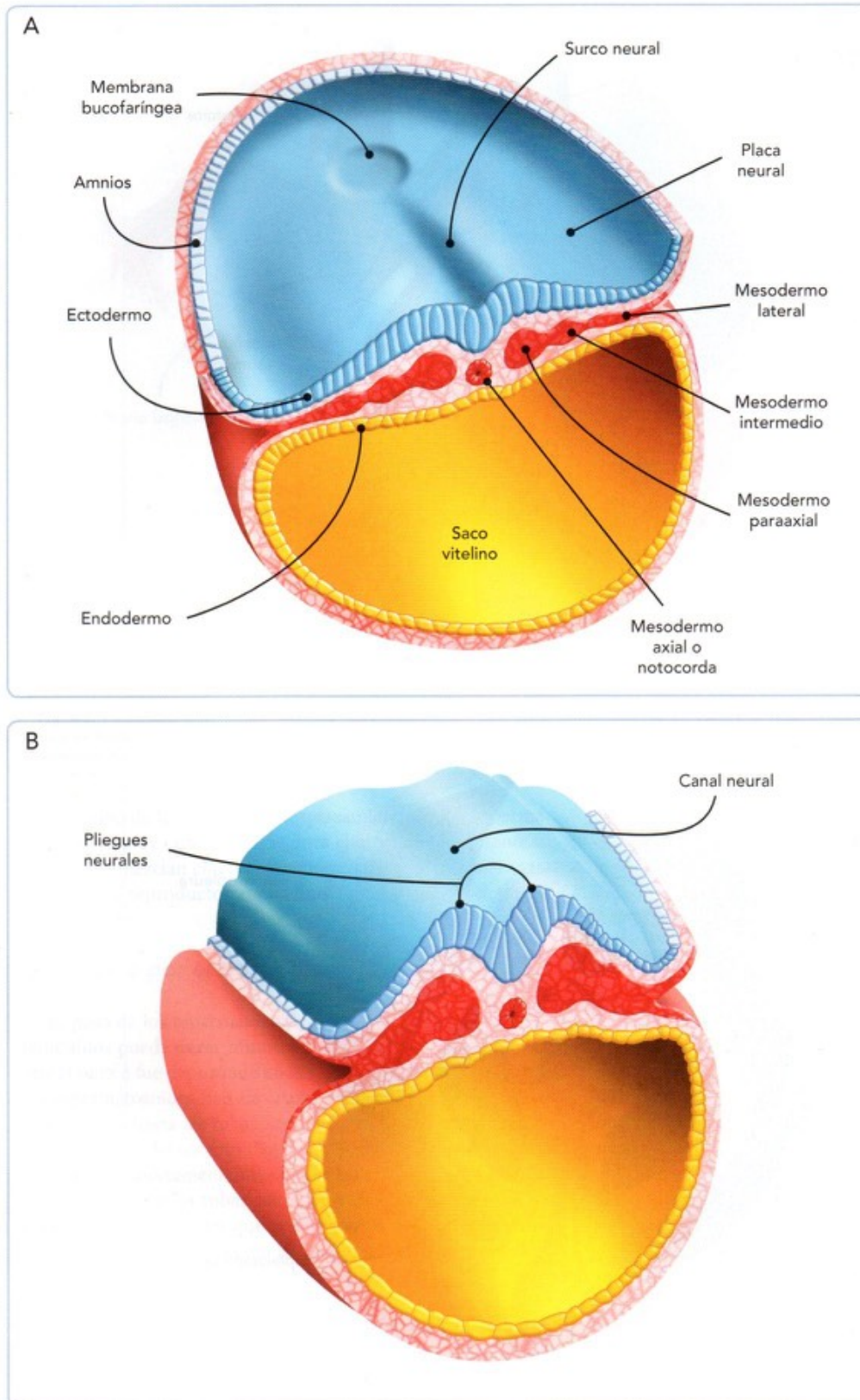
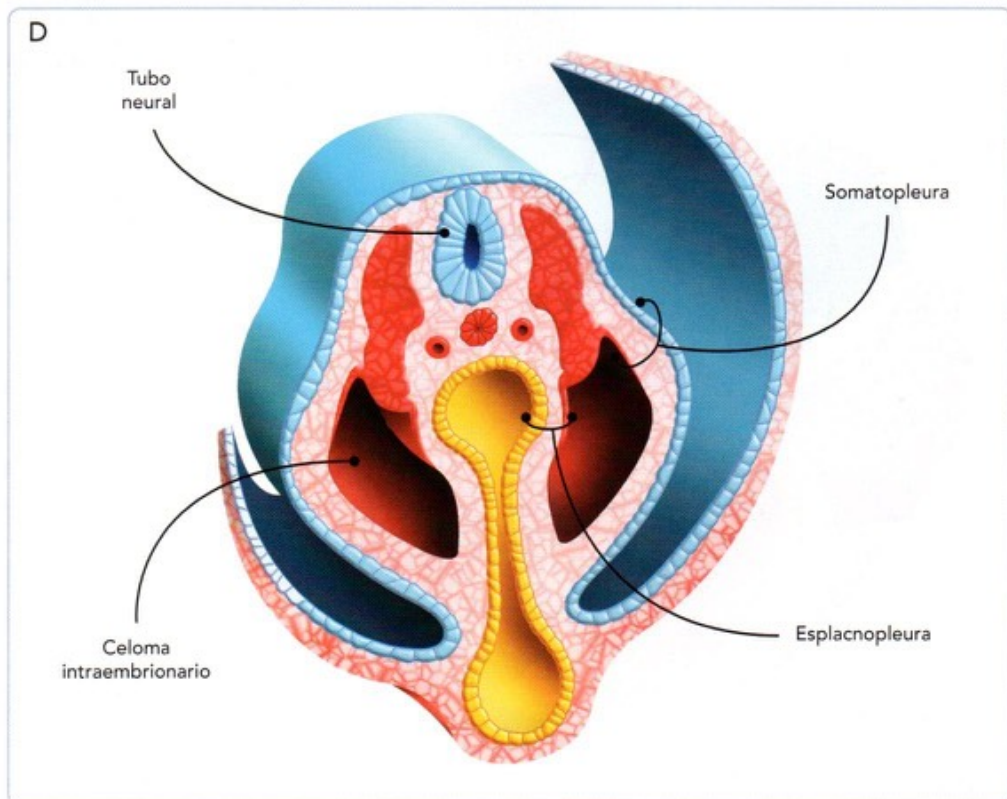
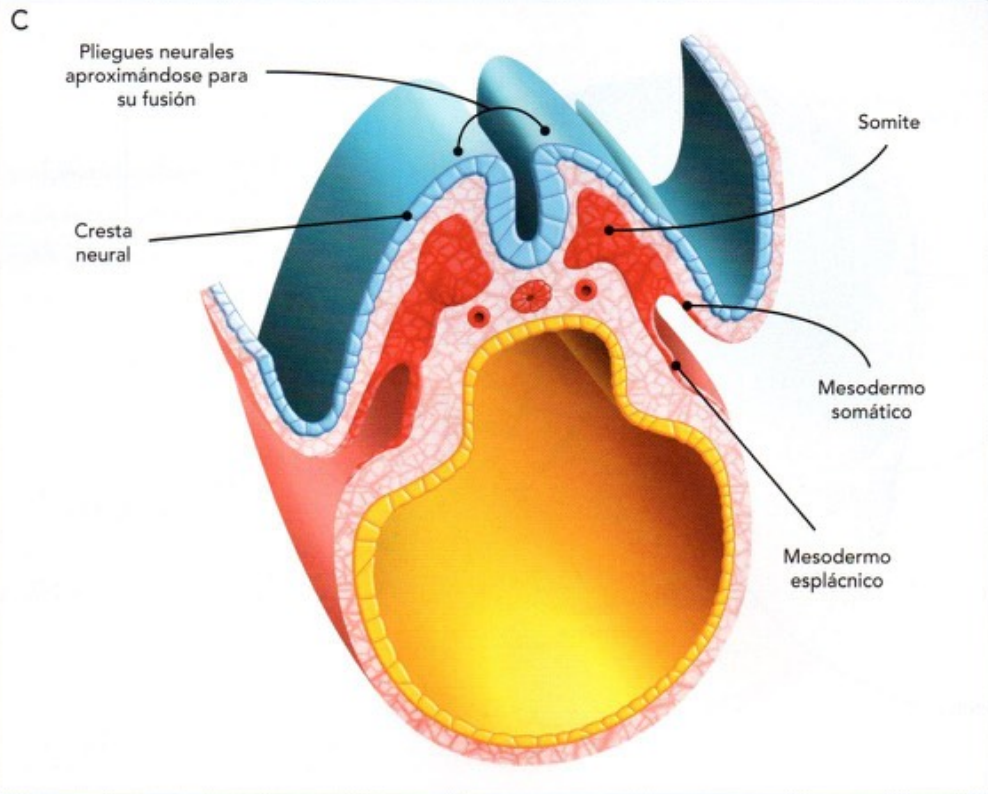


Fig. 9-5. Esquema que representa los procesos de neurulación, segmentación y delaminación del mesodermo en un corte transversal del embrión. **A.** 19 días. **B.** 20 días. **C.** 21 días. **D.** 22 días.



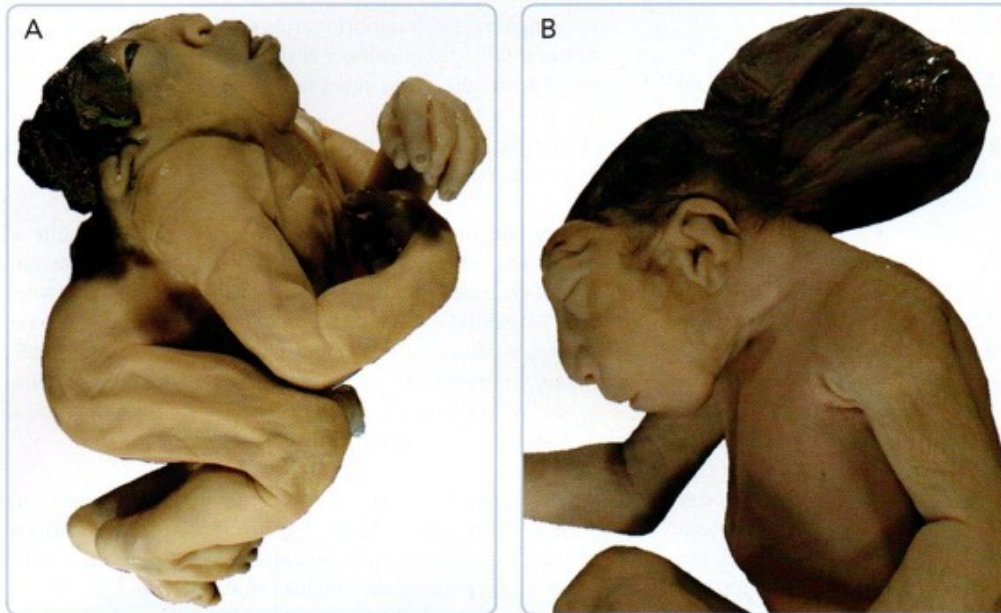


Fig. 9-6. Fotografías que muestran defectos del tubo neural. A. Anencefalia. B. Encefalocele.

Cuando ocurre la gastrulación, se forma el mesodermo conformado inicialmente por células mesenquimáticas que se desplazan en dirección cefálica, lateral o caudal entre el ectodermo y el endodermo. No se sabe con exactitud cuál es el factor que determina que se detenga su migración, pero una vez que alcanzan su posición estas células comienzan a agruparse y a formar cuatro porciones de mesodermo que, de la línea media a los bordes del disco embrionario, son: el mesodermo axial o proceso notocordal, el mesodermo paraaxial, el mesodermo intermedio y el mesodermo lateral (véase fig. 10-2A).

MESODERMO AXIAL

El mesodermo axial o proceso notocordal lo forman las células que penetraron a nivel del nodo primitivo durante la gastrulación y que migraron en dirección cefálica hasta encontrarse con la placa precordial. Estas células finalmente constituyen la notocorda e inducen al ectodermo suprayacente a formar el ectodermo neural (placa neural, surco neural y tubo neural) (véase Capítulo 8), y finalmente participarán en el desarrollo del esqueleto y la musculatura axial.

MESODERMO PARAAXIAL

El mesodermo paraaxial lo forman las células que, después de la gastrulación, quedan ubicadas a ambos lados del mesodermo axial a todo lo largo de la notocorda. Esta porción del mesodermo se segmenta y da lugar a unos conglomerados de células a ambos lados de la línea media que son denominados **somitómeros**. Estos somitómeros se forman en pares y van apareciendo en secuencia cefalocaudal, a medida que está involucionando la línea primitiva.

Aproximadamente al día 20 ± 1 , cuando la línea primitiva ha

involucionado casi por completo y se han formado alrededor de 20 pares de somitómeros, el octavo par presenta una serie de cambios que lo transforman en el primer par de **somites**. Esto ocurre a nivel de la futura región occipital y consiste en que las células mesenquimáticas, inducidas por el ectodermo suprayacente, comienzan a secretar moléculas de adhesión celular, transformándose en células epiteliales que se organizan alrededor de un pequeño espacio o *miocelo*, y alrededor de ellas se forma una lámina basal con laminina, fibronectina y otros componentes de matriz extracelular. En conjunto, los somites tienen una forma piramidal con su base orientada hacia la línea media (en relación con el mesodermo axial) y su vértice hacia afuera; al corte transversal, los somites tienen una forma triangular con una cara medial, una cara dorsal y una cara ventrolateral (véanse figs. 10-1C, 10-2B,C,D y 10-3). Una vez que se ha formado el primer par de somites, se van a ir transformando los siguientes pares de somitómeros en somites, y para la quinta semana ya hay de 42 a 44 pares de somites, generándose aproximadamente tres pares de somites por día.

Los somites son relativamente voluminosos y producen abultamientos que se pueden ver desde el exterior del embrión a ambos lados de la línea media en su superficie dorsal, desde la región occipital hasta la cola del embrión, que fácilmente pueden contarse in situ sin necesidad de cortes ni tinciones especiales. El número de pares de somites que esté presente se utiliza como un criterio importante para determinar la edad del embrión. Los somites darán origen a la mayor parte del esqueleto y musculatura axial (huesos y músculos de la cabeza, cuello y tronco), y la dermis de la piel suprayacente. Los primeros siete pares de somitómeros, que nunca se transforman en somites, darán lugar directamente a los músculos extraoculares, masticadores, de la expresión facial y estilofaríngeo. El desarrollo de los somites será tratado a detalle en los capítulos 18 y 19.

MESODERMO INTERMEDIO

El mesodermo intermedio se forma entre el mesodermo paraxial y el mesodermo lateral de cada lado, a todo lo largo del tronco del embrión (véase fig. 10-2A). Del mesodermo intermedio surgirá la mayor parte del sistema urogenital, que será visto en el capítulo 23.

MESODERMO LATERAL

El mesodermo lateral se encuentra conformado por las células mesenquimáticas que migraron más allá del mesodermo intermedio, entre este y el borde lateral del disco embrionario. Al principio el mesodermo lateral da lugar a una capa más o menos compacta en forma de herradura en la mitad cefálica del disco embrionario, circunscribiendo, aunque en una capa diferente, a la placa neural que se está formando en el ectodermo (véase fig. 10-1A). Cuando se inicia el proceso de plegamiento o tubulación del embrión, el mesodermo lateral, mediante un proceso de delaminación de sus células, comienza a crear pequeños espacios aislados, que poco a poco van juntándose unos con otros hasta dar origen a un gran espacio o cavidad denominado **celoma intraembrionario** (véanse figs. 10-1F,I,L y 10-2C,D). Este celoma intraembrionario muestra la misma forma de herradura que tenía el mesodermo lateral, y separa a este último en dos capas: una de ellas, la capa somática, queda unida al ectodermo suprayacente y entre ambas forman la **somatopleura**, mientras que la otra, la capa visceral, queda unida al endodermo subyacente y entre ambas forman la **esplacnopleura**. El celoma intraembrionario, por sus extremos colocados caudalmente, se abre hacia el celoma extraembrionario, mientras que la somatopleura y la esplacnopleura se continúan hacia la periferia con el mesodermo extraembrionario que recubre el amnios y el saco vitelino.

El celoma intraembrionario dará origen finalmente a las cavidades del cuerpo (pericárdica, pleural y peritoneal). La somatopleura constituirá la cubierta de revestimiento externo de estas cavidades corporales y el mesénquima que dará lugar a los esbozos de los miembros superiores e inferiores y que aparecen al final de la cuarta semana. De la esplacnopleura surgirá la cubierta de revestimiento interno de las cavidades corporales, el miocardio, el mesenterio y la pared de los sistemas digestivo y respiratorio, entre otros.

5 INICIO DEL DESARROLLO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

En la tercera semana se inicia el desarrollo de los vasos sanguíneos, las células de la sangre y el corazón, y es así que al final de esta semana comienza la circulación sanguínea.

DESARROLLO DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Al inicio de la tercera semana se comienzan a formar los

vasos sanguíneos extraembrionarios en el mesodermo del saco vitelino, el tallo de conexión y el corion. Dos días después empieza el desarrollo de los vasos sanguíneos intraembrionarios.

La formación de los vasos sanguíneos tiene lugar mediante los siguientes procesos:

- **Vasculogénesis.** Consiste en el mecanismo mediante el cual los vasos se forman a partir de los **angioblastos** que se diferencian del mesodermo y que son los precursores de las células endoteliales de los vasos. Los angioblastos se unen y dan lugar a cordones macizos que luego se canalizan, y posteriormente se diferencian en células endoteliales. De esta forma se desarrollan los primeros vasos, que al inicio son solo conductos endoteliales (fig. 9-7).
- **Angiogénesis.** Se trata del crecimiento de los vasos a partir de vasos preexistentes, por proliferación de las células endoteliales situadas en sus extremos, por proliferación de las células endoteliales situadas en sus paredes o la división de los vasos (fig. 9-8).
- **Remodelación.** Es el proceso por el que el plexo vascular se adapta al crecimiento y la morfogénesis del embrión. La remodelación incluye la fusión de vasos, el crecimiento de nuevos vasos, la poda y eliminación de vasos y el aumento en su tamaño.
- **Maduración.** Es la histodiferenciación de los vasos, es decir, la formación de capilares, arterias y venas. En la maduración, las células endoteliales se diferencian, forman su membrana basal y se incorporan células mesenquimáticas que rodean a los vasos endoteliales primitivos, que luego se diferencian en podocitos, fibroblastos o células musculares.

Estos procesos están regulados por la estructura u órgano en desarrollo mediante la secreción de factores angiogénicos.

FORMACIÓN DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

La formación de las células de la sangre, o **hematopoyesis**, se inicia en la pared del saco vitelino, aproximadamente al día 18 ± 1 . En el mesodermo extraembrionario esplácnico del saco vitelino se diferencian los **hemoangioblastos**, que forman acúmulos denominados **islotas sanguíneas**. Los hemoangioblastos situados en la periferia del islote sanguíneo se diferencian en el endotelio, mientras que los situados en el interior lo harán en células hematopoyéticas; de esta manera se desarrollan vasos sanguíneos primitivos conformados por tubos endoteliales en el exterior y células precursoras de la sangre en su interior (fig. 9-9). Las primeras células sanguíneas formadas en el saco vitelino entran a la circulación en el día 22. Asimismo, ya en la cuarta semana, se produce la hematopoyesis intraembrionaria, semejante a la del saco vitelino, en el mesodermo situado entre la aorta, las gónadas en desarrollo y los mesonefros, así como en el mesodermo situado en la pared ventral de la aorta.

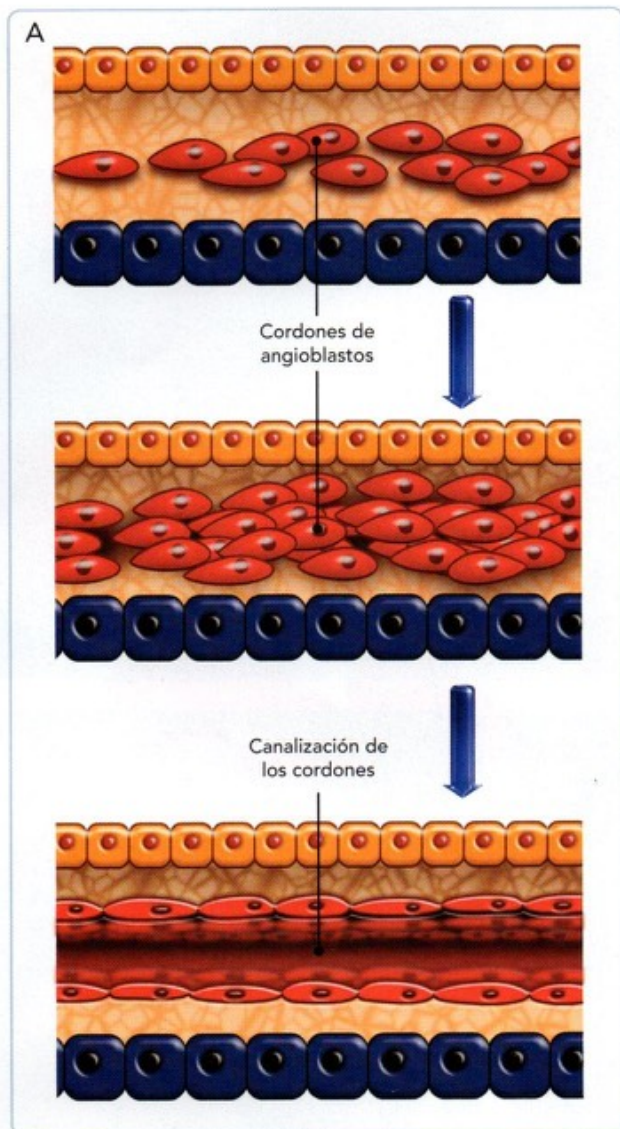


Fig. 9-7. Esquema y fotomicrografía de la vasculogénesis. A. Esquema que muestra la unión de los angioblastos para formar los cordones que se canalizan y dan lugar a los primeros vasos. B. Fotomicrografía de un corte histológico de cara de feto en la que se observan los cordones de angioblastos (CA) y los vasos (V).

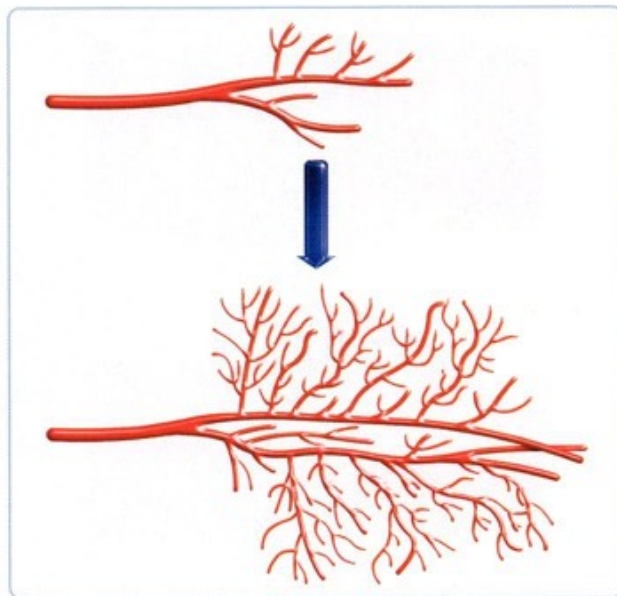


Fig. 9-8. Esquema que muestra la angiogénesis, que es la formación de los vasos por el crecimiento de vasos preexistentes.

Durante la cuarta semana las células madre hematopoyéticas, formadas en los islotes sanguíneos del saco vitelino o intraembrionarios, migran al hígado, donde proliferan y continúan su diferenciación, y es así que en el hígado comienza la hematopoyesis en el día 30. La hematopoyesis hepática continúa durante todo el desarrollo prenatal y concluye después del nacimiento.

La hematopoyesis en la médula ósea comienza hasta el segundo trimestre del embarazo, a partir de las células madre hematopoyéticas que provienen del hígado, y se mantiene durante toda la vida. Del hígado también van a llegar células hematopoyéticas al bazo, que va a formar sangre solo durante el segundo trimestre del embarazo.

INICIO DE LA FORMACIÓN DEL CORAZÓN

La morfogénesis cardíaca comienza aproximadamente el día 18 con la formación de los **primordios miocárdicos** y los **tubos endocárdicos**, en el mesodermo esplácnico que conforma la **herradura cardiogénica**. Al final de la tercera semana, los primordios miocárdicos y los tubos endocárdicos se fusionan dando lugar al tubo cardíaco. El tubo cardíaco, en su extremo caudal, recibe la sangre de las venas vitelinas, umbilicales y cardinales, que traen la sangre del saco vitelino, las vellosidades coriónicas y el embrión, respectivamente. El extremo cefálico del tubo cardíaco está conectado a los arcos aórticos, que son los vasos por los que la sangre llega a la aorta, y desde esta se distribuye a las arterias vitelinas, umbilicales e intraembrionarias. El corazón comienza a latir aproximadamente al día 22 ± 1 , y en este momento se establecen las circulaciones intraembrionaria y extraembrionaria (ver Cap. 22).

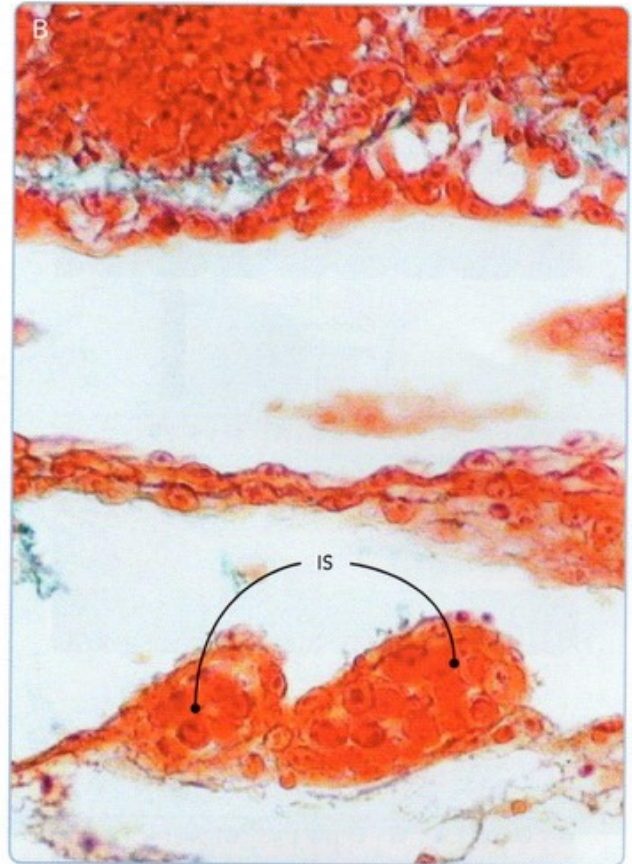
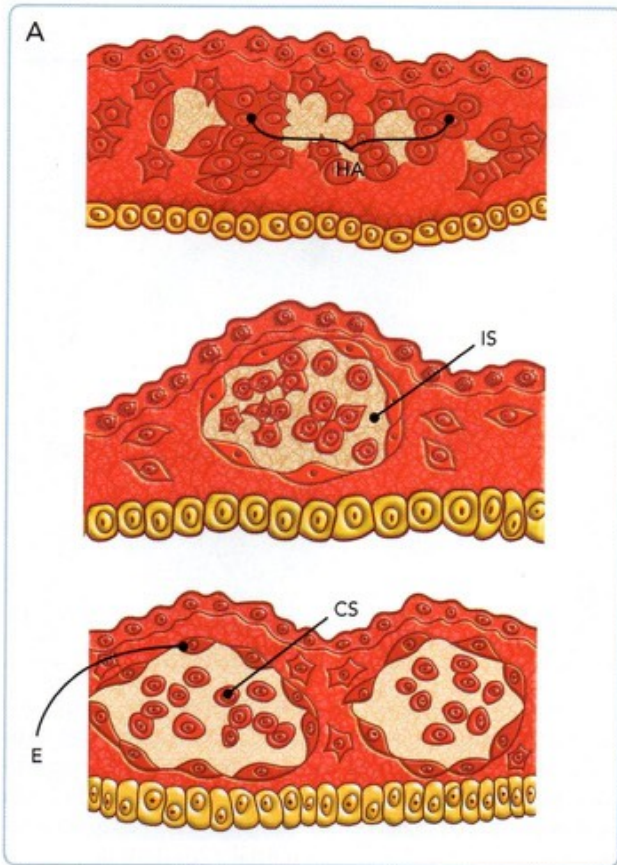


Fig. 9-9. Esquema y micrografía del inicio de la hematopoyesis en los islotes sanguíneos. **A.** Esquema que muestra cómo a partir de los hemoangioblastos (HA) se forman los islotes sanguíneos (IS) de los que se van a diferenciar el endotelio (E) y las células de la sangre (CS). **B.** Micrografía de un corte histológico del saco vitelino en la que se observan los islotes sanguíneos (IS).

6 RESUMEN



- La tercera semana comienza con la gastrulación, por la que el embrión adquiere la morfología de un disco trilaminar formado por las tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo. Cada una de estas capas va a originar tejidos y órganos específicos.
- El ectodermo, situado encima de la notocorda, se engrosa y forma la placa neural que se pliega para dar lugar al tubo neural del que se desarrollará el sistema nervioso. A este proceso se le denomina *neurulación*.
- El mesodermo se regionaliza en el mesodermo paraaxial, que se segmenta y forma los somites, el mesodermo intermedio y el mesodermo lateral, que se delamina en el mesodermo esplácnico y el mesodermo somático.
- El sistema cardiovascular y las células sanguíneas también se forman en la tercera semana a partir del mesodermo. Las células sanguíneas se desarrollan en los islotes sanguíneos del saco vitelino. Los vasos se originan por vasculogénesis a partir de los angioblastos. Los vasos formados crecen por angiogénesis y maduran por incorporación de células mesenquimáticas.
- El corazón comienza su desarrollo a partir del mesodermo esplácnico de la herradura cardiogénica, que por los plegamientos se fusiona formando el tubo cardíaco primitivo para empezar a latir al final de la tercera semana.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Formación de las capas germinales y sus primeros derivados. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 85.
- Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn*. 2001; 221: 117.
- Gilbert SF. Biología del desarrollo. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Heinke J, Patterson C, Moser M. Life is a pattern: vascular assembly within the embryo. *Front Biosci (Elite Ed.)*. 2012; 4: 2269.
- McGrath KE, Palis J. Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye. *Exp Hematol*. 2005; 33: 1021.
- Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- Saga Y. The mechanism of somite formation in mice. *Curr Opin Genet Dev*. 2012; 22: 331.
- Solnica-Krezel L. Conserved patterns of cell movements during vertebrate gastrulation. *Curr Biol*. 2005; 15: 213.
- Wagner M, Siddiqui MA. Signal transduction in early heart development (II): Cardiogenic induction and heart tube formation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007; 232: 852.

8 AUTOEVALUACIÓN



- () 1. Los somites participan en la formación de:
- A. El esqueleto axial
 - B. Vasos sanguíneos
 - C. Melanocitos
 - D. Discos intervertebrales
- () 2. El celoma intraembrionario se forma como una consecuencia del proceso de:
- A. Tubulación
 - B. Neurulación
 - C. Segmentación del mesodermo
 - D. Delaminación del mesodermo
- () 3. El inductor del ectodermo para formar la placa neural es:
- A. Cresta neural
 - B. Membrana bucofaringea
 - C. Notocorda
 - D. Nódulo primitivo
- () 4. Se forma durante la gastrulación por migración craneal de células que se introducen por el nódulo primitivo:
- A. El proceso notocordal
 - B. La membrana bucofaringea
 - C. El canal neuroentérico
 - D. El mesodermo paraaxial
- () 5. El mesodermo intraembrionario se forma a partir del:
- A. Hipoblasto
 - B. Epiblasto
 - C. Citotrofoblasto
 - D. Mesodermo extraembrionario
6. Los primordios miocárdicos se forman a partir del mesodermo _____
7. Las células que se desprenden de la parte dorsal del tubo neural, cuando este se separa del ectodermo superficial, son _____
8. El primer indicio morfológico de la gastrulación es la formación en el epiblasto de _____
9. Las neuronas de los ganglios raquídeos derivan del _____, el músculo cardíaco del _____ y el epitelio y las glándulas del tubo digestivo del _____
10. Los islotes sanguíneos se desarrollan en _____ y darán origen a _____ y _____



CAPÍTULO 10

DESARROLLO EMBRIONARIO SOMÍTICO: DE LA TERCERA A LA OCTAVA SEMANA (ETAPA DE ORGANOGÉNESIS)

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Describir el proceso que determina que el embrión, de tener una morfología discoidal y plana, adopte la forma tubular o cilíndrica que tiene el cuerpo humano definitivo.
- Señalar los rasgos morfológicos principales que caracterizan al embrión en cada uno de los estadios del desarrollo entre la cuarta y la octava semana posfertilización.
- Reconocer los pasos a seguir y los instrumentos que se necesitan para estimar la edad morfológica real de un embrión fuera del clastro materno.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 122
Semana 7 | 132
Semana 8 | 132
- 2 PLEGAMIENTO O TUBULACIÓN DEL EMBRIÓN | 123
Plegamiento cefálico y caudal | 123
Plegamiento lateral | 125
- 3 MORFOLOGÍA DEL EMBRIÓN EN LA ETAPA EMBRIONARIA SOMÍTICA | 125
Semana 3 | 125
Semana 4 | 125
Semana 5 | 129
Semana 6 | 132
- 4 ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL EMBRIÓN | 136
- 5 RESUMEN | 138
- 6 LECTURAS RECOMENDADAS | 138
- 7 AUTOEVALUACIÓN | 139

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo embrionario somático comprende del final de la tercera semana al final de la octava semana. Es en este período en el que todos los segmentos corporales y todos los órganos internos inician su desarrollo, motivo por el cual se le considera como el período de la organogénesis. Sin embargo, hay que resaltar el hecho de que si bien los órganos han comenzado a formarse e incluso algunos inician su función, aún necesitan adquirir mayor madurez que les permita prepararse para la vida posnatal; esta madurez la van a alcanzar durante la etapa fetal (de la novena semana en adelante). En este período del desarrollo prenatal, el embrión es susceptible a los agentes teratogénicos, los cuales pueden producirle retraso o alteraciones en su desarrollo general o de algún(os) órgano(s) que pueden provocar dismorfias mayores, e incluso la muerte del embrión, que desencadena la pérdida del embarazo (véase **Aborto**).

Al igual que en el período presomítico, entre la tercera y la octava semana los cambios morfológicos del embrión son muy rápidos, produciendo importantes modificaciones en la morfología embrionaria de un día para otro que determinan que la apariencia de un embrión del inicio de una semana sea totalmente diferente a la que presenta al final de esa misma semana; al período embrionario somático corresponden los estadios 9 al 23, cuyas características principales serán tratadas en forma breve en este capítulo y serán presentadas en forma detallada en los capítulos correspondientes de la segunda mitad de este libro.

ABORTO

Se define como aborto a la interrupción del embarazo por cualquier medio antes de que el embrión/feto esté suficientemente maduro para poder sobrevivir fuera del útero materno; esto es con edad gestacional menor de 20 semanas o con un peso corporal del producto menor de 500 g. Se considera **aborto precoz o temprano** a la pérdida del embarazo desde la fertilización hasta la novena semana, y **aborto tardío** de la décima semana en adelante. El aborto puede ser espontáneo o inducido.

Aborto espontáneo

Se considera como aborto espontáneo a la pérdida involuntaria del embarazo en las condiciones antes señaladas, y en la que por lo tanto no ha habido ninguna acción materna ni de ninguna otra persona para detener el embarazo. En embarazos reconocidos, la frecuencia del aborto espontáneo oscila entre 10 y 20%, presentándose la mayor incidencia entre la octava y la décima segunda semana de gestación. De los factores conocidos que pueden provocar un aborto espontáneo, existen algunos ligados al embrión/feto y otros de origen materno

o paterno. Entre los problemas del embrión/feto se encuentran las alteraciones cromosómicas (triploidias o trisomías) y las no cromosómicas (alteraciones morfológicas o funcionales de uno o varios de sus órganos vitales); entre los factores maternos, las infecciones, enfermedades crónicas, alteraciones del aparato reproductor materno, problemas hormonales, alteraciones cromosómicas estructurales balanceadas, nutrición deficiente, consumo de alcohol, tabaco y otras drogas, trastornos inmunitarios, traumas (físicos o psíquicos), procedimientos diagnósticos o terapéuticos, etcétera; y entre los factores paternos, las alteraciones cromosómicas estructurales balanceadas. Si la mujer ha tenido tres o más abortos espontáneos, se habla de un **aborto de repetición**. Si juntamos la tasa de pérdidas tempranas del embrión presomítico en embarazos no reconocidos (véase **Trastornos de la implantación** en el Cap. 8) y la del aborto espontáneo, la suma es de 30 a 50%. Lo anterior quiere decir que aproximadamente la mitad de los óvulos fertilizados se pierden antes de que el producto sea viable, constituyendo el aborto la complicación más frecuente del embarazo.

Aborto inducido

Se considera aborto *inducido* a la interrupción del embarazo antes del tiempo de viabilidad fetal mediante la utilización de algún procedimiento intencional. Puede ser de varios tipos: 1) **terapéutico**, el cual tiene que ser indicado por un comité de ética para proteger la vida o la salud de la madre (cardiopatías maternas no controladas, hipertensión arterial grave, neoplasias, etcétera) o por malformación fetal grave (anencefalia, encefalocele masivo, acardia, etcétera); 2) **electivo o voluntario**, que se realiza a petición de la madre, pero no por razones de salud materna o enfermedad fetal, y solo puede ser llevado a cabo en los países o estados donde está legalmente establecido; 3) **legal**, en el cual debe haber dictamen de un juez y aprobación de un comité de ética (en casos como violación); y 4) **criminal**, que se realiza en forma clandestina, sin mediación ni dictamen de ningún comité de ética, y que puede ser realizado por profesionales sanitarios o por cualquier otra persona de dudosa calidad ética y moral; este tipo de aborto inducido tiene una tasa elevada de mortalidad materna y es perseguido por la Ley. En las tres primeras modalidades de aborto inducido, este puede ser instrumental (legrado uterino), por aspiración o provocando contracciones uterinas (con aplicación de soluciones por vía parenteral). En el aborto criminal, el aborto puede ser realizado por cualquiera de los procedimientos anteriores o provocando contracciones uterinas mediante soluciones o medicamentos por vía oral, rotura instrumental de las membranas corioamnióticas, inyección de soluciones en la cavidad amniótica, o cualquier otro medio que rompa la homeostasis embrionaria/fetal.

2 PLEGAMIENTO O TUBULACIÓN DEL EMBRIÓN

Es el mecanismo mediante el cual el embrión adopta una morfología tubular a partir de la forma plana o discoidal que tenía hasta la etapa de gastrulación. Este proceso comienza al final de la tercera semana y concluye durante la cuarta semana.

Concluida la gastrulación, comienza el proceso de plegamiento o tubulación embrionaria, mediante el cual el cuerpo del embrión, de tener la forma de un disco aplanado, va a adoptar una apariencia tubular que mantendrá de aquí en adelante. Este plegamiento ocurre tanto en el plano coronal como en el transversal, y va llevando a los extremos cefálico y caudal y a los bordes laterales derecho e izquierdo del disco embrionario a una posición ventral y cada vez más próximos entre sí. Durante este proceso existe un rápido crecimiento del embrión que produce un importante incremento en la longitud craneocaudal, así como un cambio constante en la forma y las relaciones de los segmentos del cuerpo embrionario. Durante este período también se produce una disminución relativa en el tamaño de la unión que tiene el embrión con el saco vitelino, y el amnios envuelve todo el cuerpo del embrión y no solo su porción dorsal, como lo hacía durante la gastrulación. Comienza aproximadamente al día 21 ± 1 con la formación de cuatro pliegues en los bordes del disco embrionario, que en conjunto producen los plegamientos cefálico, caudal y laterales del embrión.

PLEGAMIENTO CEFÁLICO Y CAUDAL

Los plegamientos cefálico y caudal del embrión se producen por el crecimiento de la porción craneal y caudal del embrión, junto con la formación de un pliegue en cada extremo en la unión del disco embrionario con el amnios y la pared del saco vitelino: el **pliegue cefálico** y el **pliegue caudal**. Dichos pliegues crecen en dirección ventral y van llevando rápidamente a los bordes cefálico y caudal del disco embrionario en dirección ventrocaudal y ventrocefálica, respectivamente, realizando un giro de más o menos 180° (figs. 10-1 y 10-2).

Pliegue cefálico

En el inicio de la cuarta semana se ha formado ya la placa neural, que con su forma piriforme ocupa toda la región dorsomedial del ectodermo y gran parte de las regiones dorsolaterales (fig. 10-1A). La placa neural se continúa cranealmente con la membrana bucofaringea, la cual a su vez se une con la cavidad pericárdica (en cuyo interior se está formando el tubo cardíaco primitivo), y finalmente esta última con el tabique transversal, que termina en la unión con el amnios y la pared del saco vitelino. Justo a nivel de dicha unión del tabique transversal con las paredes de las cavidades amniótica y vitelina es donde se forma el **pliegue cefálico**, el cual se va a ir haciendo más profundo en dirección ventral (fig. 10-2A).

Mientras se está profundizando este pliegue, aproximada-

mente al día 23 ± 1 , la porción craneal de la placa neural (futuro prosencéfalo) está creciendo muy rápidamente proyectándose hacia la cavidad amniótica, y junto con el desarrollo del pliegue cefálico van cambiando la orientación craneocaudal que existía entre la placa neural, la membrana bucofaringea, la cavidad pericárdica y el tabique transversal, que ahora alcanza una orientación dorsoventral, habiendo girado aproximadamente 90° respecto de su posición original (fig. 10-2B).

El desarrollo continúa y el pliegue cefálico se hace cada vez más profundo, mientras que el prosencéfalo es ya muy prominente. Alrededor del día 26 ± 1 , el prosencéfalo, la membrana bucofaringea, la cavidad pericárdica y el tabique transversal presentan nuevamente una orientación craneocaudal, pero habiendo invertido el orden en el que se encontraban originalmente, ya que ahora se encuentran en secuencia cefalocaudal: el prosencéfalo, la membrana bucofaringea, la cavidad pericárdica (con el corazón en su interior) y el tabique transversal, habiendo tenido un giro total de 180° desde su posición original (figs. 10-1C,D y 10-2C,D).

Este plegamiento cefálico del embrión da también como resultado que la porción craneal del techo del saco vitelino vaya quedando atrapada dentro del embrión entre la notocorda (ventral con respecto a la placa neural) y la membrana bucofaringea, la cavidad pericárdica y el tabique transversal, formando el **intestino anterior**. Este intestino anterior, en su extremo cefálico termina en la membrana bucofaringea, mientras que por su extremo caudal se continúa con el **intestino medio**, que se ubica frente a la unión con el saco vitelino y que, aunque se ha estrechado, mantiene conexión con el saco vitelino a través del **pedículo vitelino** (fig. 10-2).

Pliegue caudal

También en el inicio de la cuarta semana se forma otro pliegue, ahora en el extremo opuesto del disco embrionario, que recibe el nombre de **pliegue caudal**, en el sitio de unión de la **membrana cloacal** con las paredes de la cavidad amniótica y del saco vitelino. Cefálico a la membrana cloacal, queda el **vestigio de la línea primitiva**, que ha involucionado después de la gastrulación y por arriba de esta la notocorda (fig. 10-1A). De manera simultánea, en la pared dorsocaudal del saco vitelino, cerca de su unión con el embrión, se forma una evaginación en forma de salchicha, la **alantoides**, que posteriormente será incorporada dentro del embrión y participará en el desarrollo de la vejiga urinaria (fig. 10-2A); la **alantoides**, conforme crece, se proyecta al interior del **pedículo** o **tallo de conexión**, que une al embrión con la pared del saco coriónico.

El pliegue caudal, al igual que el pliegue cefálico, se va dirigiendo en dirección ventral y posteriormente ventrocefálica, y junto con el crecimiento de la porción caudal de la placa neural (que está formando la médula espinal), va a ir desplazando a lo que originalmente era el extremo caudal del disco embrionario a una posición ventrocefálica con respecto a la membrana

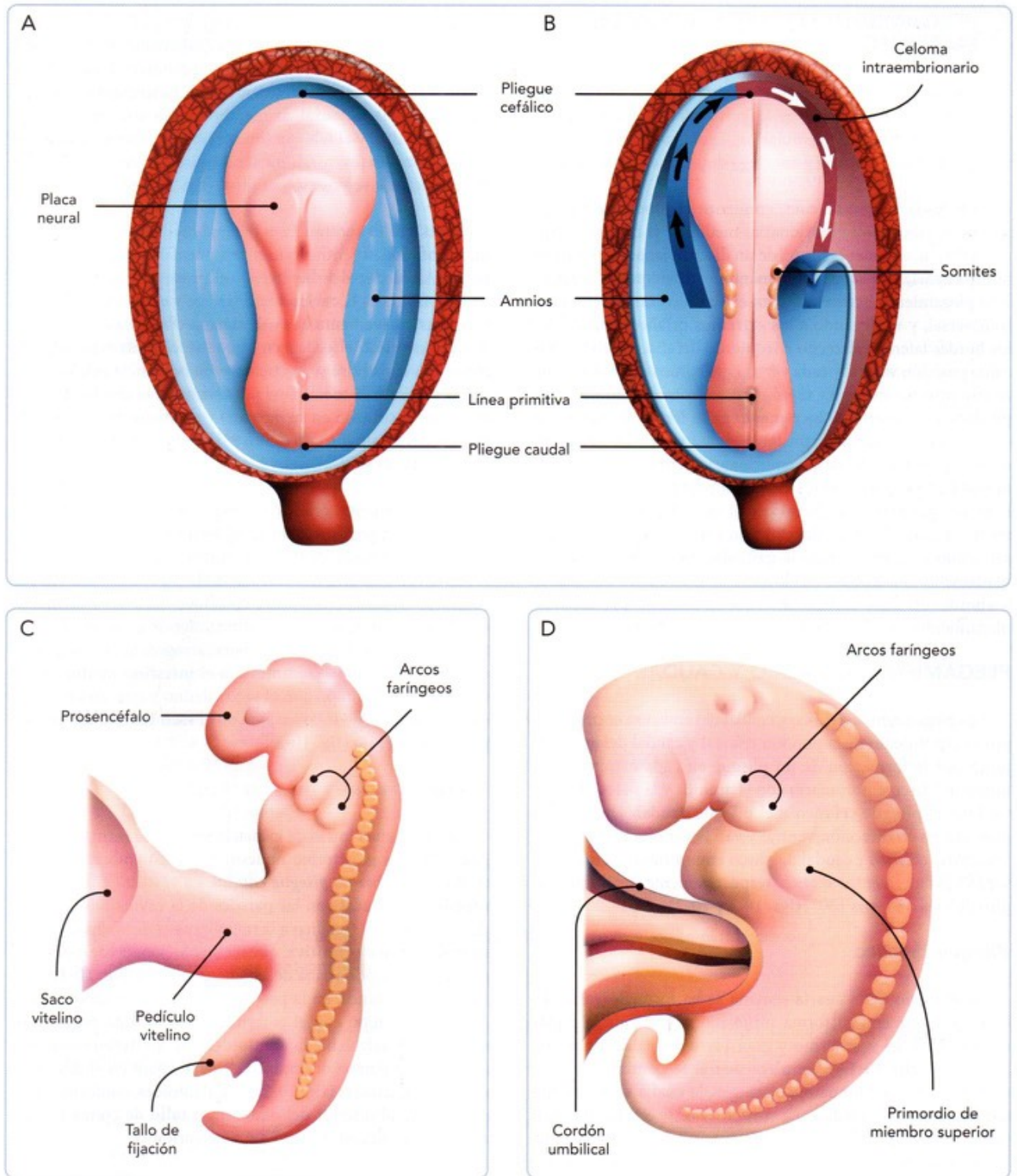


Fig. 10-1. Esquemas de embriones de la cuarta semana que muestran el proceso de plegamiento del embrión. **A.** Vista dorsal de un embrión de 21 ± 1 días. Nótese la posición de la placa neural, el pliegue cefálico, el pliegue caudal y la línea primitiva en proceso de involución. **B.** Vista dorsal de un embrión de 23 ± 1 días. Han aparecido ya los tres primeros pares de somites. Se seccionó del lado derecho el amnios para mostrar el celoma intraembrionario (flechas) en forma de herradura alrededor del pliegue cefálico. **C.** Vista lateral izquierda de un embrión de 26 ± 1 días. Se observan ya los primeros arcos faríngeos y el embrión comienza a curvarse en dirección ventral. **D.** Vista lateral izquierda de un embrión de 28 ± 1 días. Se aprecia el primordio del miembro superior y se han unido el pedículo de fijación y el pedículo vitelino para formar el cordón umbilical; nótese la franca incurvación del embrión y la aproximación de sus extremos cefálico y caudal al cordón umbilical.

cloacal, y caudal a esta última va a quedar el remanente de la línea primitiva. Este pliegue también es responsable de que el tallo de conexión con la alantoides en su interior vaya siendo desplazado en dirección cefálica, justo caudal al pedículo vitelino, así como de que la porción más caudal del techo del saco vitelino vaya quedando atrapada en esa zona para formar el **intestino posterior**. Todos estos cambios ocurren en el transcurso de la cuarta semana, entre los días 23 y 26 ± 1 (figs. 10-1 y 10-2).

PLEGAMIENTO LATERAL

Pliegues laterales

Los **pliegues laterales derecho e izquierdo** se forman también durante la cuarta semana en la unión de los bordes laterales del disco embrionario con las paredes de la cavidad amniótica y el saco vitelino. De manera simultánea a la formación de estos pliegues, se están constituyendo los pliegues cefálico y caudal, el tubo neural y los somites. Los pliegues laterales se van profundizando primero ventralmente y ventromedialmente después, de tal manera que cambiarán la morfología plana que tenía el embrión a una forma tubular. Además, irán estrechando poco a poco en este plano la conexión del saco vitelino con el embrión, haciendo que la continuidad entre el saco vitelino y el embrión quede reducida a un estrecho **tallo o pedículo vitelino** (fig. 10-3), estrechamiento que se va a sumar con el que le están produciendo también el desplazamiento de los extremos cefálico y caudal del embrión. A la porción del saco vitelino que queda atrapada en medio del embrión frente al pedículo vitelino se le llama **intestino medio**, que se continúa cefálicamente con el intestino anterior y caudalmente con el intestino posterior (figs. 10-2 y 10-3).

A medida que progresan los pliegues cefálico, caudal y laterales, estos van arrastrando consigo a la membrana amniótica que va envolviendo el cuerpo del embrión y no solo su cara dorsal, como lo hacía en la etapa de disco embrionario, lo que determina que cuando termine este proceso de plegamiento del embrión, la totalidad del cuerpo embrionario quede incluida en la cavidad amniótica. El amnios que envuelve al embrión se refleja en el cordón umbilical, formándole una cubierta epitelial también a este anexo.

3 MORFOLOGÍA DEL EMBRIÓN EN LA ETAPA EMBRIONARIA SOMÍTICA

La etapa embrionaria somítica corresponde a los estadios 9 a 23 de Streeter. Comienza en el momento en el que aparece el primer par de somites, aproximadamente al día 20 ± 1 (final de la tercera semana), y concluye al día 56 ± 1 (final de la octava semana). Durante esta etapa ocurre la morfogénesis principal de la mayoría de los órganos y segmentos del cuerpo.

La evidencia del primer par de somites da inicio a esta etapa, la cual se caracteriza por una serie de rápidos cambios en la morfología externa e interna del embrión, así como un in-

cremento constante pero relativamente discreto en las dimensiones del cuerpo. En una misma semana, la morfología embrionaria difiere drásticamente debido a la aparición de nuevas estructuras corporales y a los cambios que estas tienen en su forma y proporciones. Estas diferencias morfológicas, junto con algunas características cuantitativas, son la base de los horizontes embrionarios descritos por Streeter, y son resumidas en el **cuadro 10-1**.

SEMANA 3

Estadio 9 (días 20 a 21) (fig. 10-4). En este estadio aparecen los tres primeros pares de somites y el embrión prácticamente ha alcanzado ya su forma tubular definitiva, midiendo de 1,5 a 3,0 mm de longitud. En la superficie dorsal, la placa neural que se formó en el estadio previo presenta una depresión longitudinal, el **surco neural**, limitado lateralmente por dos elevaciones, los **pliegues neurales**. En este estadio comienza el desarrollo del sistema cardiovascular con la formación de la **herradura cardiogénica** y la fusión de los **primordios mioendocárdicos**.

SEMANA 4

Comprende los estadios 10 a 12. Durante esta semana, el embrión concluye la tubulación, cerrándose ventralmente el intestino primitivo y quedando solo un estrecho pedículo de fijación a través del cual queda conectado al saco vitelino, aloja a la alantoides y da paso a los vasos vitelinos y umbilicales.

Estadio 10 (días 22 a 23) (fig. 10-5A). El embrión presenta ya de 4 a 12 pares de somites y mide de 2,0 a 3,5 mm de longitud. Al inicio de este estadio el embrión es casi recto, curvándose ligeramente al final debido al crecimiento de los extremos cefálico y caudal. Los pliegues neurales comienzan a fusionarse, iniciándose el proceso de cierre del tubo neural, el cual permanece ampliamente abierto en su porción craneal y caudal – neuroporos rostral y caudal –. Aparecen los dos primeros arcos faríngeos y se insinúa entre ellos la boca primitiva o estomodeo.

Estadio 11 (días 24 a 25) (figs. 10-5B y 10-6A). Existen de 13 a 20 pares de somites y la longitud mayor es de 2,5 a 4,5 mm. Se acentúa la incurvación del embrión y pueden observarse las vesículas ópticas y las placodas óticas a ambos lados del extremo cefálico del embrión. El primer arco faríngeo se hace prominente, distinguiéndose en él los procesos maxilar y mandibular limitando al estomodeo, que está cubierto por la membrana bucofaríngea. Los neuroporos rostral y caudal están aún abiertos pero son ya muy pequeños.

Estadio 12 (días 26 a 27) (figs. 10-5 C y 10-6 B). Se han formado ya de 21 a 29 pares de somites y se alcanza de 3,0 a 5,0 mm de longitud mayor. El embrión adopta una franca forma de “C” debido al desarrollo de las vesículas encefálicas y del extremo caudal embrionario. Se ha cerrado ya el neuroporo rostral y las vesículas ópticas son evidentes. Comienza a

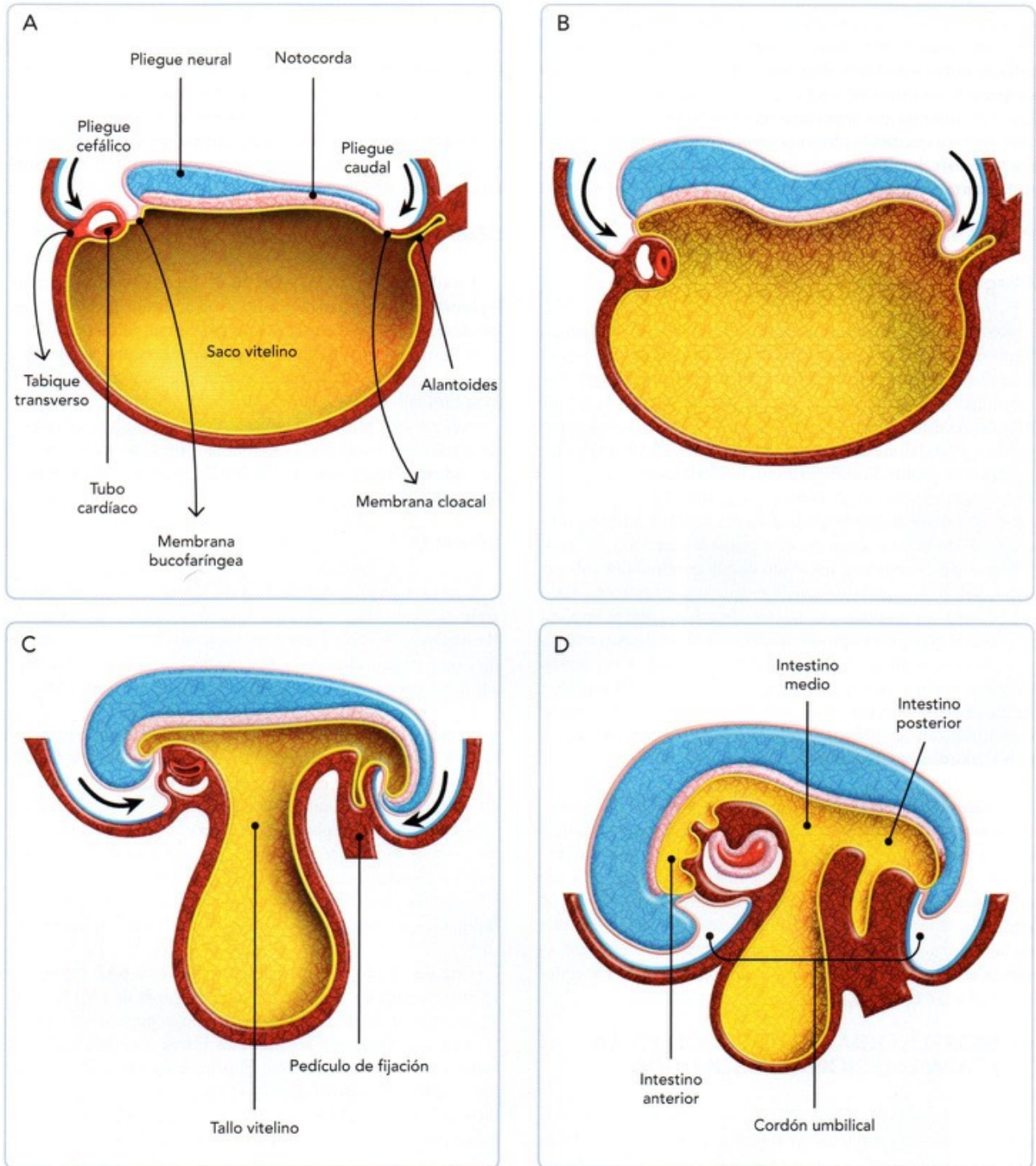


Fig. 10-2. Esquemas de embriones de la cuarta semana que muestran el proceso de plegamiento del embrión en cortes sagitales. **A.** Embrión de 21 ± 1 días. Nótese la posición de los pliegues cefalocaudal y la secuencia cefalocaudal del tabique transverso, tubo cardíaco, membrana bucofaringea y pliegue neural; en el extremo caudal del embrión se aprecian la alantoides y la membrana cloacal. **B.** Embrión de 23 ± 1 días. Los pliegues cefálico y caudal se han profundizado y el eje del tabique transverso, tubo cardíaco, membrana bucofaringea y pliegue neural ha rotado aproximadamente 90° respecto de su posición anterior. **C.** Embrión de 26 ± 1 días. El eje tabique transverso, tubo cardíaco, membrana bucofaringea y pliegue neural ha rotado aproximadamente 180° respecto de su posición original; en el extremo opuesto, el pliegue caudal se ha profundizado mucho y ha desplazado a la cola y el pedículo de fijación en dirección ventrocefálica. **D.** Embrión de 28 ± 1 días. Se han unido ya el pedículo vitelino y el pedículo de fijación para dar lugar al cordón umbilical, y se ha formado también el intestino anterior, medio y posterior.

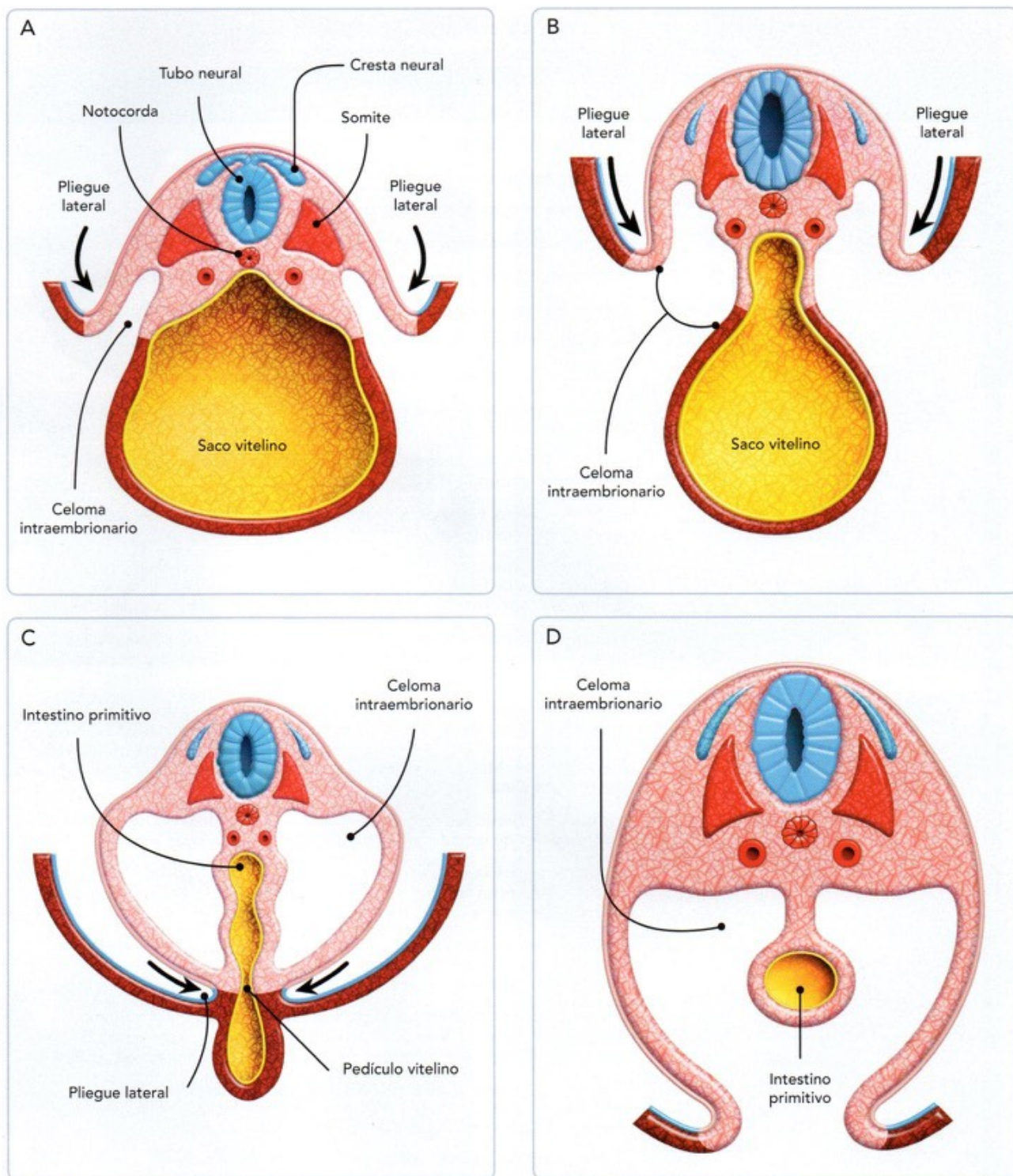


Fig. 10-3. Esquemas de embriones de la cuarta semana que muestran el proceso de plegamiento del embrión en cortes transversales. **A.** Embrión de 21 ± 1 días. Los pliegues laterales derecho e izquierdo comienzan a desplazarse en dirección ventral, empezando a quedar atrapada una parte del celoma intraembrionario entre la pared dorsal-lateral del cuerpo y el saco vitelino. **B.** Embrión de 23 ± 1 días. Los pliegues laterales se han profundizado aún más y se ha estrechado considerablemente la implantación del saco vitelino. **C.** Embrión de 26 ± 1 días. Los pliegues laterales casi hacen contacto uno con el otro, dejando atrapado el techo del saco vitelino entre el celoma intraembrionario, constituyendo ya el intestino primitivo. **D.** Embrión de 28 ± 1 días. El pedículo vitelino pierde su continuidad con el intestino primitivo a excepción de la región del cordón umbilical, donde la mantendrá hasta la semana 9 o 10, quedando el intestino primitivo totalmente rodeado por el celoma intraembrionario.

Cuadro 10-1. Estadios de desarrollo embrionario.

	Estadio	Edad (días)	Nº somites	Longitud mayor (mm)	Principales características
Período presomítico	1	0			Fertilización del ovocito
	2	2-3			Etapa de mórula (12 a 16 blastómeros)
	3	4-5			Blastocisto temprano. Presencia de blastocele
	4	5-6			Eclosión del blastocisto. Inicio de la implantación
	5	7-12		0,1-0,2	Formación del disco embrionario bilaminar (epiblasto e hipoblasto)
	6	13-15		0,2-0,3	Presencia de línea primitiva. Inicio del desarrollo de vellosidades coriónicas
	7	15-17		0,4-0,6	Inicia la gastrulación (ectodermo, mesodermo y endodermo)
	8	17-19		0,6-1,5	Formación de notocorda, placa neural y canal neuroentérico
Período somítico	9	20-21	1-3	1,5-3,0	Pliegues neurales muy evidentes y surco neural profundo. Presencia de pliegue cefálico
	10	22-23	4-12	2,0-3,5	Embrión recto o ligeramente curvado. Inicio de fusión de los pliegues neurales. Aparecen el 1º y 2º arcos faríngeos
	11	24-25	13-20	2,5-4,5	Embrión curvado. Neuroporo rostral casi cerrado. Presencia de vesículas ópticas y placodas óticas
	12	26-27	21-29	3,0-5,0	Embrión en forma de "C". Neuroporo rostral cerrado y el caudal muy pequeño. 3º arco faríngeo. Presencia de fosas óticas y de la yema de miembros superiores. Comienza a perforarse la membrana bucofaríngea
	13	28-30	30-35	4,0-6,0	Miembros superiores en forma de aleta. Aparece el 4º arco faríngeo, las yemas de los miembros inferiores, las placodas del cristalino y las placodas olfatorias
	14	31-32	> 35	5,0-7,0	Flexión de la cabeza sobre el tronco. Formación de las vesículas cerebrales primarias y de las flexuras cervical y pontina. Inicia la invaginación de las placodas del cristalino y la formación de las copas ópticas. Presencia de las fosas olfatorias. Miembros superiores en forma de pala y miembros inferiores en forma de aleta
	15	33-36		7,0-9,0	Formación de vesículas cerebrales secundarias. Presencia del seno cervical. Se forma la placa de la mano y los miembros inferiores en forma de pala
	16	37-40		8,0-11,0	Miembros superiores con esbozos de codo y muñeca, y los inferiores en forma de placa. Aparecen las prominencias auriculares bordeando el primer surco faríngeo. Se identifica pigmento en la retina
	17	41-43		11,0-14,0	Vesículas cerebrales muy prominentes. El tronco y el cuello comienzan a enderezarse. Prominencias auriculares muy aparentes. Presencia de radiaciones digitales en las placas de las manos
	18	44-46		13,0-17,0	Comienzan a desarrollarse los párpados. Pabellones auriculares primitivos. Presencia de muescas en el borde libre de las placas de las manos y de radiaciones digitales en las placas de los pies. Los pezones son ya visibles
	19	47-48		16,0-18,0	El tronco se alarga y endereza. Los miembros superiores se alargan ventralmente y los dedos son claramente visibles. Intestino medio muy prominente abultando la base del cordón umbilical
	20	49-51		18,0-22,0	Aparece el plexo vascular del cuero cabelludo. Los miembros se doblan a nivel del codo y rodilla. Dedos de las manos prominentes, pero cortos y unidos por la membrana interdigital. Presencia de muescas en el borde libre de las placas de los pies. La cola es corta pero aún visible
	21	52-53		22,0-24,0	Las manos y los pies se aproximan a su contralateral. Desaparece la membrana interdigital de las manos dejando libres los dedos. Dedos de los pies identificables pero aún unidos por la membrana interdigital

(Continúa...)

(Continuación)

Cuadro 10-1. Estadios de desarrollo embrionario.

Estadio	Edad (días)	Nº somites	Longitud mayor (mm)	Principales características
22	54-55		23,0-28,0	Cuello claramente identificable. Los párpados casi cubren los ojos. Talón claramente distinguible; longitud del pie de 4,0 a 4,9 mm; la membrana interdigital del pie ha desaparecido casi por completo dejando libres los dedos
23	56		27,0-31,0	La cabeza se redondea. Los párpados cubren los ojos. Pabellones auriculares casi a nivel de los ojos. El pie mide de 5,2 a 6,2 mm. La cola ha desaparecido o es rudimentaria. Genitales externos presentes pero no distinguibles

Basado en: Mall, 1907, 1914; Iffy, et al, 1967; Nishimura, et al, 1968, 1974; O'Rahilly, 1979; England, 1983; Arteaga, et al, 1993; García-Peláez, et al, 1993; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000.

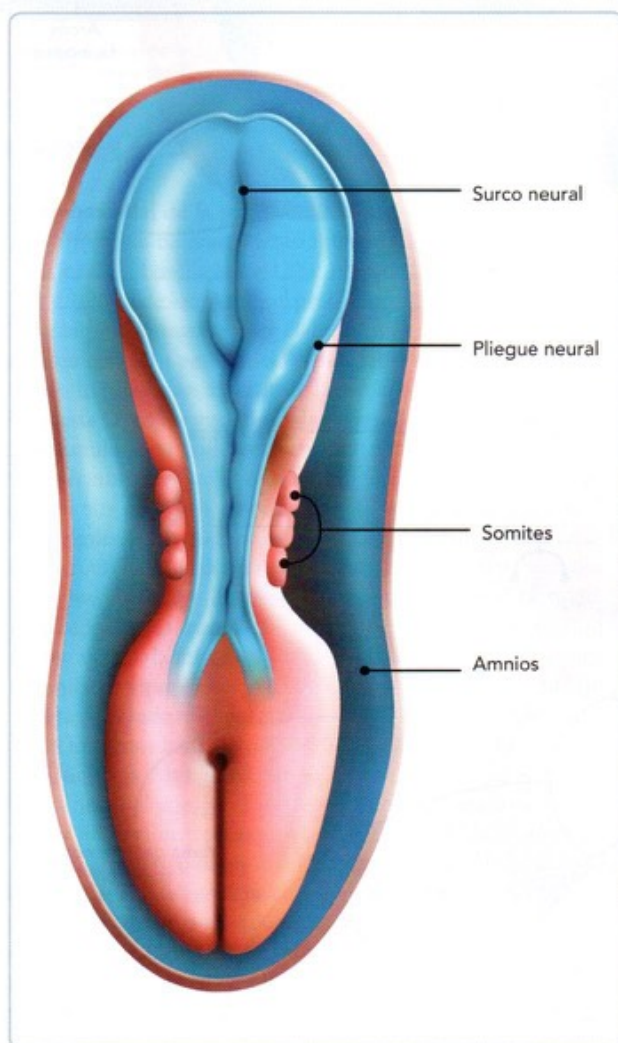


Fig. 10-4. Esquema de un embrión del estadio 9, final de la tercera semana (20 a 21 días), en una vista dorsal. En esta etapa han aparecido los tres primeros pares de somites y se ha formado el surco neural a todo lo largo de la superficie dorsal del embrión.

perforarse la membrana bucofaringea y aparece el tercer arco faríngeo. Las placodas óticas se hunden, transformándose en fosas óticas. Aparecen los brotes o yemas de los miembros superiores.

SEMANA 5

Marca el inicio del segundo mes de vida intrauterina. Comprende los estadios 13 a 15. Durante esta semana, el embrión crece considerablemente, pudiendo determinarse la longitud coronilla-rabadilla (C-R) debido a la flexión general del cuerpo embrionario.

Estadio 13 (días 28 a 30) (fig. 10-7A). Existen de 30 a 35 pares de somites y el embrión mide de 4,0 a 6,0 mm de longitud C-R. Se cierra el neuroporo caudal. A nivel de la vesícula óptica se forma un engrosamiento ectodérmico: las placodas del cristalino. Las fosas óticas se profundizan y transforman en vesículas óticas. A los lados del estomodeo se aprecian dos engrosamientos: las placodas olfatorias y aparecen los cuartos arcos faríngeos. Los miembros superiores adoptan la forma de una aleta y aparecen los brotes o yemas de los miembros inferiores. El extremo caudal o cola del embrión comienza a atenuarse.

Estadio 14 (días 31 a 32) (figs. 10-7B y 10-8). Los somites siguen formándose, pero ya no sobresalen a la superficie impidiendo su conteo. La longitud C-R es de 5,0 a 7,0 mm. La cabeza del embrión se flexiona sobre el tronco, observándose la curvatura o flexura cervical. Por transparencia pueden verse las vesículas cerebrales primarias y la curvatura pontina. Las vesículas óticas se transforman en copas óticas, dentro de las cuales se hunden las placodas del cristalino, dando lugar a las vesículas del cristalino. Las placodas olfatorias se convierten en fosas olfatorias. Los miembros superiores adoptan la forma de una pala o remo y los miembros inferiores la de una aleta corta.

Estadio 15 (días 33 a 36) (fig. 10-7C). El embrión mide de 7,0 a 9,0 mm de longitud C-R. Las vesículas cerebrales primarias se transforman en vesículas cerebrales secundarias. Las ve-

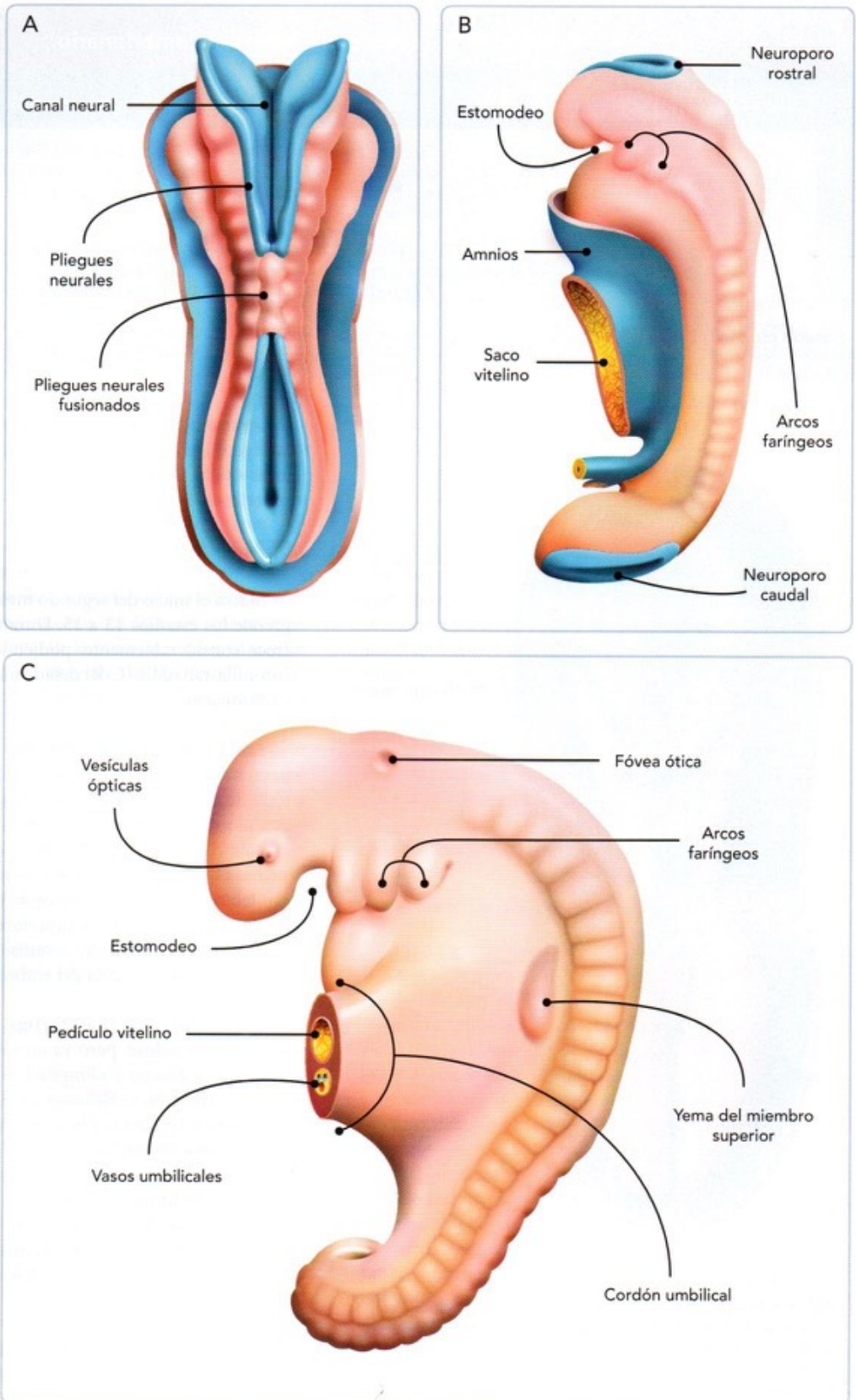


Fig. 10-5. Esquemas de embriones de la cuarta semana. **A.** Vista dorsal del embrión del estadio 10 (22 a 23 días). Se ha iniciado el cierre del tubo neural. **B.** Vista izquierda del embrión del estadio 11 (24 a 25 días). El tubo neural se ha cerrado casi en su totalidad, quedando solo el neuroporo rostral y el neuroporo caudal por cerrarse; el tallo de conexión del saco vitelino comienza a estrecharse. **C.** Vista izquierda del embrión del estadio 12 (26 a 27 días). Se han cerrado ya los neuroporos rostral y caudal, el cordón umbilical se ha formado alojando en su interior al pedículo vitelino y a los vasos umbilicales, y aparece el brote o yema de los miembros superiores.



Fig. 10-6. Embriones de la cuarta semana. A. Vista izquierda de un embrión del estadio 11 (24 a 25 días). B. Vista izquierda de un embrión del estadio 12 (26 a 27 días).

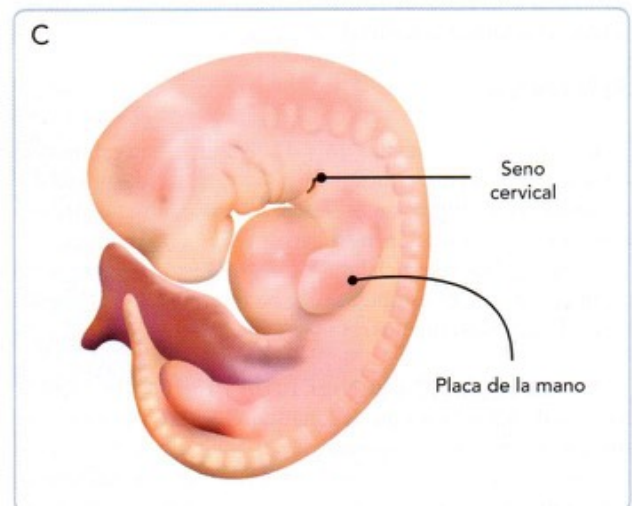
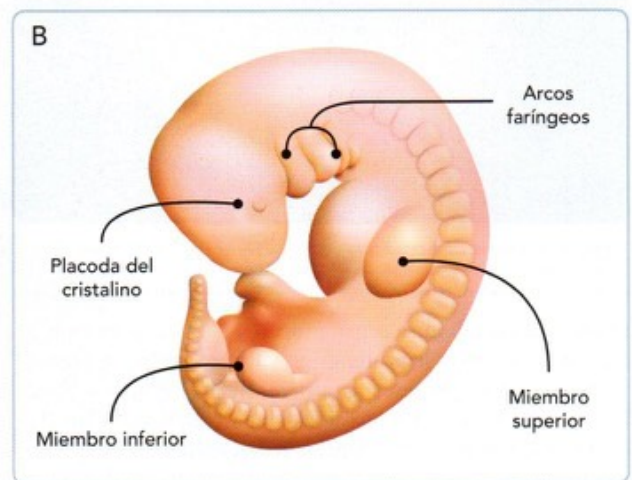
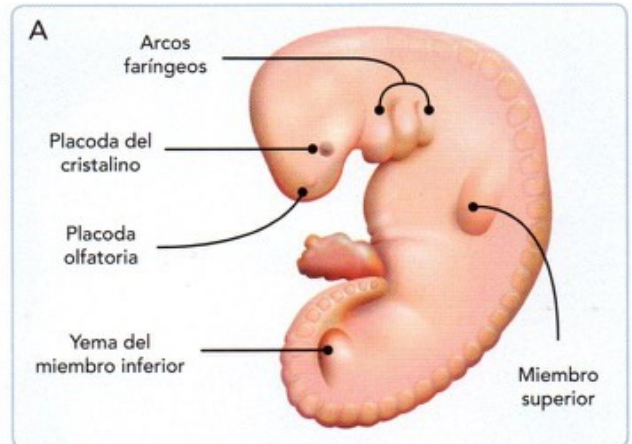


Fig. 10-7. Esquemas de embriones de la quinta semana. A. Vista izquierda del embrión del estadio 13 (28 a 30 días). Se está formando el cuarto arco faríngeo, aparecen las placodas olfatoria y del cristalino, los miembros superiores adoptan la forma de una aleta corta y surgen las yemas de los miembros inferiores. B. Vista izquierda del embrión del estadio 14 (31 a 32 días). Nótese el desarrollo de los miembros. C. Vista izquierda del embrión del estadio 15 (33 a 36 días). Se forman el seno cervical y la placa de la mano.

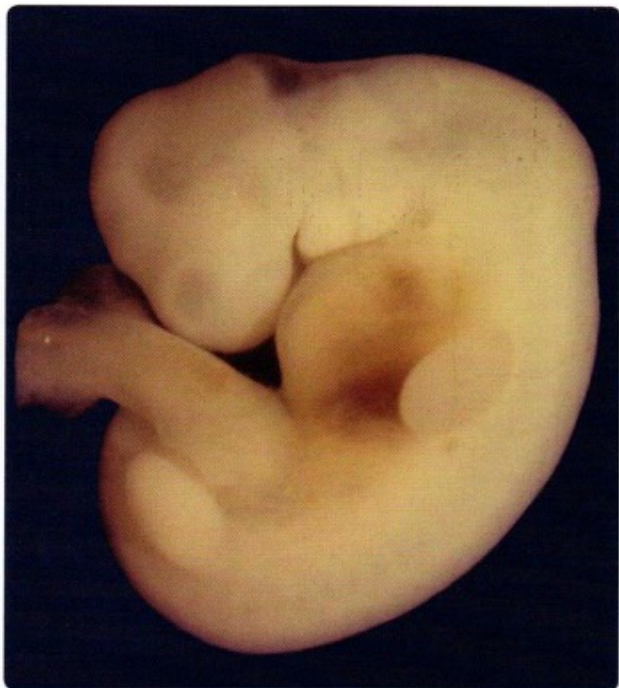


Fig. 10-8. Embrión del estadio 14 de la quinta semana (31 a 32 días), vista izquierda.

sículas del cristalino se separan de la superficie ectodérmica. Las fosas olfatorias se profundizan y crecen sus bordes laterales formando los procesos nasales medial y lateral. El segundo arco faríngeo crece considerablemente ocultando al tercero y cuarto arcos, dejando una depresión denominada *seno cervical*. Los miembros superiores se aplanan en su extremo distal dando origen a la placa de la mano, mientras que los miembros inferiores adoptan la forma de una pala o remo.

SEMANA 6

Comprende los estadios 16 y 17. Durante esta semana, el embrión transforma radicalmente sus características faciales al comenzar la migración o desplazamiento de sus diferentes estructuras en dirección medioventral. En este momento ya hay sensibilidad superficial de la cara, pudiendo responder de manera refleja a los estímulos, y se ha informado que también puede haber movimientos espontáneos.

Estadio 16 (días 37 a 40) (figs. 10-9A y 10-10A). El embrión alcanza de 8,0 a 11,0 mm de longitud C-R. En los bordes del primer surco faríngeo aparecen unos abultamientos, las prominencias o montículos auriculares, primordios de los futuros pabellones auriculares. En los ojos aparece una coloración oscura dada por la pigmentación de la retina que comienza en este estadio. En algunos embriones, en los miembros superiores pueden distinguirse ya los esbozos del codo y la muñeca, y los miembros inferiores han formado ya la placa del pie.

Estadio 17 (días 41 a 43) (figs. 10-9B y 10-10B). La longitud

C-R es de 11,0 a 14,0 mm. Las vesículas cerebrales crecen considerablemente, distinguiéndose el segmento del cuello, el cual comienza a enderezar la cabeza con respecto al tronco. Las prominencias auriculares son más prominentes, así como el codo y la muñeca en los miembros superiores. En la placa de la mano aparecen unas crestas o radiaciones longitudinales denominadas *rayos digitales* (esbozos de los futuros dedos).

SEMANA 7

Comprende los estadios 18 a 20. Durante esta semana termina la morfogénesis primaria del corazón y el embrión aumenta considerablemente todas sus dimensiones.

Estadio 18 (días 44 a 46) (figs. 10-11A y 10-12A). El embrión mide de 13,0 a 17,0 mm de longitud C-R. Aparecen los esbozos de los párpados y las prominencias auriculares se fusionan entre sí para formar unos pabellones auriculares rudimentarios. El seno cervical se ha obliterado por la fusión del segundo arco faríngeo con la pared lateral del cuello. Los rayos digitales de la placa de la mano son muy evidentes y aparecen unas muescas en el borde libre. En la placa del pie aparecen sus correspondientes radiaciones digitales. Los pezones pueden ser vistos en la pared ventral del tórax.

Estadio 19 (días 47 a 48) (figs. 10-11B y 10-12B). La longitud C-R es de 16,0 a 18,0 mm. La región del tronco se alarga y endereza. Las extremidades superiores e inferiores aumentan notoriamente su longitud, aproximándose a la línea media. Las muescas del borde de la placa de la mano se hacen más grandes, comenzando a liberarse los dedos de la mano. En el interior de la base del cordón umbilical comienza a apreciarse el desarrollo de las asas intestinales.

Estadio 20 (días 49 a 51) (figs. 10-11C y 10-12C). El embrión alcanza de 18,0 a 22,0 mm de longitud C-R. En la cabeza se distingue el plexo vascular del cuero cabelludo. Los párpados y los pabellones auriculares son más notorios. En las manos, los dedos se han separado en gran extensión, y en los miembros inferiores pueden distinguirse la rodilla y las muescas en el borde libre de la placa del pie. Las asas intestinales abultan considerablemente la base del cordón umbilical. La cola del embrión es muy corta, pero aún visible.

SEMANA 8

Comprende los estadios 21 a 23. Durante esta semana, el embrión concluye la etapa embrionaria, y la cara y todo el embrión en su conjunto van adoptando paulatinamente una apariencia fetal. Ya existe sensibilidad y reflejos en pies y manos, pudiendo realizar el embrión movimientos de flexión y estiramiento, aunque estos aún no pueden ser percibidos por la madre.

Estadio 21 (días 52 a 53) (figs. 10-13A y 10-14A). El embrión alcanza de 22,0 a 24,0 mm de longitud C-R. La cabeza

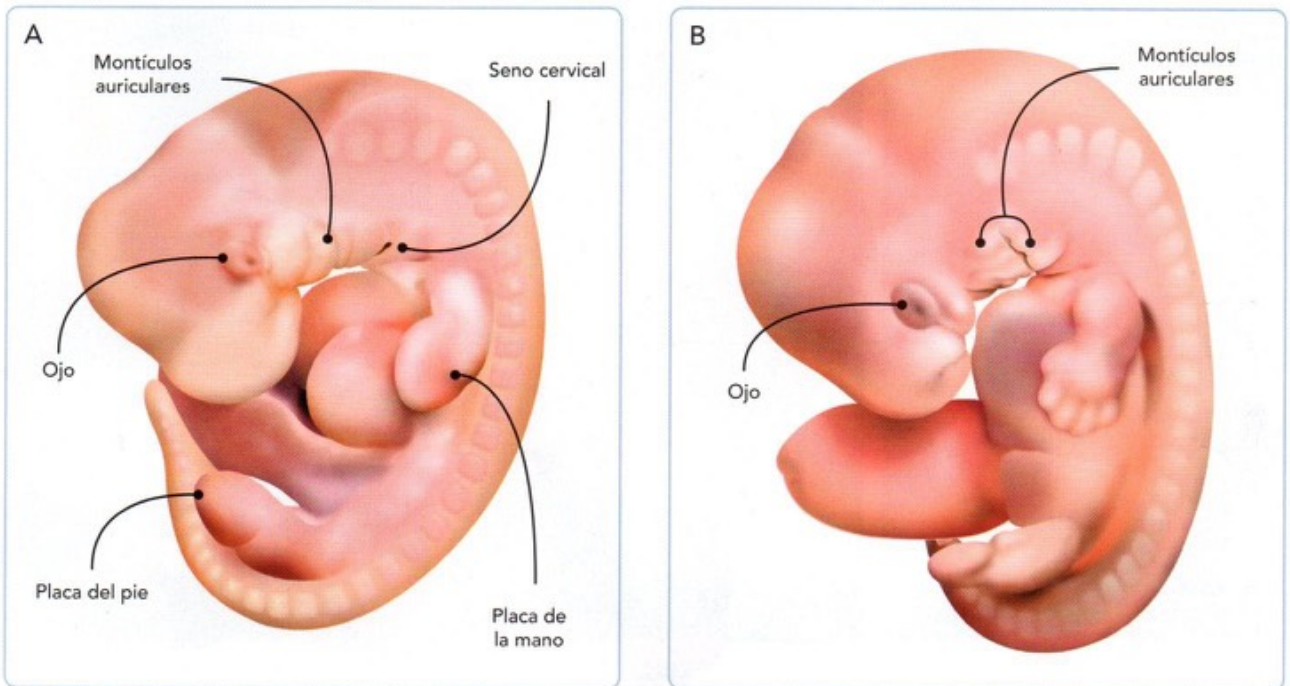


Fig. 10-9. Esquemas de embriones de la sexta semana. **A.** Vista izquierda del embrión del estadio 16 (37 a 40 días). Comienza a aparecer pigmento en el ojo y se aprecian ya los montículos auriculares en los bordes del primer surco faríngeo. **B.** Vista izquierda del embrión del estadio 17 (41 a 43 días). En los miembros superiores ya se ven las radiaciones digitales y en el miembro inferior se distingue la placa del pie.

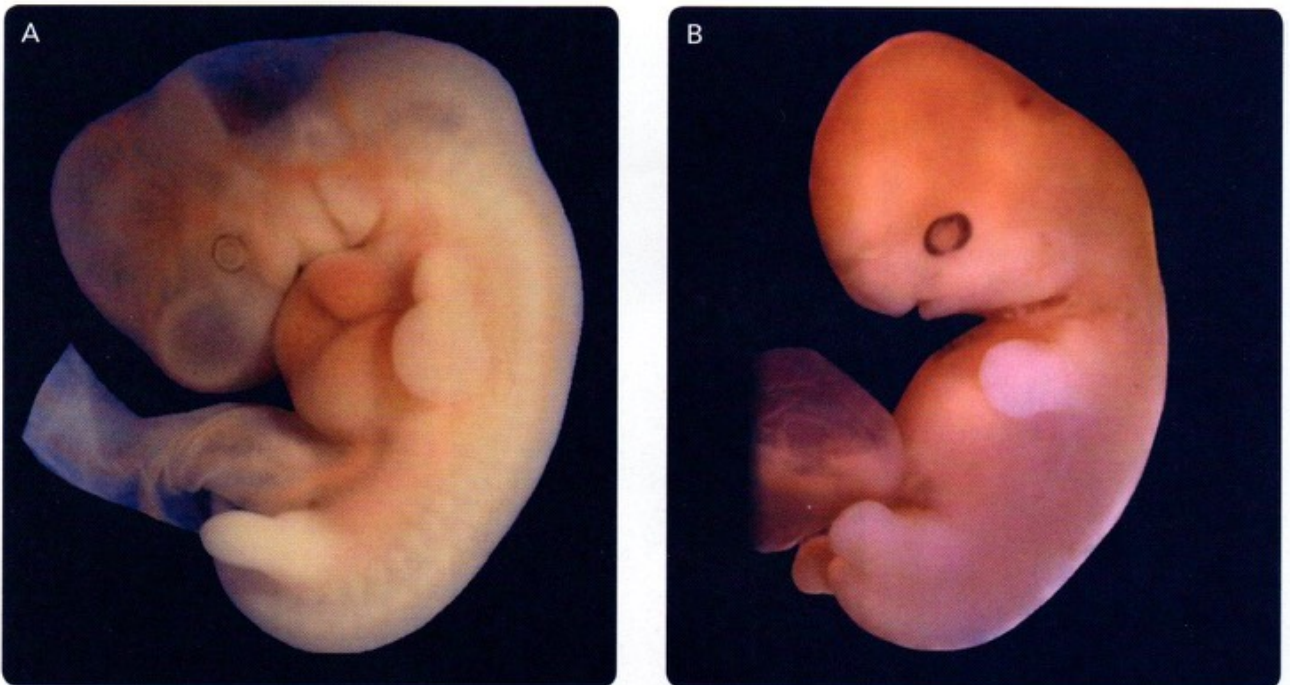


Fig. 10-10. Embriones de la sexta semana. **A.** Vista izquierda de un embrión del estadio 16 (37 a 40 días). **B.** Vista izquierda de un embrión del estadio 17 (41 a 43 días).

comienza a redondearse y el cuello se alarga y endereza. Las manos y los pies se aproximan a su contralateral, pudiendo incluso llegar a tocarse. Los dedos de las manos se han **separado** totalmente, habiendo desaparecido la membrana interdigital.

Los dedos de los pies son ya identificables, aunque aún se encuentran unidos en gran extensión. Los intestinos son aún más visibles en el interior del cordón umbilical.

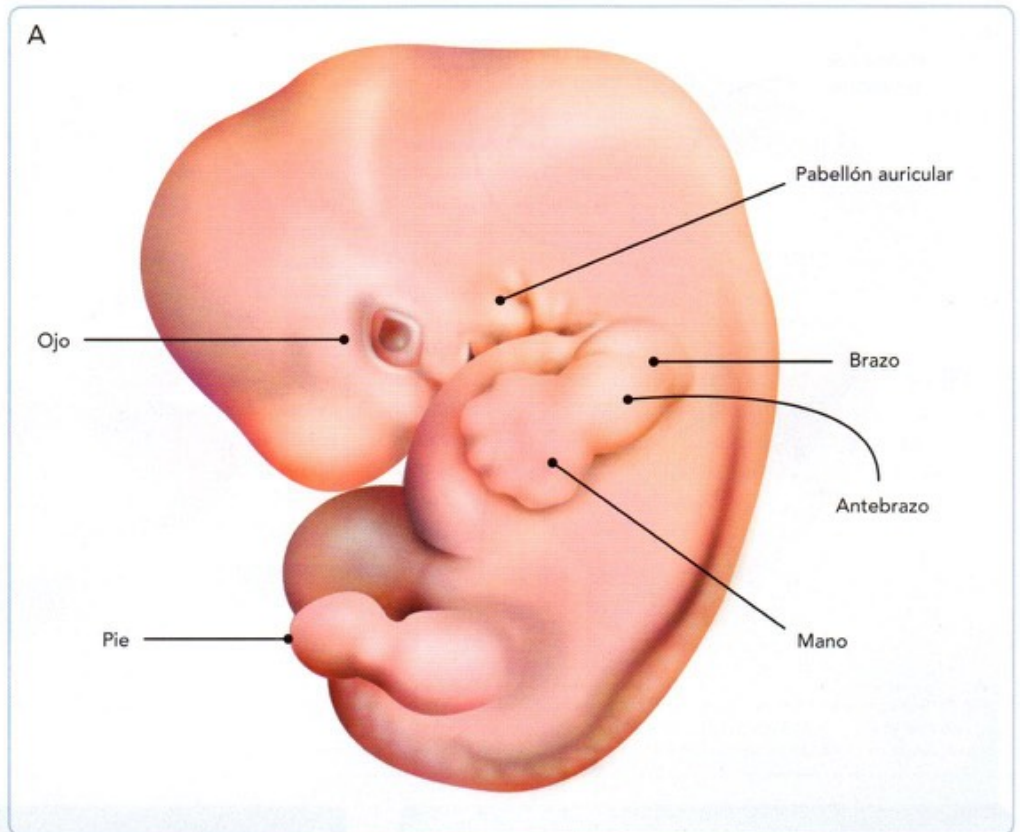
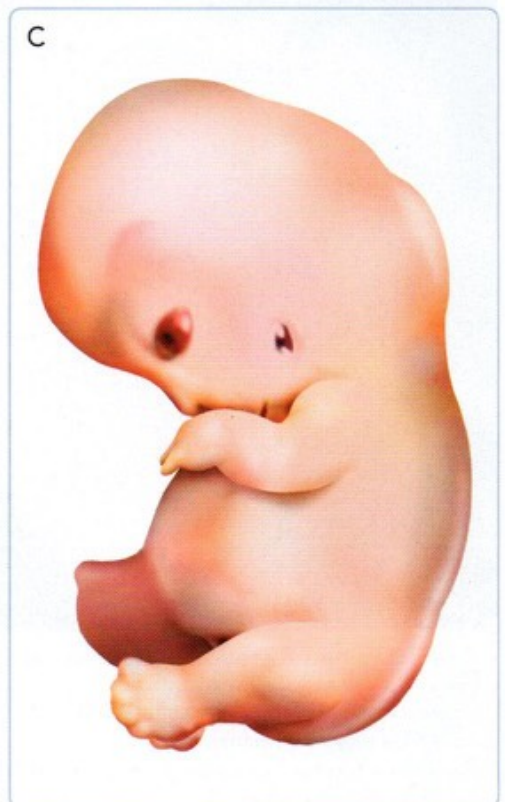


Fig. 10-11. Esquemas de embriones de la séptima semana.

A. Vista izquierda del embrión del estadio 18 (44 a 46 días). Se observa ya un pabellón auricular rudimentario y los tres segmentos del miembro superior; en el pie ya se aprecian las radiaciones digitales.

B. Vista izquierda del embrión del estadio 19 (47 a 48 días). Comienzan a liberarse los dedos de las manos y aparecen muescas y radiaciones digitales en la placa del pie.

C. Vista izquierda del embrión del estadio 20 (49 a 51 días). Los dedos de la mano se han separado más que en el estadio previo, y en el miembro inferior pueden distinguirse ya sus tres segmentos.



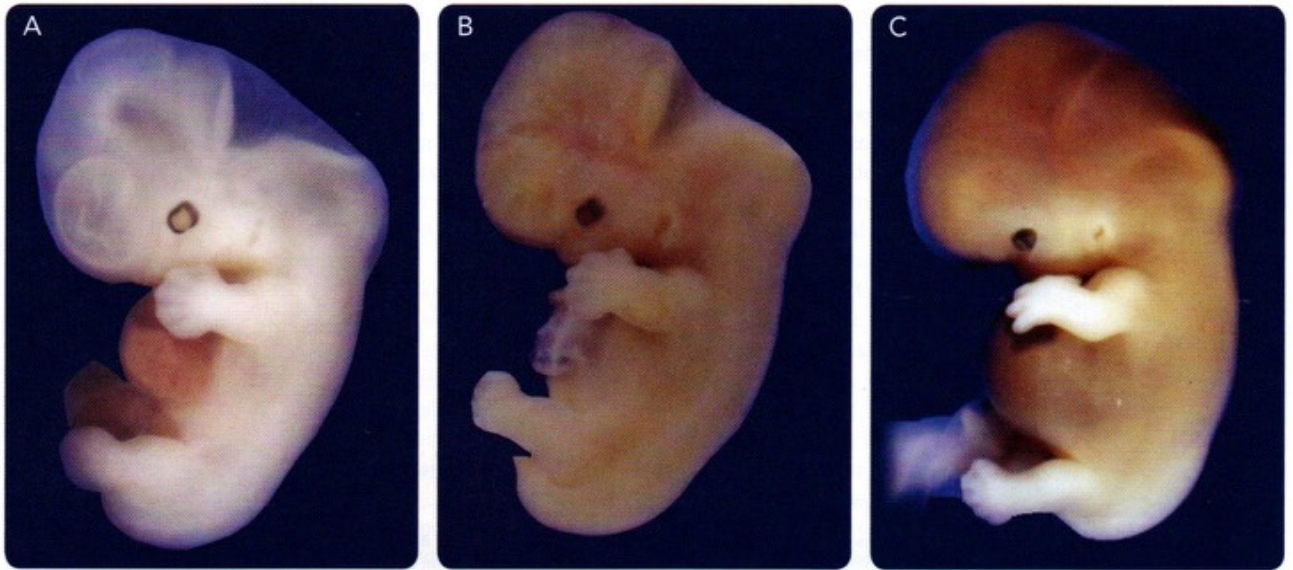


Fig. 10-12. Embriones de la séptima semana. **A.** Vista izquierda de un embrión del estadio 18 (44 a 46 días). **B.** Vista izquierda de un embrión del estadio 19 (47 a 48 días). **C.** Vista izquierda de un embrión del estadio 20 (49 a 51 días); nótese en el interior de la base del cordón umbilical la presencia de asas intestinales.

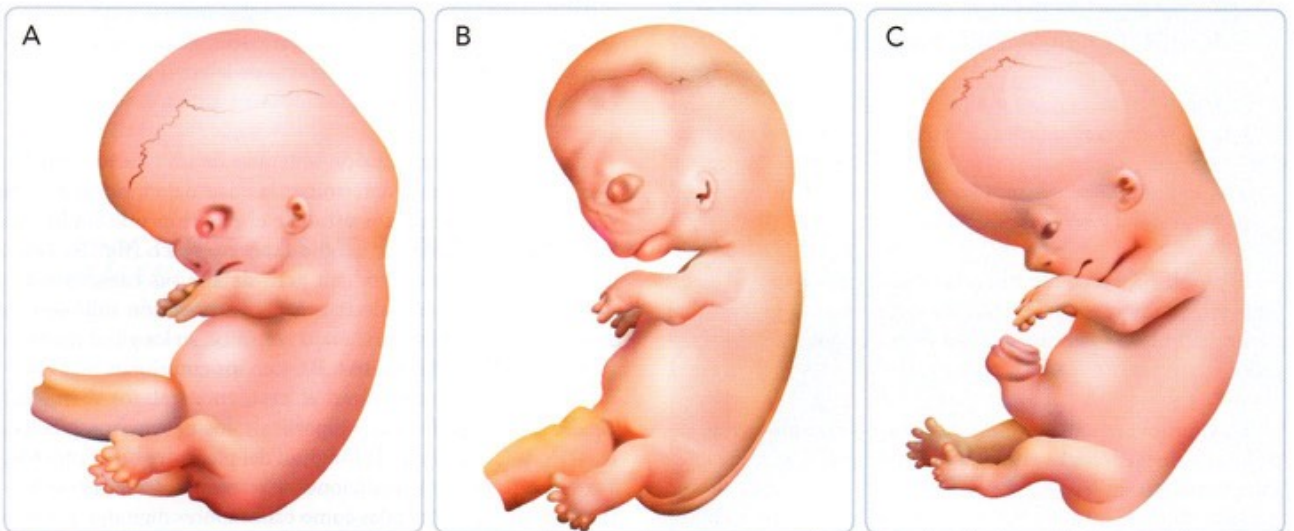


Fig. 10-13. Esquemas de embriones de la octava semana. **A.** Vista izquierda de embrión del estadio 21 (52 a 53 días). Todos los segmentos corporales son ya identificables. **B.** Vista izquierda de embrión del estadio 22 (54 a 55 días). Los dedos del pie están prácticamente libres. **C.** Vista izquierda de embrión del estadio 23 (56 días). El pie ya está completamente formado y es posible tomar su medida de longitud.

Estadio 22 (días 54 a 55) (figs. 10-13B y 10-14B). La longitud C-R es de 23,0 a 28,0 mm. Se ha constituido con claridad la región del cuello. Los párpados están muy desarrollados y casi cubren los ojos. Los pabellones auriculares comienzan su ascenso desde la región del cuello. Los dedos de los pies se han liberado totalmente, desapareciendo la membrana interdigital que los unía. El talón es ya distinguible, lo que permite delimitar al pie y poderlo cuantificar, midiendo en este momento entre 4,0 y 4,9 mm de longitud.

Estadio 23 (día 56) (figs. 10-13C y 10-14C). Es el último estadio y con él termina la etapa embrionaria y comienza la etapa fetal. La longitud C-R es de 27,0 a 31,0 mm. La cabeza

se redondea y disminuye proporcionalmente su tamaño con respecto al cuerpo del embrión. Los párpados cubren totalmente los globos oculares y comienzan a fusionar el epitelio de sus bordes libres. Los pabellones auriculares han alcanzado su altura definitiva a nivel de los ojos. Se distingue bien la región del tobillo, quedando la pierna y el pie con un ángulo entre sí de alrededor de 90°. El pie mide entre 5,2 y 6,2 mm de longitud. La cola del embrión ha desaparecido, aunque en algunos embriones aún puede apreciarse un vestigio de ella. Los genitales externos muestran ya algunas pequeñas diferencias en los embriones masculinos y femeninos, pero estas son tan sutiles que hacen muy difícil asegurar el sexo del embrión en este momento.

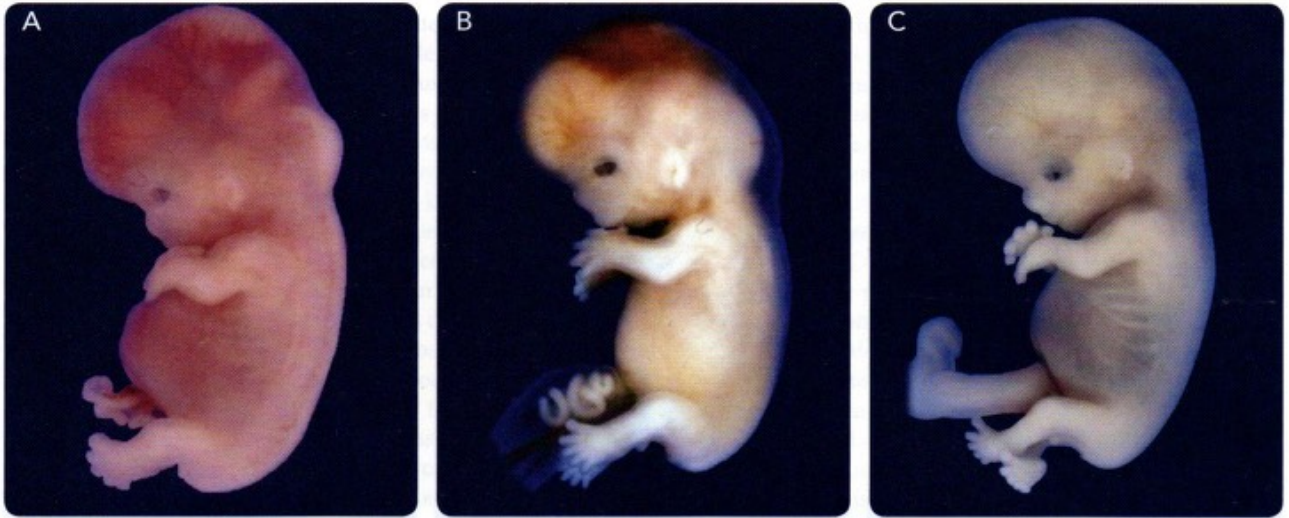


Fig. 10-14. Embriones de la octava semana. A. Vista izquierda de un embrión del estadio 21 (52 a 53 días). B. Vista izquierda de un embrión del estadio 22 (54 a 55 días). C. Vista izquierda de un embrión del estadio 23 (56 días); nótese en el interior de la base del cordón umbilical la presencia de asas intestinales.

4 ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL EMBRIÓN

Para determinar la edad morfológica real de un embrión es necesario considerar las características cualitativas y cuantitativas, tomando como referencia los horizontes o estadios del desarrollo y utilizando los aparatos e infraestructura adecuados para el caso (embrión vivo o abortado).

El problema para determinar la edad morfológica real de un embrión es diferente si se trata de un embrión que aún está dentro del útero materno o de un embrión que ha sido abortado.

En el primer caso, la estimación debe hacerse utilizando estudios de imagenología, como la ultrasonografía, que nos permite visualizar en tiempo real al embrión y sus anexos en una pantalla fluorescente; mediante el ultrasonido se pueden ver algunas de las características cualitativas del embrión, con la limitante del bajo poder de resolución de las imágenes que aún en la actualidad tienen los aparatos de ultrasonografía para ver estructuras tan pequeñas como son las que tiene un embrión en sus primeras etapas. Lo que sí permiten estos estudios es tomar con bastante precisión diferentes medidas en el embrión, tales como la longitud mayor, la longitud C-R (coronilla-rabadilla)

y algunos diámetros y perímetros embrionarios, cuyos valores son procesados mediante el software del mismo aparato y ofrecen una estimación bastante exacta de la edad del embrión en ese momento (fig. 10-15).

En el caso de un embrión obtenido de un aborto espontáneo, el problema para determinar la edad del embrión es más sencillo, ya que podemos estudiar el embrión utilizando una lupa e inclusive un microscopio estereoscópico (fig. 10-16C), con el que se pueden ver con gran detalle sus características cualitativas externas y determinar, con precisión milimétrica en cualquier embrión de la etapa somítica, su longitud mayor o su longitud C-R (fig. 10-16A,B), y en los embriones más grandes otros valores tales como el peso corporal, los diámetros cefálicos (occipitofrontal y biparietal), los perímetros cefálico, torácico y abdominal, y la longitud del pie, entre otros muchos. Para la toma de estas mediciones se pueden utilizar instrumentos de gran precisión, tales como calibradores digitales, microscopio estereoscópico con oculares micrométricos (fig. 10-16C-E), e incluso programas de cómputo. Estos datos cualitativos y cuantitativos deben compararse con los que aparecen en las tablas de referencia de los estadios del desarrollo embrionario, y de esta manera determinar la edad que tenía el concepto al momento de su muerte (cuadro 10-1) con la precisión de más o menos un día.

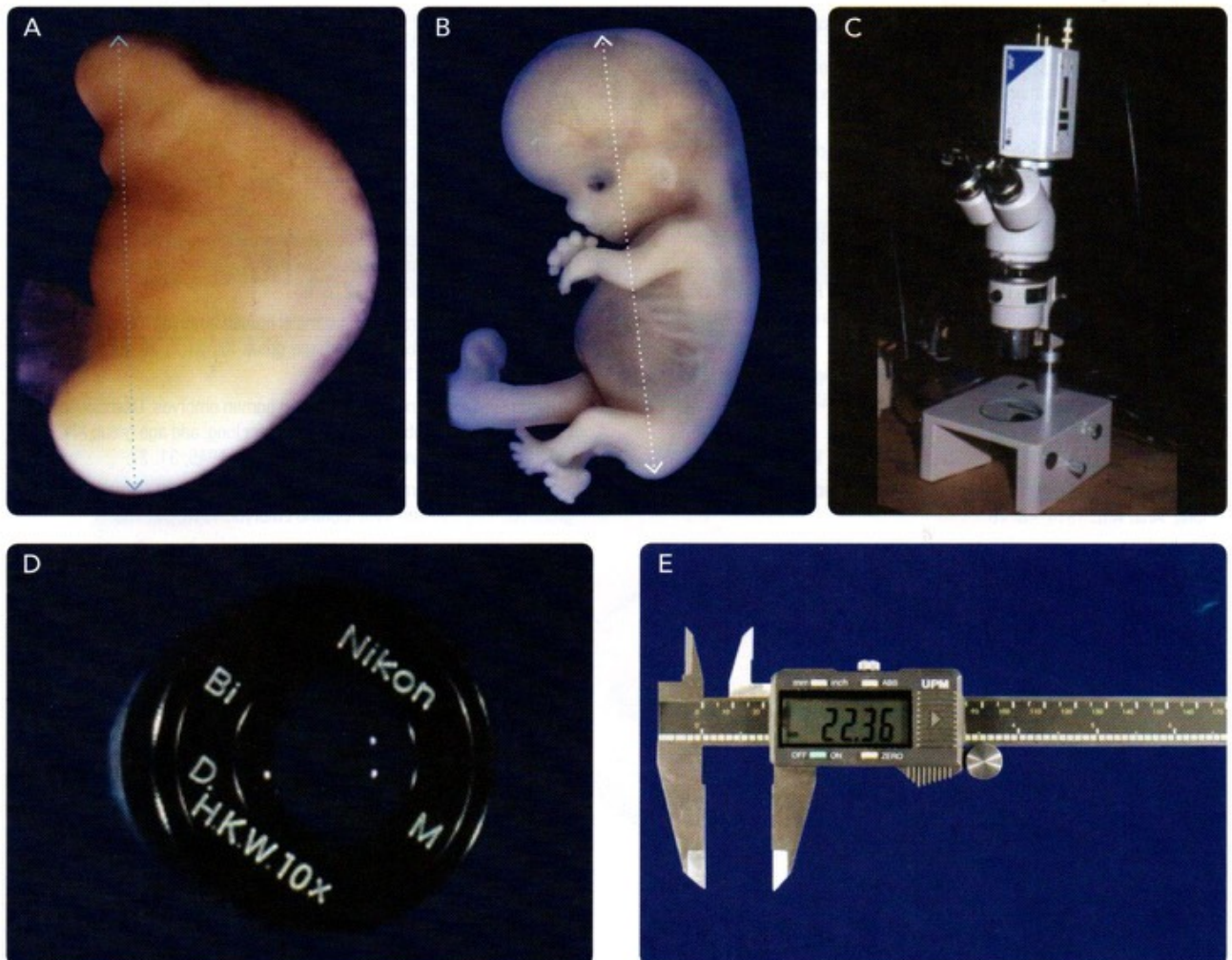
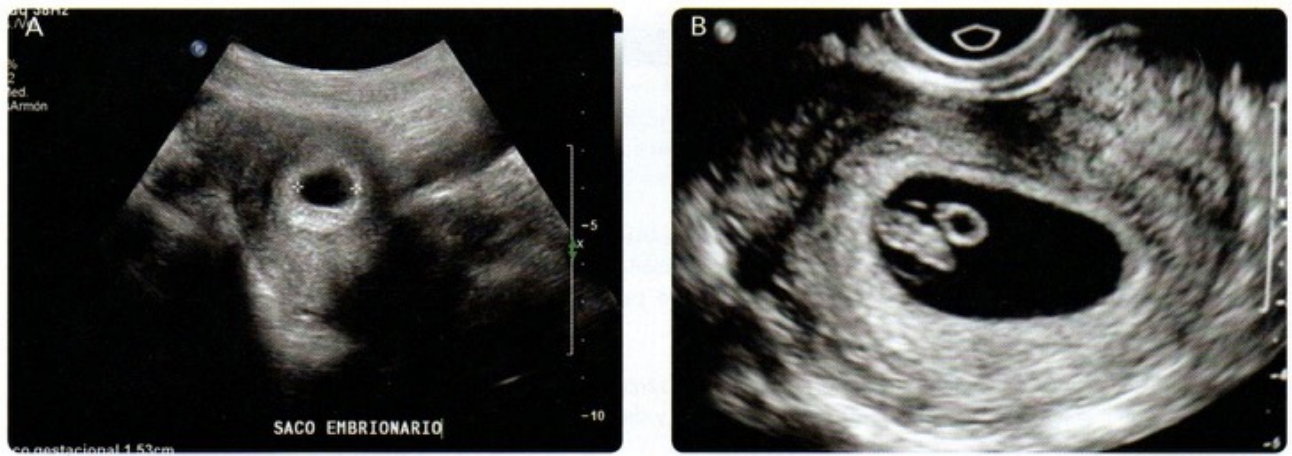


Fig. 10-16. Métodos de medición de los embriones fuera del útero materno. **A.** Embrión del estadio 11 (cuarta semana). **B.** Embrión del estadio 23 (octava semana). **C,D.** Microscopio estereoscópico y ocular micrométrico que se utiliza para la medición de los embriones más pequeños o segmentos de los embriones más grandes. **E.** Calibrador digital para la toma de la mayoría de las medidas en embriones y fetos.

5 RESUMEN

- Entre la tercera y la octava semana después de la fertilización comienza el desarrollo de todos los segmentos y órganos del cuerpo, algunos de los cuales concluyen su morfogénesis durante esta misma etapa, mientras que otros lo harán hasta la etapa fetal e incluso algunos hasta después del nacimiento.
- Entre el final de la tercera semana y el transcurso de la cuarta, el disco embrionario se pliega por sus extremos cefálico y caudal y por sus bordes laterales, dando lugar a la formación del embrión tubular, forma que mantendrá durante toda su vida; como una de las consecuencias de este plegamiento, parte del saco vitelino queda atrapado en medio del embrión para formar el intestino primitivo embrionario.
- Cuando se inicia el plegamiento del embrión (final de la tercera semana), se forma la placa neural y la herradura cardiogénica que marcan el inicio del sistema nervioso central y del corazón.
- Las características morfológicas principales del embrión durante estas semanas pueden ser consultadas en el **cuadro 10-1**.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Arteaga M, García-Peláez I, Errasti T, Herrera P, Pérez Pineda H, Saavedra D. Desarrollo prenatal humano. I. Aspectos generales. Período pre-embrionario. *Laborat-Acta*. 1993; 5: 19.
- Carlson BM. Organización del plan corporal básico del embrión. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 103.
- England MA. A colour atlas of life before birth. London: Wolf Medical Publications Ltd.; 1983.
- García-Peláez I, Saavedra D, Errasti T, Pérez-Pineda H, Herrera P, Arteaga M. Desarrollo prenatal humano. II. Período embrionario. *Laborat-Acta*. 1993; 5: 22.
- Iffy L, Shepard TH, Jakobovits A, Lemire RJ, Kerner P. The rate of growth in young embryos of Streeter's horizons XIII to XXIII. *Acta Anat*. 1967; 66: 178.
- Mall FP. On measuring human embryos. *Anat Rec*. 1907; 1: 129.
- Mall FP. On stages in the development of human embryos from 2 to 25 mm long. *Anat Anz*. 1914; 46: 78.
- Moore KL, Persaud TVN. Período organogénico: cuarta a octava semanas. En: *Embriología clínica*. 8ª edición. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- Nishimura H, Takano K, Tanimura T, Yusada M. Normal and abnormal development of human embryos: First report of the analysis of 1,213 intact embryos. *Teratology*. 1968; 1: 281.
- Nishimura H, Tanimura T, Semba R, Uwabe Ch. Normal development of early human embryos: Observation of 90 specimens at Carnegie Stages 7 to 13. *Teratology*. 1974; 10: 1.
- O'Rahilly R. Developmental stages of human embryos. Part A: Embryos of the first three weeks (stages 1 to 9). Washington: Carnegie Institute of Washington; 1973.
- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages of human embryos. *Carneg Inst Wash Publ*. 1987; 637: 1.
- Sadler TW. De la tercera a la octava semana: el período embrionario. En: *Langman. Embriología médica*. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 63.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol*. 1942; 30: 211.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of lens vesicle. *Contrib Embryol*. 1945; 31: 27.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XV, XVI, XVII and XVIII. *Contrib Embryol*. 1948; 32: 133.
- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII. *Contrib Embryol*. 1951; 34: 165.

7 AUTOEVALUACIÓN

Contesta las siguientes preguntas:

() 1. De las siguientes estructuras, ¿cuál se expresa morfológicamente en etapa más temprana?

- A. Placoda ótica
- B. Pabellón auricular
- C. Esbozo de extremidad superior
- D. Esbozo de extremidad inferior

() 2. Es un criterio para determinar la edad del concepto durante la etapa embrionaria:

- A. La longitud del pie
- B. El número de somites
- C. La presencia de la copa óptica
- D. La frecuencia cardíaca

() 3. El período embrionario se caracteriza por:

- A. Durar desde la semana 8 hasta la 20
- B. Baja susceptibilidad a los teratógenos
- C. La organogénesis de las estructuras básicas corporales
- D. El crecimiento y maduración de órganos y tejidos

() 4. Son criterios para valorar la edad de un embrión, EXCEPTO:

- A. Longitud C-R
- B. Número de somites
- C. Diámetro biparietal
- D. Morfología de las extremidades

() 5. Los primeros somites aparecen en la:

- A. 2ª semana
- B. 3ª semana
- C. 4ª semana
- D. 5ª semana

6. ¿Cuántos son los estadios u horizontes embrionarios? _____

7. La etapa embrionaria somítica abarca de la _____ a la _____ semana.

8. El desarrollo de los miembros comienza en la _____ semana.

9. Durante el plegamiento o tubulación embrionaria se forman los pliegues _____ ,
_____ y _____

10. La diferenciación de los genitales externos masculinos y femeninos comienza aproximadamente en la _____ semana.



CAPÍTULO 11

DESARROLLO FETAL: DE LA NOVENA SEMANA AL NACIMIENTO

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Identificar los cambios morfológicos que ocurren durante la etapa fetal, así como las características cuantitativas y cualitativas del feto de la novena a la trigésimo octava semana del desarrollo.
- Conocer los pasos a seguir para calcular la fecha probable del nacimiento de un bebé.
- Familiarizarse con los elementos necesarios para realizar la determinación de la edad morfológica real en un feto obtenido de aborto espontáneo o nacimiento prematuro.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 142
- 2 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS FETALES | 145
 - Semana 9 | 145
 - Semanas 10 a 13 | 146
 - Semanas 14 a 16 | 148
 - Semanas 17 a 20 | 151
 - Semanas 21 a 25 | 151
 - Semanas 26 a 30 | 152
 - Semanas 31 a 38 | 152
- 3 CÁLCULO DE LA FECHA PROBABLE DE NACIMIENTO | 154
- 4 ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL FETO | 154
- 5 RESUMEN | 157
- 6 LECTURAS RECOMENDADAS | 157
- 7 AUTOEVALUACIÓN | 158

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo fetal comprende de la novena semana al momento del nacimiento, y al producto de la concepción durante esta etapa se le designa comúnmente como *feto*. Desde el principio del período fetal ya es posible distinguir todos los órganos del cuerpo y algunos de ellos ya están incluso funcionando; durante este largo período concluyen su morfogénesis aquellos órganos que aún no la habían concluido en la etapa embrionaria (como el paladar, la piel, etcétera) y otros alcanzan la madurez morfológica y funcional suficiente para enfrentarse a la vida posnatal (corazón, pulmón, encéfalo), aunque algunos de ellos no llegarán a su madurez total sino hasta después del nacimiento (sistema nervioso, pulmón, corazón, etcétera). Durante estas casi 30 semanas que dura la etapa fetal, los cambios morfológicos que ocurren en el feto son más sutiles de lo que pasaba en el embrión y, por lo tanto, la morfología fetal no cambia tan drásticamente de una semana a otra, aunque sí hay cambios importantes en las dimensiones, volumen y peso del feto en algunos períodos, muy llamativos sobre todo al final de la gestación (fig. 11-1). Por ello, en la etapa fetal no es necesaria la división en estadios y horizontes como en la etapa embrionaria, y comúnmente la edad fetal se da solo en semanas de gestación, aunque hay que tener en mente que esta la podemos expresar en relación con la fecha del último período menstrual o la fecha probable de fertilización (véase **Edad gestacional** en el Cap. 7). De igual manera, desde el principio de la etapa fetal ya es posible distinguir todos los segmentos corporales, aunque las proporciones entre ellos no son aún las

que conocemos en la vida posnatal. Por ejemplo, en la semana 9 la cabeza fetal corresponde aproximadamente al 50% de la longitud total del feto y los miembros superiores e inferiores son proporcionalmente más cortos al tamaño del tronco, situación que irá cambiando paulatinamente, y para el final de la etapa fetal la cabeza corresponderá solo al 25% de la longitud fetal y los miembros serán proporcionalmente más largos con respecto al tronco.

En esta etapa el feto es aún susceptible a los agentes teratogénicos, aunque las alteraciones que estos pueden llegarle a producir en la mayoría de los casos suelen ser menores, funcionales o de retraso en su crecimiento y maduración. No obstante, el feto aún es muy lábil a ser afectado por el matroambiente (entorno materno), fundamentalmente por las alteraciones anatómicas del aparato reproductor materno (del útero o del cuello uterino), que pueden desencadenar una pérdida del embarazo (véase **Pérdida tardía del embarazo y Fisiopatología del aborto espontáneo**).

En este capítulo se describirán brevemente los cambios morfológicos y funcionales que tiene el feto y que sirven como base para determinar la edad fetal, los cuales serán tratados más en extenso en los capítulos correspondientes a lo largo de este libro. El **cuadro 11-1** muestra las características somatométricas fetales principales que deben ser consideradas para determinar la edad morfológica en los fetos obtenidos de abortos (semanas 9 a 20).

Fig. 11-1. Representación esquemática del tamaño proporcional de fetos de entre 9 y 38 semanas. Vista lateral izquierda.



Cuadro 11-1. Somatometría externa fetal de la semana 9 a la 20 de gestación.

Semana	Peso (gramos)	Longitud C-R (mm)	Diám. cefálico A-P (mm)	Diám. cefálico lateral (mm)	Perim. cefálico (mm)	Perim. torácico (mm)	Perim. abdom. (mm)	Longitud brazo (mm)	Longitud antebrazo (mm)	Longitud mano (mm)	Longitud muslo (mm)	Longitud pierna (mm)	Longitud pie (mm)
9	8,491	47,8	19,9	14,6	59,8	48,2	44,3	13,2	5,8	6,1	12,3	9,3	7,3
10	14,184	55,0	22,2	17,8	68,9	56,5	51,2	14,4	6,3	7,5	14,5	11,6	8,5
11	25,618	67,9	27,1	21,3	82,9	67,0	63,0	18,9	9,8	9,9	18,4	16,1	11,0
12	47,899	84,6	33,1	27,4	101,3	84,7	76,9	25,0	12,9	12,8	24,9	21,1	14,1
13	80,641	99,0	38,6	32,6	120,3	101,7	94,0	30,4	15,7	14,6	29,7	26,2	16,9
14	119,105	109,2	43,8	36,9	134,3	112,8	104,7	33,8	18,3	16,9	33,5	30,1	20,1
15	164,094	122,5	48,3	41,0	149,7	126,5	113,0	38,8	19,7	19,9	38,1	34,3	23,2
16	212,657	134,5	52,7	44,8	161,3	137,7	124,3	42,6	22,2	21,8	42,5	39,3	26,0
17	266,723	143,2	56,9	47,1	170,0	146,5	137,5	44,8	23,6	23,8	45,7	42,8	28,8
18	331,248	151,8	60,5	49,8	182,2	158,8	143,6	50,0	26,9	25,9	49,4	47,4	32,1
19	411,626	164,5	65,6	53,8	197,7	170,2	157,7	52,2	28,6	28,8	53,9	51,5	35,5
20	495,478	174,2	70,3	56,7	208,4	179,1	164,1	56,1	30,5	31,8	58,4	56,3	39,3

Estos valores fueron obtenidos de la medición de 170 fetos fenotípicamente normales y en buen estado de conservación pertenecientes a la Embriofetoteca del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la UNAM. México, D.F.



26 Semanas



32 Semanas



38 Semanas

PÉRDIDA TARDÍA DEL EMBARAZO

Se considera como *pérdida tardía del embarazo* a la interrupción de la gestación cuando el feto tiene ya 10 o más semanas de edad morfológica. Si la interrupción del embarazo ocurre entre las semanas 10 y 20, cuando el feto tiene un peso corporal de alrededor de 500 g, se le considera un **aborto tardío**, y si ocurre de la semana 21 en adelante, con peso fetal mayor de 500 g, se le considera **nacimiento prematuro**. El límite entre estas dos situaciones lo marca el hecho de que, cuando el feto alcanza las 20 semanas y su peso corporal es de aproximadamente 500 g, ya tiene oportunidad de sobrevivir fuera del claustro materno debido a que sus órganos, fundamentalmente los pulmones y el sistema nervioso, tienen ya la mínima madurez morfológica y funcional para hacer frente a la vida posnatal. Lo anterior, claro está, solo puede lograrse con un manejo médico riguroso y en condiciones hospitalarias adecuadas, y la mortalidad neonatal es mayor a menor edad gestacional al momento del nacimiento. En México, este límite también tiene una connotación legal, ya que si se trata de un aborto el documento que se expide para el destino final del feto (inhumación o cremación) es una **carta de muerte fetal**, y si se trata de un nacimiento prematuro y muerte del neonato ya se extiende una **acta de defunción**; esto también determina un manejo diferente en las estadísticas de mortalidad de la población.

FISIOPATOLOGÍA DEL ABORTO ESPONTÁNEO

En el aborto espontáneo, el embrión/feto y sus anexos son separados gradualmente del útero materno. Los vasos sanguíneos de la decidua se rompen y se interrumpe el aporte sanguíneo al concepto. El útero comienza a contraerse, el orificio cervical se abre y el embrión/feto es expulsado del claustro materno en unas cuantas contracciones. La madre sufre dolores abdominales de grado variable y que van aumentando de intensidad. Generalmente el dolor va acompañado de sangrado abundante, aunque esto depende del período de la gestación y de la etapa en la que se encuentre el aborto. En un aborto espontáneo se consideran las siguientes etapas, las cuales pueden o no ser consecutivas:

- **Amenaza de aborto.** Se caracteriza por la presencia de sangrado por vía vaginal en cantidad variable, o una franca hemorragia vaginal durante la primera mitad del embarazo, pero sin que exista salida de tejido ni de líquido amniótico. Puede ir acompañado de dolores espasmódicos en el hipogastrio semejantes a los que aparecen durante la menstruación o de dolor en

la región lumbosacra. La amenaza de aborto es muy común, ya que una de cada cinco mujeres embarazadas sangra un poco o tiene hemorragias importantes durante los primeros meses de la gestación. De las mujeres que sangran al principio del embarazo, abortan realmente la mitad o menos. La hemorragia de la amenaza de aborto es frecuentemente ligera, aunque puede persistir durante varios días e incluso semanas. A las mujeres que cursan por esta etapa de aborto espontáneo se les trata con reposo absoluto por varios días y cuidados médicos generales.

- **Aborto inminente.** Está caracterizado por contracciones uterinas dolorosas y progresivas, con sangrado de moderado a grave, y el cuello uterino está dilatado y presenta borramiento. La placenta está siendo separada del endometrio, pero permanece parcialmente adherida y el embrión/feto, vivo o muerto, permanece aún dentro del útero. El tratamiento debe ser hospitalario.
- **Aborto inevitable.** En esta etapa hay rotura de las membranas corioamnióticas, estando el cuello uterino dilatado, o bien la paciente expulsó algún tipo de tejido con una dilatación cervical de 1,5 cm o más; en estas condiciones es seguro que va a producirse el aborto. El registro de índices bajos de gonadotropina coriónica humana en suero materno suele ser señal de aborto inevitable. En algunos casos pueden existir hemorragias y calambres, terminando con la expulsión del embrión/feto. A la mujer se le mantienen los mismos cuidados que en el aborto inminente.
- **Aborto diferido.** Como tal, se considera a la retención prolongada de un embrión/feto que murió durante la primera mitad de la gestación, con una retención de 8 semanas o más; no existe sangrado ni dolor y el cuello uterino no presenta modificaciones. Termina con la expulsión del producto en forma espontánea. En este caso, el embrión/feto muestra signos de maceración o de momificación, evidencia de haber fallecido varias semanas antes de su expulsión, y cuyas características morfológicas no se corresponden en absoluto con la edad menstrual que supuestamente debería de tener. Si se confirma el diagnóstico de aborto diferido, es conveniente hacer la inducción del aborto para acortar el período de retención del concepto e impedir otras complicaciones como la infección.
- **Aborto incompleto.** Se presenta cuando solo una parte del embrión/feto o sus anexos son expulsados del útero, mientras que el resto permanece dentro; puede haber remanentes de amnios, corion, decidua, placenta o parte de cualquiera de ellos. Se caracteriza por una hemorragia prolongada, de moderada a profusa, con coágulos y a veces restos de membranas. El orificio cervical abierto permite la introducción

de por lo menos un dedo a través de él. En estas condiciones está indicado completar el proceso del aborto hasta que se hayan expulsado el producto y todos sus anexos, y realizar una aspiración o un legrado instrumental para garantizar que no hayan quedado restos del concepto dentro del útero y evitar complicaciones mayores que pueden terminar con una septicemia e incluso la muerte de la mujer.

- **Aborto completo.** Ocurre cuando han sido expulsados del útero la totalidad del embrión/feto y sus anexos. Generalmente va acompañado de cólico, hemorragia o coágulos. Se requiere solo cuidado médico de la mujer, pero ante la menor sospecha de que haya podido quedar algún resto del concepto dentro del útero, debe procederse como en el apartado anterior.
- **Aborto séptico.** Se considera como tal cuando el embrión/feto y sus anexos están infectados. Se ha asociado, aunque no siempre ocurre así, con el aborto criminal. Puede terminar en sepsis, que en la mayoría de los casos es causada por microorganismos procedentes de la flora intestinal o vaginal; generalmente la infección queda confinada en el útero. Requiere de tratamiento con antibióticos específicos y cuidados generales de la paciente.

nada por ese feto no quiere decir que no se pueda ayudar a esa madre en futuros embarazos.

Por lo anterior, es muy importante conocer las características morfológicas que caracterizan a cada una de las semanas de la etapa fetal y poder realizar con precisión la determinación de la edad fetal en ese momento. Dichas características se muestran en el **cuadro 11-1** y serán comentadas en forma breve en este capítulo y más en extenso en los capítulos de la segunda parte de este libro. Con objeto de hacer la lectura más amena y evitar en lo posible las repeticiones, se agruparán las semanas del desarrollo fetal según sea conveniente.

SEMANA 9

Da inicio la etapa fetal y corresponde al final del segundo mes del desarrollo prenatal (**fig. 11-2**). En esta semana, la longitud coronilla-rabadilla (C-R) oscila entre 45 y 52 mm, el pie alcanza entre 7,0 y 8,1 mm de longitud y el peso entre 7,2 y 9,0 g; la

2 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS FETALES

Durante la etapa fetal, las características morfológicas cuantitativas son más importantes que las cualitativas para determinar la edad fetal, tanto in utero como en los abortos espontáneos y en los nacimientos prematuros (con feto vivo o muerto).

Con el feto **in utero** y aún vivo, para determinar la edad fetal y por lo tanto correlacionarlo con la edad menstrual y la fecha probable de parto, es necesario realizar su análisis mediante estudios de ultrasonografía para cuantificar su somatometría y algunas características cualitativas que esta técnica permite conocer. Mediante este mismo estudio también se valora el bienestar fetal, la morfología normal o anormal del feto y las características placentarias y de algunos de los anexos embrionarios, tales como la maduración placentaria, implantaciones anormales de la placenta, la morfología y flujo sanguíneo a través del cordón umbilical, la presencia de bridas amnióticas, etcétera.

Con el feto in utero pero muerto y con el feto en la mano en los casos de aborto, el determinar su edad morfológica al momento de la muerte o su expulsión del útero resulta también de gran trascendencia, ya que ayuda a identificar la causa de la muerte fetal o del aborto, y permite detectar errores de la morfogénesis que hagan posible dar un asesoramiento genético adecuado a la pareja. El hecho de que ya no se pueda hacer



Fig. 11-2. Feto humano de 9 semanas de gestación. Vista lateral izquierda. Nótese sus características externas y la proporción entre sus segmentos corporales.

cabeza del feto constituye casi la mitad de su longitud C-R. La cara es ancha, los ojos se aprecian moderadamente separados entre sí debido a que aún no han alcanzado su ubicación definitiva, y los párpados están fusionados entre sí cubriendo en su totalidad los globos oculares. La nariz se aprecia ya con claridad, pero aún es muy evidente en la mayoría de los fetos un surco nasal medio longitudinal, vestigio de la fusión de las prominencias nasales mediales. Los pabellones auriculares están ya bien conformados, despegados de la superficie de la cabeza y a la altura de las aberturas palpebrales. Los miembros inferiores son más cortos que los superiores, debido a que los muslos y las piernas son aún relativamente pequeños. Los genitales externos están un poco más diferenciados que en la octava semana, pero en la mayoría de los embriones aún no es factible determinar si corresponden a un sexo o al otro. Las asas intestinales que se alojaban en el cordón umbilical son ya escasas e inclusive en algunos embriones se han alojado ya en la cavidad abdominal. El hígado es el principal órgano hematopoyético en este momento. En la mitad de los fetos de esta edad pueden apreciarse aún vestigios de la cola del embrión, así como el orificio anal ya perforado. En esta semana está concluyendo la morfogénesis del riñón definitivo y el metanefros comienza a producir orina, se forman las cuerdas vocales, se inicia el proceso de mielinización y el feto puede presentar hipo y movimiento aislado de las extremidades, aún imperceptibles para la madre.

SEMANAS 10 A 13

Corresponde al tercer mes de desarrollo intrauterino y al

final del primer trimestre del embarazo (fig. 11-3). En este lapso, la longitud C-R oscila entre 49 y 112 mm, el pie alcanza entre 7,8 y 18,0 mm de longitud y el peso entre 10,5 y 97,5 g. La proporción cabeza-cuerpo fetal disminuye paulatinamente, siendo alrededor de 1:2, es decir, la cabeza corresponde a aproximadamente un tercio de la longitud C-R. Los ojos alcanzan su posición definitiva y las características faciales son menos burdas que en las semanas anteriores (fig. 11-4). El surco nasal medio longitudinal, que se veía en las semanas previas, es cada vez menos evidente y prácticamente no se aprecia en la mayoría de los fetos de la semana 13. Los miembros superiores alcanzan su proporción casi definitiva y aparecen los esbozos de las uñas en los dedos en este periodo. Los miembros inferiores aún se aprecian proporcionalmente cortos y aparecen también los esbozos de las uñas. Los genitales externos son claramente identificables, pudiéndose determinar con facilidad el sexo fetal en base a sus características. Entre las semanas 10 y 11 termina, en todos los fetos, la migración fisiológica de las asas intestinales hacia la cavidad abdominal. En algunos fetos de la semana 13 se observa ya el orificio anal perforado. También en la décimo tercera semana ya es posible distinguir con claridad los genitales externos mediante el ultrasonido, lo que permite de aquí en adelante la asignación confiable del sexo mediante esta técnica de imagen. La hematopoyesis, que hasta antes de esta edad la llevaba a cabo el hígado, comienza a ser realizada por el bazo. El feto es capaz de efectuar movimientos faciales y de rotación y retroflexión de la cabeza, deglutir el líquido amniótico, realizar movimientos respiratorios y se comienza a excretar orina en la cavidad amniótica. Hacia la semana 12 concluye la

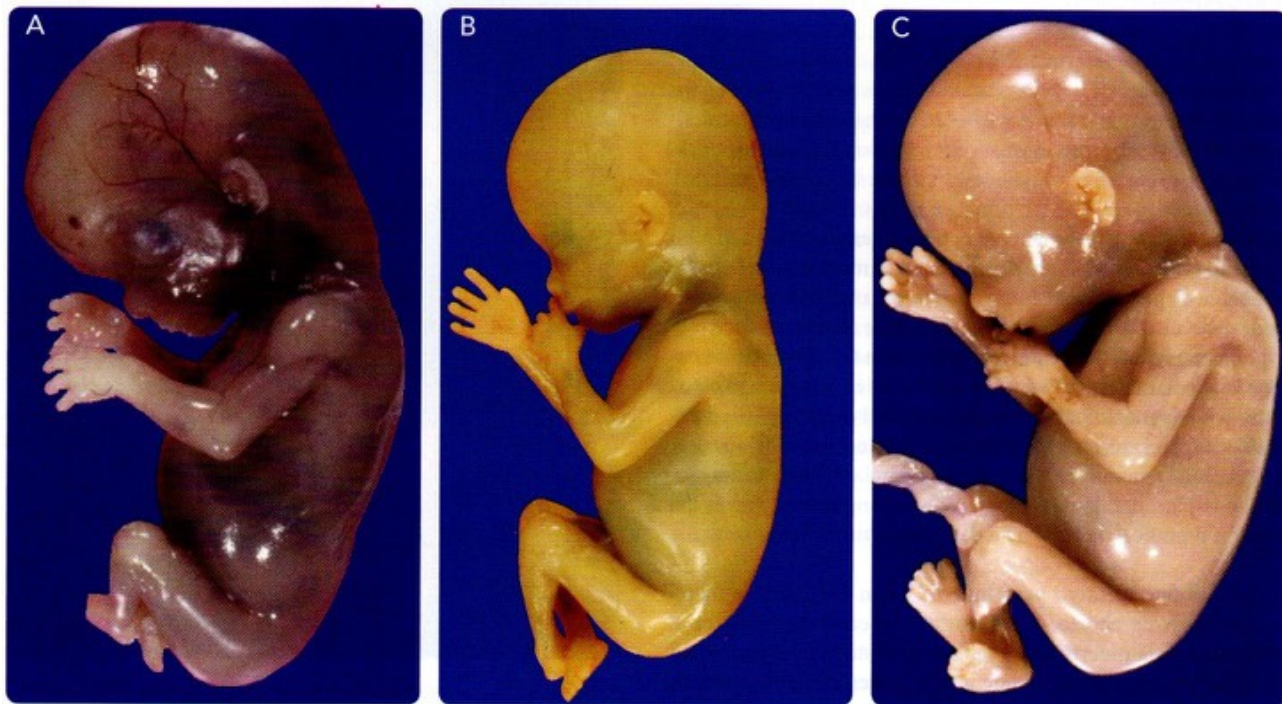


Fig. 11-3. Fetos humanos del final del primer trimestre de la gestación. Vista lateral izquierda. A. Feto de 10 semanas. B. Feto de 12 semanas. C. Feto de 13 semanas. Nótese la disminución gradual de la proporción entre la cabeza y el cuerpo.

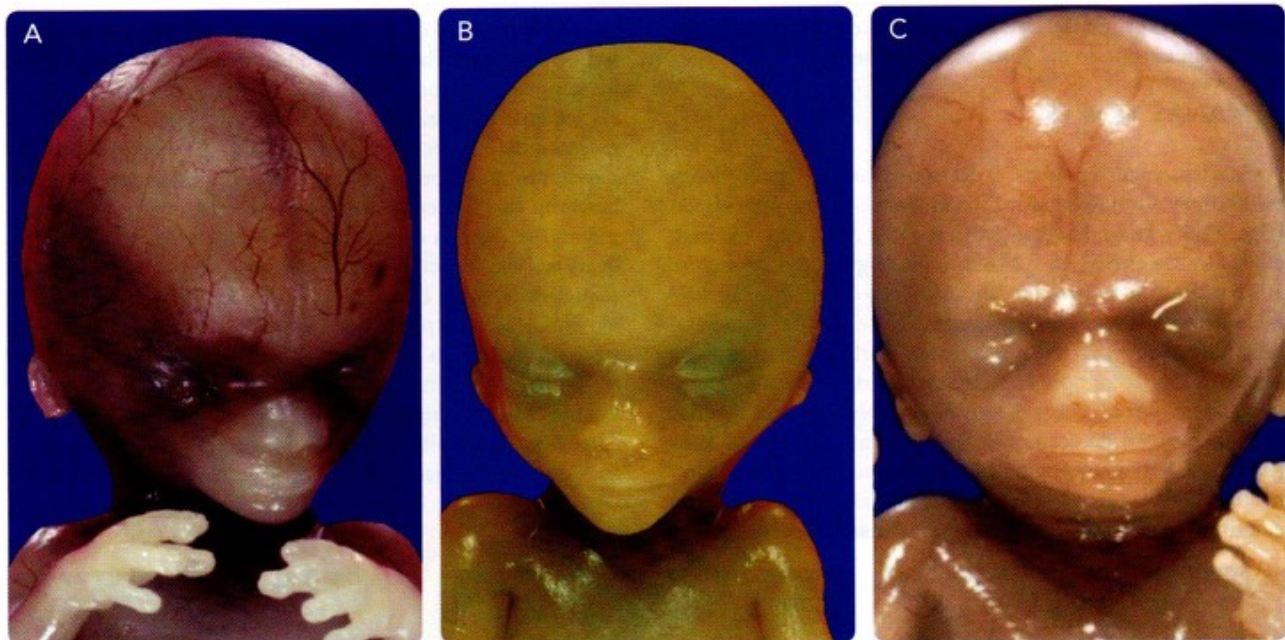


Fig. 11-4. Cara de fetos humanos del final del primer trimestre de la gestación. Vista frontal. A. Feto de 10 semanas. B. Feto de 12 semanas. C. Feto de 13 semanas. Obsérvense las características faciales y cómo va cambiando la proporción del cráneo con la cara conforme el feto es mayor.



Fig. 11-5. Fetos humanos del principio del segundo trimestre de la gestación. Vista lateral izquierda. A. Feto de 14 semanas. B. Feto de 15 semanas. C. Feto de 16 semanas.

morfogénesis gruesa del sistema nervioso central y hay evidencias de que el sentido del gusto está ya presente.

SEMANAS 14 A 16

Este lapso ocupa gran parte del cuarto mes del desarrollo intrauterino y durante él hay un crecimiento corporal muy rápido (figs. 11-5 y 11-6). La longitud C-R oscila entre 99 y 150 mm, el pie alcanza entre 17,5 y 28,8 mm de longitud y el peso entre 102,5 y 259 g; la proporción cabeza-cuerpo disminuye considerablemente. Es excepcional identificar aún el surco medio nasal longitudinal en algún feto. En la tercera parte de los fetos de las semanas 15 y 16 es posible ya identificar un vello muy fino o *lanugo* a nivel de la cabeza. En los miembros superiores las uñas ocupan la mitad del lecho ungueal en la mayoría de los fetos (fig. 11-7). Los miembros inferiores alcanzan casi su proporción relativa final y las uñas son un poco más largas que en las semanas anteriores (fig. 11-8). El orificio anal aún no está permeable en

el 25% de los fetos de la semana 14, pero ya está perforado en todos los fetos de la semana 15 en adelante. En ambos sexos los genitales externos muestran más claras diferencias que en las semanas previas, pareciéndose cada vez más a los genitales externos definitivos (figs. 11-9 y 11-10). En los fetos del sexo masculino se ha formado ya el escroto, aunque aún no se encuentran en su interior los testículos. En los fetos del sexo femenino se pueden encontrar ya folículos primordiales en los ovarios. La osificación es muy activa en diferentes puntos del esqueleto fetal. La hematopoyesis ha desaparecido en el saco vitelino, y alcanza su máximo nivel en el hígado y el bazo. La frecuencia cardíaca hacia la semana 15 es de aproximadamente 150 latidos por minuto. La madre puede ya percibir movimientos fetales, aunque estos son aún leves, pero sí pueden ser apreciados con el ultrasonido. El feto realiza ya movimientos de succión con la boca y el páncreas comienza su producción de enzimas.



Fig. 11-6. Cara de fetos humanos del principio del segundo trimestre de la gestación. Vista frontal. A. Feto de 14 semanas. B. Feto de 15 semanas. C. Feto de 16 semanas.

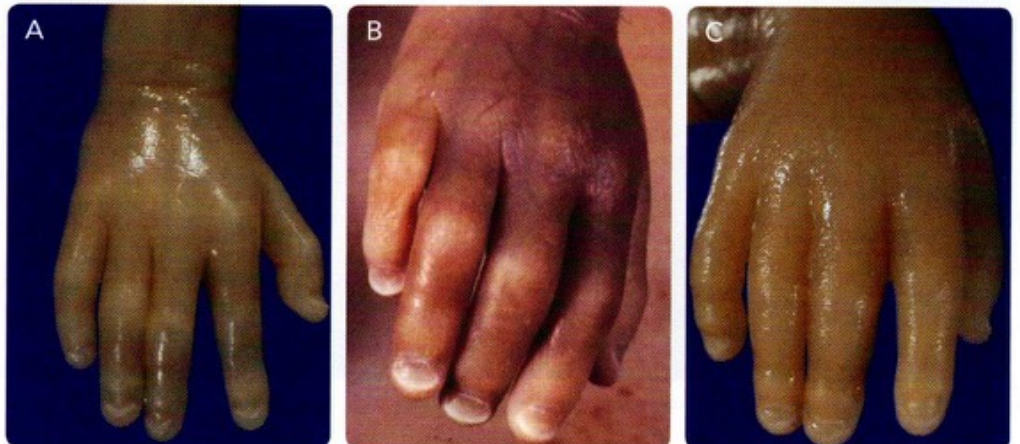


Fig. 11-7. Manos de fetos humanos de diferentes edades. A. Mano de un feto de 16 semanas. B. Mano de un feto de 17 semanas. C. Mano de un feto de 18 semanas. Obsérvese cómo a mayor edad del feto se ven más desarrolladas las uñas, pero en ninguno de ellos sobresale la uña de la punta del dedo.



Fig. 11-8. Pies de fetos humanos de diferentes edades. **A.** Pie de un feto de 9 semanas. **B.** Pie de un feto de 17 semanas. **C.** Pie de un feto de 20 semanas. Nótese cómo va cambiando la proporción del tamaño de los dedos con respecto al resto del pie y el grado de desarrollo que van teniendo las uñas.

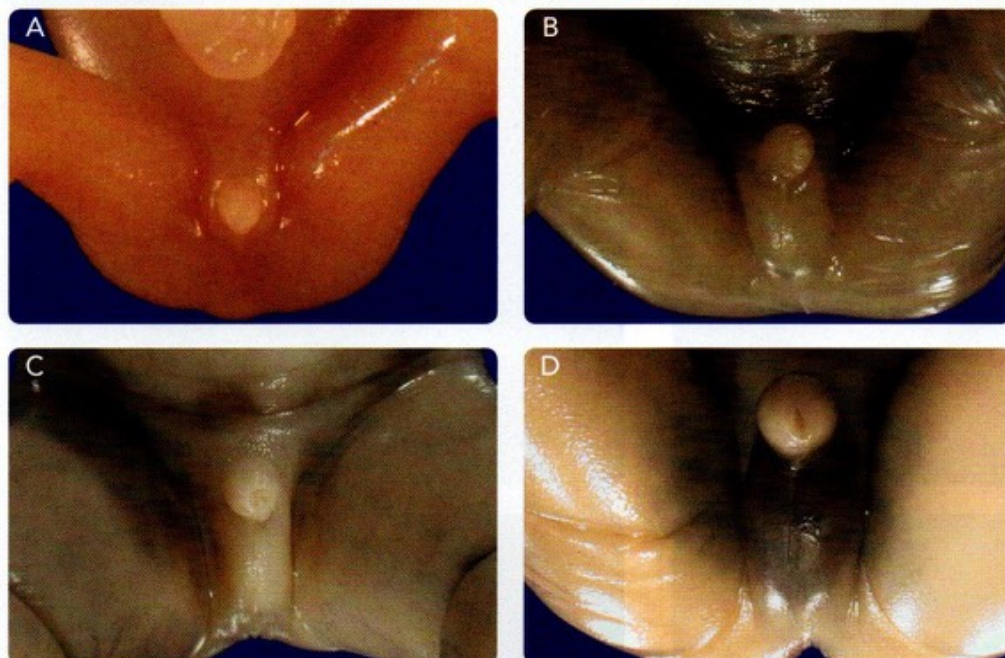


Fig. 11-9. Genitales externos de fetos del sexo masculino de diferentes edades. **A.** Feto de 10 semanas de gestación. **B.** Feto de 14 semanas de gestación. **C.** Feto de 16 semanas de gestación. **D.** Feto de 20 semanas de gestación.

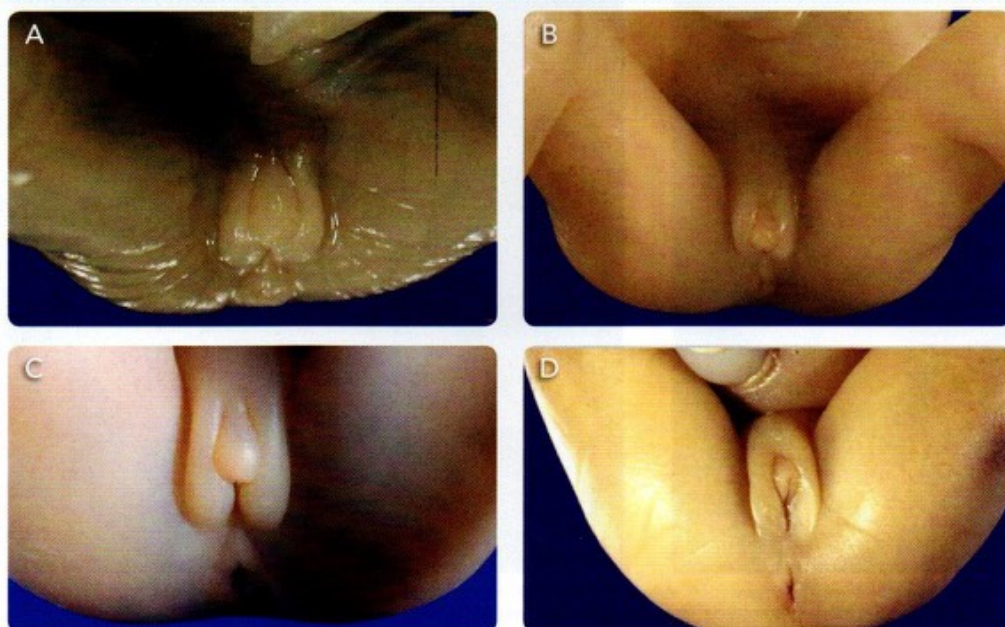


Fig. 11-10. Genitales externos de fetos del sexo femenino de diferentes edades. **A.** Feto de 14 semanas de gestación. **B.** Feto de 16 semanas de gestación. **C.** Feto de 17 semanas de gestación. **D.** Feto de 20 semanas de gestación.

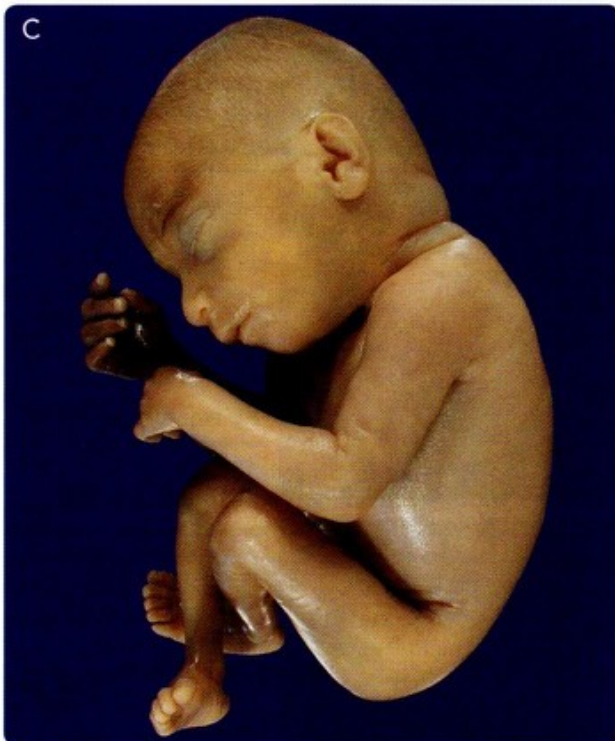
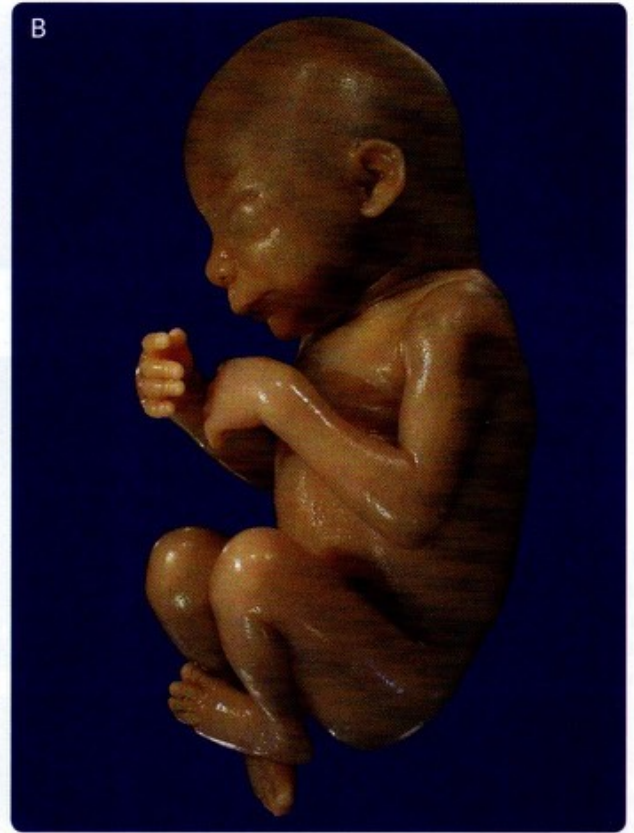


Fig. 11-11. Fetos humanos de la mitad del segundo trimestre de gestación. Vista lateral izquierda. A. Feto de 17 semanas. B. Feto de 18 semanas. C. Feto de 19 semanas. D. Feto de 20 semanas. Nótese en C y D la franca presencia del lanugo, las cejas y las pestañas.

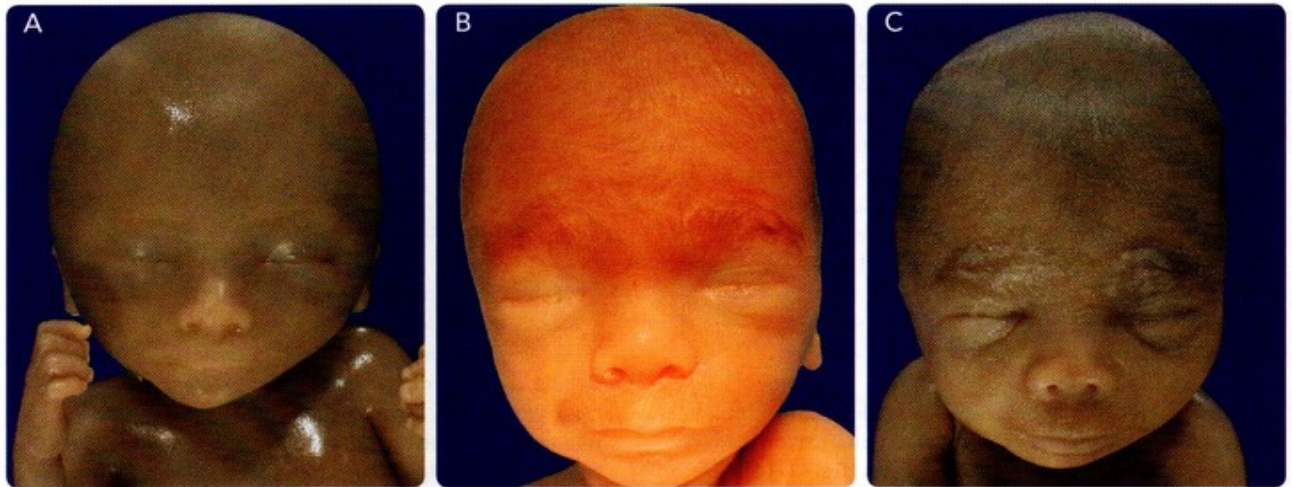


Fig. 11-12. Caras de fetos humanos de la mitad del segundo trimestre de gestación. Vista frontal. A. Feto de 17 semanas. B. Feto de 19 semanas. C. Feto de 20 semanas. Nótese cómo ha cambiado la proporción craneo: cara con respecto a las edades anteriores y la presencia del lanugo, las cejas y las pestañas en B y C.

SEMANAS 17 A 20

Marca el final de la primera mitad del embarazo y es también un período de crecimiento intenso (figs. 11-11 y 11-12). La longitud C-R oscila entre 127 y 195 mm, el pie alcanza entre 26,9 y 43,0 mm de longitud y el peso entre 218,5 y 582 g. A nivel de la cabeza, el lanugo se hace cada vez más aparente, predominando en la región pericraneal y en el labio superior, y ya todos los fetos lo presentan a partir de la semana 19; también aparecen en este lapso las pestañas y las cejas, en las cuales comienza a acumularse una secreción blanquecina y espesa conocida como *vérmix caseosa*. Los miembros superiores e inferiores alcanzan sus proporciones relativas al final de este período y los movimientos fetales de estiramiento y flexión, tanto de la cabeza como de los miembros, son mucho más intensos, tanto que ya pueden ser percibidos por la madre con toda claridad. En los dedos de las manos, las uñas han aumentado su longitud y cubren más de la mitad del lecho ungueal en la mayoría de los fetos, mientras que en las uñas de los pies su desarrollo está un poco más atrasado, aunque ya en la mayoría de los fetos alcanzan por lo menos la mitad del lecho ungueal. La *vérmix caseosa* es producida por las glándulas sebáceas del feto y se aprecia a nivel de todo el cuerpo, tiene tendencia a acumularse en los pliegues de flexión y protegerá a la piel fetal de la exposición al líquido amniótico hasta el final del embarazo. De la semana 19 a 20 en adelante comienza a formarse la grasa parda subcutánea, que es una fuente calórica que se acumula en diferentes partes del cuerpo fetal, con lo que da la apariencia de que el feto "engorda" a partir de este momento. En los fetos del sexo femenino ha aumentado considerablemente el número de folículos primordiales en los ovarios, se forma el útero y comienza la canalización de la vagina. En los fetos del sexo masculino empieza el descenso de los testículos en busca de su ubicación definitiva hacia las bolsas escrotales. En la semana 20 comienza la hematopoyesis (aunque muy incipiente) en la médula ósea e inicia la producción de melanina en los melanocitos.

SEMANAS 21 A 25

Durante este período se alcanza la **viabilidad fetal**, definiéndose como tal a la capacidad del feto de sobrevivir fuera del útero materno en caso de que hubiera una interrupción del embarazo (espontánea o inducida) (fig. 11-13). El feto aumenta considerablemente de peso, llegando a pesar en promedio 800 g



Fig. 11-13. Feto humano de 24 semanas de gestación (cortesía del Museo del Palacio de Medicina de la UNAM, México, D.F.).

durante la semana 24. El color de la piel va pareciéndose más a la que presenta el recién nacido de término, debido al aumento importante del lecho capilar de la piel. De lo más relevante de este período es que en el pulmón ya existe una gran cantidad de vasos capilares y que los neumocitos tipo II comienzan a secretar el factor surfactante pulmonar, lo que permite la distensión de los bronquiolos y sacos terminales y una potencial capacidad de intercambio gaseoso a ese nivel en caso de ocurrir el nacimiento. En los dedos de las manos, las uñas alcanzan el borde del dedo.

SEMANAS 26 A 30

Las probabilidades de sobrevivir fuera del claustro materno aumentan considerablemente en virtud de la mayor madurez pulmonar que se adquiere en estas semanas (fig. 11-14). El feto incrementa de manera importante sus dimensiones, llegando a pesar en promedio 1 700 g para la semana 30. Si el feto llegara a nacer en este período, sus probabilidades de sobrevivir serían más altas, ya que la maduración pulmonar es mayor a cada momento, así como la producción del factor surfactante pulmonar; no obstante a este mejor panorama, la mortalidad fetal en un nacimiento prematuro de esta edad es aún muy alta y se necesitan importantes cuidados neonatales para sacarlo adelante. Los movimientos respiratorios del feto son importantes en estas edades, ya que preparan al pulmón y a los músculos respiratorios para su función después del nacimiento; dicha actividad respiratoria tiene su máximo durante la tarde y la noche y después de que la madre ha tomado alimentos (probablemente por el aumento de la glucosa materna), y disminuye por el efecto de la nicotina si la mujer fuma. Aproximadamente hacia la semana 28 el feto es capaz de abrir y cerrar los ojos. La hematopoyesis en el hígado y en el bazo comienza a disminuir de manera brusca, pero aumenta en proporción en la médula ósea; al parecer este relevo está controlado por el cortisol secretado por la corteza suprarrenal del feto. El riñón fetal ya está produciendo gran cantidad de orina que es vertida a la cavidad amniótica, por lo que esta representa el mayor contribuyente del líquido amniótico durante la segunda mitad del embarazo.

SEMANAS 31 A 38

Durante las últimas 8 semanas de la gestación, el feto incrementa su peso en un 40%, llegando a pesar en promedio 3 000 g a las 38 semanas de gestación. La coloración de la piel se hace cada vez más rosada y va aumentando considerablemente el volumen de los miembros superiores e inferiores debido a la acumulación de grasa blanca. Al sistema nervioso aún le falta mucha maduración, pero tiene la suficiente para regular el funcionamiento del cuerpo del recién nacido. El factor tensoactivo pulmonar se dispara en las últimas semanas, lo que facilita la respiración del feto de término al momento del nacimiento. Durante las últimas semanas el feto incrementa considerablemente la grasa, aumento que se estima de alrededor de 14 g al día. En los fetos del sexo masculino los testículos deben haber descendido hasta el escroto en las últimas semanas, de forma

que en un recién nacido de término ya deben estar alojados en dicho receptáculo. Es importante tener en consideración todas estas características morfológicas fetales, ya que de ellas depende el pronóstico de que un niño que nace antes de término sobreviva o no (véase **Nacimiento prematuro**).



NACIMIENTO PREMATURO

Se considera nacimiento o parto *prematuro* cuando se presenta antes de 37 semanas de gestación, y el bebé en estas condiciones generalmente nace con un peso por debajo de lo normal, situación que se conoce como *bajo peso al nacer*. El aspecto del bebé normal de término se diferencia del bebé prematuro en que este último suele tener la piel delgada y arrugada y en que la relación cefalocorporal está descompensada (se ve la cabeza más grande). Del 10 al 15% de los embarazos pueden terminar en un nacimiento prematuro de entre 34 y 37 semanas (fetos "sietemesinos"), y en otro 15% pueden concluir antes de las 34 semanas. Cuanto más prematuro sea el bebé, menor será su peso y menos desarrollados estarán sus órganos, lo que lo predispone a una mayor morbilidad neonatal, por ejemplo, por síndrome de insuficiencia respiratoria, hemorragia cerebral, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrotizante, retinopatía, anemia, infecciones, etcétera. Así pues, una de las condiciones clave para el diagnóstico de nacimiento prematuro es el peso del bebé al momento del nacimiento; sin embargo, se debe tener en consideración que no todos los bebés que nacen con bajo peso al nacer son prematuros, ya que en ocasiones el feto sufre trastornos en su desarrollo intrauterino que retrasan el crecimiento o maduración de sus órganos y que dan lugar a un bajo peso al nacer debido a retraso del desarrollo.

Bajo peso al nacer

Se considera como tal cuando el bebé pesa menos de 2 500 g al momento del nacimiento. En estas condiciones los bebés son más pequeños y más delgados (debido al escaso tejido adiposo) comparados con los bebés de peso normal. Después de los defectos congénitos, el bajo peso al nacer es la segunda causa de muerte durante el período neonatal. Las causas por las que puede haber un bajo peso al nacer pueden ser múltiples, y entre ellas tenemos factores genéticos, alteraciones congénitas fetales, embarazo múltiple, isoinmunización materno-fetal, edad materna (menores de 20 años o mayores de 35), multiparidad, período intergenésico muy corto (6 o menos meses), talla materna pequeña, desnutrición, tabaquismo materno u otro tipo de drogadicción y enfermedades maternas (diabetes, hipertensión, toxemia gravídica), entre muchas otras. Pueden ser de dos tipos: bebés prematuros o pretérmino, y bebés con retraso del crecimiento intrauterino.



Fig. 11-14. Fetos humanos del inicio del tercer trimestre de gestación. A,B. Feto de 28 semanas. C,D. Feto de 30 semanas. Obsérvese en ambos casos el aumento del volumen del cuerpo del feto debido al incremento de los depósitos de grasa, así como la abundancia que hay ya del pelo.

Prematuros o pretérmino

Son aquellos bebés que nacen antes de las 37 semanas de gestación y que pueden o no tener un tamaño adecuado para su edad gestacional. En esta situación se ha acortado la gestación y el nacimiento está ocurriendo antes de lo que debería ser (prematuros para la fecha probable de parto). Dos terceras partes de los niños con bajo peso al nacer corresponden a este tipo y su situación puede deberse a alteraciones uterinas congénitas, patologías uterinas como los miomas, rotura prematura de membranas, accidentes maternos, situaciones de estrés, edad materna avanzada (más de 35 años), operación cesárea mal programada, etcétera.

Retraso del crecimiento intrauterino

Son aquellos bebés que pesan menos de lo que les corresponde para la edad teórica gestacional que tienen al momento del nacimiento. Pueden ser de término (de 38 a 40 semanas) o pretérmino. Su situación se puede deber a problemas placentarios (insuficiente o con degeneración), embarazo múltiple (ya que se reduce el aporte sanguíneo al tener que repartirse entre varios fetos), infecciones, malnutrición y enfermedades sistémicas maternas, anomalías cardiovasculares fetales, etcétera.

EMBARAZO PROLONGADO O POSMADURO

Se considera nacimiento o parto posmaduro cuando se presenta 2 o más semanas después de la fecha estimada para el nacimiento, situación que se observa en menos del 5% de los embarazos. El bebé que se obtiene por un nacimiento de este tipo puede tener el síndrome de posmadurez, caracterizado por sobrepeso, piel seca y apergamizada, disminución o ausencia del lanugo y vérmix caseosa, uñas largas en pies y manos y aumento en la actitud de alerta. En estas condiciones el riesgo de mortalidad neonatal aumenta, por lo que cuando se retrasa el inicio espontáneo de la actividad uterina que lleva al trabajo de parto resulta aconsejable realizar la inducción del parto para evitar el riesgo de morbilidad fetal. Antes de realizar este último procedimiento se recomienda estar seguros de la situación mediante estudios cuidadosos de ultrasonografía, a fin de precisar la edad real del feto, ya que la mayoría de las veces el diagnóstico de embarazo posmaduro es incorrecto debido a errores en la precisión del último período menstrual.

4 ESTIMACIÓN DE LA EDAD MORFOLÓGICA DEL FETO

Para determinar la edad morfológica real de un feto se deben considerar las características cuantitativas y cualitativas. Si se trata de un feto vivo in utero, las principales mediciones son la longitud C-R, la longitud del fémur y el diámetro biparietal. Si se trata de un feto obtenido de aborto o parto prematuro, la estimación de la edad fetal se hace fundamentalmente con la longitud del pie, la longitud C-R y el peso fetal.

El problema para determinar la edad morfológica real de un feto es diferente si el feto aún está dentro del útero materno o si está fuera de él. En el primer caso, la estimación debe hacerse utilizando estudios de imagenología como la ultrasonografía, que nos permite visualizar en tiempo real al feto y sus anexos en una pantalla fluorescente. Estos estudios permiten realizar con precisión la somatometría del feto y, a través de ella, determinar la edad morfológica que tiene el feto en ese momento; entre las múltiples estructuras fetales que se pueden medir destacan la longitud del fémur, el diámetro biparietal y la longitud C-R, ya que es fundamentalmente a través de estas que se determina la edad fetal (fig. 11-15A-C). Las diferentes medidas que se obtienen en el estudio son procesadas automáticamente por el software del mismo aparato, que brinda la edad del feto en semanas y días transcurridos de esa semana. Estos estudios de imagenología permiten evaluar características fetales cualitativas, la integridad de las estructuras externas e internas del feto, el latido cardíaco, el paso de la sangre por el corazón y las alteraciones estructurales que pueda tener el feto en su superficie externa o en cualquiera de sus órganos (fig. 11-15D-F). En cuanto a los anexos fetales, la ultrasonografía permite valorar la

3 CÁLCULO DE LA FECHA PROBABLE DE NACIMIENTO

La fecha probable de nacimiento se calcula con bastante precisión a partir de la fecha del inicio del último período menstrual, a la cual se le restan 3 meses y se le suman un año y 7 días.

El nacimiento del bebé idealmente debe ocurrir a los 266 ± 7 días después de la fertilización (38 ± 1 semanas), o si se calcula en edad menstrual, a los 280 ± 7 días después de la fecha de la última menstruación (40 ± 1 semanas). Si el bebé nace antes de este lapso, se habla de un nacimiento prematuro, y si lo hace después, se le considera como un nacimiento posmaduro (véase Embarazo prolongado o posmaduro).

Hay varios cálculos matemáticos disponibles para predecir la fecha probable de nacimiento, y uno de los más utilizados es la regla de Naegele, que se basa en la fecha de inicio del último período menstrual (última regla). A la fecha del primer día del último período menstrual se le restan 3 meses y se le suman un año y 7 días. Así, por ejemplo, si la fecha de inicio del último período de la mujer ocurrió el 20 de octubre de 2012, al restarle 3 meses tendríamos el 20 de julio de 2012, y al sumarle un año y 7 días tenemos el 27 de julio de 2013, la cual sería la fecha probable de nacimiento, esto claro ± 7 días. Esta regla suele ser muy útil siempre y cuando la mujer tenga ciclos regulares y haya seguridad de la fecha del último período menstrual.

cantidad de líquido amniótico, estimar la posición y características de la placenta, el flujo sanguíneo a través de la placenta y el cordón umbilical y otros detalles más. También la ultrasonografía se utiliza como auxiliar de otras técnicas de diagnóstico

prenatal, ya que al poderse ver la imagen en tiempo real permite guiar la aguja que se introduce para la toma de muestras de líquido amniótico o de vellosidades coriónicas.

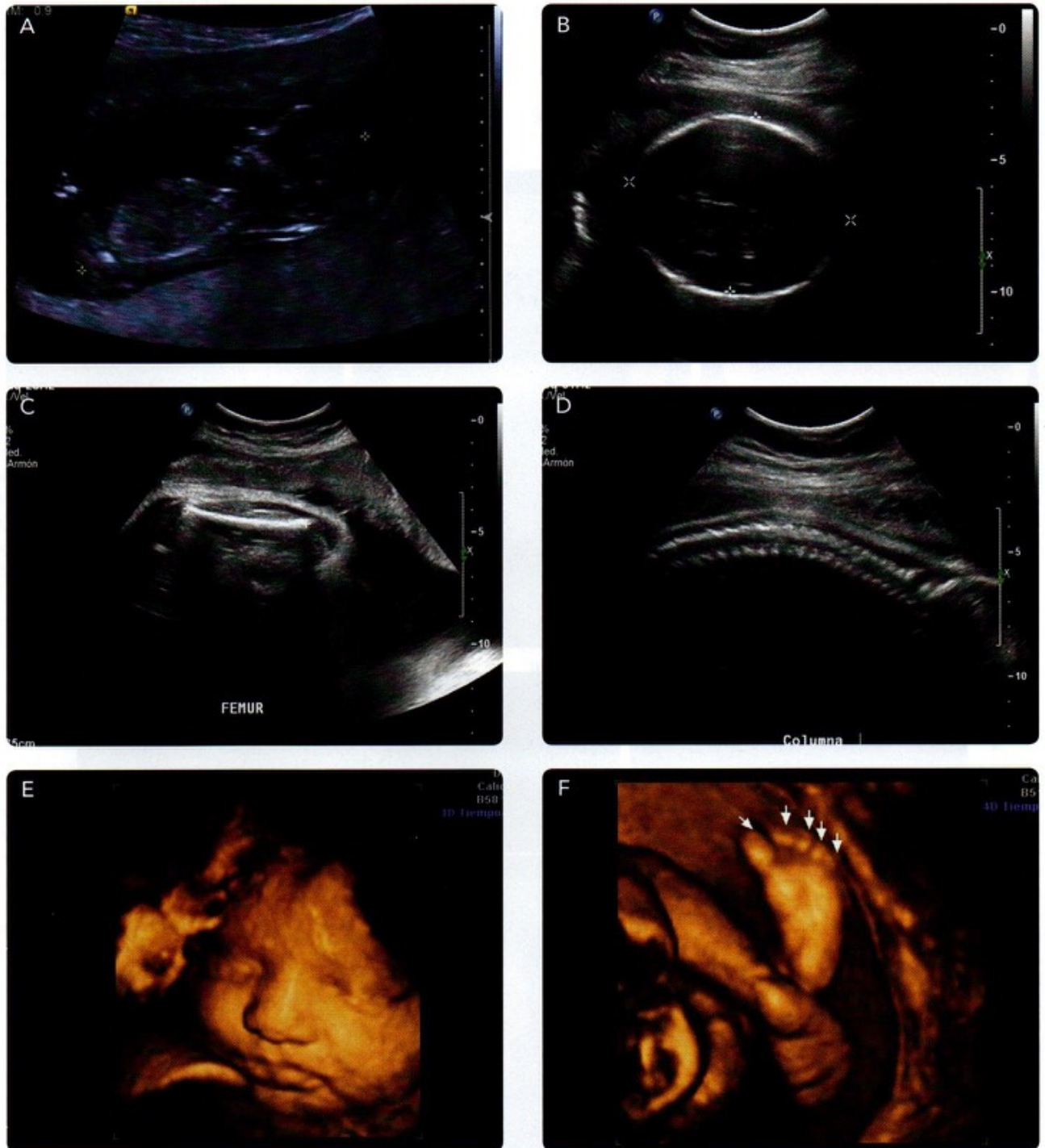


Fig. 11-15. Ultrasonografía de fetos humanos de diferentes semanas de gestación. **A.** Medición de la longitud C-R. **B.** Diámetro cefálico anteroposterior y biparietal. **C.** Longitud del fémur. **D.** Análisis de la columna vertebral. **E.** Cara fetal. **F.** Pie fetal (cortesía de la Dra. Sandra Jordán Herrera y del Dr. Alejandro Muro, México, D.F.).

5 RESUMEN

- El período fetal comprende de la novena a la trigésima octava semana del desarrollo intrauterino.
- Durante este período, el feto concluye la morfogénesis de la mayoría de sus órganos y ocurre su proceso de maduración, que los prepara para asumir su función durante la vida prenatal o después del nacimiento.
- Los cambios morfológicos que ocurren en el feto no son tan rápidos ni tan drásticos como los que se presentan durante el período embrionario y, por lo tanto, la edad morfológica fetal se da simplemente en semanas de gestación.
- Para determinar la edad morfológica real de un feto es necesario tomar en consideración sus características cualitativas y cuantitativas, aunque estas últimas son las que se utilizan fundamentalmente para la asignación de la edad.
- Un feto vivo y que aún está dentro del útero materno puede estudiarse mediante ultrasonografía, técnica que nos permite visualizar en tiempo real al feto y sus anexos, calcular su edad y determinar el grado de bienestar fetal o condiciones patológicas que puedan presentar el feto o los anexos. Para calcular la edad fetal mediante ultrasonido se toman medidas de diferentes segmentos fetales, principalmente mediante la longitud C-R, el diámetro biparietal y la longitud femoral.
- Un feto que ha dejado el claustro materno puede ser visualizado directamente y se puede establecer en él la edad morfológica que alcanzó durante su vida intrauterina, realizando la somatometría externa y analizando sus características cualitativas. Entre las medidas más importantes que se consideran en un feto tenemos el peso, la longitud C-R y la longitud del pie.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Arteaga M, García-Peláez I, Herrera P, Errasti T, Chavira S, Saavedra D. Antropometría fetal normal de la 9ª a 20ª semanas del desarrollo. *Perinatol Reprod Hum.* 1997; 11: 21.
- Carlson BM. Período fetal y nacimiento. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 485.
- England MA. A colour atlas of life before birth. London: Wolf Medical Publications Ltd.; 1983.
- Hadlock FP, Harrist RB, Martínez-Peyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology.* 1991; 181: 129.
- Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M. Mathematical modeling of fetal foot growth. Use of the Rossavik growth model. *Am J Perinat.* 1996; 13: 155.
- Herrera P, García-Peláez I, Chavira S, Saavedra D, Arteaga M. Variables cualitativas del desarrollo humano normal de la 9ª a 20ª semanas de gestación. *Perinatol Reprod Hum.* 1997; 11: 152.
- Mercer GM, Skalk S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'Alton ME. Fetal foot length as predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156: 350.
- Moore KL, Persaud TVN. Período fetal: Novena semana al nacimiento. En: *Embriología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- Platt LD, Medearis AL, De Vore GR, Horenstein JM, Carlson DE, Brar HS. Fetal foot length: Relationship to menstrual age and fetal measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 1988; 71: 526.
- Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Williams Obstetricia. Barcelona: Salvat Editores; 1991. p. 453.
- Sadler TW. Del tercer mes al nacimiento: El feto y la placenta. En: *Langman. Embriología médica*. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 96.
- Streeter GL. Weight, sitting height, head size, foot length, and menstrual age of the human embryo. *Contrib Embryol.* 1920; 11: 143.



7 AUTOEVALUACIÓN



Contesta las siguientes preguntas:

- () 1. El período fetal se caracteriza por:
- A. Menor susceptibilidad a los teratógenos
 - B. La morfogénesis de los órganos
 - C. Subdividirse en estadios
 - D. Cambios significativos en la morfología externa
- () 2. ¿Cuál de las siguientes fórmulas se utiliza para calcular la fecha probable del nacimiento de un bebé a partir de la fecha de la última menstruación (FUM)?
- A. FUM menos 3 meses más 1 año
 - B. FUM menos 3 meses más 15 días
 - C. FUM menos 3 meses más 1 año más 7 días
 - D. FUM menos 3 meses más 1 año menos 7 días
- () 3. Se considera un nacimiento o parto prematuro cuando ocurre:
- A. Antes de las 10 semanas de gestación
 - B. Antes de las 16 semanas de gestación
 - C. Antes de las 20 semanas de gestación
 - D. Antes de las 37 semanas de gestación
- () 4. Un criterio para determinar la edad fetal es:
- A. El número de somites
 - B. La morfología de los dedos de las manos
 - C. El peso fetal
 - D. La presencia de los párpados
- () 5. La migración fisiológica de las asas intestinales a la cavidad abdominal ocurre alrededor de:
- A. La 6ª a 7ª semana
 - B. La 8ª a 9ª semana
 - C. La 10ª a 11ª semana
 - D. La 14ª a 15ª semana
6. La etapa fetal se inicia en la _____ semana.
7. Alrededor de la semana 15 a 16 aparece una fina vellosidad en el feto que recibe el nombre de _____ y que se encuentra fundamentalmente a nivel de _____.
8. De las diferentes mediciones que se pueden realizar en un feto obtenido de aborto espontáneo, la más confiable para determinar la edad fetal es _____.
9. ¿Cuáles son las tres mediciones más utilizadas para determinar la edad fetal mediante ultrasonografía en un feto que aún está dentro del útero? 1) _____, 2) _____ y 3) _____.
10. Alrededor de la semana 18-19 aparece en el feto una secreción blanquecina producida por sus glándulas sebáceas que recibe el nombre de _____.



CAPÍTULO 12

ANEXOS EMBRIONARIOS. ECOLOGÍA FETAL

Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez y Teófilo Toledo Hiray

OBJETIVOS

- Definir los anexos embrionarios e identificar las membranas extraembrionarias.
- Identificar el origen de los anexos y describir su estructura.
- Explicar las funciones de los anexos.
- Valorar la importancia de su desarrollo normal y anormal.

CONTENIDO

1 INTRODUCCIÓN | 160

2 AMNIOS | 160
Líquido amniótico | 160

3 SACO VITELINO | 164

4 ALANTOIDES | 166

5 CORION | 166
Vellosidades coriónicas | 167

6 PLACENTA | 167
Decidua | 169
Desarrollo y estructura de la placenta | 169

Circulación placentaria | 172
Membrana placentaria | 173
Funciones de la placenta | 173
Implantación de la placenta | 176

7 CORDÓN UMBILICAL | 178

8 RESUMEN | 181

9 LECTURAS RECOMENDADAS | 181

10 CASO CLÍNICO | 182

11 AUTOEVALUACIÓN | 183

1 INTRODUCCIÓN

En los seres humanos, durante toda la vida prenatal existe una íntima relación entre la madre y el hijo porque la vida de este último depende íntegramente de esta relación, ya que la madre es la encargada de proporcionar agua, oxígeno, nutrientes, complementos vitamínicos y muchas otras sustancias y, a la vez, es a través de la madre que el hijo va a desechar el dióxido de carbono y todos los productos de su catabolismo, entre otras cosas. Para que este pueda realizarse es necesaria la presencia de estructuras que sirvan como interfase entre la madre y el embrión/feto, estructuras que se conocen como **anexos embrionarios**, los cuales van a permitir dichas funciones y además algunas de ellas contribuirán al desarrollo de estructuras propias del embrión que le servirán no solo durante la vida prenatal sino también en la posnatal. En general podemos decir que las funciones de los anexos embrionarios son: protección, nutrición, respiración, excreción y producción de hormonas. Los anexos están constituidos por el **amnios**, el **corion**, el **saco vitelino**, la **alantoides**, la **placenta** y el **cordón umbilical**. Casi la totalidad de los anexos se desarrollan del cigoto pero no forman parte del embrión/feto, excepto una parte del saco vitelino que se incorpora en el intestino primitivo y la alantoides, que contribuirá al desarrollo de la vejiga urinaria y formará el **uraco**. Por otra parte, una porción de la placenta no surgirá a partir del cigoto, sino de la decidua materna, conformando la porción materna de la placenta. La mayoría de los anexos embrionarios serán desechados durante el parto y el alumbramiento, y solo persistirán algunas porciones que contribuyen a las estructuras corporales definitivas, como se mencionó antes. Todos los anexos embrionarios comienzan su desarrollo de forma simultánea durante el proceso de implantación.

2 AMNIOS

El embrión/feto está en el interior de un saco, la cavidad amniótica, que está limitado por una delgada membrana, el amnios. Dentro de la cavidad amniótica se encuentra el líquido amniótico, en el que estará inmerso el producto durante toda la vida prenatal. El líquido amniótico es fundamental para el desarrollo, ya que protege, mantiene la temperatura, propicia el desarrollo de los pulmones y permite el crecimiento simétrico y el libre movimiento del feto.

En la segunda semana (7 a 8 días) se forma la **cavidad amniótica** por un proceso de cavitación entre el epiblasto y el trofoblasto. Del epiblasto se desprenden unas células, denominadas **amnioblastos**, que proliferan y van tapizando el interior de las células del trofoblasto hasta formar una especie de cúpula sobre la cavidad amniótica que da lugar a una delgada membrana conocida como **amnios** o **membrana amniótica**; en este momento, la cavidad amniótica y el amnios quedan situados sobre la superficie dorsal del disco embrionario (véase fig. 8-1). Cuando el embrión se pliega, el amnios, que está unido a los bordes del disco embrionario, es arrastrado ventromedialmente envolviendo todo el embrión, quedando unido a este a nivel

del futuro ombligo; el amnios recubre al cordón umbilical en toda su extensión y a la placa coriónica formando la cara fetal de la placenta (fig. 12-1). Así, el amnios forma un saco cerrado en cuyo interior queda el embrión suspendido en un líquido, el **líquido amniótico**, que ocupa toda la cavidad amniótica (fig. 12-2); este líquido amniótico está constituido al principio por agua procedente de los tejidos maternos. Cuando se forma el mesodermo esplácnico extraembrionario, este refuerza al amnios dando lugar a una membrana más firme y resistente, capaz de contener en su interior al producto y al líquido amniótico durante toda la vida intrauterina (véase Cap. 8). A medida que avanza el desarrollo y el feto crece, aumenta el tamaño del amnios y la cantidad del líquido amniótico que alcanza su máximo volumen al final de la gestación.

LÍQUIDO AMNIÓTICO

1. **Origen.** Al principio de la gestación, el líquido amniótico es producido por la membrana amniótica y los tejidos maternos, pasando desde la decidua a través de la membrana amniocoriónica. Durante la primera mitad de la gestación, el feto es responsable de la mayor parte del líquido amniótico por el líquido tisular que se libera a través de su piel, aún no queratinizada, así como el que se produce en el epitelio broncopulmonar en desarrollo (300-400 mL/día). En la segunda mitad del embarazo, cuando la piel está ya en proceso de queratinización, hay una gran contribución al líquido amniótico a partir de la orina fetal (± 500 mL/día), de los vasos sanguíneos maternos a través del corion y de los vasos sanguíneos fetales que discurren por el cordón umbilical y la placa coriónica.
2. **Cantidad.** La cantidad de líquido amniótico aumenta lentamente, de forma que a las 10 semanas hay aproximadamente 30 mL, a las 20 semanas se encuentran alrededor de 350 mL y a las 38 semanas entre 500 y 1 000 mL.
3. **Circulación y absorción.** Normalmente el agua del líquido amniótico está circulando de forma constante, y se calcula que al final de la gestación es cambiada totalmente cada 3 horas, con una velocidad de cambio de alrededor de 500 mL por hora.

Dado que la filtración de agua para formar el líquido amniótico está ocurriendo durante todo el desarrollo prenatal, y cada vez en mayor cantidad, es necesario que exista un equilibrio entre su producción y su absorción, lo cual se logra gracias a la circulación que tiene al ser absorbido por los mismos tejidos en los que se produce, pero en dirección inversa, es decir, hacia la circulación materna y hacia la fetal. A la circulación materna va a pasar a través de la membrana amniocoriónica, y hacia la fetal por deglución del líquido amniótico (al término de la gestación, el feto deglute aproximadamente 20 mL por hora) y por absorción a través del epitelio respiratorio del feto (± 40 mL por día).

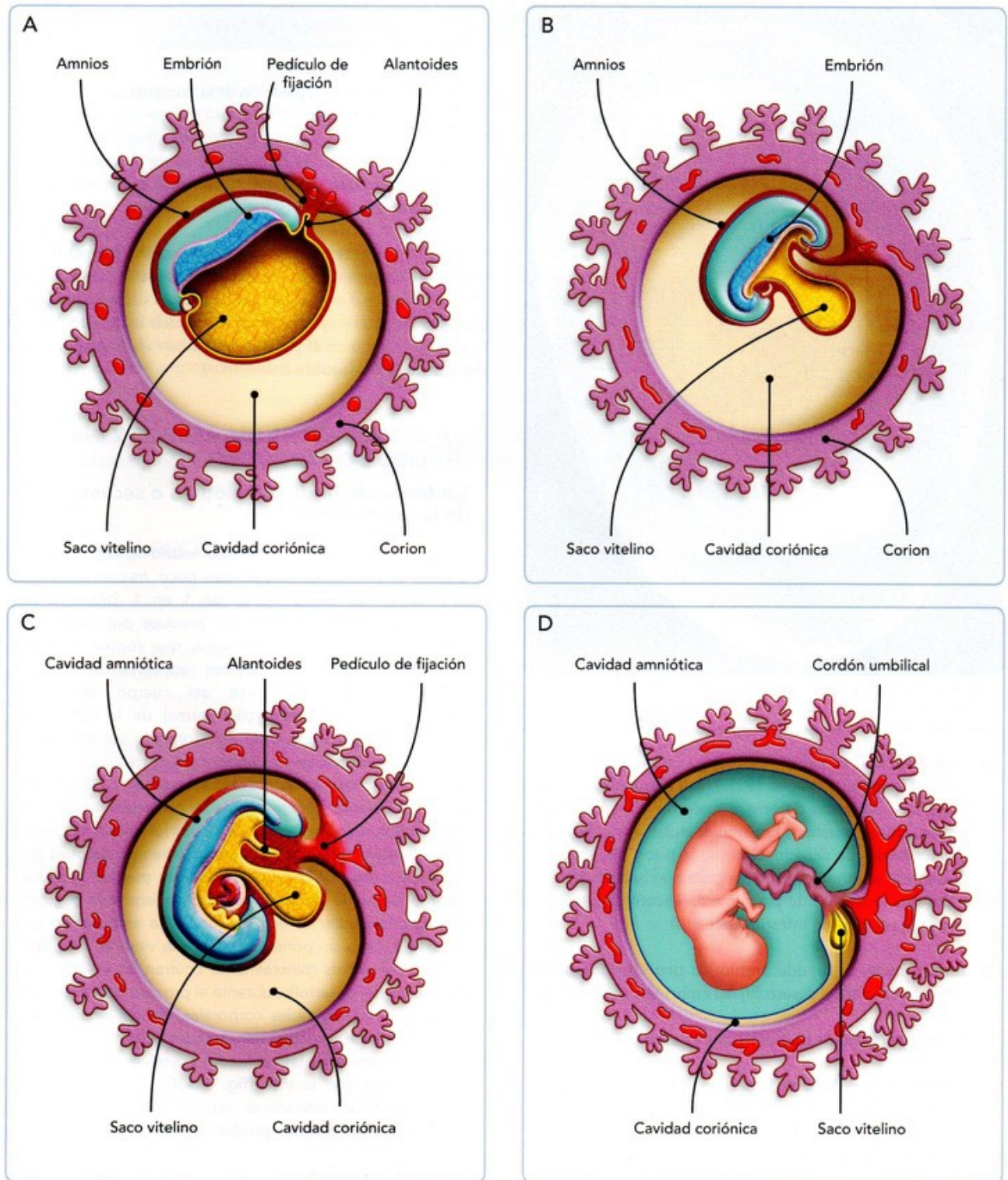


Fig. 12-1. Esquema del desarrollo de los anexos embrionarios. **A.** Tercera semana. **B.** Cuarta semana. **C.** Quinta semana. **D.** Octava semana. Nótese la formación del corion y el desarrollo de la cavidad coriónica, la cual va disminuyendo su tamaño conforme crecen el embrión y la cavidad amniótica. Obsérvese también el desarrollo del amnios, que envuelve al embrión como consecuencia del plegamiento de este. Finalmente, nótese la evolución del saco vitelino, que con el desarrollo se incorpora al embrión contribuyendo en la formación del intestino primitivo, así como la alantoides que se aloja en el pedículo de fijación del que se forma el cordón umbilical.



Fig. 12-2. Embrión humano del estadio 23 (final de la octava semana), dentro de su saco amniótico.

4. **Composición.** El líquido amniótico está compuesto fundamentalmente por agua (99%), sales inorgánicas, sales orgánicas, proteínas de origen materno y fetal, carbohidratos, grasas, enzimas, hormonas, etcétera, y células epiteliales fetales de descamación (de la piel y sus epitelios). Durante la segunda mitad de la gestación habrá orina fetal y durante el trabajo de parto puede encontrarse también meconio (contenido intestinal del feto).

5. **Importancia.** El líquido amniótico tiene funciones muy importantes para el desarrollo del embrión y el feto, ya que:

- Protege al feto de traumatismos externos.
- Permite el crecimiento simétrico impidiendo la compresión del feto.
- Actúa como una barrera que protege de las infecciones.
- Permite el desarrollo normal de los pulmones.
- Evita la adherencia del amnios al embrión/feto.
- Contribuye a mantener la temperatura fetal.

- Permite el libre movimiento del feto, lo que ayuda a su desarrollo muscular.
- Participa en la regulación de la homeostasis de los líquidos y electrolitos.
- Actúa como cuña hidrostática sobre el segmento inferior del útero, ayudando a dilatar el cuello uterino durante el trabajo de parto.

El amnios puede tener su patología propia, como el síndrome de bridas amnióticas, y el líquido amniótico puede encontrarse en menor o en mayor cantidad. Estas situaciones alteran el desarrollo fetal e incluso pueden producir la muerte durante la vida prenatal o en el periodo perinatal (véase **Alteraciones del amnios y del líquido amniótico**).



ALTERACIONES DEL AMNIOS Y DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO

Síndrome de bridas amnióticas o secuencia de la rotura del amnios

Es un conjunto de alteraciones morfológicas discapacitantes y desfigurantes que son poco frecuentes y no hereditarias; su incidencia es de 1 en 1 200 a 1 en 15 000 recién nacidos vivos. Se produce por desgarros en la cubierta interna del amnios que forman bandas de tejido fibroso que pueden adherirse al cordón umbilical o cualquier parte del cuerpo del feto, interfiriendo con el desarrollo normal de la estructura comprometida; dependiendo del momento del desarrollo en el cual ocurra este evento, las alteraciones resultantes pueden ser leves, moderadas o graves. Las leves solo dejan señales de su presencia, comúnmente denominadas *anillos de constricción*, sin mayor repercusión morfológica o funcional y que pueden corregirse solas en poco tiempo después del nacimiento (fig. 12-3A). Las moderadas pueden producir hipomovilidad de la región afectada e isquemia seguida de necrosis, pudiendo llegar incluso a la amputación del segmento, pero sin poner en peligro la vida del feto (fig. 12-3B). Las graves generalmente ocurren en etapas muy tempranas del desarrollo, durante el proceso de tubulación y cierre de las cavidades corporales, dando lugar a verdaderas monstruosidades con grandes defectos de cierre del tubo neural o de las cavidades craneales y corporales, incompatibles con la vida (fig. 12-3C). Si las bandas o bridas constriñen estructuras vitales como la cabeza o el cordón umbilical, pueden producir la muerte fetal.

Oligohidramnios

Es cuando existe una menor cantidad de líquido amniótico, lo que causa la compresión extrínseca del feto y da como resultado deformaciones de la cabeza, el cuerpo o los miembros fetales, así como retraso en la



Fig. 12-3. Fotografías de fetos humanos con alteraciones ocasionadas por bridas amnióticas. **A.** Feto del sexo femenino de 13 semanas, en el que se observa un anillo de constricción en el antebrazo izquierdo y bridas que rodean los dedos de la mano derecha y el cordón umbilical. **B.** Feto masculino de 12 semanas en el que se observan las bridas amnióticas enredadas a la pierna izquierda, que la constriñen y que también se enredan en el cordón umbilical. **C.** Feto femenino de 29 semanas con alteraciones faciales y ectopia visceral por alteración en el cierre de la pared abdominal como consecuencia de bridas amnióticas.

maduración pulmonar (fig. 12-4). Ocurre en menos del 10% de los embarazos. Generalmente es causado por anomalías del tracto urinario fetal, como agenesia renal bilateral, riñones poliquísticos u obstrucción de las vías urinarias, aunque también puede presentarse por la pérdida del líquido amniótico en caso de rotura prematura

de membranas o por insuficiencia uteroplacentaria. Sea cual sea su origen, va a producir compresión sostenida del feto, provocándole múltiples deformaciones e inmadurez pulmonar. Un ejemplo de esta situación es la **secuencia de Potter**, la cual se caracteriza por amnios nodoso, múltiples deformaciones fetales (compresión de la cara que da lugar



Fig. 12-4. Feto humano masculino de 17 semanas, que muestra alteraciones producidas por oligohidramnios. Se observa la cara fetal de la placenta con una cavidad amniótica pequeña y el feto muestra deformaciones faciales y de los miembros.

a la "facies de Potter" y posición anormal de manos y pies), retraso del crecimiento intrauterino e hipoplasia pulmonar, la cual produce insuficiencia respiratoria al momento del nacimiento y la muerte del bebé.

Polihidramnios

Es cuando se presenta un aumento en la cantidad del líquido amniótico. Esto puede ser debido a trastornos en el feto que le impidan deglutir el líquido amniótico por problemas gastrointestinales (como la atresia esofágica), problemas neurológicos (como la anencefalia) o una mayor producción de líquido amniótico (por alteraciones pulmonares o déficit en la hormona antidiurética). También el polihidramnios puede deberse a enfermedades maternas como la diabetes mellitus o a una incompatibilidad al Rh entre la madre y el feto (cuando la madre tiene eritrocitos Rh negativos y el feto Rh positivos). Los fetos con alteraciones cromosómicas, como las trisomías 21, 18 y 13, pueden también presentar polihidramnios, así como los que cursan con anencefalia.

Rotura prematura de membranas

Es una complicación frecuente y se presenta más o menos

en el 10% de los embarazos. Puede ocurrir en cualquier momento del embarazo permitiendo la salida crónica del líquido amniótico que produce oligohidramnios (con las consecuencias que este pueda tener sobre el feto), infección de los anexos embrionarios y del feto, o parto prematuro. Entre más tempranamente ocurra la rotura de membranas, más riesgo hay para el feto, ya que el oligohidramnios que produzca tendrá mayor repercusión sobre el desarrollo fetal, y en caso de desencadenarse un parto prematuro, entre más temprano este ocurra, menos probabilidades tendrá el feto de sobrevivir fuera del claustro materno.

3 SACO VITELINO

El saco vitelino es una membrana extraembrionaria que se origina del hipoblasto y está formado por endodermo y mesodermo extraembrionarios. Durante el desarrollo embrionario tiene una gran importancia, ya que es el primer órgano hematopoyético, en él se forman las células germinales primordiales y contribuye a la formación del intestino.

El saco vitelino comienza su formación en la segunda semana a partir de las células del **hipoblasto**, que se diferencian en

el **endodermo extraembrionario** y que tapizan la cavidad **exocelómica**, formando una bolsa por debajo del hipoblasto (véase Cap. 8). En la tercera semana, el saco vitelino está conformado por endodermo extraembrionario recubierto por fuera por **mesodermo extraembrionario**. En el mesodermo extraembrionario surgen los islotes sanguíneos que formarán vasos y las primeras células hematopoyéticas en su interior (véase Cap. 9). También en la tercera semana, en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino y cerca de la base de la alantoides, se originan las **células germinales primordiales**, que van a migrar a las gónadas en desarrollo para diferenciarse en las **ovogonias** o las **espermatozonias** (véase Cap. 4).

Cuando el embrión se pliega, el techo del saco vitelino se incorpora al **intestino primitivo** del embrión, quedando el resto del saco conectado con el intestino medio por un pedículo relativamente delgado, el **conducto onfalomesentérico** o **tallo vitelino** (véanse figs. 10-2 y 10-3). Conforme continúa el desarrollo, el conducto onfalomesentérico permanece unido en su porción proximal al intestino primitivo y se alarga en dirección distal, quedando atrapado en el espesor del cordón umbilical; por su extremo distal, el conducto onfalomesentérico se continúa con un pequeño saco vitelino que es desplazado hacia la placa coriónica (figs. 12-1 y 12-5). En la sexta semana, el conducto onfalomesentérico pierde su contacto con el intestino y las porciones proximales de los vasos vitelinos persisten formando vasos que irrigarán la región del intestino medio. Después de las 20 semanas, el resto del saco vitelino puede aún observarse en el cordón umbilical hasta que finalmente ya no se identifica.

El saco vitelino en las aves y reptiles contiene los nutrientes necesarios para el desarrollo embrionario y fetal. En los mamíferos no cumple esta función, pero sí cumple otras muy importantes, a saber:

- Contribuir a la difusión de los nutrientes antes del inicio de la circulación fetoplacentaria.
- Formar las células hematopoyéticas que se van a diferenciar en las primeras células de la sangre. Estas células hematopoyéticas migrarán al hígado para que continúe en este la hematopoyesis.
- Contribuir en la formación del intestino.
- Dar origen a las células germinales primordiales: ovogonias y espermatozonias.

En ocasiones el tallo vitelino y un diminuto saco vitelino pueden persistir durante todo el desarrollo fetal, y es relativamente frecuente encontrarlos aún en los adultos, donde carecen de importancia clínica a no ser que se infecten y se manifiesten con signos y síntomas parecidos a los de una apendicitis (véase **Divertículo ileal**).



Fig. 12-5. Fotografía en la que se observa un embrión humano del estadio 16 (sexta semana) y su saco vitelino.

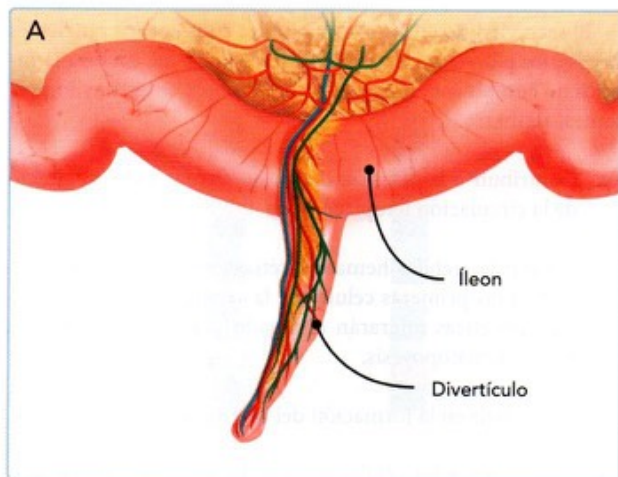


Fig. 12-6. Esquema (A) y fotografía (B) de un divertículo ileal o de Meckel, caracterizado por un saco ciego en el íleon.

DIVERTÍCULO ILEAL (DE MECKEL)

El **divertículo ileal** o **de Meckel** es un saco ciego en el íleon (fig. 12-6). Es la malformación más frecuente del tracto gastrointestinal, ya que está presente en aproximadamente un 2-4% de la población, aunque no siempre produce sintomatología. Los problemas que pueden aparecer son sangrado intestinal, obstrucción intestinal o inflamación por infección del divertículo. Se considera que este divertículo es un remanente del conducto onfalomesentérico que no se reabsorbió por completo.

4 ALANTOIDES

La **alantoides** es un anexo extraembrionario que se origina del saco vitelino. Contribuye a la formación de la vejiga, el uraco y los vasos umbilicales.

La **alantoides** se forma al inicio de la cuarta semana como una evaginación en la porción caudal del saco vitelino. Cuando se forma el intestino primitivo, parte del saco vitelino se incorpora a este, y es así que la **alantoides** queda como una evaginación del intestino posterior y se introduce en el **pedículo de fijación** (fig. 12-1). Del pedículo de fijación se forma el **cordón umbilical**, y el mesodermo de la **alantoides** contribuye en la formación de los **vasos umbilicales**.

Durante el segundo mes, la porción extraembrionaria de la **alantoides** degenera y la porción intraembrionaria forma un tubo, el **uraco**, que conecta la vejiga urinaria con la salida del cordón umbilical (véase Cap. 23). En la vida posnatal, el uraco forma un cordón fibroso que une a la vejiga urinaria con el ombligo, el **ligamento umbilical medio**.

En los reptiles y las aves, la **alantoides** tiene las funciones de intercambio gaseoso, por difusión a través de sus vasos, y excreción, ya que en ella se vierten los desechos nitrogenados. En los mamíferos estas funciones las realiza la placenta, pero la **alantoides** tiene otras funciones importantes, como:

- Contribuir en el desarrollo de la vejiga y el uraco.
- Dar origen a la vena y las arterias umbilicales.

Las alteraciones en el desarrollo de la **alantoides** pueden provocar que el cordón umbilical tenga solo dos vasos en vez de tres, lo cual puede carecer de importancia clínica, aunque con frecuencia se asocia a anomalías cardíacas o renales. Por otra parte, si no se oblitera en su totalidad para formar el uraco, puede dar lugar a las **fístulas** o **quistes uracales**, que serán tratadas en el Capítulo 23.

5 CORION

El **corion** es la membrana fetal que está en contacto directo con el endometrio del útero. El **corion** está formado por el **sincitiotrofoblasto**, el **citotrofoblasto** y el **mesodermo extraembrionario**. En la superficie del **corion** se forman las **vellosidades coriónicas** para el intercambio entre la sangre materna y la del embrión/feto.

Se denomina **corion** a la membrana que recubre el **saco coriónico**, entendiéndose como tal a la cavidad que queda dentro del **citotrofoblasto** y que contiene en su interior el **disco embrionario**, la cavidad **amniótica** y el **amnios**, el **saco vitelino**, el **celoma** y **mesodermo extraembrionario**, y el **pedículo de fijación**.

El **corion** se forma durante la segunda semana del desarrollo, de forma simultánea en la que ocurre la implantación del **blastocisto** en el endometrio uterino (véase Cap. 8). Previo a la implantación, el **blastocisto** tiene la forma de una esfera hueca, en

donde la cubierta de células que constituyen su pared recibe el nombre de **trofoblasto**, y en el interior se encuentra el disco embrionario bilaminar (epiblasto e hipoblasto) entre dos cavidades: la cavidad amniótica primitiva y la cavidad exocelómica.

Durante la implantación, el **trofoblasto** forma dos capas: la más externa recibe el nombre de **sincitiotrofoblasto** y la más interna **citotrofoblasto**. Por dentro de esta última se están formando el amnios a partir del epiblasto y el endodermo extraembrionario a partir del hipoblasto, los cuales revisten por dentro a la cavidad amniótica y a la cavidad exocelómica, esta última transformándose así en el saco vitelino primario (véanse figs. 8-1 y 8-2). Conforme avanza el desarrollo, las células del endodermo extraembrionario se separan de esta capa, situándose entre ella y el trofoblasto para formar el **mesodermo extraembrionario**. Estas células del mesodermo extraembrionario proliferan rápidamente dando lugar a una gruesa capa interpuesta entre el endodermo extraembrionario y el trofoblasto, pero al final de esta segunda semana el mesodermo extraembrionario comienza a separarse en dos capas: el **mesodermo extraembrionario somático** (adyacente a las células del trofoblasto) y el **mesodermo extraembrionario esplácnico** (adyacente a la membrana amniótica y a la pared del saco vitelino), y entre ellas queda un amplio espacio, el **celoma extraembrionario** o **cavidad coriónica** (véase Cap. 8). Es justo en este momento cuando se puede decir que ha quedado conformada la **membrana coriónica** o **corion**, que por lo tanto estará constituida por el mesodermo extraembrionario somático, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. La cavidad que queda por dentro del corion se designa como **cavidad coriónica**, y en el interior de esta quedarían el disco embrionario, la cavidad amniótica, el saco vitelino y el pedículo de fijación (véanse figs. 8-1 y 12-7).

VELLOSIDADES CORIÓNICAS

Al final de la segunda semana, en la superficie externa del saco coriónico las células del citotrofoblasto proliferan formando unos acúmulos celulares que se proyectan hacia el sincitiotrofoblasto, denominados **vellosidades coriónicas** (fig. 12-7). Al principio estas vellosidades son escasas, pero rápidamente proliferan y para la cuarta o quinta semana cubren totalmente el saco coriónico, al cual le dan un aspecto como de un pequeño arbusto (fig. 12-8). Estas vellosidades coriónicas presentarán una serie de cambios durante su desarrollo, y se pueden distinguir de tres tipos:

- **Vellosidades coriónicas primarias.** Se forman por proliferación de las células del citotrofoblasto bajo la inducción del mesodermo extraembrionario somático. Las vellosidades primarias están formadas únicamente por el citotrofoblasto cubierto por el sincitiotrofoblasto (fig. 12-7A).
- **Vellosidades coriónicas secundarias.** Surgen cuando en el interior de la vellosidad primaria aparece un centro de mesénquima que se origina del mesodermo extraembrionario; así, las vellosidades secundarias quedan formadas

por este centro de mesénquima rodeado de las células del citotrofoblasto y por fuera, rodeando toda la vellosidad, el sincitiotrofoblasto (fig. 12-7B).

- **Vellosidades coriónicas terciarias.** Una vellosidad coriónica pasa de secundaria a terciaria cuando en su centro de mesénquima se forman los **vasos sanguíneos coriónicos**. Esto sucede al finalizar la tercera semana (fig. 12-7C).

Cuando en el interior de las vellosidades aparecen los vasos sanguíneos coriónicos, se establece el intercambio entre la sangre materna, situada en el interior de la red lacunar y que baña a las vellosidades, y la sangre del embrión, que circula por los vasos coriónicos.

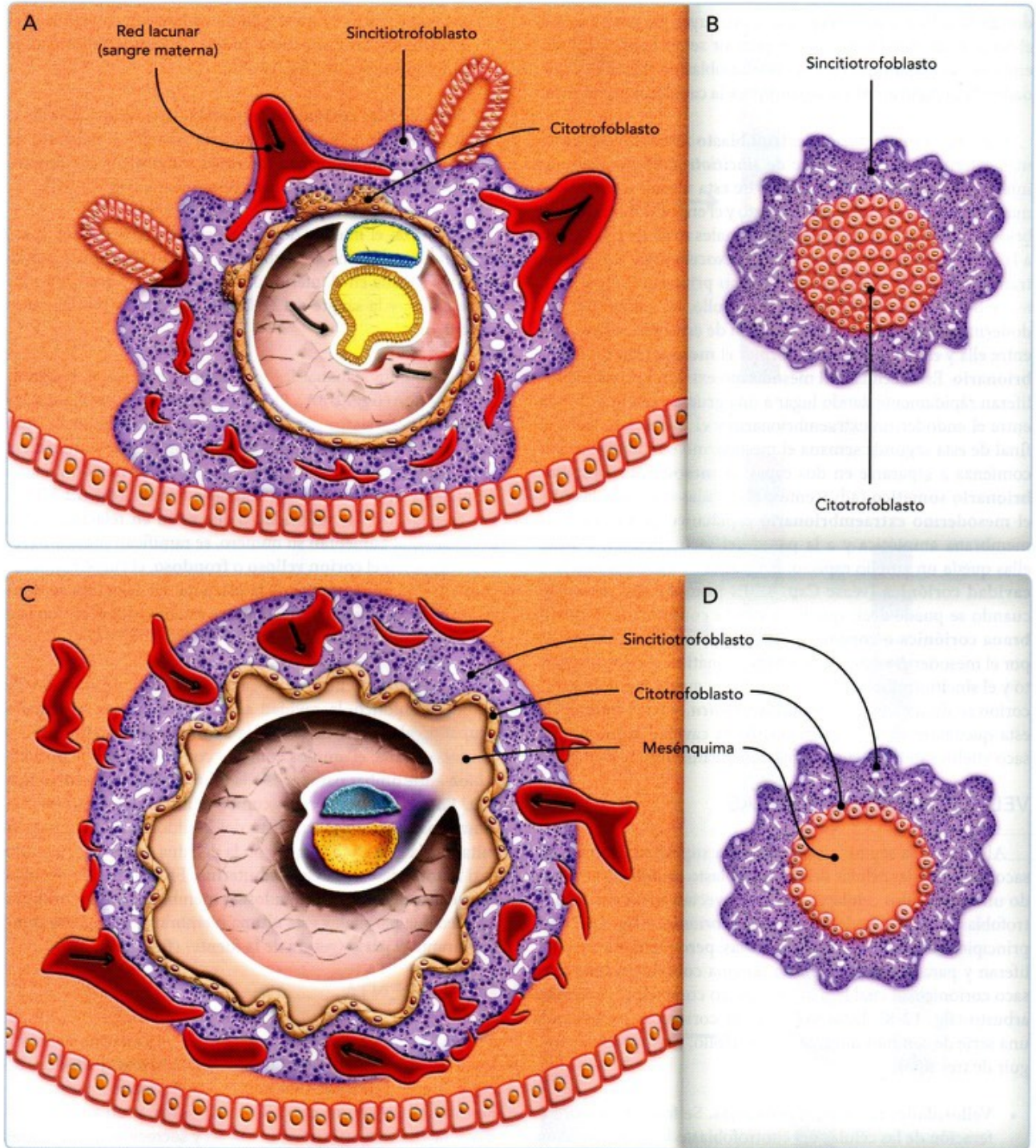
En la quinta semana, las vellosidades coriónicas recubren todo el corion (fig. 12-8A). Entre la quinta y la octava semana, las vellosidades terciarias recubren todo el saco coriónico, pero las que están en relación con la decidua capsular se comprimen, se reduce su riego y comienzan a degenerar formando un área desnuda avascular, el **corion liso**, leve o calvo (fig. 12-8B,C). Por el contrario, las vellosidades que están en relación con la decidua basal aumentan su número, se ramifican mucho y crecen, formando el **corion vellosito** o **frondoso**, el cual finalmente constituye la porción fetal de la placenta. De la octava semana en adelante ya quedan perfectamente establecidos el corion liso y el corion vellosito (fig. 12-8D).

Como consecuencia de la cada vez mayor producción de líquido amniótico, la cavidad amniótica aumenta su tamaño ocupando el espacio de la cavidad coriónica; hacia la octava o novena semana, el amnios contacta con el corion y se inicia la fusión entre ambas para formar la **membrana amniocoriónica** (fig. 12-1). Esta membrana, como resultado del continuo crecimiento del feto y el aumento del líquido amniótico, para la mitad de la gestación se une con la decidua capsular ocupando casi la totalidad de la cavidad uterina. Finalmente, la decidua capsular se desintegra, uniéndose la membrana amniocoriónica a la decidua parietal, y esta última membrana es la que se rompe durante el parto (rotura de la fuente) (fig. 12-9).

6 PLACENTA

La placenta es el órgano que actúa como intermediario entre la madre y el embrión/feto mientras dura la gestación. Se desarrolla de los tejidos maternos y embrionarios. Sus funciones son el transporte de gases, nutrientes, productos de excreción, etcétera, así como la síntesis y secreción de hormonas para el desarrollo del embrión/feto y también para la regulación del metabolismo materno propio del embarazo.

La placenta es el órgano encargado de realizar el intercambio principal entre la sangre materna y la del embrión o el feto. La placenta tiene forma de disco, y al finalizar el embarazo su tamaño será de unos 20 cm de diámetro por 3 cm de grosor y un peso de entre 500 y 600 gramos (fig. 12-10). Morfológica-



mente, la placenta tiene una cara materna y una cara fetal. La **cara materna de la placenta** es la que está en contacto con el útero; su superficie es irregular debido a la presencia de una serie de elevaciones denominadas **cotiledones** (de 15 a 20), cubiertas por una delgada capa de decidua basal y separadas por surcos que se forman a partir de los tabiques deciduales

(figs. 12-10A y 12-11). La **cara fetal de la placenta**, que es la que está hacia el lado del feto, se caracteriza por que su superficie es lisa y está cubierta por el amnios, a través del cual se visualizan las ramificaciones de los vasos coriónicos que convergen hacia el cordón umbilical; en esta cara se inserta el cordón umbilical (figs. 12-10B y 12-11).

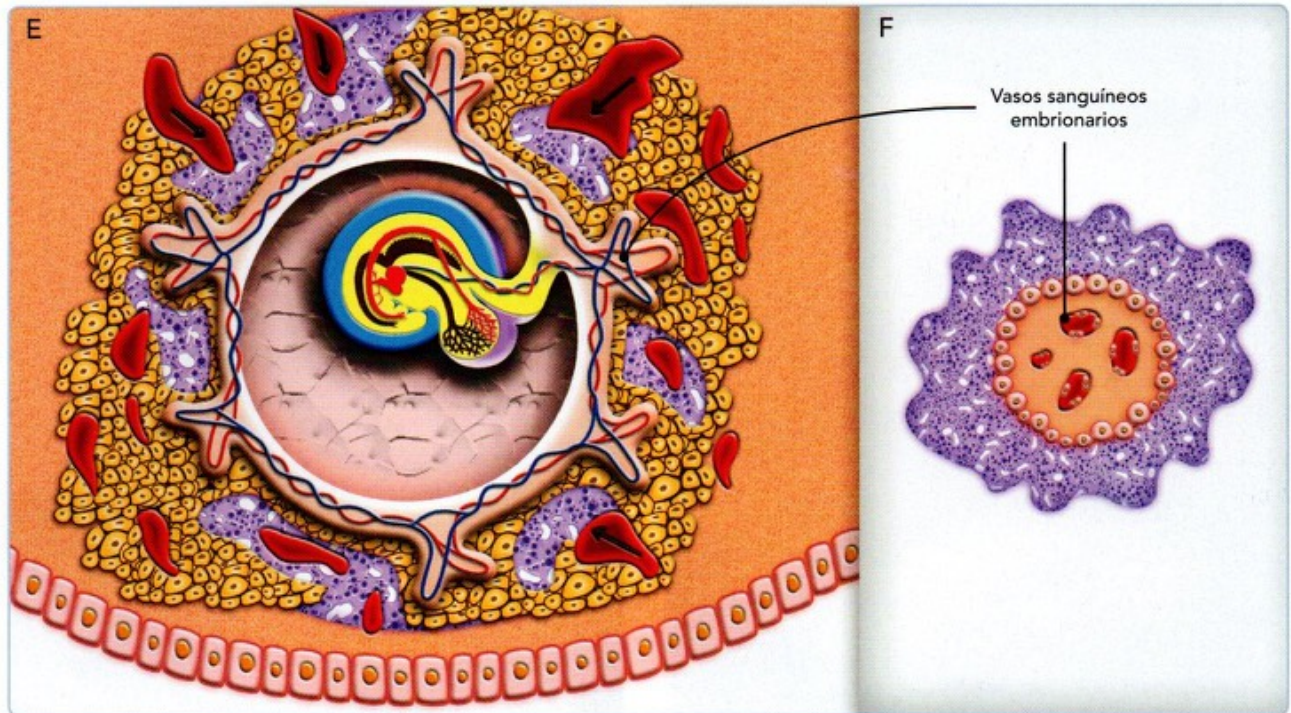


Fig. 12-7. Esquema que muestra el desarrollo de las vellosidades coriónicas durante el proceso de implantación del embrión en el endometrio. **A.** Final de la segunda semana, en la que se están desarrollando las vellosidades coriónicas primarias, constituidas por sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto. **B.** Corte transversal de una vellosidad coriónica primaria de la misma semana que "A", mostrando en el centro células del citotrofoblasto y en la periferia células del sincitiotrofoblasto. **C.** Inicio de la tercera semana, en la que se están desarrollando las vellosidades coriónicas secundarias; en su interior se ha introducido mesénquima. **D.** Corte transversal de una vellosidad coriónica secundaria de la misma semana que "C", mostrando ahora en el centro mesénquima, alrededor de este, células del citotrofoblasto y en la parte periférica células del sincitiotrofoblasto. **E.** Final de la tercera semana, en la que se están formando ya las vellosidades coriónicas terciarias; en el interior de estas ya se pueden ver vasos capilares incluidos en el mesénquima. **F.** Corte transversal de una vellosidad coriónica terciaria; nótese la presencia de los vasos capilares rodeados de mesénquima, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.

Desde el punto de vista de su desarrollo, la placenta es un órgano formado por tejidos maternos y por tejidos embrionarios, y por ello se considera que la placenta tiene dos componentes: uno materno y otro fetal. El **componente materno de la placenta** se desarrolla a partir de la decidua y específicamente de la **decidua basal**, mientras que el **componente fetal de la placenta** se desarrolla del corion, específicamente del **corion frondoso**.

DECIDUA

Como ya se vio en el Capítulo 8, la decidua corresponde a la capa funcional del endometrio durante el embarazo y que se desprende del útero después del nacimiento. El endometrio se transforma en decidua poco después de la implantación, y es por un cambio en las células del estroma del endometrio que aumentan de tamaño, porque acumulan glucógeno y lípidos. La reacción decidual se extiende por todo el endometrio y así se forma la decidua, que se divide en tres regiones (**fig. 12-9**): 1) **decidua basal**, que es la que está en la profundidad de la zona de la implantación, en relación con la pared uterina, y que queda en contacto con el corion frondoso para contribuir en la formación de la placenta; 2) **decidua capsular**, que cubre al embrión y está en contacto con el corion liso, y

entre ambos forman el **saco coriónico**; y 3) **decidua parietal**, que es la decidua que no está ocupada por el embrión. Al final del primer trimestre de la gestación, la decidua capsular comienza a atrofiarse, y hacia la mitad de la gestación, por el crecimiento del feto, desaparece la cavidad uterina y los restos de decidua capsular y el corion se fusionan con la decidua parietal.

DESARROLLO Y ESTRUCTURA DE LA PLACENTA

Como antes fue señalado, la placenta se desarrolla del corion frondoso y de la decidua basal y tiene varias partes (**figs. 12-12 y 12-13**):

- **La placa citotrofoblástica.** Es una capa de células del citotrofoblasto que está en contacto con la decidua basal y que se forma porque el citotrofoblasto penetra la capa del sincitiotrofoblasto, que inicialmente estaba unido a la decidua basal, y así el citotrofoblasto queda en contacto con la decidua basal.
- **Los tabiques placentarios.** Surgen de la decidua basal y se proyectan hacia el interior de la placenta. Los tabiques placentarios dividen la placenta en porciones convexas lla-

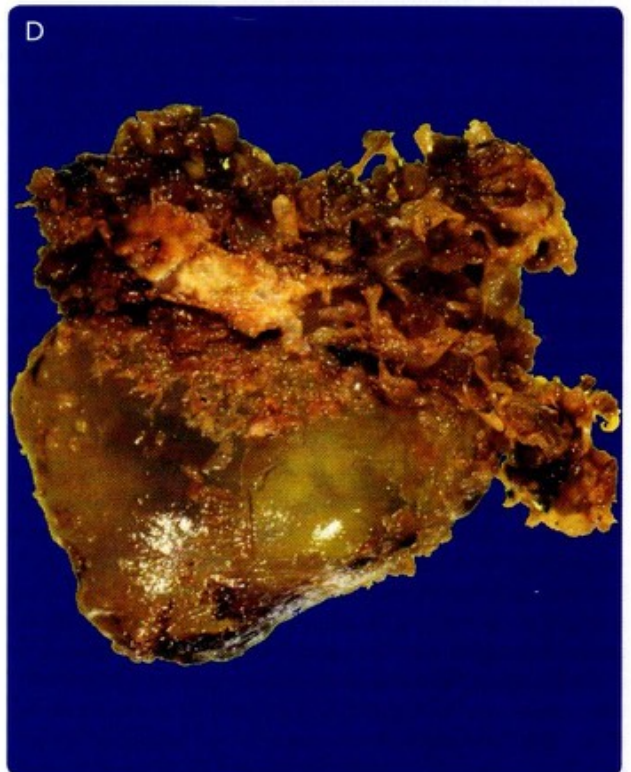
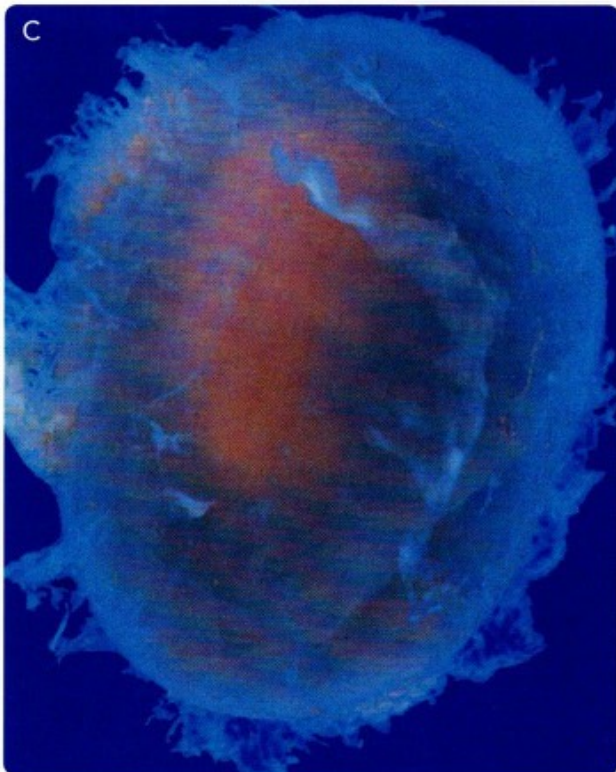
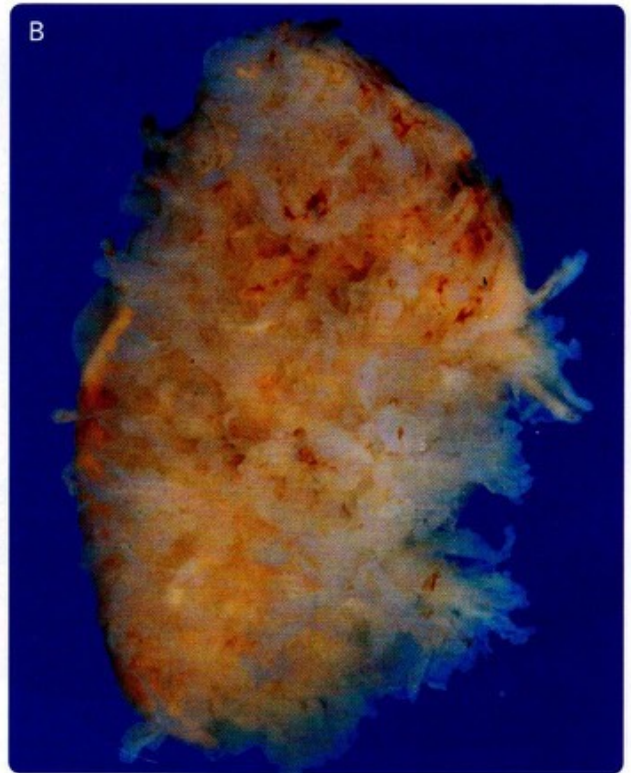


Fig. 12-8. Fotografías que muestran el desarrollo de sacos coriónicos humanos. **A.** Quinta semana; se observa que las vellosidades recubren todo el saco coriónico. **B, C.** Sexta y séptima semanas, respectivamente, mostrando cómo van disminuyendo las vellosidades para formar el corion liso. **D.** Novena semana. Se observa que ya se han diferenciado el corion liso y el corion vellososo.

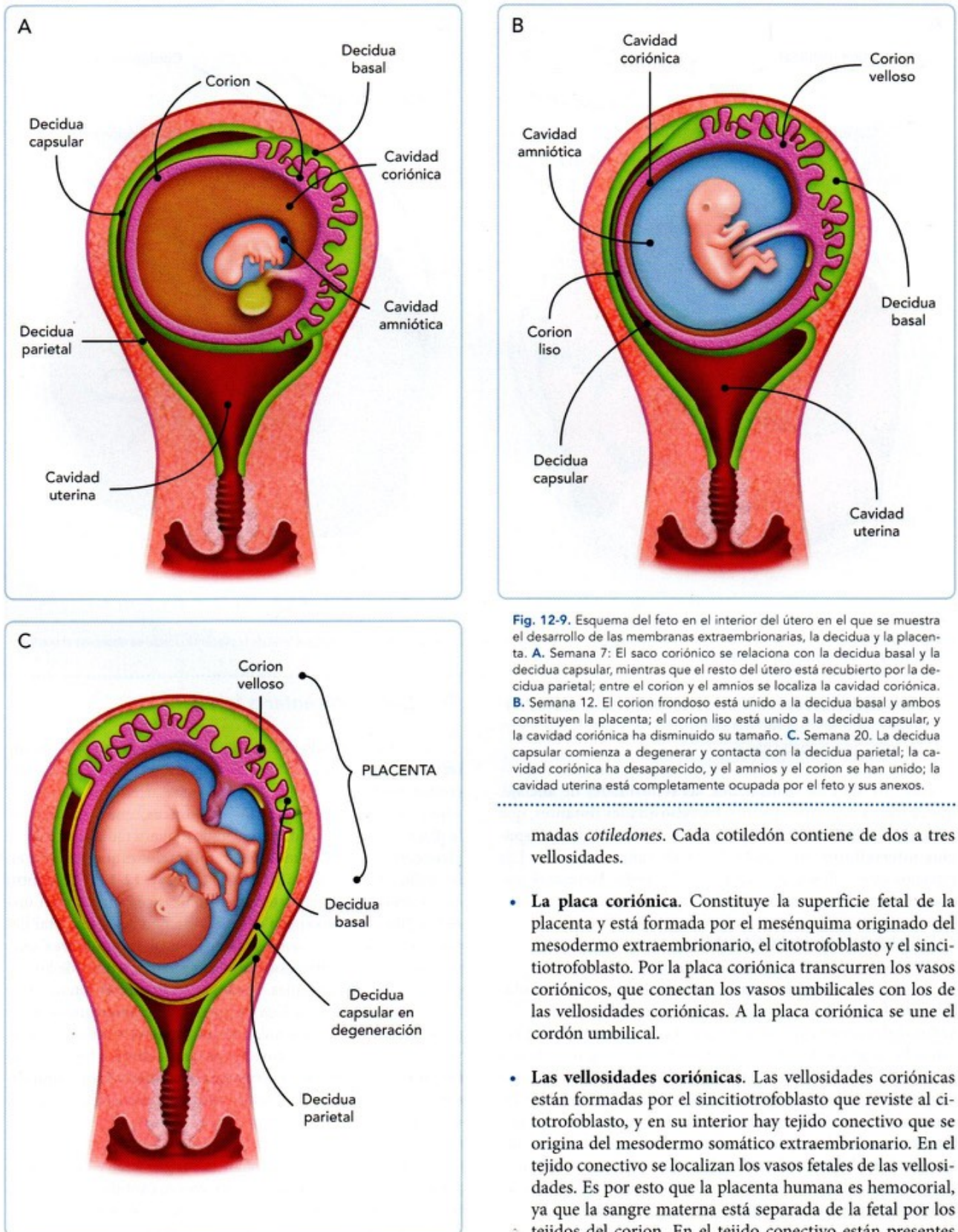


Fig. 12-9. Esquema del feto en el interior del útero en el que se muestra el desarrollo de las membranas extraembrionarias, la decidua y la placenta. **A.** Semana 7: El saco coriónico se relaciona con la decidua basal y la decidua capsular, mientras que el resto del útero está recubierto por la decidua parietal; entre el corion y el amnios se localiza la cavidad coriónica. **B.** Semana 12. El corion frondoso está unido a la decidua basal y ambos constituyen la placenta; el corion liso está unido a la decidua capsular, y la cavidad coriónica ha disminuido su tamaño. **C.** Semana 20. La decidua capsular comienza a degenerar y contacta con la decidua parietal; la cavidad coriónica ha desaparecido, y el amnios y el corion se han unido; la cavidad uterina está completamente ocupada por el feto y sus anexos.

madas *cotiledones*. Cada cotiledón contiene de dos a tres vellosidades.

- **La placa coriónica.** Constituye la superficie fetal de la placenta y está formada por el mesénquima originado del mesodermo extraembrionario, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. Por la placa coriónica transcurren los vasos coriónicos, que conectan los vasos umbilicales con los de las vellosidades coriónicas. A la placa coriónica se une el cordón umbilical.
- **Las vellosidades coriónicas.** Las vellosidades coriónicas están formadas por el sincitiotrofoblasto que reviste al citotrofoblasto, y en su interior hay tejido conectivo que se origina del mesodermo somático extraembrionario. En el tejido conectivo se localizan los vasos fetales de las vellosidades. Es por esto que la placenta humana es hemocorial, ya que la sangre materna está separada de la fetal por los tejidos del corion. En el tejido conectivo están presentes

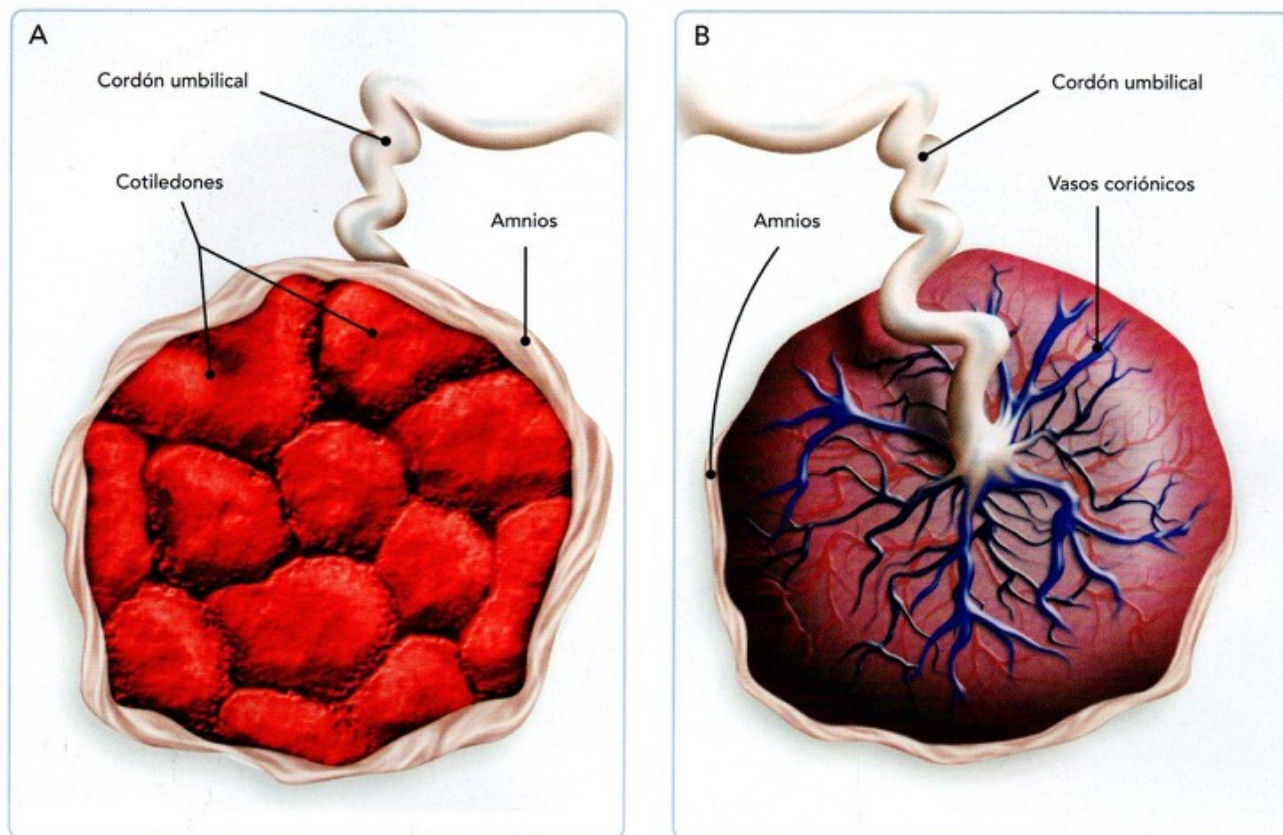


Fig. 12-10. Esquema de la placenta. **A.** Cara materna de la placenta en la que se muestran los cotiledones. **B.** Cara fetal de la placenta donde se observan el cordón umbilical y los vasos coriónicos a través del amnios transparente.

macrófagos placentarios denominados *células de Hofbauer*, que se originan del embrión/feto y que lo protegen de infecciones maternas.

Hay dos tipos de vellosidades: las **vellosidades de anclaje**, que se fijan a la decidua basal, y las **vellosidades flotantes**, que están libres. Todas ellas se localizan en el interior de los **espacios intervellosos**, que están llenos de sangre materna. Los espacios intervellosos se originan de las **redes lacunares** que crecen y se fusionan (véase Cap. 8).

CIRCULACIÓN PLACENTARIA

En la circulación placentaria contribuyen tanto la **circulación fetal**, para llevar la sangre del feto a los capilares de las vellosidades coriónicas, como la **circulación materna**, para renovar la sangre de los espacios intervellosos. La gran cantidad de vellosidades coriónicas que están presentes en la placenta proporciona una gran superficie en la que se intercambian los materiales entre las circulaciones fetal y materna. Estas dos circulaciones están separadas una de la otra por una delgada **membrana o barrera placentaria**. La placenta madura contiene aproximadamente 150 mL de sangre en los espacios intervellosos y se repone de tres a cuatro veces por minuto.

Circulación placentaria fetal

La sangre desoxigenada sale del feto a través de las **arterias umbilicales** (dos) hacia la placenta. En la unión del cordón umbilical con la placenta, estas arterias se ramifican convirtiéndose en las **arterias coriónicas**, que se sitúan en la placa coriónica y se distribuyen de manera radial por toda la placa coriónica, dando múltiples ramificaciones que penetran en las vellosidades coriónicas (figs. 12-12 y 12-13). Ya dentro de las vellosidades, las arterias coriónicas se ramifican en una **red capilar arteriovenosa** que permite que la sangre fetal llegue muy cerca de la sangre materna, formando un área muy grande de intercambio entre ambos sistemas; a nivel de los capilares de las vellosidades, la sangre fetal hace el intercambio con la sangre materna. Una vez realizado el intercambio en el plexo capilar de las vellosidades, los capilares venosos confluyen formando las **venas coriónicas** que se dirigen hacia el cordón umbilical, en donde convergen y forman la **vena umbilical** (una), que transporta sangre ricamente oxigenada hacia el embrión/feto.

Normalmente no se mezclan la sangre fetal y la materna, pero en ocasiones pueden pasar pequeñas cantidades de sangre fetal hacia la circulación materna a través de pequeñas perforaciones que se forman en la membrana placentaria.

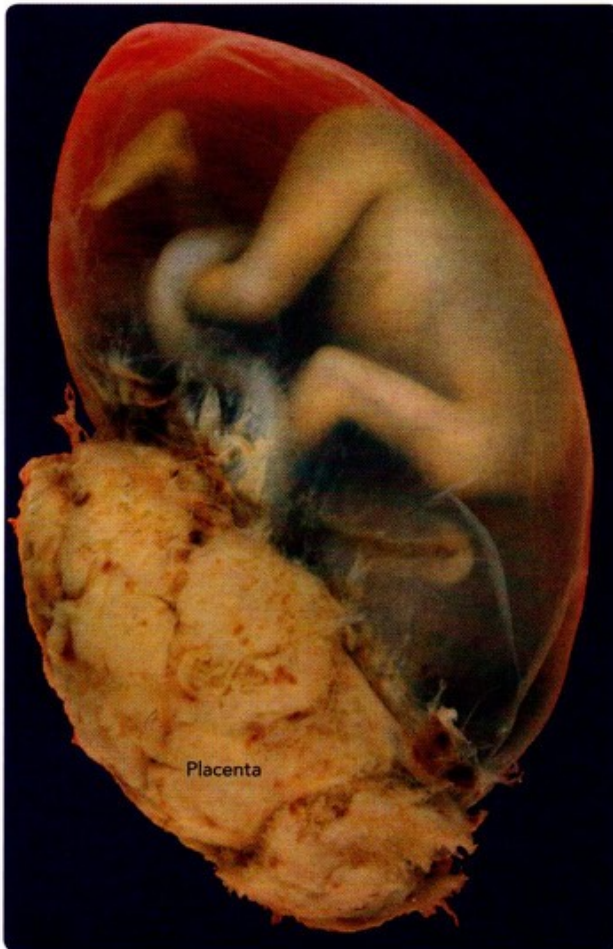


Fig. 12-11. Fotografía de un feto del sexo masculino de 17 semanas en el interior de la membrana amniocoriónica. A un lado se observa la placenta.

Circulación placentaria materna

La sangre materna entra al espacio intervelloso a través de las **arterias endometriales espiraladas** (de 80 a 100), que se localizan en la decidua basal. La sangre materna atraviesa la placa citotrofoblástica por pequeñas hendiduras y entra en el **espacio intervelloso**; el flujo de estas arterias es pulsátil, es decir, se inyecta periódicamente de acuerdo a la presión sistólica originada desde el corazón de la madre, lo que facilita su paso al espacio intervelloso que tiene una presión más baja (fig. 12-13). A medida que desciende la presión de inyección de la sangre en los espacios, el torrente sanguíneo fluye lentamente alrededor de las vellosidades, lo que permite el intercambio de gases y productos metabólicos con la sangre fetal a través de la membrana placentaria. Finalmente, la sangre regresa a las **venas endometriales** y a la circulación materna.

El **espacio intervelloso** de la placenta de término contiene aproximadamente 150 mL de sangre, que se cambia tres o cuatro veces por minuto. Si por alguna causa el flujo materno no baña adecuadamente las vellosidades coriónicas, no puede

realizarse correctamente el intercambio gaseoso y metabólico hacia la circulación fetal, lo que produce hipoxia fetal y retraso del crecimiento, que puede incluso causar la muerte del feto.

MEMBRANA PLACENTARIA

Es el conjunto de tejidos que separan la sangre materna de la fetal. Hasta la semana 20, la membrana placentaria está formada por el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto, tejido conjuntivo de la vellosidad coriónica y endotelio de los capilares fetales. Dispersas entre las células del tejido conjuntivo se encuentran las **células de Hofbauer**, que funcionan como macrófagos fetales.

Después de la semana 20 se registran cambios en las vellosidades, ya que desaparecen las células del citotrofoblasto en amplias zonas de las vellosidades dejando solo placas delgadas de sincitiotrofoblasto, lo que permite que en esas áreas el sincitiotrofoblasto quede en contacto con el endotelio de los capilares fetales, formando la **membrana placentaria** o **vasculosincitial**, constituida por lo tanto por sincitiotrofoblasto y endotelio de los capilares fetales. El adelgazamiento de la membrana placentaria permite que la sangre materna de los espacios intervelloso quede muy cerca de la fetal de los capilares fetales, lo que aumenta la eficacia del intercambio.

FUNCIONES DE LA PLACENTA

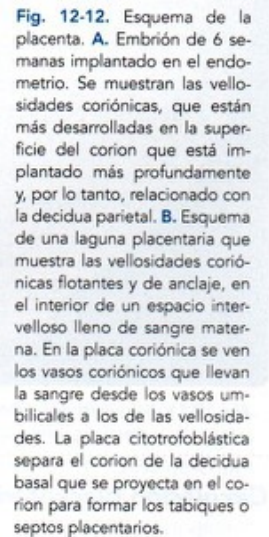
Las funciones principales de la placenta son el intercambio o transporte de sustancias entre la sangre materna y la fetal, y la síntesis de hormonas.

Transporte placentario

El transporte a través de la membrana placentaria se realiza por difusión simple (gases como O_2 o CO_2 , agua, lípidos, urea), difusión facilitada por proteínas transportadoras (glucosa), transporte activo a través de canales iónicos (K^+ , Na^+ , Cl^-) y pinocitosis mediada por receptores (proteínas).

Se transportan a través de la placenta:

- **Gases.** Los gases que se transportan por la placenta son el oxígeno (de la madre al feto) y el dióxido de carbono (del feto a la madre). El transporte de gases depende del flujo placentario, por lo que una alteración en la circulación placentaria hace que el feto sufra hipoxia fetal. También pueden transportarse otros gases nocivos para el feto, como los anestésicos inhalados, solventes, monóxido de carbono, etcétera.
- **Nutrientes.** Los principales nutrientes que se transportan desde la madre al feto son: agua, glucosa, aminoácidos, ácidos grasos (en pequeña cantidad) y vitaminas. También el calcio, magnesio, fósforo, yodo y otros elementos se intercambian por transporte activo. El agua y la glucosa materna pasan al feto por difusión simple con gran rapidez.



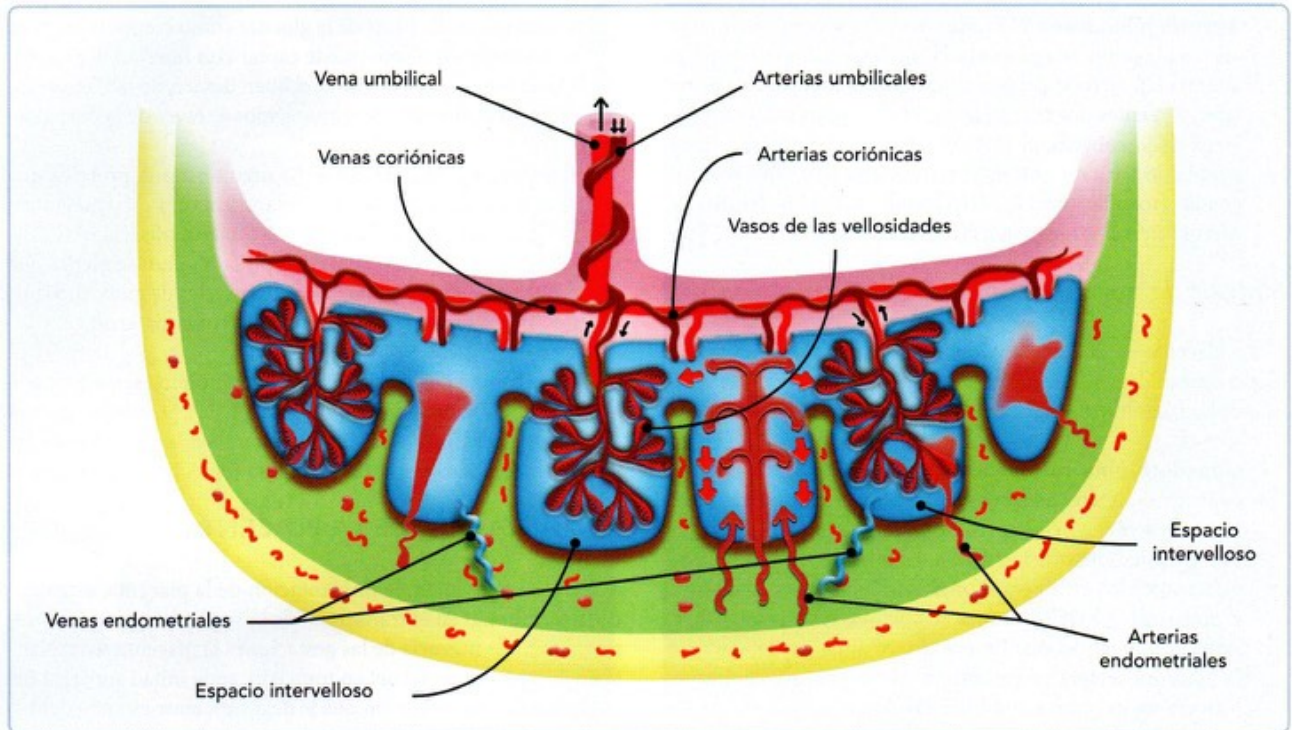


Fig. 12-13. Esquema de una placenta de término en el que se muestra la circulación placentaria fetal y materna. La sangre fetal llega a la placenta por las arterias umbilicales que se bifurcan en la placa coriónica y drenan en las arterias coriónicas, las cuales a su vez drenan en los vasos de las vellosidades. Una vez que se ha realizado el intercambio con la sangre materna, la sangre fetal regresa por las venas coriónicas y de estas a la vena umbilical que retorna la sangre al feto. La sangre materna llega por las arterias endometriales al espacio intervelloso, y allí rodea a las vellosidades para el intercambio con la sangre del feto que circula por el interior de estas. La sangre del espacio intervelloso regresa a la circulación materna a través de las venas endometriales.

En cambio, el colesterol, los triglicéridos, los fosfolípidos y los ácidos grasos libres no pasan o lo hacen solo en muy pequeñas cantidades. De las vitaminas, las hidrosolubles pasan con mayor rapidez que las liposolubles. El hierro se transporta unido a una proteína materna, la transferrina, que atraviesa la membrana placentaria y transporta el hierro al feto.

- **Electrolitos.** Los electrolitos, como Na^+ , K^+ o Cl^- , se transportan muy activamente al feto, de forma que una alteración de los electrolitos maternos afecta el estado hidroelectrolítico del feto.
- **Hormonas.** Las hormonas tiroideas maternas se transportan al feto, y aunque lo hacen en cantidades pequeñas, son muy importantes para el desarrollo del sistema nervioso central en el primer trimestre del desarrollo. Las hormonas esteroideas cruzan la membrana placentaria con cierta facilidad por su naturaleza lipídica. Las hormonas proteicas no se movilizan en cantidades significativas y su transporte es específico, ya que está mediado por receptores. La insulina no se transporta sino hasta el final del embarazo, haciéndolo en cantidades mínimas.
- **Anticuerpos.** Los anticuerpos maternos atraviesan la membrana placentaria y le dan cierta inmunidad pasiva al

feto. La inmunoglobulina G es la única que se transporta y protege al feto de enfermedades como la difteria y el sarampión, aunque no lo protege de todas las enfermedades infectocontagiosas, como la sífilis, la tosferina, la varicela, entre otras.

- **Productos de desecho.** Se transportan fácilmente del feto a la madre, e incluyen la urea, el ácido úrico, la bilirrubina, etcétera.
- **Fármacos y drogas.** Los fármacos y drogas se transportan dependiendo de su naturaleza química. La mayoría de los fármacos y drogas atraviesan la membrana placentaria fácilmente por difusión simple. Otros fármacos, como los similares a los aminoácidos, se transportan con mayor dificultad, ya que requieren de proteínas transportadoras. Algunos fármacos y la mayor parte de las drogas producen alteraciones dependiendo del momento del desarrollo, la dosis y la susceptibilidad del embrión/feto.
- **Sustancias tóxicas.** Un gran número de sustancias tóxicas pueden ser transportados, por ejemplo, metales pesados, pesticidas, solventes, alcohol, nicotina, monóxido de carbono, anestésicos, dióxido de sulfuro y ozono. Se ha demostrado que la mayoría de ellas son perjudiciales para el embrión/feto.

- **Agentes infecciosos.** No todos los microorganismos atraviesan la membrana placentaria. Los que lo logran pueden alterar el desarrollo del feto o llevarlo a la muerte. Los principales agentes que cruzan la membrana placentaria son: el virus de la rubéola, el HIV, el citomegalovirus, el herpes simple, la varicela zóster, el parvovirus B19, *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis), *Treponema pallidum* (sífilis) y *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis).

Síntesis de hormonas

La placenta es un órgano endocrino, ya que el sincitiotrofoblasto específicamente sintetiza y secreta hormonas proteicas y esteroideas. Las hormonas que sintetiza y secreta la placenta son:

- **Gonadotropina coriónica humana (GCH).** Es una glicoproteína sintetizada por el sincitiotrofoblasto desde la segunda semana del desarrollo. Esta hormona mantiene el cuerpo lúteo del ovario para que siga sintetizando la progesterona y los estrógenos, imprescindibles para mantener el embarazo. La GCH alcanza su máximo nivel en la octava semana y luego va disminuyendo. Al final del tercer mes la placenta secreta progesterona y estrógenos y el cuerpo lúteo ya no es imprescindible e involuciona.
- **Progesterona.** Es un esteroide que se sintetiza en la placenta durante todo el embarazo a partir del colesterol que proviene de la madre. Entre las semanas 9 y 12 la placenta reemplaza al cuerpo lúteo en la producción de la progesterona. La progesterona mantiene el desarrollo del endometrio e inhibe las contracciones del músculo liso del útero para impedir la expulsión prematura del feto.
- **Estrógenos.** Son esteroides que sintetiza la placenta, y son el estradiol, la estrona y el estriol. Para la síntesis de los estrógenos en la placenta se requiere la colaboración del feto, ya que se sintetizan a partir de la dihidroepiandrosterona que se produce en la corteza suprarrenal del feto. Los estrógenos aumentan el flujo sanguíneo en el útero y estimulan el crecimiento uterino y de la glándula mamaria.
- **Lactógeno placentario (HPL) o somatomotropina coriónica humana.** Es un polipéptido que se sintetiza desde el inicio del desarrollo embrionario hasta el final del embarazo. Su estructura es similar a la de la somatotropina u hormona del crecimiento. Su función es estimular el crecimiento de la placenta y el desarrollo de la glándula mamaria, así como modificar el metabolismo de la madre durante el embarazo para asegurar el aporte de energía al feto. Produce en la madre un aumento de la resistencia al efecto de la insulina, por lo que se incrementan sus niveles sanguíneos de glucosa y se registra una disminución de la captación de esta por el organismo de la madre, lo que causa una mayor disponibilidad de glucosa para la nutrición del feto. También el HPL induce lipólisis con la liberación de ácidos grasos. Mediante este mecanismo se sustituyen los

ácidos grasos en lugar de la glucosa como combustible para la madre, y así el feto puede captar con libertad la glucosa. Otra función para asegurar el buen desarrollo del feto es facilitar el transporte de aminoácidos a través de la placenta.

- **Corticotropina coriónica.** Es una hormona proteica que se secreta en la placenta y cuya estructura es semejante a la de la hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH). No se sabe muy bien cuál es su función, pero se piensa que contribuye en la regulación de los niveles de glucocorticoides, que a su vez regulan el metabolismo materno.
- **Tirotropina coriónica.** Es una glicoproteína semejante a la hormona tirotropina hipofisaria (TSH), y aunque no tiene la potencia de esta, estimula también la secreción de las hormonas tiroideas maternas para regular su metabolismo.

IMPLANTACIÓN DE LA PLACENTA

En cuanto al lugar de implantación de la placenta, este queda determinado en el transcurso de la segunda semana del desarrollo. En la mayoría de las gestaciones la placenta se implanta en la capa funcional del endometrio, en la mitad superior del cuerpo del útero, situación que le deja suficiente espacio dentro del útero para el crecimiento fetal y no interfiere con la salida del feto en el momento del parto. Esta situación puede alterarse y producir importantes complicaciones durante el embarazo y el parto, que elevan de forma importante la morbilidad y mortalidad materno-infantil (ver **Alteraciones de la placenta**).



ALTERACIONES DE LA PLACENTA

Placenta previa

Es cuando la placenta se inserta en la parte inferior del útero cubriendo el orificio cervical interno en forma total (placenta previa total) (fig. 12-14A) o parcial (placenta previa parcial) (fig. 12-14B), o quedando muy cerca de él (placenta previa marginal). Su frecuencia es del 0,5% y se produce por una implantación anómala del blastocisto (véase Cap. 8). La placenta previa es una de las principales causas de hemorragia antes del parto y suele impedir la salida del feto a través del canal del parto por obstrucción. La hemorragia se presenta cuando al final del embarazo el istmo del útero se dilata, y la placenta, como está insertada a este nivel, se desgarrá produciéndose el sangrado. Casi todas las mujeres con placenta previa requieren una cesárea, ya que si la placenta cubre todo o parte del cuello uterino, un parto vaginal puede causar un sangrado intenso, lo que puede ser mortal para la madre y el bebé.

Placenta acreta, increta y percreta

Estas anomalías se refieren a la invasión o penetración de una parte o la totalidad de la placenta más allá de la superficie del endometrio (fig. 12-15). La placenta

acreta penetra hasta la superficie interna del miometrio y es la más común de todas, la *incjeta* penetra todo el miometrio y la *percreta* llega hasta la superficie externa del útero (serosa), pudiendo incluso invadir estructuras anatómicas vecinas como vejiga, uréteres, recto, etcétera. La incidencia de estas anomalías es de aproximadamente 1 en 2 500 embarazos. Su etiología se desconoce, pero se ha visto que está relacionada con la placenta previa y nacimientos anteriores por cesárea. El riesgo para el feto es el parto prematuro, y para la madre es el sangrado debido a que la placenta no se desprende. En caso de que la placenta no se desprenda, se tiene que extirpar quirúrgicamente o incluso hacer una histerectomía.

Enfermedad trofoblástica gestacional

Agrupa diferentes entidades patológicas interrelacionadas que se caracterizan por la proliferación del tejido trofoblástico, con diferente tendencia a la invasión local y a la metástasis. Su denominador común es la hipersecreción de la gonadotropina coriónica humana, que sirve como marcador para hacer el diagnóstico. Se clasifican en dos grupos: la mola hidatiforme y los tumores trofoblásticos gestacionales.

La **mola hidatiforme** se caracteriza por la hiperplasia del trofoblasto y el edema de las vellosidades coriónicas, que forman bandas o cúmulos de vesículas que le confieren el aspecto de "racimos de uvas". Se presentan dos tipos de molas: la completa y la parcial. En la **mola hidatiforme completa**, todas o la mayor parte de las vellosidades se encuentran edematosas, con hiperplasia difusa del trofoblasto; además, no se aprecian partes fetales y su cariotipo es 46,XX o 46,XY, y todos los cromosomas son de origen paterno. Es la precursora más frecuente de coriocarcinomas. La **mola hidatiforme parcial** es la más frecuente y presenta algunas vellosidades edematosas mientras otras muestran mínimas alteraciones, la proliferación trofoblástica es focal, hay desarrollo de embrión o feto generalmente malformado, su cariotipo es triploide (69,XXY, 69,XXX o 69,XYY) y los cromosomas son de origen paterno y materno. La importancia del diagnóstico de la mola radica en que es una complicación del embarazo que aparece en 1 de cada 1 000 o 2 000 gestaciones, y entre el 80 y el 90% de la molas después de su evacuación continúan siendo benignas, pero un 10% evolucionan a tumores trofoblásticos gestacionales.

Los tumores trofoblásticos gestacionales pueden

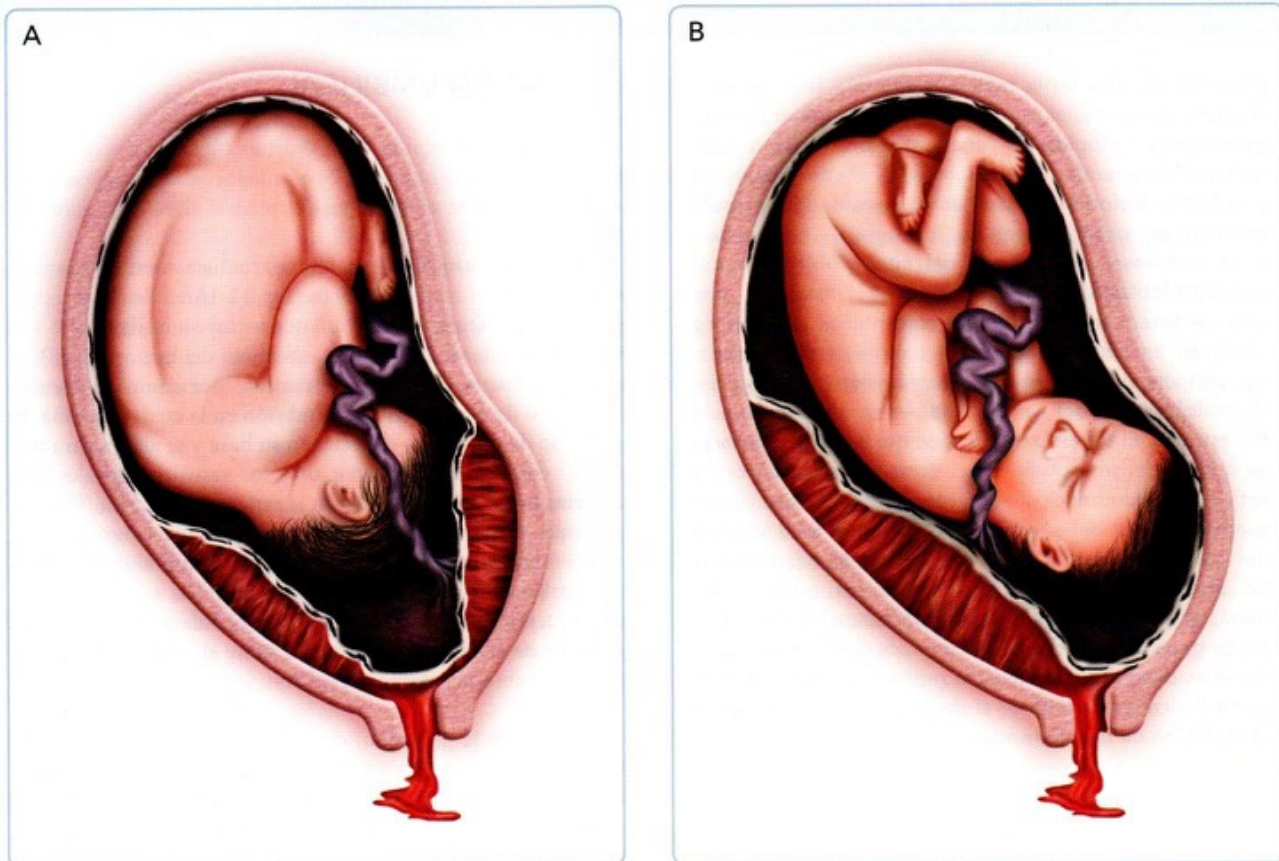


Fig. 12-14. Implantación baja de la placenta (placenta previa). A. Placenta previa total que cubre íntegramente el orificio cervical interno. B. Placenta previa parcial que cubre solo parte del orificio cervical interno.

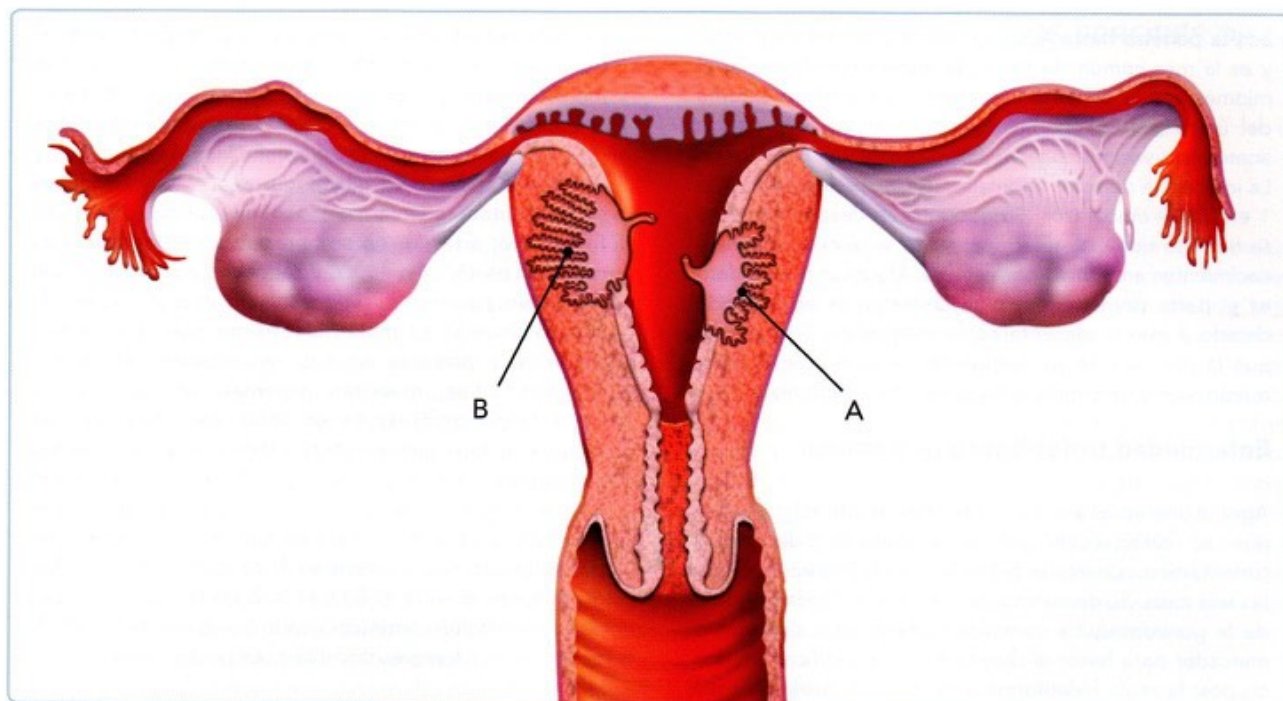


Fig. 12-15. Esquemas de alteraciones en la implantación placentaria producidas por la falla en la reacción decidual que controla el proceso de implantación. A. Placenta acreta. B. Placenta increta

proceder no solo de la mola hidatiforme, sino también después de cualquier suceso gestacional, como aborto, gestaciones ectópicas o embarazo de término. Los tumores comprenden la mola invasiva, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del lecho placentario. La **mola invasiva** se produce por la invasión del miometrio o de sus vasos por células del citotrofoblasto o del sincitiotrofoblasto; este proceso se distingue por que persisten las vellosidades placentarias que no se observan en los otros tipos de tumores trofoblásticos. El **coriocarcinoma** es la proliferación atípica del citotrofoblasto y del sincitiotrofoblasto sin la presencia del estroma. El **tumor trofoblástico del lecho placentario** se origina del trofoblasto de la zona de implantación, y está constituido principalmente por citotrofoblasto y unas cuantas células del sincitiotrofoblasto que lo diferencia del coriocarcinoma. Infiltra la decidua, el miometrio y las arteriolas espiraladas. Estos tumores pueden dar metástasis y presentan secreción anormalmente elevada y prolongada de gonadotrofina coriónica humana más de 6 semanas después de concluir la gestación, dato que sirve como indicador para hacer el diagnóstico y para conocer la evolución de la enfermedad.

7 CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical es una estructura tubular que une al embrión o feto con la placenta. En su interior se localizan los vasos umbilicales que llevan la sangre del feto a la placenta y viceversa.

El **cordón umbilical** es una estructura tubular alargada que une al feto con la placenta (fig. 12-16A). Se desarrolla a partir del **pedículo de fijación**, que incluye a la alantoides y el tallo vitelino (este último hasta el inicio del período fetal), al quedar atrapadas todas estas estructuras por el amnios durante el proceso de plegamiento del embrión en la cuarta semana. El pedículo de fijación se estrecha en su base y se alarga para formar el cordón umbilical que aloja los vasos umbilicales: dos **arterias umbilicales**, que llevan la sangre del embrión/feto a la placenta, y una **vena umbilical**, que regresa la sangre de nuevo al embrión/feto (fig. 12-16B). Los vasos umbilicales, que se desarrollan del mesodermo de la alantoides, están rodeados por un tejido conjuntivo muy laxo o mucoide que se denomina **gelatina de Wharton**. El amnios recubre el tejido conjuntivo y forma la cubierta externa del cordón.

Al final de la gestación, el cordón umbilical mide de 30 a 80 cm de largo y de 1 a 2 cm de diámetro. Los vasos umbilicales son más largos que el cordón, por lo que suelen doblarse o retorcerse adoptando una forma espiralizada o de tirabuzón. Las alteraciones del cordón umbilical son variadas y algunas no tienen mayor repercusión para la madre y el feto (ver **Alteraciones del cordón umbilical**).

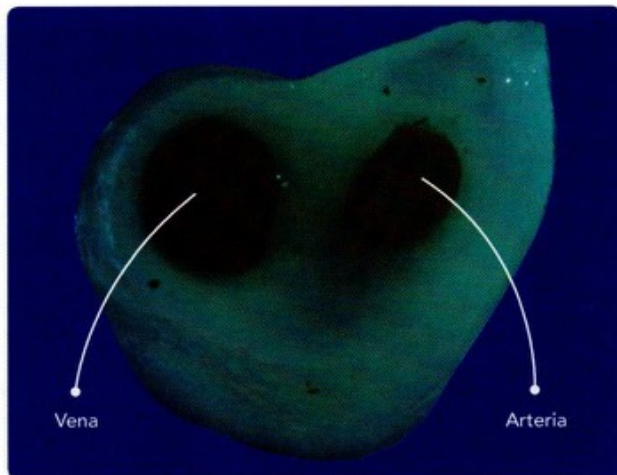


Fig. 12-17. Fotografía de un corte transversal del cordón umbilical en el que se puede observar que solo hay dos vasos: una arteria y una vena.

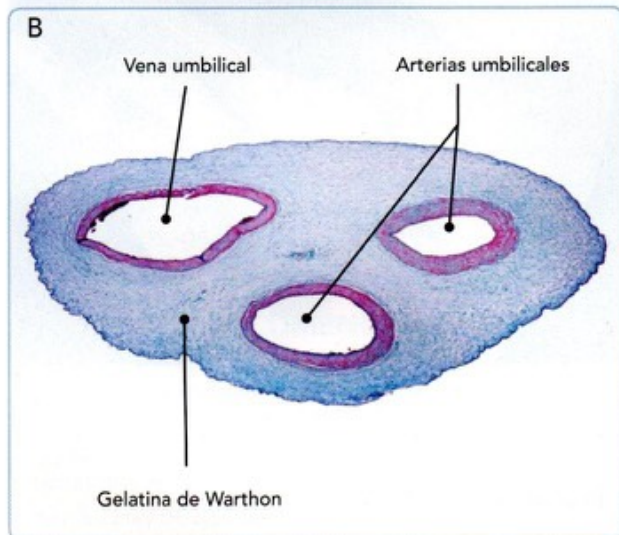


Fig. 12-16. Fotografías que muestran el cordón umbilical. A. Embrión de 8 semanas que se observa en el interior del saco amniótico unido al corion por su cordón umbilical. Se advierten los vasos umbilicales en su interior con su característico trayecto helicoidal. B. Corte histológico transversal del cordón umbilical en el que observan los vasos umbilicales rodeados por la gelatina de Wharton.



ALTERACIONES DEL CORDÓN UMBILICAL

Arteria umbilical única

Consiste en la ausencia de una de las arterias umbilicales, de forma que el cordón umbilical presenta solo dos vasos: una vena y una arteria (fig. 12-17). La arteria umbilical única tiene una incidencia del 0,5 al 0,7% de todos los embarazos, y lo más común es que falte la izquierda. Aproximadamente el 40% no tienen otra malformación asociada, aunque se puede presentar retraso en el crecimiento intrauterino. Entre un 30 y 60% de los recién nacidos con una sola arteria pre-

sentan alteraciones estructurales asociadas, resultando las más frecuentes las del aparato genitourinario, y le siguen las de las extremidades, las gastrointestinales, las cardiovasculares y las del sistema nervioso central, que son las menos frecuentes. También entre el 10 y 19% tienen cromosomopatías y las más frecuentes son las trisomías 18 y 13.

Cordón corto

Un cordón umbilical muy corto (menos de 30 cm) puede impedir el descenso del bebé por el canal de parto. En ocasiones el cordón corto se puede asociar con anomalías del desarrollo de estructuras mayores, particularmente con defectos de la pared abdominal, defectos del sistema nervioso central y bandas amnióticas. A esto se le denomina el *síndrome del cordón umbilical corto* y su incidencia es de 0,4 en 1 000 casos.

Cordón largo

Un cordón largo no se relaciona con defectos, pero por su mayor longitud existe más riesgo de que se formen nudos verdaderos, se prolapse o se enrolle alrededor de distintas partes del cuerpo del bebé, produciendo sufrimiento fetal antes o durante el trabajo de parto.

Nudos del cordón

Los movimientos que el bebé realiza dentro de la cavidad uterina pueden dar lugar a la formación de nudos en el cordón. No es frecuente que un nudo llegue a apretarse tanto que el bebé no reciba el oxígeno y los nutrientes. A veces los nudos pueden ser falsos, es decir, por la formación de vasos muy tortuosos que no presentan complicaciones. Cuando los nudos son reales, pueden ajustarse durante el parto y evitar el paso del oxígeno. En esa situación el médico evaluará si realiza una cesárea o permite el parto vaginal.



Fig. 12-18. Fotografías de fetos con alteraciones del cordón umbilical. **A.** Feto del sexo femenino de 14 semanas en el que se muestra una circular del cordón alrededor del cuello. **B.** Feto del sexo femenino de 14 semanas mostrando cómo el cordón se enredó en su muslo derecho y formó un nudo verdadero.

Circular del cordón

Se denomina así a las vueltas que el cordón pueda dar alrededor del cuello del bebé o en otras partes de su cuerpo (fig. 12-18). Si la circular está muy ajustada, puede comprimir el cordón, disminuir el flujo de sus vasos y producir la muerte del feto; sin embargo, entre el 20 y el 40% de los niños nacen con una circular de cordón, un hecho que puede ocurrir antes o durante el parto y que no tiene relevancia mientras que la circular no se encuentre tan ajustada como para comprimir el cordón y comprometer el flujo.

Prolapso del cordón

Esta complicación muy poco común se presenta cuando el cordón se desplaza por la cavidad vaginal antes de que se produzca el nacimiento del bebé. En esta situación, el cordón sufre una compresión y el bebé puede dejar de recibir sangre. En estos casos es indispensable que el bebé nazca inmediatamente, en general a través de una cesárea. Esta alteración se produce con más frecuencia en partos prematuros, cuando el bebé está en posición de nalgas o cuando las membranas se rompen por una intervención obstétrica.

8 RESUMEN

- Los anexos embrionarios se forman a partir del cigoto pero no son parte del cuerpo del embrión o feto, y sirven de interfase entre la madre y el concepto.
- El amnios es un saco lleno de líquido, el líquido amniótico, en cuyo interior se desarrolla el embrión/feto. Se origina del epiblasto, protege al concepto, y permite su crecimiento simétrico y el movimiento libre.
- El saco vitelino es una bolsa situada bajo la superficie ventral del embrión. Se origina del hipoblasto y desaparece durante la gestación. En él se desarrollan las primeras células sanguíneas del embrión, las células germinales primordiales, y contribuye en la formación del intestino.
- La alantoides es una evaginación del saco vitelino. Queda incluida en el pedículo de fijación y su mesodermo contribuye a la formación de los vasos umbilicales. La alantoides también ayuda a la formación de la vejiga y del uraco.
- El corion forma un saco que está en contacto con los tejidos maternos y que rodea al embrión y a las otras membranas extraembrionarias. Está formado por el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y el mesodermo extraembrionario. En él se forman las vellosidades coriónicas para el intercambio entre la madre y el embrión/feto.
- La placenta es un órgano en forma de disco que se desarrolla del corion (tejido embrionario) y de la decidua (tejido materno). La placenta regula el intercambio entre la madre y el embrión/feto para el buen desarrollo de este. Asimismo, la placenta produce hormonas que regulan la secreción de otras hormonas y el metabolismo de la madre para asegurar la gestación, la futura lactancia y el crecimiento del embrión/feto.
- El cordón umbilical une la placenta al feto y se desarrolla del pedículo de fijación. En su interior se localizan los vasos umbilicales: dos arterias (que llevan la sangre del embrión/feto a la placenta) y una vena (que regresa la sangre de la placenta al embrión/feto).

9 LECTURAS RECOMENDADAS

- Boyd PA. Placenta and umbilical cord. En: Keeling JW. Fetal and neonatal pathology. Heidelberg: Springer-Verlag; 1987. p. 45.
- Carlson BM. Placenta y membranas extraembrionarias. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4ª ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 131.
- Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. Reprod Biol Endocrinol. 2009; 7: 8.
- Ferner K, Mess A. Evolution and development of fetal membranes and placentation in amniote vertebrates. Respir Physiol Neurobiol. 2011; 178:39.
- Giaginis C, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Current toxicological aspects on drug and chemical transport and metabolism across the human placental barrier. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012; 8: 1263.
- John R, Hemberger M. A placenta for life. Reprod Biomed Online. 2012; 25: 5.
- Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. Placenta. 2012; 33 Suppl: S28-32.
- Moore KL, Persaud TVN. Placenta y membranas fetales. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- Reece AE, Hobbins JC. Obstetricia clínica. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. Embriología funcional: una perspectiva desde la biología del desarrollo. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.

10 CASO CLÍNICO 12-1 (VÉASE SITIO WEB)



Patología placentaria

Paciente del sexo femenino de 21 años de edad. Telarca y pubarca a los 13 años de edad; menarca a los 14 años. Ritmo menstrual de 30×4 , dismenorrea leve y flujo menstrual normal. Vida sexual activa a partir de los 20 años, con un único compañero sexual de 23 años de edad. No ha utilizado métodos anticonceptivos. Primigesta, con amenorrea de 12 semanas.

Padecimiento actual. Acude al hospital debido a que desde hace 5 semanas presenta vómitos frecuentes de contenido biliar, con pérdida de peso no cuantificada; además refirió haber tenido cuadros de hemorragia vaginal escasa, de color rojo oscuro y sin dolor, que cedieron de forma espontánea, en cuatro ocasiones. A su ingreso dice tener hemorragia vaginal de regular cantidad, de 3 días de evolución, que no ha cedido con el reposo; en las últimas horas se agregó dolor tipo cólico en hipogastrio irradiado a región lumbosacra y expulsión transvaginal de pequeñas vesículas con aspecto de uvas.

Exploración física. Paciente en mal estado general, caquética y con palidez acentuada. Presión arterial de 90/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto y pulso débil. Abdomen aumentado de volumen, blando y doloroso, con fondo uterino a nivel de la cicatriz umbilical. No se auscultó foco fetal ni se palparon partes fetales. Al tacto vaginal se encontró cuello uterino blando, entreabierto, y se apreció hemorragia transvaginal oscura de regular cantidad, con presencia de coágulos.

Estudios complementarios. Se realizó estudio ultrasonográfico transabdominal, encontrándose ovarios aumentados de tamaño, con múltiples quistes tecoluteínicos, y útero aumentado de tamaño, sin evidencia de partes fetales, presentando imagen en "panal de abejas". La determinación sérica de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana reportó 546 494 mUI/mL.

Evolución y tratamiento. La paciente cursó con aumento del sangrado transvaginal y de la contractilidad uterina. En un nuevo examen ginecológico se encontró el cuello uterino con canal permeable y expulsión de material vesicular a través del orificio cervical externo. Se decidió realizar evacuación uterina mediante aspiración. El estudio histopatológico del material aspirado mostró vellosidades coriónicas con degeneración hidrópica. A su alta hospitalaria, se citó a la paciente para determinaciones periódicas de la hormona gonadotropina coriónica humana.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿El crecimiento uterino que presentaba la paciente correspondía al período de su amenorrea?
3. ¿Los valores de la hormona gonadotropina coriónica humana eran normales?
4. ¿Por qué se realizó el aspirado del contenido uterino?
5. ¿Por qué después de su tratamiento se necesita la determinación periódica de la hormona gonadotropina coriónica humana?

11 AUTOEVALUACIÓN



Responda las siguientes preguntas:

- () 1. Es una función del líquido amniótico:
- A. Mantener el pH fetal
 - B. Mantener el equilibrio hídrico fetal
 - C. Permitir movilidad al feto
 - D. Producir nutrientes para el feto
- () 2. Son características de la placenta:
- A. Estar formada por el corion liso y la decidua capsular
 - B. Las vellosidades primarias contienen vasos sanguíneos
 - C. Las invaginaciones del corion forman los tabiques placentarios
 - D. La sangre materna está en contacto con el sincitiotrofoblasto
- () 3. El saco vitelino se caracteriza por:
- A. Almacenar nutrientes para la nutrición del feto
 - B. Contribuir en la formación del aparato urinario
 - C. Provenir del endodermo embrionario
 - D. Ser el primer centro hematopoyético
- () 4. Contienen sangre oxigenada fetal:
- A. Arterias umbilicales
 - B. Arterias de las vellosidades
 - C. Venas coriónicas
 - D. Espacios intervillosos
- () 5. Es un elemento que NO forma parte de la membrana placentaria:
- A. Sincitiotrofoblasto
 - B. Endotelio de los capilares fetales
 - C. Endotelio de los capilares maternos
 - D. Citotrofoblasto
6. ¿Qué estudio se debe hacer en una muestra de sangre de una mujer que ha tenido un embarazo molar para saber si la mola sigue en el útero o si ya ha sido extraída completamente? _____
7. ¿Qué patología puede estar asociada con el oligohidramnios? ¿Por qué? _____
8. ¿Por qué el lactógeno placentario asegura que el feto reciba suficiente glucosa? _____
9. Un ejemplo de molécula que pasa la membrana placentaria de la madre al feto es _____, y una que pasa del feto a la madre es _____
10. Capa que recubre externamente al corion liso: _____



CAPÍTULO 13

EMBARAZO MÚLTIPLE

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Conocer los tipos de embarazo múltiple que pueden existir.
- Identificar las diferencias y semejanzas en un embarazo gemelar monocigótico y uno dicigótico.
- Entender el mecanismo de producción y las variedades de gemelos unidos (siameses).
- Conocer otras formas de embarazo múltiple.

CONTENIDO

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 186 | 6 RESUMEN 197 |
| 2 EMBARAZO GEMELAR DICIGÓTICO 186 | 7 LECTURAS RECOMENDADAS 197 |
| 3 EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO 186 | 8 AUTOEVALUACIÓN 198 |
| 4 EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO CON SEPARACIÓN INCOMPLETA 190 | |
| 5 OTRAS FORMAS DE EMBARAZO MÚLTIPLE 191 | |
| Embarazo triple, cuádruple y demás 191 | |
| Superfetación 196 | |
| Superfecundación 196 | |

1 INTRODUCCIÓN

Como se ha visto en los capítulos previos, lo habitual en el embarazo de una mujer es que ocurra la gestación de un único embrión/feto que dé lugar al nacimiento de un bebé también único. Sin embargo, en ocasiones sucede que en un mismo embarazo tiene lugar la gestación de dos o más productos de forma simultánea y que termina en el nacimiento de dos o más bebés. Esta situación se conoce con el nombre de **embarazo múltiple**. De forma natural se presenta en aproximadamente el 1 a 3% de los nacimientos, con una morbilidad perinatal más alta que la de los nacimientos únicos, debido fundamentalmente al bajo peso al nacer y a dismorfias de uno o más de los fetos. En la actualidad, y debido a las técnicas de fertilización asistida, los embarazos múltiples han incrementado su frecuencia, ya que en estas técnicas se realiza una hiperestimulación hormonal ovárica para obtener varios ovocitos maduros o se intenta implantar dos o más blastocistos en el útero materno después de haber efectuado su fertilización in vitro.

La forma más frecuente de embarazo múltiple da lugar a la gestación y nacimiento de dos fetos, situación que se designa como **embarazo gemelar**, y a los fetos/bebés se les llama **gemelos**; en la mayoría de las poblaciones se informa que puede presentarse embarazo gemelar en aproximadamente 1 de cada 90 nacimientos, aunque en algunos lugares, como Nigeria, se habla de una frecuencia de 4 a 5 por cada 100 nacimientos. Si la gestación es de tres fetos, se dice que hay un **embarazo triple**, y a los bebés se les llama **trillizos**; su frecuencia aproximada es de 1 por cada 8 100 nacimientos, y en Nigeria se reporta 1 por cada 563 nacimientos. De manera natural o espontánea, la frecuencia de los embarazos cuádruples, quintuples, etcétera disminuye en forma exponencial, y lo más frecuente cuando se presentan es que hayan sido debidos a técnicas de reproducción asistida, como se comentó en el párrafo anterior. Sean dos, tres o más los fetos que se desarrollen como consecuencia de un embarazo múltiple, los bebés al momento de nacer y crecer pueden mostrar características fenotípicas casi idénticas entre sí, o tener solo un parecido como el que tienen los hermanos que nacen en diferentes gestaciones. Esta similitud o diferencia en el fenotipo se debe a que estos bebés son el resultado de la fecundación de uno o más ovocitos, y en base a este diferente origen, los embarazos múltiples se dividen en embarazos **dicigóticos** y **monocigóticos**. También dependiendo de esto último, las membranas fetales y la placenta pueden ser diferentes en estos dos tipos de embarazos múltiples.

En ocasiones puede ocurrir la muerte in utero de uno de los gemelos. Cuando esto ocurre, se puede desencadenar un aborto espontáneo o un parto prematuro (según sea la edad gestacional), o puede seguir la gestación del feto que está vivo, incluso hasta completar una gestación a término, y cuando llega el momento del nacimiento y del alumbramiento, además del nacimiento del bebé vivo se obtiene un feto muerto y macerado o papiráceo que corresponde al feto que murió en algún momento de la gestación. Esta situación puede tam-

bién ser detectada durante la gestación mediante estudios de ultrasonografía.

2 EMBARAZO GEMELAR DICIGÓTICO

El embarazo gemelar dicigótico corresponde a la gestación de dos embriones/fetos durante el mismo embarazo, que se desarrollan a partir de la fertilización de dos ovocitos por dos espermatozoides diferentes, dando lugar al nacimiento simultáneo de dos bebés no idénticos.

El **embarazo gemelar dicigótico**, también llamado *bivitelino*, *diovular*, *fraterno* o *falso*, se origina de dos ovocitos que son fecundados cada uno por un espermatozoide diferente (fig. 13-1 y 13-2). De todos los embarazos gemelares, corresponde al 66,6% y su frecuencia es mayor en algunas poblaciones que en otras, aumenta a mayor edad materna, hay tendencia a repetición familiar (por la rama materna) y es cinco veces más frecuente que se vuelva a repetir si ocurre en el primer embarazo de la mujer. Las membranas fetales y la placenta varían dependiendo de la proximidad del sitio en el que se implanten los embriones. Debido a que los gemelos dicigóticos se producen por la fertilización de dos ovocitos diferentes y dos espermatozoides diferentes, se formarán dos cigotos, y cada uno de ellos dará origen a un embrión/feto que será genéticamente diferente, del mismo o de diferente sexo y con un fenotipo diferente (fig. 13-3). La semejanza genética y el parecido físico de los gemelos dicigóticos serán como los de cualquier par de hermanos que se desarrollen en diferentes gestaciones.

Cada uno de los cigotos que se producen en el embarazo gemelar dicigótico producirá su propia mórula y su propio blastocisto, los cuales llegarán a la cavidad uterina más o menos al mismo tiempo y realizarán su proceso de implantación en el endometrio de manera independiente, pero dependiendo de qué tan próxima entre sí sea la implantación de estos blastocistos, los embriones/fetos pueden o no compartir algunos de sus anexos. Si la implantación de los blastocistos se realiza muy distante entre sí, los anexos de los dos embriones serán totalmente independientes y cada uno tendrá su propia placenta, amnios y corion (dicoriónicos, diamnióticos) (fig. 13-1). Por el contrario, si la implantación de los blastocistos es muy próxima entre sí, algunos de los anexos pueden fusionarse y ser compartidos por ambos embriones, de tal forma que cada embrión tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion pueden estar fusionados (monocoriónicos) (fig. 13-2).

3 EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO

El embarazo gemelar monocigótico corresponde a la gestación de dos embriones/fetos durante el mismo embarazo, que se desarrollan a partir de la fertilización de un único ovocito por un único espermatozoide y que da lugar al nacimiento simultáneo de dos bebés idénticos o muy parecidos entre sí.

El **embarazo gemelar monocigótico**, también llamado

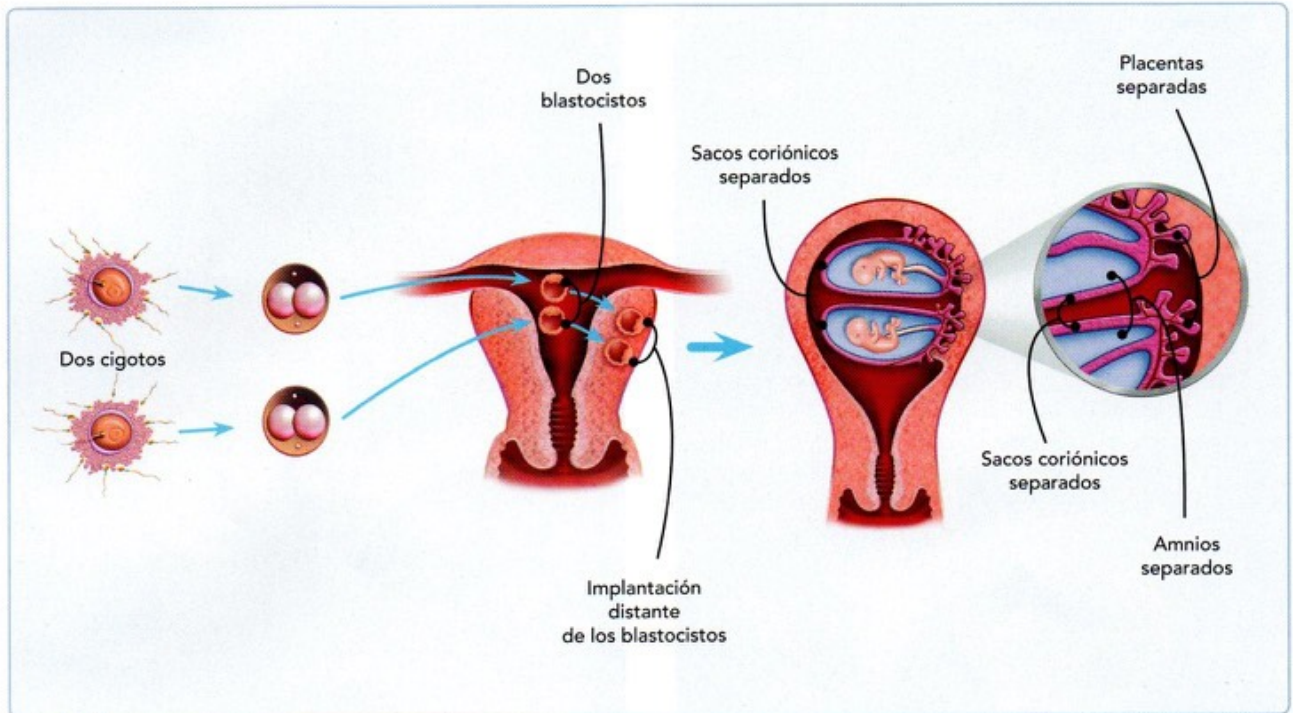


Fig. 13-1. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos dicigóticos que se implantan alejados uno del otro. Dos ovocitos diferentes son fertilizados por dos espermatozoides diferentes, dando lugar a dos embriones. A su llegada al útero en etapa de blastocisto, ambos se implantan en el endometrio a distancia considerable uno del otro. Como resultado de esta implantación lejana, cada uno de los embriones tendrá su propia placenta, amnios y corion (diamnióticos, dicoriónicos).

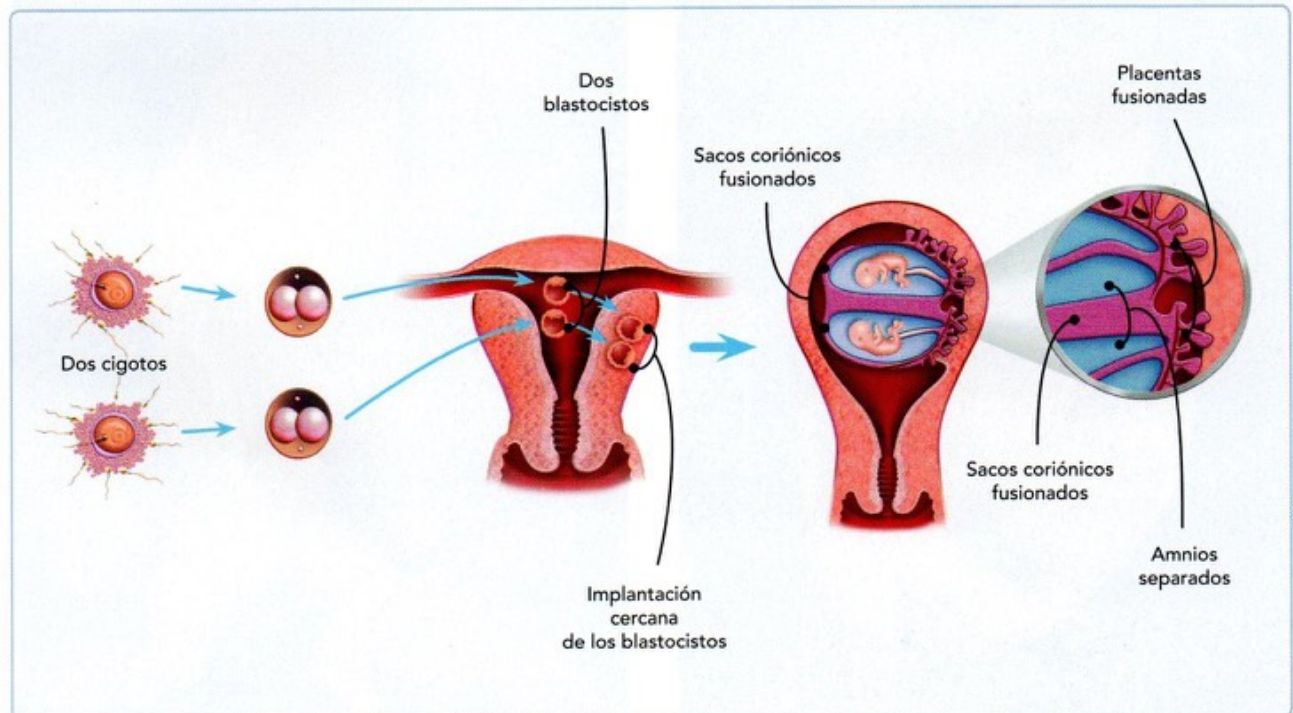


Fig. 13-2. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos dicigóticos que se implantan cerca uno del otro. Dos ovocitos diferentes son fertilizados por dos espermatozoides diferentes, dando lugar a dos embriones. A su llegada al útero en etapa de blastocisto, estos se implantan en el endometrio muy próximos entre sí. Como consecuencia de esta implantación cercana, cada uno de los productos tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion pueden fusionarse y ser compartidos por ambos productos (monocoriónicos).

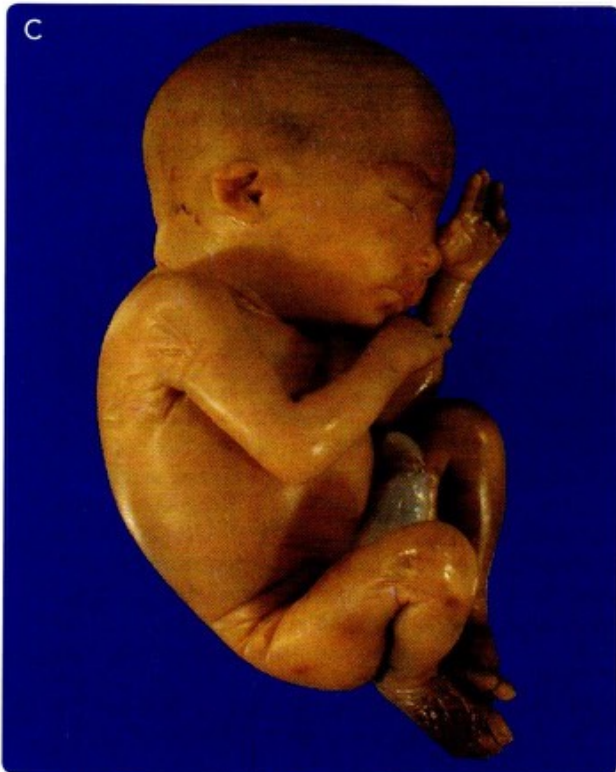
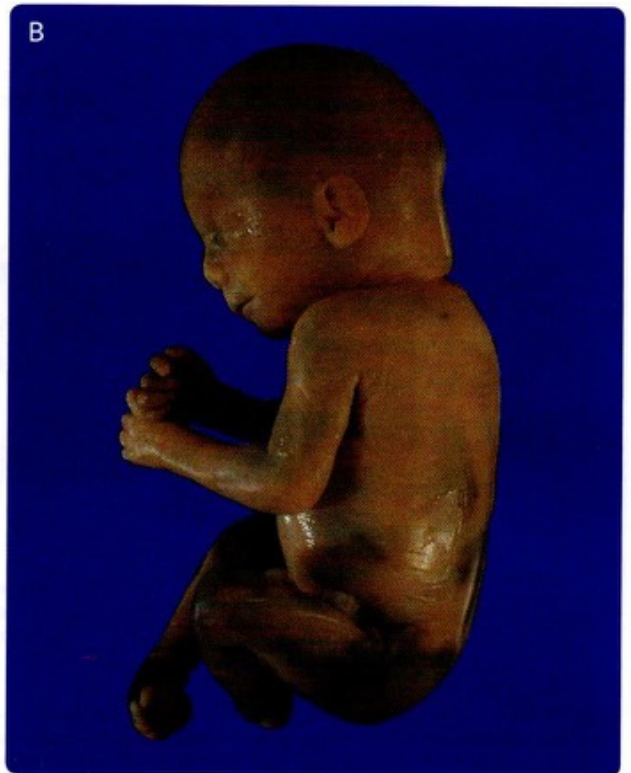
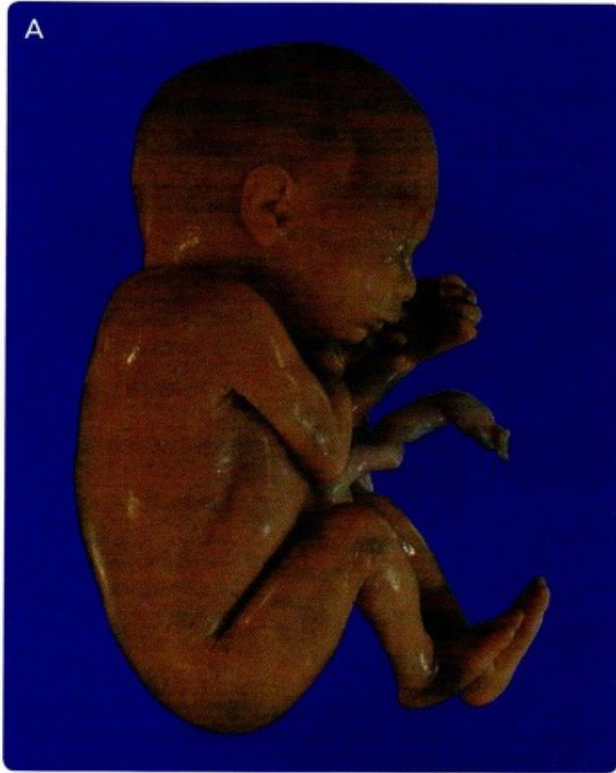


Fig. 13-3. Gemelos dicigóticos. A,B. Gemelos dicigóticos de 18 semanas de gestación fenotípicamente normales. En "A" uno de los gemelos del sexo femenino, y en "B" el otro gemelo del sexo masculino. C,D. Gemelos dicigóticos de 19 semanas de gestación, ambos del sexo femenino. En "C" una de las gemelas muestra un fenotipo normal, y en "D" la otra gemela tiene fenotipo que sugiere monosomía 45,X (síndrome de Turner).

univitelino, monoovular, idéntico o verdadero, se origina de un único ovocito que es fecundado por un único espermatozoide (véanse **figs. 13-4 a 13-9**). De todos los embarazos gemelares corresponde al 33,3%, y su frecuencia es más o menos similar en todas las poblaciones y en cualquier edad materna. Las membranas fetales y la placenta varían dependiendo del momento en el que se produce la gemelación. Debido a que los gemelos monocigóticos se producen por la fertilización de un único ovocito por un único espermatozoide, este va a dar origen a un solo cigoto, que en algún momento de su desarrollo posterior se dividirá y formará dos embriones/fetos, los cuales serán genéticamente iguales, del mismo sexo y con un fenotipo igual o muy similar (**fig. 13-8**). Las diferencias físicas que pueden llegar a tener los gemelos monocigóticos van a ser producidas por el entorno en el que se desarrollan prenatal o posnatalmente.

La separación de los gemelos monocigóticos puede ocurrir en diferentes momentos del desarrollo:

- En el 30 a 35% de los casos, la separación ocurre entre el segundo y el cuarto día después de la fertilización (etapas de 2 a 4 células), dando lugar a dos mórulas que formarán un blastocisto cada una, es decir, dos blastocistos en total. Cada uno de estos blastocistos llegará hasta la cavidad uterina y se implantará en el endometrio. Si la implantación de

los blastocistos se realiza lejos uno del otro, los anexos embrionarios que se formen serán independientes en cada embrión y, por lo tanto, cada uno tendrá su propia placenta, corion y amnios (dicoriónicos, diamnióticos) (**fig. 13-4**). Por el contrario, si la implantación se realiza muy cerca uno del otro, entonces algunos de los anexos pueden fusionarse y ser compartidos por ambos: cada uno de los embriones tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion estarán fusionados (monocoriónicos) (**fig. 13-5**).

- En el 65 a 70% de las ocasiones, la separación ocurre más tarde, entre el quinto y el octavo día, durante la etapa de blastocisto (**fig. 13-6**). Cuando esto ocurre, en el interior del blastocisto el embrioblasto se divide en dos partes, formando dos embrioblastos o macizos celulares internos. Como ambos embrioblastos están incluidos dentro del mismo blastocisto, cuando ocurre la implantación, los dos embriones que se formen de cada embrioblasto compartirán algunos de sus anexos: cada embrión tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion serán únicos (monocoriónicos). En la placenta única que tienen estos gemelos monocigóticos puede haber anastomosis de los vasos placentarios que correspondan a cada uno de los embriones/fetos, permitiendo el paso de sangre de un producto al otro, por lo que uno de los gemelos puede llevarse mayor cantidad de sangre que el otro; esta situación,

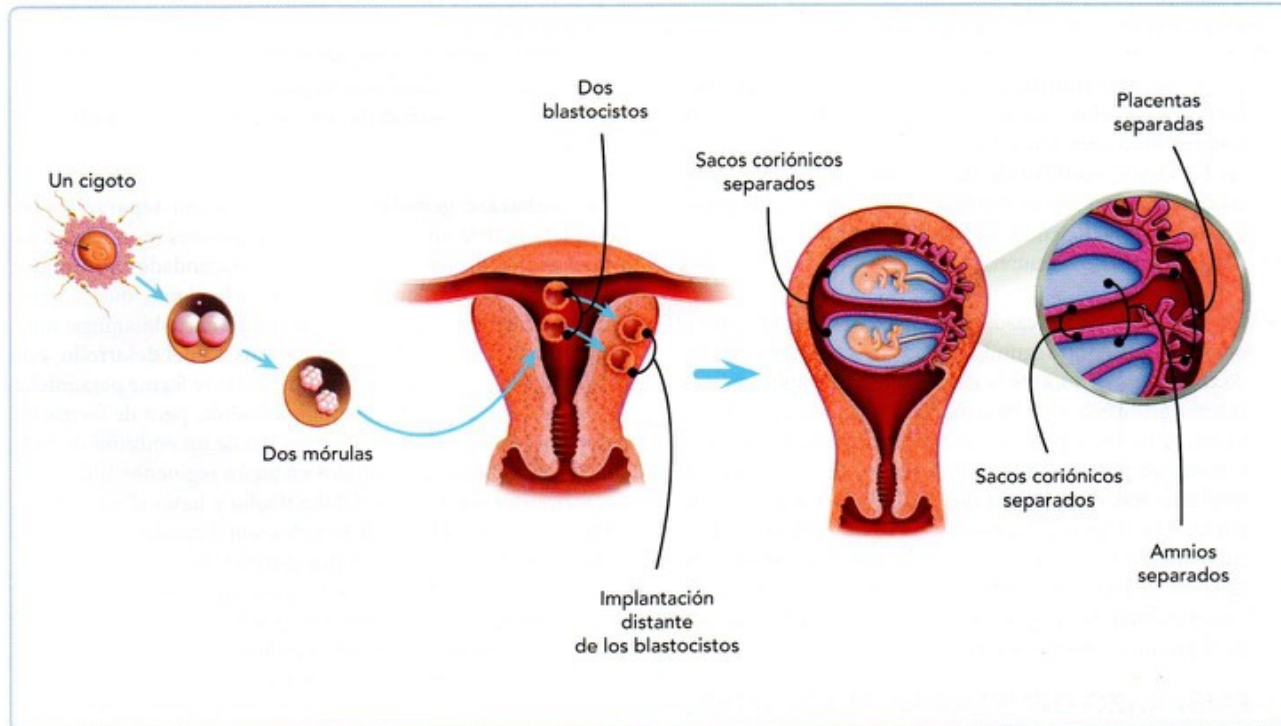


Fig. 13-4. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación de los blastómeros entre el 2º y el 4º día y en donde la implantación de los embriones ocurrió lejos uno del otro. Un único ovocito es fecundado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de segmentación los blastómeros se separan en dos grupos dando lugar a dos mórulas y consecuentemente a dos blastocistos. A su llegada al útero, los blastocistos se implantan en el endometrio a distancia considerable uno del otro. Como resultado de esta implantación lejana, cada uno de los embriones tendrá su propia placenta, amnios y corion (diamnióticos, dicoriónicos).

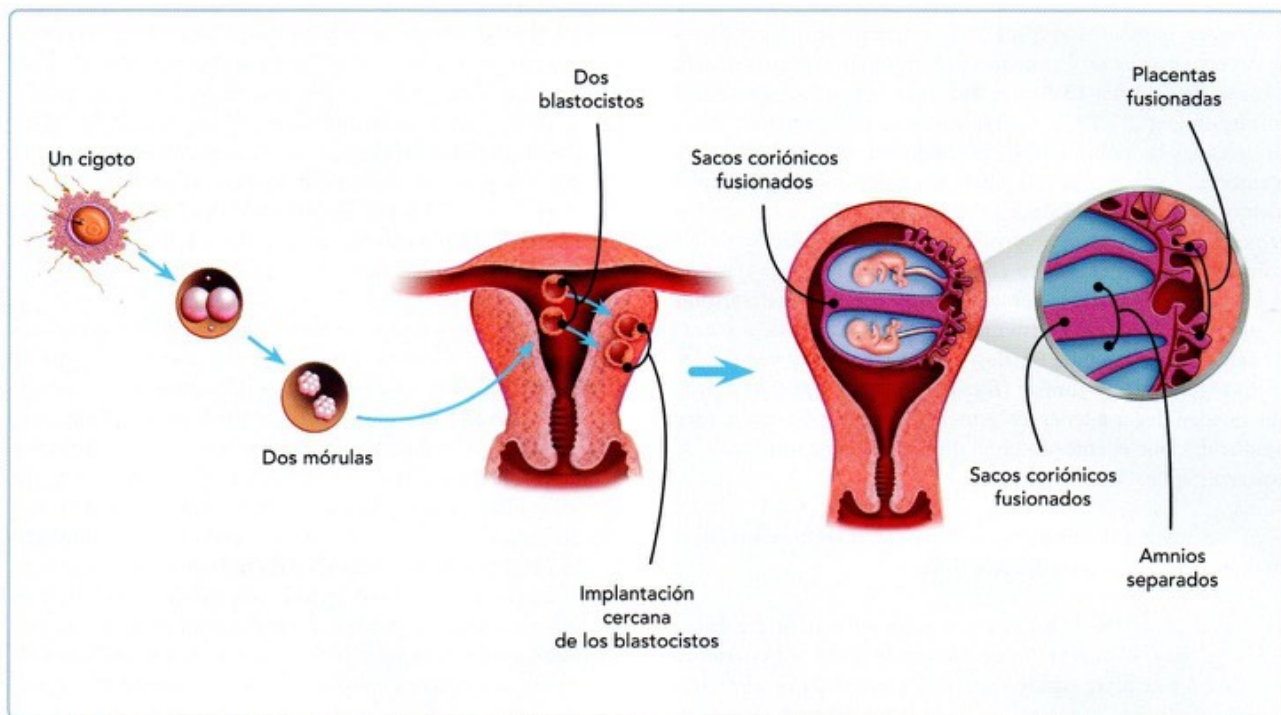


Fig. 13-5. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación de los blastómeros entre el 2° y el 4° día y en donde la implantación de los embriones ocurrió cerca uno del otro. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de segmentación los blastómeros se separan en dos grupos dando lugar a dos mórulas y consecuentemente a dos blastocistos. A su llegada al útero los blastocistos se implantan en el endometrio a corta distancia uno del otro. Como resultado de esta implantación cercana, cada uno de los embriones tendrá su propio amnios (diamnióticos), pero la placenta y el corion estarán fusionados y serán compartidos por ambos productos (monocoriónicos).

conocida como **transfusión gemelar**, no beneficia a ninguno de los gemelos, ya que el que reciba menor cantidad de sangre estará anémico, pálido e hipodesarrollado, y el que reciba mayor cantidad de flujo sanguíneo estará pletórico y manejando mayor volumen sanguíneo, lo cual puede producirle insuficiencia cardíaca congestiva, ambos con riesgo de muerte intrauterina (fig. 13-9).

- En el 1 al 3% de los casos, la gemelación ocurre entre el octavo y el décimo segundo día por la separación del disco embrionario durante la gastrulación, la duplicación de la línea primitiva, o ambas (fig. 13-7). En este caso el blastocisto será único pero con el disco embrionario dividido, y como ya para ese momento está en pleno proceso de implantación, dará lugar a dos embriones/fetos que compartirán la placenta, el amnios (monoamnióticos) y el corion (monocoriónicos). En este tipo de embarazo gemelar también puede haber anastomosis de los vasos placentarios que permitan el paso de sangre de un gemelo al otro para producir una transfusión gemelar.

4 EMBARAZO GEMELAR MONOCIGÓTICO CON SEPARACIÓN INCOMPLETA

El embarazo gemelar monocigótico con separación incompleta corresponde a la gestación de dos embriones/fetos durante el mismo embarazo, que se desarrollan a partir de la

fertilización de un único ovocito por un único espermatozoide, pero donde los cuerpos de los gemelos quedan unidos parcialmente.

El **embarazo gemelar monocigótico con separación incompleta** ocurre en el 0,5% de los embarazos monocigóticos. Se origina de un único ovocito que es fecundado por un único espermatozoide, dando lugar a un solo cigoto, que formará un único blastocisto con un disco embrionario bilaminar también único. Aproximadamente en el día 13 del desarrollo, este disco embrionario o la línea primitiva que se forme para iniciar la gastrulación se divide longitudinalmente, pero de forma incompleta, dando origen a la formación de un embrión de cada una de las mitades, pero unidos en algún segmento, unión que persistirá durante el resto del desarrollo y hasta el nacimiento (figs. 13-10 y 13-11). Estos gemelos son llamados "monstruos dobles iguales" o **siameses**. Estos gemelos unidos serán genéticamente iguales, del mismo sexo y con un fenotipo idéntico, y en el segmento donde están unidos pueden compartir solo algunos tejidos blandos o parte del esqueleto y las vísceras. Debido a que este tipo de gemelación es muy tardía, los gemelos tendrán una placenta única, un corion y amnios únicos (monocoriónicos, monoamnióticos), y además pueden llegar a compartir el cordón umbilical, el saco vitelino y la alantoides, aunque no en todos los casos. La frecuencia de este tipo de embarazo gemelar varía de 1 por cada 50 000 a 200 000 nacimientos.

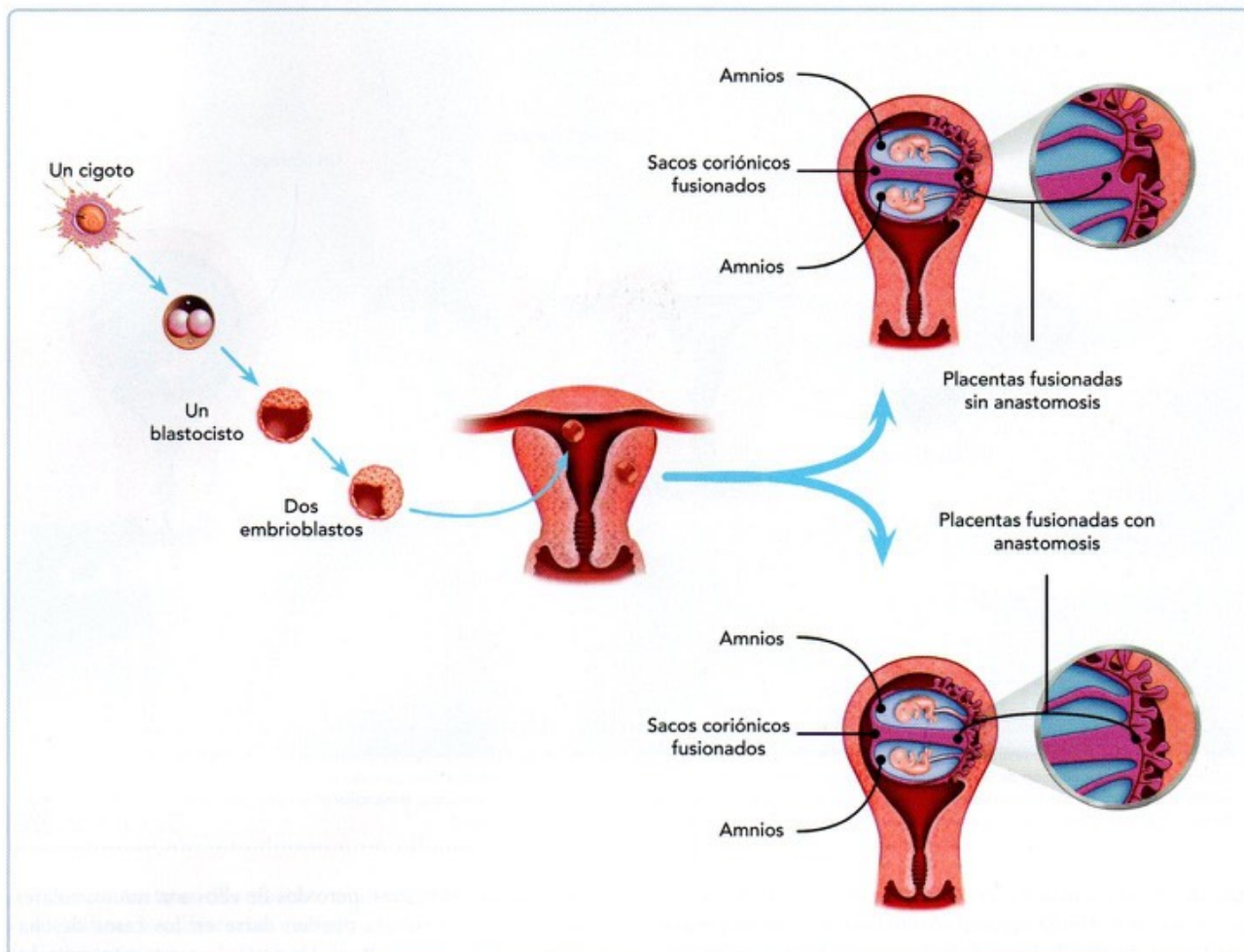


Fig. 13-6. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación de los blastómeros entre el 5° y el 8° día, en etapa de blastocisto. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de blástula, el embrioblasto se separa en dos grupos dando lugar a dos macizos internos o embrioblastos. A su llegada al útero, el blastocisto con su embrioblasto dividido se implanta en el endometrio. Ambos productos se desarrollarán muy cerca uno del otro, cada uno tendrá su propio amnios (diamniótico), pero la placenta y el corion serán únicos para ambos productos (monocoriónicos). No obstante que la placenta sea única, en ocasiones los vasos coriónicos de los fetos pueden ser independientes (recuadro superior) o establecer anastomosis entre las circulaciones de los gemelos (recuadro inferior), pudiendo en este último caso producir el síndrome de transfusión gemelar.

Según el grado de desarrollo de los dos gemelos, se les clasifica como gemelos siameses *simétricos* o *asimétricos*, y de acuerdo a la región en la que los gemelos estén unidos se les designa como **toracópagos**, **picópagos**, **isquiópagos**, **craneópagos**, etcétera, o combinaciones como **cefalotoracópagos** (**cuadro 13-1**). Actualmente, mediante cirugía es posible separar a los gemelos con éxito en algunos casos, aunque en la mayoría esto no es factible ya que comparten órganos vitales que no es posible separar.

En el caso de los gemelos asimétricos, la característica principal es que uno de los gemelos es de tamaño normal y contiene todos los órganos, y el otro es más pequeño e incompleto, ya que le pueden faltar muchos órganos y depende su vida del otro, actuando como parásito del gemelo mayor; este caso recibe el nombre de **fetus in fetu**.

5 OTRAS FORMAS DE EMBARAZO MÚLTIPLE

Los embarazos múltiples de tres o más productos pueden ser todos dicigóticos o una combinación de dicigóticos y monocigóticos. Otras formas de embarazo múltiple pueden ser la superfetación y la superfecundación.

EMBARAZO TRIPLE, CUÁDRUPLE Y DEMÁS

Los embarazos múltiples de tres o más embriones/fetos pueden ser poliovulares, monovulares o mixtos. Por ejemplo, si son trillizos: 1) los tres productos pueden ser producto de la fertilización de tres ovocitos diferentes y por lo tanto todos serían poliovulares, 2) los tres productos pueden ser el resul-

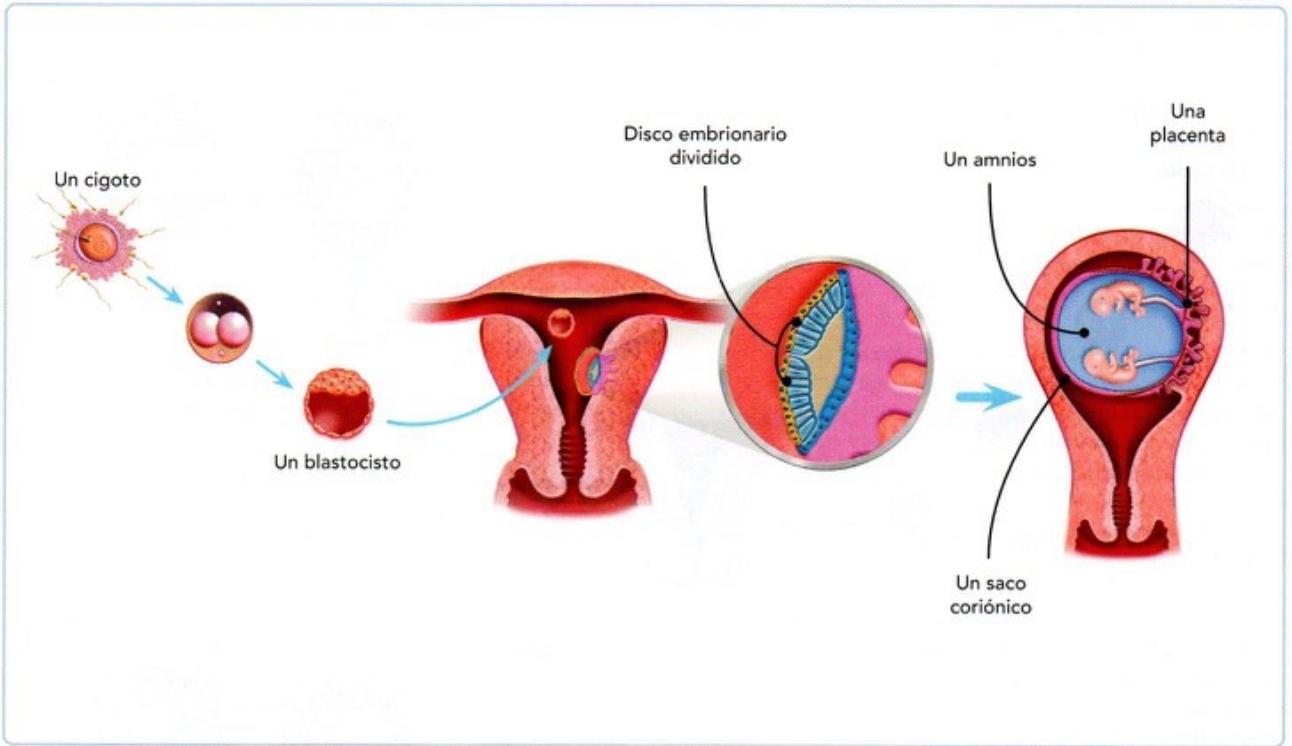


Fig. 13-7. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos en los que ocurrió la separación del disco embrionario entre el 8° y 12° día, durante la gastrulación o la duplicación de la línea primitiva. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de blastulación o de gastrulación, el disco embrionario o la línea primitiva se separa en dos, dando lugar a dos discos embrionarios que desarrollarán un embrión cada uno, muy cerca uno del otro, con una placenta única y un amnios y corion también únicos (monoamnióticos, monocoriónicos).

tado de un único ovocito fertilizado en el que durante la segmentación se hubieran separado los blastómeros en tres partes y cada una de ellas hubiera dado lugar a cada uno de los embriones/fetos, por lo que en este caso los tres serán monoovulares, o 3) puede ser que se hubieran fertilizado dos ovocitos diferentes y por lo tanto se hubieran formado dos cigotos diferentes, uno de los cuales hubiera seguido las siguientes etapas del desarrollo sin ningún problema, pero el otro se hubiera dividido en dos, y cada una de estas partes hubiera desarrollado un embrión/feto; en este caso la gestación sería mix-

ta, ya que son biovulares, pero dos de ellos son monoovulares. Combinaciones similares pueden darse en los casos de cuatrillizos, quintillizos, etcétera. De acuerdo a esta situación, los productos monoovulares tendrán una sola placenta, los polio- vulares tendrán tantas placentas como productos, y los mixtos podrán tener tantas placentas como productos o menor número.

Cuadro 13-1. Tipos de gemelos unidos o siameses.

Nombre	Frecuencia	Características
Toracópagos	70-75%	Unión a nivel de la pared anterior del tórax; generalmente comparten vísceras torácicas, en especial el corazón
Picópagos	18-19%	Unión por la espalda, generalmente a nivel de la pelvis; usualmente presentan sacro y cóccix común y los tubos digestivos terminan en un recto y orificio anal común
Isquiópagos	6%	Unión a nivel de la parte baja de la pelvis, pudiendo llegar la unión de los gemelos hasta nivel del ombligo
Craneópagos	1-2%	Unión a nivel de la cabeza, generalmente en la parte media; los encéfalos pueden estar separados o ligeramente fusionados



Fig. 13-8. Gemelos monocigóticos del sexo femenino y 19 semanas de gestación. **A,C.** Una de las gemelas vista desde la derecha y en un acercamiento de la cara. **B,D.** La otra gemela vista desde la izquierda y en un acercamiento de la cara. Nótese el desarrollo más o menos igual de ambas gemelas y el parecido entre ambas, a pesar de la temprana edad.

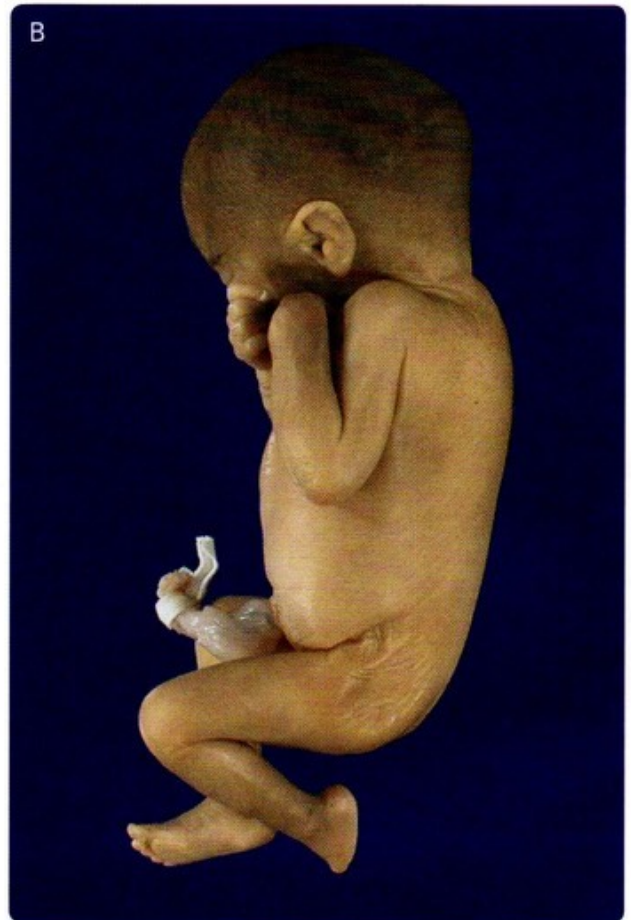


Fig. 13.9. Gemelos monocigóticos del sexo femenino y 19 semanas de gestación. A,C. Una de las gemelas vista desde la derecha y en un acercamiento de la cara. B,D. La otra gemela vista desde la izquierda y en un acercamiento de la cara. Nótese el diferente tamaño entre ambas gemelas, con hipodesarrollo de la primera gemela (A,C), que sugiere que recibía menor aporte sanguíneo que la otra y que posiblemente había un síndrome de transfusión gemelar.

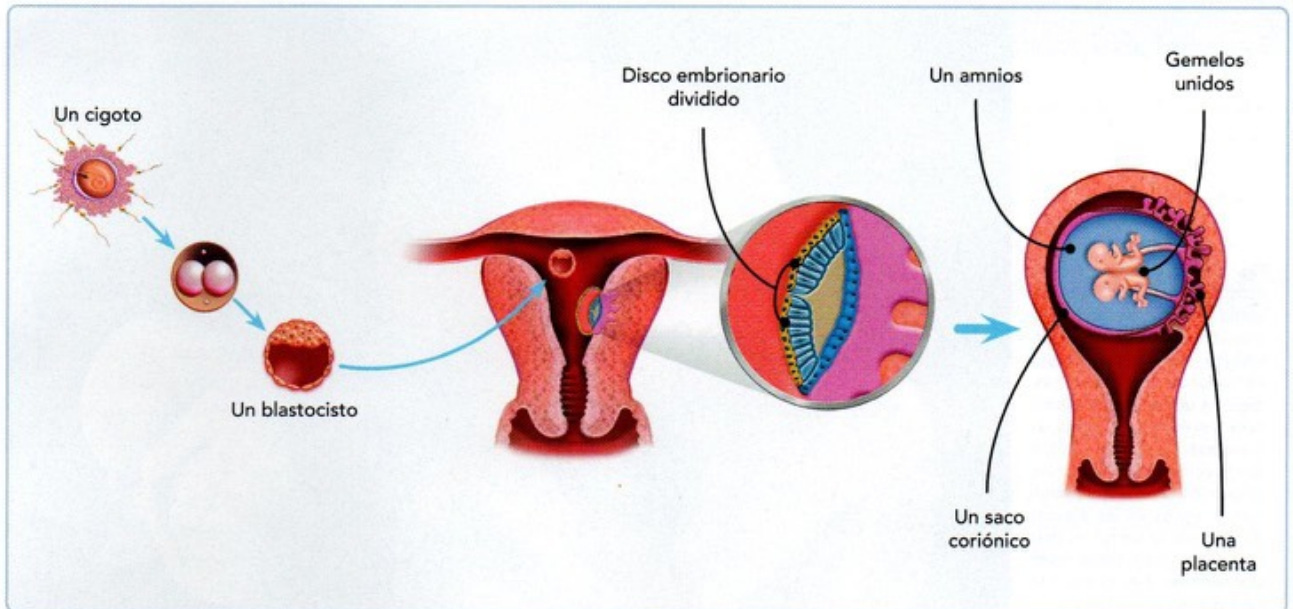


Fig. 13-10. Esquema que muestra el desarrollo de gemelos monocigóticos unidos (siameses), en los que ocurrió la separación del disco embrionario entre el 8° y 12° día, durante la gastrulación o la duplicación de la línea primitiva, pero que permanecieron unidos en una parte de su cuerpo. Un único ovocito es fertilizado por un único espermatozoide, pero durante la etapa de blastulación o de gastrulación, el disco embrionario o la línea primitiva se separa en dos, dando lugar a dos discos embrionarios que desarrollarán un embrión cada uno, muy cerca uno del otro, con una placenta única y un amnios y corion también únicos (monoamnióticos, monocoriónicos).



Fig. 13-11. Gemelos monocigóticos unidos (siameses) del sexo femenino y aproximadamente 36 semanas de gestación. Obsérvese en la mitad superior del bloque gemelar la presencia de dos cabezas separadas; existían cuatro miembros superiores, pero sólo dos miembros inferiores y un único tórax, abdomen y pelvis.

Fig. 13-12. Gemelos dicigóticos producidos por superfecundación. Ambos son del sexo masculino, pero la edad morfológica del gemelo mayor corresponde a 15 semanas, mientras que el gemelo menor tiene una edad morfológica de 9 semanas. En ambos el estado de conservación es similar, lo que indica que fallecieron más o menos en los mismos días y "por lo tanto" el más pequeño no pudo haber muerto 6 semanas antes que el otro para que correspondiera a un feto muerto y retenido por 6 semanas, ya que si esta hubiera sido la situación, su aspecto sería el de un feto macerado o papiráceo.



SUPERFETACIÓN

Se conoce como **superfetación** o **multifetación** a la gestación múltiple que puede tener una mujer en la que los embriones/fetos que se desarrollan durante su embarazo se formaron a partir de ovocitos que fueron liberados y fertilizados en distintos ciclos ováricos de la mujer. Debido al diferente momento de inicio del desarrollo de estos embriones/fetos, la edad morfológica no se corresponde en absoluto, pudiendo haber diferencia entre ellos de 4 o más semanas de edad morfológica (fig. 13-12).

SUPERFECUNDACIÓN

Por **superfecundación** se entiende a la gestación múltiple que tiene una mujer en la que los embriones/fetos se originaron de dos o más ovocitos que fueron liberados en el mismo ciclo ovárico de la mujer, pero que fueron fertilizados por espermatozoides procedentes de coitos diferentes y que pueden corresponder al mismo varón o a distintos varones. En este caso, la edad morfológica de los embriones/fetos es similar, pero el genotipo entre ellos es muy diferente.

6 RESUMEN



- El embarazo múltiple consiste en la gestación de dos o más embriones/fetos durante un mismo embarazo que termina en el nacimiento de dos o más bebés.
- En los embarazos múltiples, la morbilidad fetal es más alta que en las gestaciones únicas, debido fundamentalmente al bajo peso al nacer y a las dismorfias fetales, que son muy frecuentes.
- La forma más frecuente de embarazo múltiple es el embarazo gemelar, en el cual la mujer gestará a dos embriones/fetos que reciben el nombre de *gemelos*.
- Los gemelos pueden ser dicigóticos o monocigóticos, dependiendo de si se originaron de dos ovocitos diferentes que fueron fertilizados por dos espermatozoides también diferentes, o si se originaron del mismo ovocito que fue fertilizado por un único espermatozoide dando lugar a un embrión que durante la fase de segmentación o de blastulación se divide en dos partes, cada una de las cuales tendrá como consecuencia el desarrollo de un embrión/feto.
- El embarazo gemelar dicigótico es la forma más frecuente, y en él los gemelos pueden ser del mismo o diferente sexo y el parecido físico entre ellos ser similar al que tiene cualquier par de hermanos que se gestaron en embarazos diferentes.
- El embarazo gemelar monocigótico se caracteriza por que los dos productos son del mismo sexo y fenotípicamente casi iguales.
- Existen otras formas de embarazo múltiple, de mayor complejidad y morbilidad, como son el embarazo gemelar monocigótico con separación incompleta, los embarazos múltiples de tres o más fetos (trillizos, cuatrillizos, etcétera), la superfecundación y la superfecundación.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Segmentación del cigoto e implantación del embrión. Embriología humana y biología del desarrollo. 4ª ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 43.
- Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. Placenta. 2009; 30: 379.
- Kahn B, Lumey LH, Zybert PA. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: Implications for practice. Obstet Gynecol. 2003; 102: 685.
- Machin GA. Multiple pregnancies and conjoined twins. En: Gilbert-Barness E, editor. Potter's Pathology of the fetus and infant. Vol 1. USA: Mosby; 1997. p. 281.
- Moore KL, Persaud TVN. Placenta y membranas fetales. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- O'Donoghue K, Cartwright E, Galea P, Fisk NM. Stage I twin-twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 958.
- Sadler TW. Del tercer mes al nacimiento: El feto y la placenta. En: Langman. Embriología médica. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 96.
- Sairam S, Costeloe K, Thilaganathan B. Prospective risk of stillbirth in multiple-gestation pregnancies: A population based analysis. Obstet Gynecol. 2002; 100: 638.

**8 AUTOEVALUACIÓN**

Contesta las siguientes preguntas:

- () 1. Los gemelos dicigóticos pueden resultar por la:
- A. Separación temprana de blastómeros
 - B. División del macizo celular interno
 - C. Fecundación de un óvulo por dos espermatozoides
 - D. Fecundación de dos ovocitos
- () 2. Es causa de gemelos monocigóticos:
- A. La fecundación de un ovocito por dos espermatozoides
 - B. La fecundación de dos ovocitos por dos espermatozoides
 - C. La formación de dos macizos celulares internos
 - D. El retraso de la segmentación en la tuba uterina
- () 3. Es una característica del embarazo gemelar dicigótico:
- A. El sexo siempre será el mismo
 - B. El genotipo siempre será diferente
 - C. Siempre compartirán la placenta y el amnios
 - D. Disminuye la frecuencia a mayor edad materna
- () 4. ¿Cómo espera encontrar los anexos embrionarios en un embarazo gemelar monocigótico si durante la gastrulación se divide la línea primitiva (entre los días 8 y 13)?
- A. Dos placentas y dos amnios
 - B. Dos placentas y un amnios
 - C. Una placenta y un amnios
 - D. Una placenta y dos amnios
- () 5. Los gemelos unidos que mantienen conexión por medio de la cabeza son denominados:
- A. Toracópagos
 - B. Xifópagos
 - C. Isquiópagos
 - D. Craneópagos
6. En el embarazo gemelar, es más frecuente el de tipo _____
7. Mencione tres características de gemelos monocigóticos cuando el factor causal de la separación ocurre entre los días 8 y 13: _____
8. ¿En qué tipo de embarazo gemelar influyen el grupo étnico, la edad y la herencia materna? _____
9. Si en un embarazo gemelar monocigótico dos productos independientes comparten amnios, corion y placenta, la gemelación debió ocurrir _____
10. Si en un embarazo gemelar ocurre una separación incompleta del disco embrionario bilaminar, da lugar a _____

CAPÍTULO 14

ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez y Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS

- Definir los errores de la morfogénesis en el contexto de los defectos congénitos.
- Clasificar los errores de la morfogénesis en función de su gravedad, patogenia y patrones.
- Indicar las causas de los errores de la morfogénesis y reconocer su trascendencia en cuanto su frecuencia, riesgo, patrones de herencia y consecuencias patológicas.
- Explicar las funciones de los anexos.
- Definir el diagnóstico prenatal y valorar su importancia.
- Describir y explicar las diferentes técnicas del diagnóstico prenatal.
- Evaluar y comparar la importancia de la información que se obtiene en cada técnica de diagnóstico prenatal en función de su riesgo.

CONTENIDO

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 200 | 4 RESUMEN 222 |
| 2 CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS 200 | 5 LECTURAS RECOMENDADAS 223 |
| Patogenia 200 | 6 CASO CLÍNICO 223 |
| Patrones 204 | 7 AUTOEVALUACIÓN 224 |
| Etiología 204 | |
| 3 DIAGNÓSTICO PRENATAL 218 | |
| Técnicas de diagnóstico prenatal 218 | |

1 INTRODUCCIÓN

Los errores de la morfogénesis o defectos al nacimiento son cualquier alteración morfológica o funcional presente al momento del nacimiento, por lo que estos defectos también se denominan **defectos congénitos**. Estos defectos no deben ser confundidos con los **defectos hereditarios**, ya que no todos son por trastornos que se heredan de los padres. La causa principal de estos defectos puede ser desconocida, y le siguen la multifactorial, las cromosómicas, las genéticas y por último las ambientales.

Los defectos al nacimiento se presentan en el 3 a 5% de los recién nacidos vivos, y esta frecuencia aumenta a medida que se incrementa la edad, haciéndose más evidentes a los 5 años, cuando representan el 8%. La aparente discrepancia que hay en esta cifra se debe a que, al momento del nacimiento, algunos de los defectos al nacer, aunque están presentes ya, pueden no producir ninguna sintomatología, lo que dificulta su diagnóstico, y es a lo largo del tiempo que se manifiestan y pueden ser diagnosticados. Los defectos al nacimiento en los recién nacidos muertos se elevan al 10% y en los abortos espontáneos alcanzan alrededor del 40%, o aún más si solo consideramos a los abortos del primer trimestre. En los países desarrollados o en vías de desarrollo, los defectos al nacimiento constituyen la tercera causa más frecuente de mortalidad perinatal, y un 20% de los nacidos con un defecto de este tipo van a tener repercusiones graves en la primera y segunda infancia. El diagnóstico prenatal permite conocer el estado de salud del feto y diagnosticar diferentes alteraciones congénitas, lo que hace posible administrar el tratamiento adecuado al feto y a la madre.

De tal manera, los errores de la morfogénesis se pueden definir como aquellas alteraciones estructurales presentes durante la etapa prenatal que pueden ser apreciadas mediante métodos clínicos prenatales o al momento de la liberación del feto del claustro materno, o ser detectadas hasta tiempo después del nacimiento. También reciben el nombre de **dismorfias fetales**. Antiguamente, a todos estos defectos se les designaba como "malformaciones"; sin embargo, en la actualidad este último término ha sido restringido a solo un grupo de errores de la morfogénesis, como veremos un poco más adelante.

Los errores de la morfogénesis se conocen desde el inicio de la humanidad, como lo demuestran grabados y figurillas que se han encontrado en diferentes partes del mundo. El nacimiento de un niño con defectos siempre ha causado consternación, pero la explicación que se ha dado a este fenómeno ha variado de acuerdo a los conceptos mágico-religiosos o filosóficos prevalentes en la época y el lugar. Así, en algunas culturas, un niño "diferente" era considerado como un ser impuro que no debía vivir y que debía ser destruido; en algunas religiones se le consideraba como fruto del pecado y un castigo divino, mientras que en otras era un presagio de malos acontecimientos futuros, producto de desavenencias entre los dioses o de guerras cósmicas. Por el contrario, en otras culturas era considerado como un dios que debía ser adorado.

2 CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS

Actualmente los errores de la morfogénesis se clasifican en cuatro grandes grupos: malformaciones, deformaciones, disrupciones y displasias.

Los defectos al nacimiento pueden ser estructurales (los errores de la morfogénesis propiamente dichos) y funcionales. En la literatura médica mundial hay múltiples clasificaciones según sea su origen, territorio de afección, gravedad, etcétera. Se han clasificado, por ejemplo, en únicas contra múltiples, mayores contra menores, externas contra internas, macroscópicas contra microscópicas y hereditarias contra no hereditarias, o combinaciones entre ellas, de tal forma que un defecto al nacimiento puede ser al mismo tiempo múltiple, mayor, externa e interna, macroscópica y no hereditaria, y así sucesivamente. Desde hace aproximadamente tres décadas se ha venido utilizando una clasificación basada en su patogenia, propuesta por los expertos mundiales en dismorfología y que en la actualidad tiene una gran aceptación.

PATOGENIA

De acuerdo a los mecanismos (patogenia) por los que se produce el defecto, los errores de la morfogénesis se han dividido en cuatro grandes grupos: 1) malformación, 2) deformación, 3) disrupción y 4) displasia.

1. **Malformación.** Se considera como *malformación* a todo defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una región anatómica, resultante de un proceso del desarrollo intrínsecamente anormal, es decir, que el potencial de desarrollo del órgano o su primordio era anormal desde el principio. Ejemplo: la otocefalia (fig. 14-1).
2. **Disrupción.** Por el contrario, una *disrupción* es todo aquel defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una región anatómica, resultante de factores extrínsecos que actúan sobre un proceso del desarrollo inicialmente normal. El factor puede ser bandas amnióticas, isquemia, infecciones, fármacos, sustancias químicas, etcétera. Ejemplo: el síndrome de bridas amnióticas (fig. 14-2).
3. **Deformación.** Una *deformación* es todo aquel defecto morfológico en la forma o posición de una estructura causado por fuerzas mecánicas, como un embarazo gemelar, un tabique o tumor en el útero, oligohidramnios, etcétera. Ejemplo: alteraciones ocasionadas por un oligohidramnios (fig. 14-3).
4. **Displasia.** La *displasia* es una organización anormal de células en un tejido como resultado de anomalías en el proceso del desarrollo. Las displasias pueden afectar a varios órganos o estructuras. Ejemplo: displasia ósea (fig. 14-4).

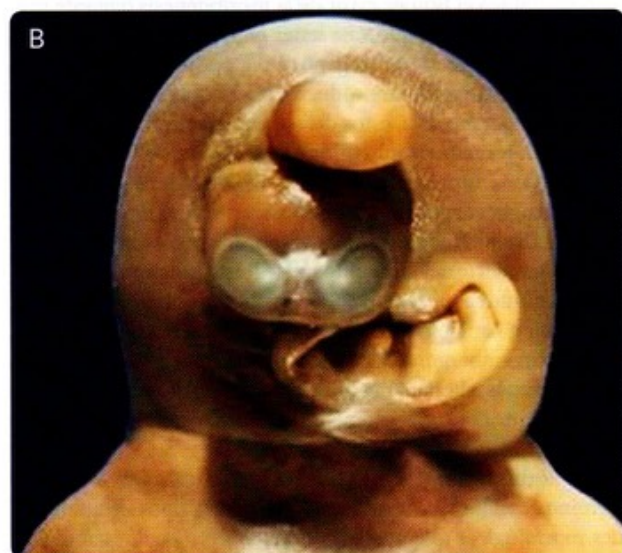


Fig. 14-1. Feto humano de 17 semanas del sexo masculino con malformación craneofacial correspondiente a una otocefalia. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Cara fetal. Nótase la ausencia de la mandíbula, con los pabellones auriculares fusionados entre sí y casi en la línea media, por debajo de los ojos, y estos a su vez por debajo de una probóscide (equivalente a la nariz).



Fig. 14-2. Feto humano de 17 semanas del sexo masculino con síndrome de bridas amnióticas. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Cara fetal. Obsérvese la morfología craneofacial muy alterada, así como la presencia de gastrosquisis y de un gran higroma quístico cervical.



Fig. 14-3. Feto humano de 19 semanas del sexo femenino con deformación por oligohidramnios. A. Vista lateral derecha del feto. B, C. Acercamiento de la cara. Nótese la importante deformación de los miembros derechos y de la cara.

Sea cual sea el tipo de error de la morfogénesis que esté presente, la repercusión que va a tener en la vida y la función del individuo dependerá del órgano o región afectado, del grado de disfuncionalidad que produce y de la extensión que tenga. Desde esta perspectiva, estos defectos pueden ser considerados como: 1) **alteraciones morfológicas mayores**, en las que resulta afectada la función de manera considerable, suelen requerir de cirugía correctiva para recuperar la función del órgano o estructura alterado y, dependiendo de su gravedad, pueden llevar a la muerte del individuo; y 2) **alteraciones morfológicas menores**, que se presentan solo como un problema estético sin repercusión funcional importante y que carecen de relevancia clínica; sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia de tres o más alteraciones morfológicas menores aumenta el riesgo de que coexistan alteraciones morfológicas mayores.

En la dismorfología y la teratología se utiliza una serie de términos con los que se designan diferentes tipos de alteraciones morfológicas que pueden presentarse en cualquiera de los errores de la morfogénesis, e inclusive en muchas enfermedades adquiridas, y cuyo significado es muy importante que el médico conozca, por ejemplo: hipoplasia, hiperplasia, hipertrofia, hipotrofia, aplasia, atrofia, etcétera (véase **Tipos de alteraciones morfológicas**).



Fig. 14-4. Feto humano de 19 semanas del sexo femenino con displasia esquelética. A. Vista lateral derecha del feto. B. Cara fetal. Obsérvense la desproporción cefalocorporal, el acortamiento de los miembros y lo grotesco de las estructuras faciales.



TIPOS DE ALTERACIONES MORFOLÓGICAS

Hipoplasia contra hiperplasia. Alteraciones como resultado del decremento (hipoplasia) o incremento (hiperplasia) en el número de células.

Hipotrofia contra hipertrofia. Alteraciones morfológicas causadas por el incremento o decremento en el tamaño de las células.

Agenesia. Ausencia de un órgano o estructura causada por la falta del primordio. Ejemplo: agenesia pulmonar, agenesia renal, agenesia del cuerpo calloso, etcétera.

Aplasia. Falta de desarrollo de un órgano o estructura, con la presencia de su esbozo orgánico rudimentario, producida por el desarrollo insuficiente del primordio. Ejemplo: aplasia de un lóbulo pulmonar.

Atrofia. Decremento en el desarrollo normal de un tejido u órgano causado por la disminución en el tamaño o número de células.

Simplasia. Fusión de órganos o estructuras que deben desarrollarse de forma independiente, o falta de separación de estructuras que al principio estaban juntas. Ejemplos: ciclopia, sindactilia, riñón en herradura.

Esquizoplasia. Duplicación o separación de estructuras que deben desarrollarse juntas, o falta de fusión de estructuras que en condiciones normales deben unirse. Ejemplos: espina bífida, esternón hendido, labio hendido.

Ectopia. Desarrollo de estructuras u órganos fuera de su posición normal. Ejemplo: riñón pélvico, criptorquidia, ectopia cordis.

Coristoplastia. Cuando dos órganos ocupan posiciones inversas. Ejemplo: ciclopia en la que la probóscide (nariz en forma alargada) está arriba del ojo u ojos fusionados.

Disgenesia. Desarrollo anormal de un órgano por la degeneración de sus tejidos. Ejemplos: disgenesia gonadal, anencefalia.

Metaplasia. Transformación de un tejido en otro o desarrollo de un tejido distinto al que se debe formar. Ejemplo: tejido endometrial en la mucosa nasal o en el peritoneo.

Atavismo. Aparición de estructuras ancestrales desde el punto de vista filogenético. Ejemplo: presencia de cola al nacimiento.

Atresia. Ausencia de la luz o cavidad de una estructura hueca. Ejemplo: atresia esofágica, atresia de las tubas uterinas.

Estenosis. Disminución del tamaño de la luz o cavidad de una estructura hueca. Ejemplo: estenosis pilórica, estenosis mitral.

Hernia. Abultamiento formado por la salida de estructuras o tejido a través de una abertura natural. Ejemplo: hernia umbilical, onfalocele.

Fístula. Comunicación entre un órgano y la superficie interna o externa del cuerpo o de otro órgano. Ejemplo: fístula traqueoesofágica, fístula urorrectal.

Quiste. Formación de un saco cerrado que contiene líquido o algún material semisólido. Ejemplo: quiste del conducto tirogloso, quiste uracal.

Divertículo. Formación de una estructura hueca, como una bolsa, saco o tubo, que deriva de un órgano y permanece unida a este. Ejemplo: el divertículo del ileon o de Meckel.

PATRONES

Las alteraciones morfológicas pueden presentarse en forma aislada o múltiple. La coexistencia de varios defectos morfológicos en un recién nacido puede manifestarse en forma de patrón dismórfico reconocible. Dichos patrones se han dividido en cuatro categorías:

1. **Secuencia.** Conjunto de alteraciones morfológicas derivadas de una anomalía inicial. Ejemplo: secuencia de Potter (figs. 14-3 y 14-5).
2. **Defectos de campo.** Conjunto de alteraciones morfológicas ocasionadas por un defecto en un campo del desarrollo. Un **campo del desarrollo** es la parte del embrión que reacciona como una unidad coordinada ante los efectos del crecimiento y la diferenciación. Ejemplo: la línea media como un campo del desarrollo que representa el plano

alrededor del que se determina la posición de las vísceras (fig. 14-6). Existen dos tipos:

- **Defecto de campo monotópico.** Incluye anomalías contiguas. Ejemplo: labio y paladar hendidos.
- **Defecto de campo politópico.** Incluye anomalías localizadas a distancia y que se desarrollan de un solo campo por interferencia de un proceso inductivo. Ejemplo: defectos del campo acrorrenal, que incluyen alteraciones de las extremidades y renales.

3. **Síndrome.** Conjunto de alteraciones morfológicas relacionadas por su patogenia y que no representan una secuencia o un defecto de campo politópico. Ejemplo: síndrome de Crouzon, que es un conjunto de alteraciones craneofaciales ocasionadas por la mutación del gen que codifica la síntesis del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGFR2).

4. **Asociación.** Conjunto de anomalías asociadas que se observan más frecuentemente de lo esperado por azar y cuya causa común es desconocida, por lo que no puede ser considerado síndrome, secuencia o defecto de campo. Suelen nombrarse con acrónimos. Ejemplo: la asociación VACTERL, que presenta anomalías Vertebrales, atresia Anal, Cardiopatía congénita, fístula Traqueoesofágica, atresia Esofágica, anomalías Renales y anomalías de extremidades (*Limbs*).

ETIOLOGÍA

Los errores de la morfogénesis son de etiología muy variada, pero en la mayoría de los casos no es posible identificar el agente responsable del defecto y se les considera de causa desconocida o idiopática (50-60%). Las causas conocidas pueden ser de origen cromosómico (6-7%), genético (7-8%), teratogénico (7-10%) o multifactoriales (20-25%).

Alteraciones cromosómicas

Los errores de la morfogénesis producidos por alteraciones cromosómicas generalmente presentan un fenotipo característico y se presentan en aproximadamente el 0,7% de los recién nacidos vivos, en más del 50% de los abortos espontáneos y en el 2% de los embarazos de las mujeres mayores de 35 años. Se deben a la no disyunción de los cromosomas o las cromátidas durante la meiosis o la mitosis, y pueden ser de origen paterno o materno. Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales (véase Cap. 3).

Alteraciones cromosómicas numéricas

Las alteraciones cromosómicas numéricas se deben a un mayor o menor número de cromosomas y pueden ser de dos tipos: las euploidias y las aneuploidias.

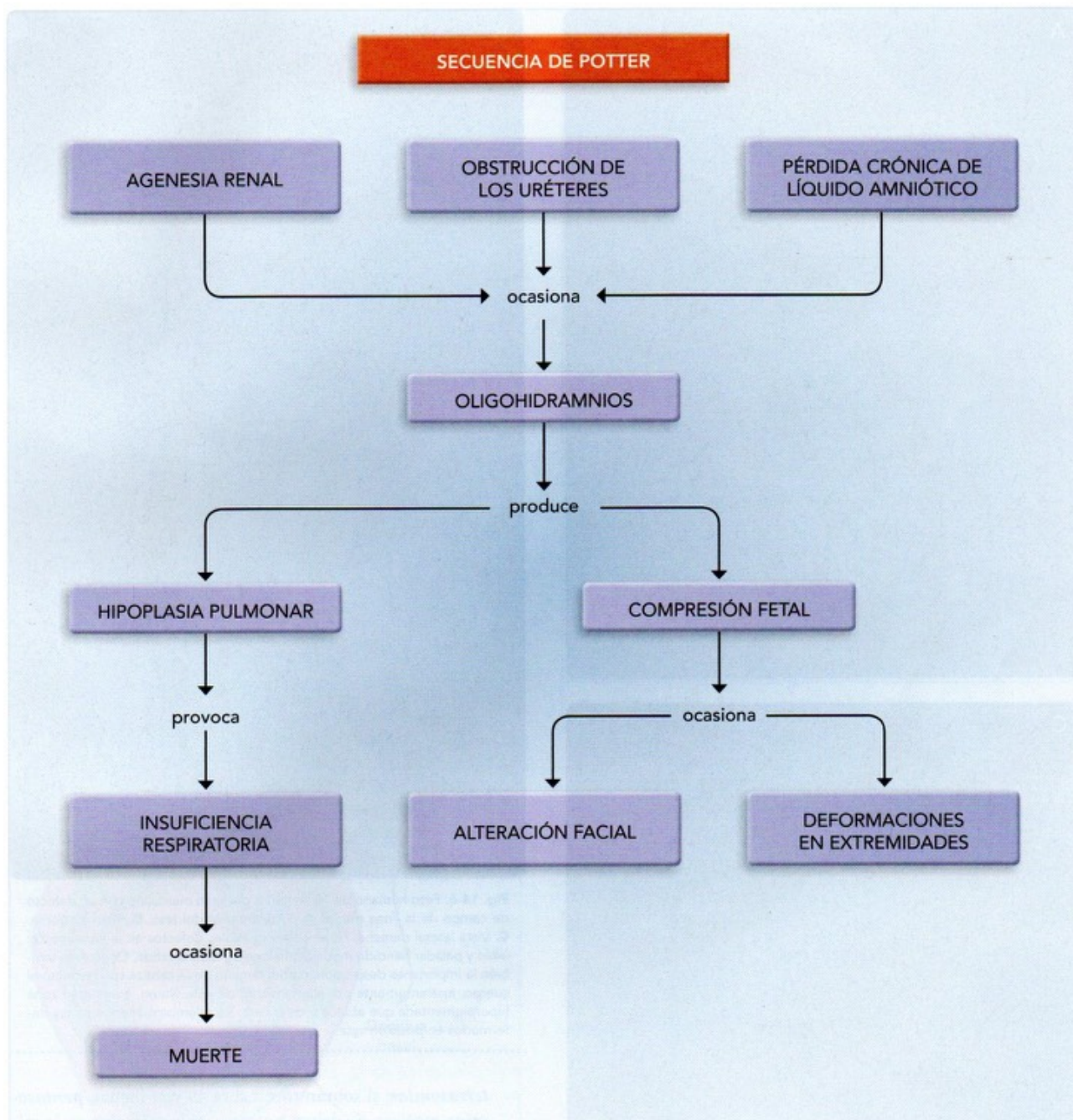


Fig. 14-5. Mapa conceptual de la secuencia de Potter.

- En las **euploidias**, el número de cromosomas que está presente es un múltiplo exacto del número haploide de la especie (n). Puede haber **triploidias** ($3n = 69$ cromosomas), **tetraploidias** ($4n = 92$ cromosomas), **pentaploidias** ($5n = 115$ cromosomas), etcétera. Su origen suele ser la fertilización de un ovocito por más de un espermatozoide, **poliespermia**, o un error en la meiosis. Son causa de aborto y no suelen ser compatibles con la vida posnatal.
- En las **alteraciones cromosómicas aneuploides** pueden faltar o sobrar cromosomas, pero su número no corresponde a un múltiplo exacto del número haploide. Pueden afectar a los cromosomas sexuales o a los autosomas. Si falta un cromosoma y por lo tanto solo hay 45, reciben el nombre de **monosomías**; si sobra un cromosoma y en consecuencia están presentes 47, se designan como **trisomías**; si sobran dos, el número de cromosomas será de 48 y se denominan



Fig. 14-6. Feto humano de 18 semanas del sexo masculino con un defecto de campo de la línea media. **A.** Vista anterior del feto. **B.** Vista posterior. **C.** Vista lateral derecha. Nótese los múltiples defectos en la línea media: labio y paladar hendido medial, onfalocele y espina bifida. Obsérvese también la importante desproporción del tamaño de la cabeza con respecto al cuerpo, aparentemente por acortamiento de este último, y una gran zona hiperpigmentada que abarca toda la cara; los miembros inferiores muy deformados en posición vara.

tetrasomías; si sobran tres, habrá 49 y se llaman *pentasomías*, etcétera. Se deben a errores en la meiosis o en la mitosis. En los seres humanos, la única monosomía compatible con la vida posnatal es la **monosomía 45,X** o **síndrome de Turner**, aunque se estima que aproximadamente el 50% de los fetos portadores de esta cromosomopatía son abortados espontáneamente (fig. 14-7). Esta monosomía se debe a que solo está presente un X, faltando el otro cromosoma X o un cromosoma Y. Entre las trisomías producidas por autosomas que pueden encontrarse en la vida posnatal tenemos a la **trisomía 21** o **síndrome de Down** (47,XX+21 o 47,XY+21) (figs. 14-8 y 14-9), la **trisomía 18** o **síndrome de Edwards** (47,XX+18 o 47,XY+18) y la **trisomía 13**



Fig. 14-7. Feto humano de 14 semanas del sexo femenino, con fenotipo de síndrome de Turner. A. Vista oblicua anterior del feto. B. Radiografía post mortem en la misma posición que la fotografía. Nótese el edema generalizado y el higroma quístico cervical sugerente del síndrome de Turner.

o **síndrome de Patau** ($47,XX+13$ o $47,XY+13$). De las trisomías de los cromosomas sexuales, la más común es el síndrome de Klinefelter, en el que hay un cromosoma X de más ($47,XXY$). En los recién nacidos vivos se han reportado muchas otras trisomías o monosomías, pero su frecuencia es muy baja. Por el contrario, en los recién nacidos muertos y en los abortos espontáneos se ha encontrado y con alta frecuencia un gran número de aneuploidias, por ejemplo, la trisomía del cromosoma 16, que es la cromosomopatía más común en los abortos espontáneos. Estas alteraciones presentan diferente gravedad y fenotipo. Para conocer las características morfológicas principales de estos síndromes cromosómicos puede consultar el cuadro 3-1.

Alteraciones cromosómicas estructurales

Son alteraciones en la estructura de los cromosomas que se pueden detectar en un microscopio. Se producen por la rotura de uno o más cromosomas seguida por un reordenamiento en una combinación anormal o pérdida parcial de este. Pueden ser producidas por factores ambientales tales como radiacio-

nes, fármacos, productos químicos y virus. La alteración que produzcan dependerá de qué le suceda a los fragmentos rotos.

Estos reordenamientos genéticos en los cromosomas pueden ser equilibrados o desequilibrados. Los **reordenamientos equilibrados** son aquellos en donde no se pierde nada de la información genética, sino solo se redistribuye en el mismo o diferente cromosoma, mientras que en los **reordenamientos desequilibrados** sí hay ganancia o pérdida de información genética.

Reordenamientos equilibrados. Generalmente no producen un fenotipo característico, pero sí constituyen una amenaza para la siguiente generación porque los individuos que las tienen se convierten en “portadores”, ya que un porcentaje de sus gametos llevan los cromosomas afectados, transformándose el reordenamiento en una mutación. Hay dos grupos de reordenamientos cromosómicos equilibrados, las inversiones y las translocaciones:

- **Inversión.** Es un giro o cambio en el sentido de un fragmento cromosómico y, por lo tanto, del orden de los loci

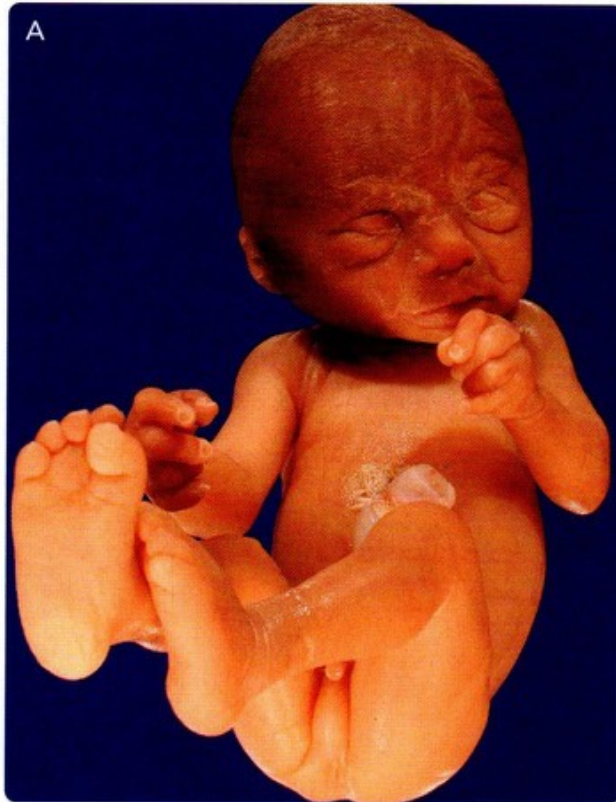


Fig. 14-8. Feto humano de 20 semanas del sexo masculino, con fenotipo sugerente de síndrome de Down. A. Vista anterior del feto. B. Cara fetal. C. Mano derecha del feto. Obsérvense la oblicuidad mongoloide de las aberturas palpebrales y el pliegue único palmar en la mano.



(lugar en donde se encuentran los genes). La inversión no implica pérdida de información genética, sino su reordenamiento lineal. Esta alteración requiere de dos roturas seguidas de la reinserción del fragmento invertido. Si en el fragmento va incluido el centrómero, se denomina *pericéntrica*, y si no lo incluye es *paracéntrica* (fig. 14-10A). Generalmente el fenotipo es normal. La más común es una inversión pericéntrica en el cromosoma 9 –inv(9)(p11q12)–, que no tiene efecto deletéreo y aparentemente no aumenta el riesgo de aborto ni de descendencia desequilibrada.

- **Translocación.** Es la alteración estructural más importante, por las posibilidades tan variadas de expresión clínica y las consecuencias genéticas. Es el desplazamiento de un segmento de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo, es decir, a un nuevo lugar en el genoma. Hay dos tipos de translocaciones, la recíproca y la robertsoniana:
- La **translocación recíproca** es el intercambio recíproco de un segmento entre cromosomas no homólogos (fig. 14-10B). Son el tipo más frecuente de reordenamiento cromosómico, encontrándose en 1 por cada 500 recién nacidos vivos. La translocación recíproca no es nociva para el individuo que la tiene, ya que no hay pérdida o ganancia de información genética, sino solo una reordenación de su material genético; casi siempre el fenotipo es normal, pero estas personas pueden producir gametos genéticamente desequilibrados por problemas de entrecruzamiento de los cromosomas en la meiosis. Si estos gametos participan en la fecundación, muy a menudo dan lugar a monosomías o trisomías parciales, produciendo una serie de defectos morfológicos al nacimiento. Solo el 50% de los descen-

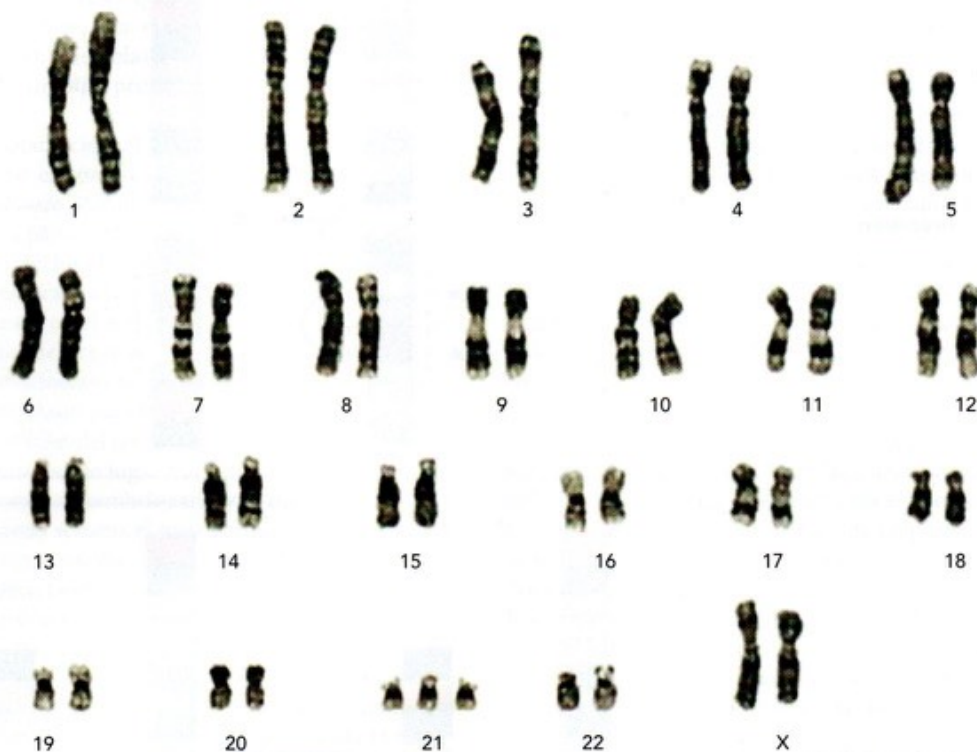


Fig. 14-9. Cariotipo de trisomía 21.

dientes de padres heterocigóticos para una translocación recíproca sobrevivirán.

- La **translocación robertsoniana**, o fusión céntrica, implica roturas en el extremo final de los brazos cortos de dos cromosomas acrocéntricos no homólogos (fig. 4-10C). Los pequeños fragmentos acéntricos generalmente se pierden y los segmentos cromosómicos grandes se fusionan por sus regiones centroméricas, dando lugar a un nuevo cromosoma grande metacéntrico o submetacéntrico. El cariotipo resultante tendrá solo 45 cromosomas, con el cromosoma translocado formado por los brazos largos de los dos cromosomas. El fenotipo de la persona que la presenta es normal, pero existe riesgo de generar gametos desequilibrados y descendencia anormal. Este tipo de translocación puede ocurrir entre los cromosomas 14 y 21, lo que puede producir un síndrome de Down sin ser una trisomía 21, ya que en estos casos si el gameto lleva en uno de sus cromosomas 14 el fragmento translocado, será suficiente genéticamente para que, junto con sus dos cromosomas 21, se comporte como si fuera una trisomía.

Reordenamientos desequilibrados. En estos el fenotipo puede ser normal o anormal, y constituyen una amenaza para la siguiente generación porque los individuos que las tienen

son “portadores”, ya que un porcentaje de sus gametos lleva los cromosomas afectados, transformándose el reordenamiento en una mutación. Hay cinco tipos de reordenamientos cromosómicos desequilibrados: deleción, duplicación, cromosoma en anillo, isocromosomas y cromosoma dicéntrico:

- **Deleción.** Es la pérdida de una porción de un cromosoma por diversos mecanismos (fig. 14-11A). La deleción condiciona un estado de hemicigosis para los genes del material suprimido, es decir, que solo hay una copia de estos genes en el cromosoma homólogo no afectado. Forman parte de los llamados *síndromes de genes contiguos*. Ejemplos: síndrome de *cri-du-chat* (del 5p, de origen materno o paterno), síndrome de Prader-Willi (del 15q12, de origen paterno), síndrome de Angelman (del 15q12, de origen materno) y síndrome de Williams (del 17q11.23, de origen materno o paterno). También pueden encontrarse pequeñas deleciones, denominadas *microdeleciones*, y que afectan a una porción muy pequeña de un cromosoma, como la microdeleción 22q11.2 (del 22q11.2, de origen materno o paterno) (fig. 14-12) (véase **Síndrome CATCH-22. Microdeleción 22q11.2**).
- **Duplicación.** Es la repetición de un fragmento de un cromosoma a continuación del fragmento original

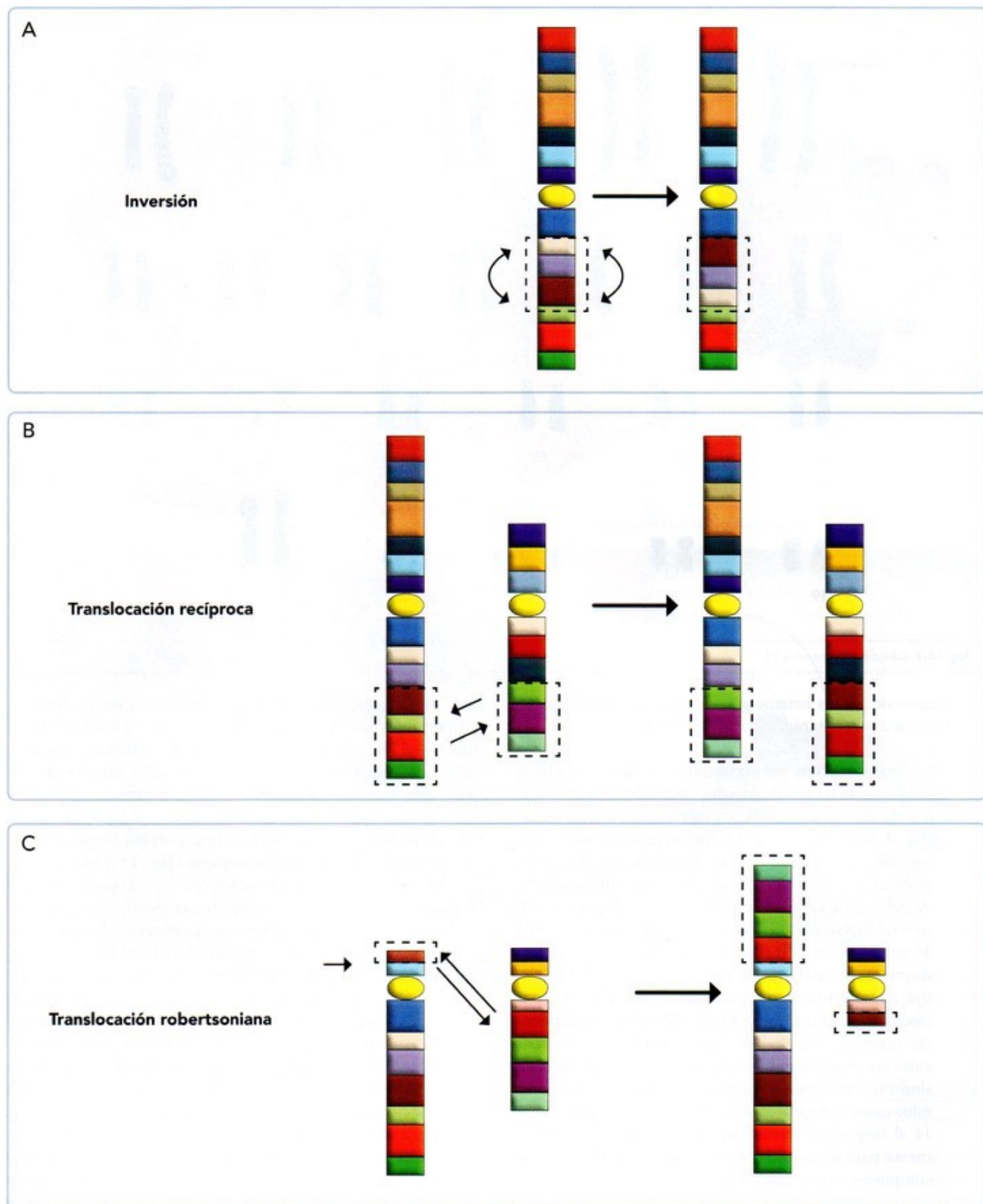


Fig. 14-10. Esquemas de los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas estructurales con reordenamiento equilibrado. A. Inversión. B. Translocación recíproca. C. Translocación robertsoniana.

(fig. 14-11B). El error surge en la síntesis del DNA, por una alteración en la reorganización estructural del cromosoma o por un entrecruzamiento defectuoso en la meiosis. Las duplicaciones no suelen ser nocivas y son una fuente de nuevo material genético para los cambios evolutivos.

- **Cromosoma en anillo.** Se forman por dos roturas en un mismo cromosoma, cuyos extremos rotos se vuelven a unir adquiriendo una morfología anular. Generalmente los fragmentos rotos se pierden.
- **Isocromosoma.** Es un cromosoma al que le falta uno de los brazos y en el que el otro está duplicado, es decir, tiene dos brazos largos o dos cortos (fig. 14-11C). Produce una monosomía parcial debido a que le falta uno de los brazos, y una trisomía parcial ya que tiene un brazo duplicado. Se origina durante la meiosis o la mitosis, cuando la división del centrómero ocurre en un plano horizontal en vez de vertical. Se encuentra asociado a ciertas enfermedades, como en el caso de algunas pacientes con el síndrome de Turner que tienen un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X [i(Xq)], el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 18 [i(18p)] y el isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)]. También se ha visto en tumores sólidos y neoplasias sanguíneas.
- **Cromosoma dicéntrico.** Es un tipo muy raro de reordenamiento cromosómico en el que dos segmentos cromosómicos se rompen (de diferentes cromosomas o de las cromátides del mismo cromosoma), cada uno con un centrómero, y se fusionan en los extremos, con pérdida de los fragmentos acéntricos (fig. 14-11D). Es más frecuente observarlo en los cromosomas sexuales.



SÍNDROME CATCH-22. MICRODELECIÓN 22Q11.2

El **síndrome CATCH-22** corresponde a un conjunto de alteraciones que son: defectos Cardíacos, Anomalía facial, hipoplasia Tímica, paladar hendido (**C**left) e Hipocalcemia (glándula paratiroides ausente o incompleta), y cuya etiología es la **microdelección 22q11**, que es una anomalía cromosómica estructural. La expresión fenotípica de este síndrome es muy variable (fig. 14-12A) y reúne a pacientes con fenotipo de síndromes relacionados como el de DiGeorge, el velocardiofacial, el cardiofacial y los defectos aislados cardíacos del tipo conotruncal; todos tienen en común el presentar la microdelección 22q11. Se debe aclarar que estos síndromes también pueden aparecer sin la microdelección o pueden ser de otra etiología, y por lo tanto estos pacientes no se considerarían como portadores del síndrome CATCH-22.

La microdelección se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 y abarca una región de 1,5 a 3 megabases

que compromete de 30 a 40 genes. Se ha visto que uno de los genes faltantes, el **TBX1**, que se sitúa en la parte central de la microdelección, está relacionado con la alteración cardíaca y el paladar hendido. Otro gen cercano, el **COMT**, parece estar vinculado con el aumento en el riesgo de estos pacientes de presentar enfermedades mentales y problemas de conducta.

Esta microdelección es un evento relativamente frecuente presentado por 1 de cada 4 000 nacidos vivos, pero con una expresión variable: desde los que exhiben todas las alteraciones hasta los que tienen solo una voz hipernasal o alteraciones de la conducta. Alrededor del 75% de los pacientes muestran la alteración de novo, lo cual significa que fue un suceso en la fertilización o el desarrollo temprano, es decir, que no la heredaron de sus padres; los pacientes con la microdelección tienen una probabilidad del 50% de transmitirla a su descendencia, y sus hijos pueden presentar un fenotipo variable que puede ser más o menos grave que el de su progenitor.

La técnica que se utiliza para detectar esta anomalía cromosómica es la de **FISH** o **hibridación in situ con fluorescencia**, que consiste en hibridar los cromosomas con una sonda de DNA fluorescente específica para la región de la microdelección 22q11 (fig. 14-12B).

Alteraciones genéticas

Las alteraciones genéticas se deben a la mutación de un alelo (forma alternativa de un gen que se halla en el mismo locus de los cromosomas homólogos) que produce un cambio que lleva a la pérdida de su función y que se hereda de acuerdo a las leyes mendelianas. Generalmente son nocivas y muchas de ellas letales, pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales y en cualquiera de ellos pueden ser dominantes o recesivos. Se han descrito aproximadamente 5 000 fenotipos, de los cuales el 54% son de herencia autosómica dominante, el 36% autosómica recesiva y el 10% ligados al sexo. Pueden ser producidas por agentes ambientales, como las radiaciones y algunos agentes químicos, especialmente los carcinógenos.

- **Herencia autosómica dominante.** Es en la que la mutación en uno de los alelos es suficiente para mostrar el fenotipo de la enfermedad, es decir, que en estado de heterocigosis (un alelo normal y el otro mutado) el individuo presenta la enfermedad. El alelo mutado se localiza en los autosomas, o sea, en cualquier cromosoma que no sea X o Y. Los afectados tienen a uno de sus progenitores con la alteración, a no ser que sea una mutación de novo. Los pacientes tienen una probabilidad del 50% de heredar la enfermedad a su descendencia, mientras que los hijos no afectados van a tener a su vez hijos sanos, y puede afectar por igual a hombres y mujeres. La herencia es vertical, lo cual significa que pasa de una generación a la otra (fig. 14-13). Ejemplos: la

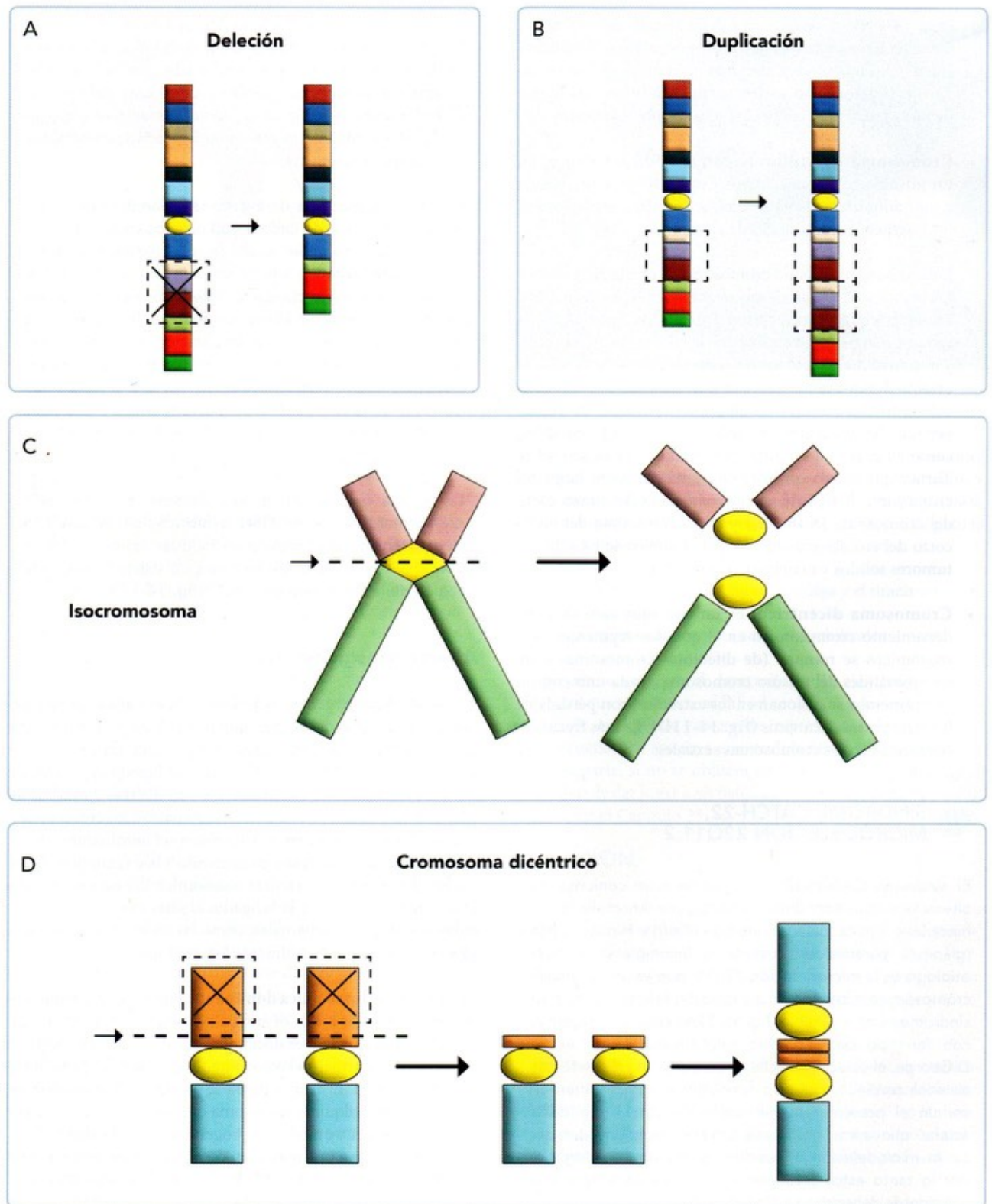


Fig. 14-11. Esquemas de los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas estructurales con reordenamiento desequilibrado. A. Delección. B. Duplicación. C. Isocromosomas. D. Cromosoma dicéntrico.



Fig. 14-12. Síndrome CATCH-22. **A.** Facies de un niño recién nacido con el síndrome. **B.** Fotomicrografía de la prueba de FISH en la que se observan marcados con el fluorocromo verde los cromosomas 22, y con el fluorocromo rojo la secuencia correspondiente a la microdelección 22q11. Como se aprecia en la imagen, uno de los cromosomas 22 (fluorocromo verde) también presenta el fluorocromo rojo, es decir, tiene la secuencia y en el otro cromosoma 22 no se observa el fluorocromo rojo, o sea, que carece de la secuencia por lo que tiene la microdelección 22q11. **C.** Fotografía de un corazón con interrupción del arco aórtico, que es la cardiopatía que presentaba el paciente.

acondroplasia, la enfermedad de Huntington, la neurofibromatosis y la hipercolesterolemia familiar.

- **Herencia autosómica recesiva.** Es en la que, para que se exprese la enfermedad, los dos alelos deben estar mutados, o sea, que la enfermedad se presenta en estado de homocigosis (los dos alelos mutados). Los alelos están en los autosomas, no en los cromosomas sexuales X o Y. Los afectados son los hijos de padres sanos portadores, es decir, heterocigóticos (tienen un alelo mutado y el otro normal), que tienen una probabilidad del 25% de tener un hijo afectado. La descendencia afectada solo tendrá descendencia afectada si su pareja está también afectada o es sana pero portadora. Hay una mayor probabilidad de presentar este tipo de enfermedad si hay consanguinidad, y afecta igual a hombres que a mujeres. La herencia es horizontal, lo que quiere decir que afecta a una generación y puede saltar varias generaciones sin manifestarse (fig. 14-14). Ejemplos: fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, micro-

cefalia y enfermedad de Tay-Sachs.

- **Herencia ligada al X dominante.** Es cuando el alelo del cromosoma X está alterado y es dominante sobre el normal, por lo que solo se necesita la mutación de un alelo para que se exprese la enfermedad. Habitualmente se da con más frecuencia en mujeres, dado que pueden heredar el alelo mutado tanto de un padre como de una madre afectados. Una mujer afectada tiene una probabilidad del 50% con cada hijo o hija (independientemente de su sexo) de que este herede el alelo mutado y desarrolle la enfermedad, mientras que un hombre afectado transmitirá el alelo mutado, y por lo tanto la enfermedad, a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos. Ejemplos: raquitismo hipofosfatémico y síndrome de Rett.
- **Herencia ligada al X recesiva.** Es cuando el alelo del cromosoma X está alterado y es recesivo sobre el normal, por lo que es necesario que estén los dos alelos mutados para

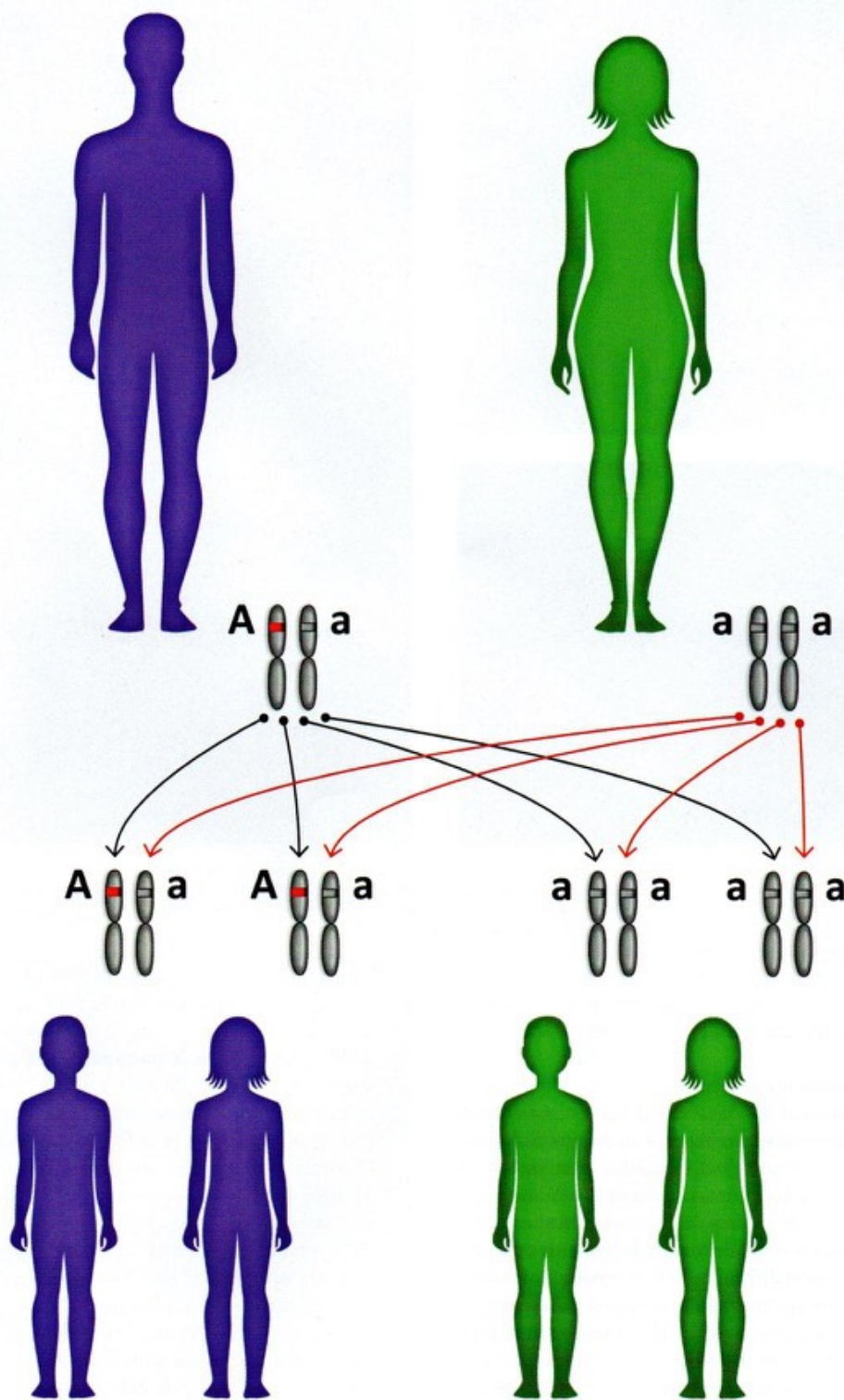


Fig. 14-13. Esquema de herencia autosómica dominante. Las siluetas en morado son los individuos que expresan la enfermedad. La letra "A" indica el alelo alterado dominante. La letra "a" señala el alelo normal.

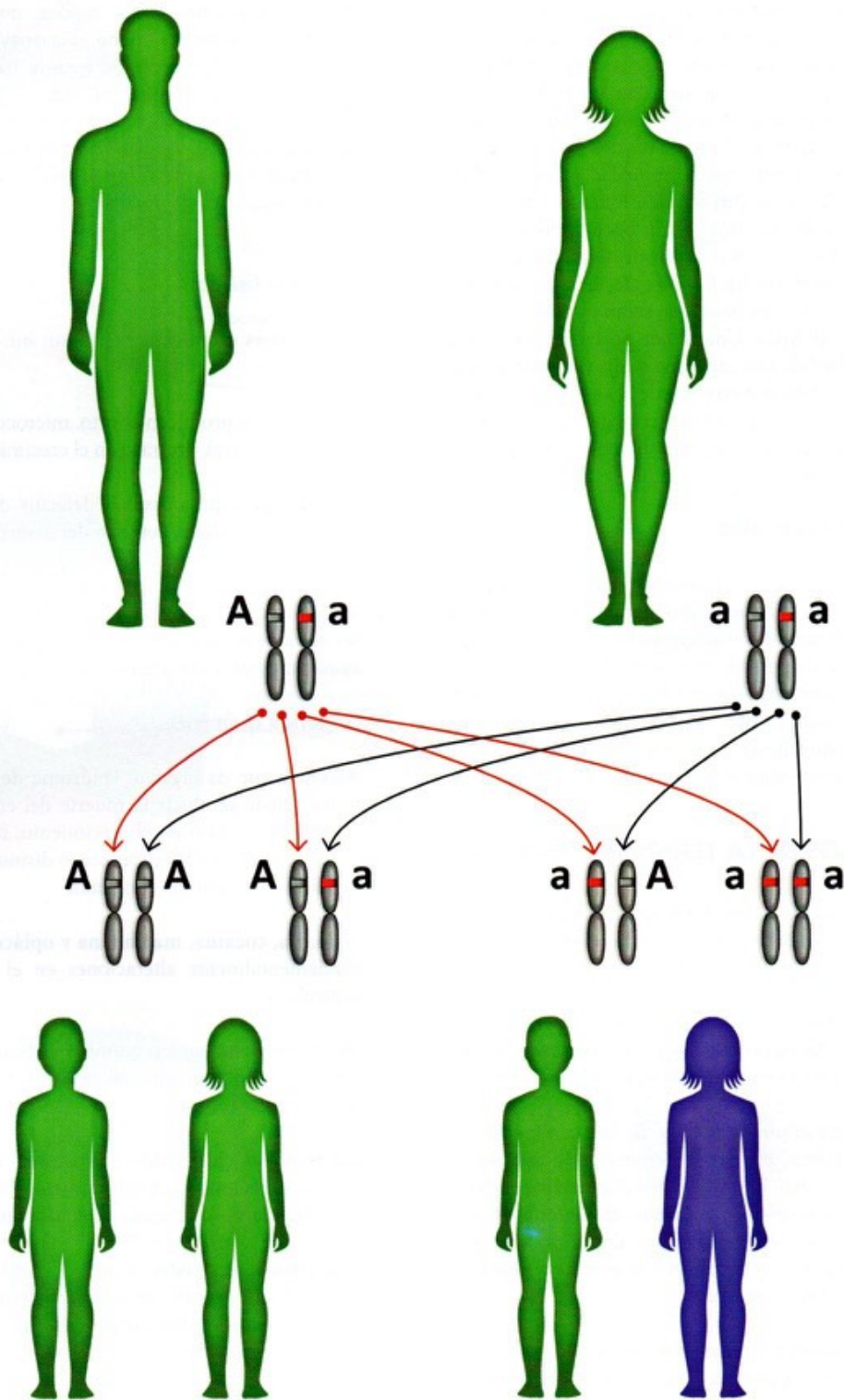


Fig. 14-14. Esquema de herencia autosómica recesiva. Las siluetas en morado son los individuos que expresan la enfermedad. La letra "A" indica el alelo normal. La letra "a" señala el alelo alterado recesivo.

que se exprese la enfermedad. Generalmente ocurre con más frecuencia en hombres dado que tienen un solo cromosoma X, por lo que si heredan el alelo mutado desarrollarán la enfermedad; sin embargo las mujeres, al tener dos cromosomas X, y si solo heredan un alelo mutado, serán portadoras pero no desarrollarán la enfermedad, ya que para esto tendrían que heredar los dos alelos mutados. Una mujer afectada por una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X transmitirá el alelo mutado a todos sus descendientes: todas las hijas serán portadoras (pero no afectadas) y todos los hijos se verán afectados por la enfermedad. Por el contrario, un hombre afectado transmitirá el alelo mutado a todas sus hijas, que serán portadoras, pero a ninguno de sus hijos. Una mujer portadora tiene una probabilidad del 50% con cada hijo o hija (independientemente de su sexo) de que este herede el alelo mutado; si lo hereda un niño, desarrollará la enfermedad, y si lo hereda una niña, será portadora. Ejemplos: hemofilia A y distrofia muscular de Duchenne.

Alteraciones ambientales

Son los agentes que pueden causar defectos al nacimiento cuando interfieren con el desarrollo del embrión o del feto; a estos agentes se les denomina **teratógenos**. Los agentes teratogénicos actuarán en un organismo en desarrollo dependiendo de ciertas condiciones, como son el genotipo específico, el momento del desarrollo en el que actúan, su naturaleza y su dosis (véase **Principios de la teratogénesis**). Los teratógenos se clasifican en físicos, químicos, farmacológicos y metabólicos.

las moléculas liposolubles o la mayoría de los fármacos llegan fácilmente a los tejidos del embrión/feto. Un factor ambiental tiene una mayor probabilidad de afectar el desarrollo si accede más fácilmente al microambiente del embrión/feto.

6. La gravedad de las alteraciones presenta un incremento directamente proporcional a la dosis, desde el efecto nulo hasta la muerte.

Teratógenos físicos

- **Radiaciones atómicas** que causan microcefalia y retraso psicomotor.
- **Rayos X**, que producen aborto, microcefalia, hidrocefalia, defectos oculares y retraso en el crecimiento.
- **Hipertermia**, que ocasiona defectos del cierre del tubo neural, microcefalia, defectos del desarrollo en cara y cuello, microoftalmia.
- **Mecánicos**, como la gestación múltiple, anomalías o tumores uterinos, bandas amnióticas u oligohidramnios, que ocasionan múltiples alteraciones morfológicas y deformaciones.

Teratógenos químicos

- **Alcohol**, que da lugar al síndrome de alcoholismo fetal y que puede producir la muerte del embrión/feto, parto prematuro, retraso en el crecimiento, retraso psicomotor y alteraciones morfológicas como dismorfia facial, paladar hendido y cardiopatía congénita.
- **Nicotina, cocaína, marihuana y opiáceos**, que producen fundamentalmente alteraciones en el sistema nervioso central.
- **Metilmercurio**, agente químico utilizado en la industria que puede producir parálisis cerebral, microcefalia, retraso psicomotor y ceguera.
- **Bifenilos policlorinados**, que causan muerte prenatal, retraso del crecimiento, hiperpigmentación de la piel y anexos, hipoplasia de las uñas y calcificaciones anormales.
- **Solventes industriales**, como el metilcelosolve y el etilenglicol, que causan retraso mental, alteraciones faciales, malformaciones musculoesqueléticas y otras funcionales del sistema nervioso.

Teratógenos farmacológicos

Hay gran número de fármacos que se han reportado como teratógenos; sin embargo, otros tienen un riesgo muy bajo o



PRINCIPIOS DE LA TERATOGENESIS

1. La susceptibilidad a un teratógeno depende del genotipo del embrión/feto y de la manera como interactúa con los factores ambientales.
2. La susceptibilidad a un teratógeno varía dependiendo del momento del desarrollo en el que se presenta la exposición. La etapa embrionaria es la más susceptible.
3. Los agentes teratógenos actúan de forma específica en células y tejidos en desarrollo, iniciando una embriogénesis anormal. Los mecanismos específicos son: mutación, alteraciones cromosómicas, interferencia mitótica, pérdida de precursores, alteración de las fuentes de energía, cambios en la membrana celular, inhibición enzimática, etcétera.
4. Las manifestaciones finales del desarrollo anormal pueden ser: muerte, alteraciones morfológicas, retraso en el crecimiento y trastornos funcionales.
5. El acceso de los teratógenos a los tejidos en desarrollo depende de su naturaleza. Las radiaciones ionizantes,

mínimo y se pueden administrar, en caso necesario, siempre y cuando se tengan en cuenta la dosis, el momento del desarrollo y si el beneficio para la madre y el hijo supera los riesgos.

- **Talidomida**, que sin lugar a dudas ha sido el fármaco que más impacto ha tenido en la historia por sus efectos teratogénicos. Fue comercializado entre los años 1958 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los primeros meses del embarazo. Como sedante tuvo un gran éxito, ya que en un principio se creyó que no causaba casi ningún efecto secundario. Este medicamento, cuando se administró a mujeres embarazadas, provocó el nacimiento de miles de niños afectados de focomelia, anomalía congénita que se caracteriza por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades. La tragedia de la talidomida llevó a un mayor control de los efectos adversos de los fármacos y a numerosas investigaciones sobre teratogénesis.
- **Antibióticos**, como la estreptomycin y la kanamicina, que producen sordera, y la tetraciclina, que causa pigmentación en las piezas dentarias.
- **Anticoagulantes dicumarínicos**, que producen alteraciones morfológicas del sistema nervioso, atrofia óptica, cardiopatía congénita, epifisis punteada y retraso en el crecimiento.
- **Anticonvulsivantes**, como la difenilhidantoína, el fenobarbital, el ácido valproico, la carbamazepina, la parametadiona y la trimetadiona, así como el diazepam; producen alteraciones importantes y todos ellos afectan el desarrollo del sistema nervioso, dando un espectro de alteraciones como defectos del cierre del tubo neural, microcefalia e hidrocefalia. El ácido valproico, la carbamazepina, la parametadiona y el diazepam además producen cardiopatías congénitas.
- **Antineoplásicos**, que por su naturaleza son potentes teratogénos, como la aminopterina, la ciclofosfamida o el metotrexato, que pueden producir desde la muerte a un espectro de malformaciones que incluyen gran parte de los aparatos y sistemas.
- **Hormonas sexuales**, que administradas farmacológicamente pueden afectar el desarrollo genital, como los andrógenos, el dietilelbestrol y las progestinas, que masculinizan fetos femeninos. En los fetos masculinos, el dietilelbestrol además produce anomalías urogenitales y las progestinas pueden causar hipospadias. Los anticonceptivos pueden provocar la asociación VACTERE (alteraciones en las vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, riñón y extremidades).
- **Antieméticos**, como la meclizina, que produce cardiopatías congénitas.

- **Antitiroideos**, como el propiltiouracilo, que causa lesión neurológica e hipotiroidismo.
- **Cloroquina**, que se utiliza para prevenir la malaria, provoca sordera, defectos oculares y polidactilia.
- **Quinina**, un antipalúdico, causa hidrocefalia, alteraciones faciales y vertebrales, cardiopatía congénita y afecciones de extremidades.
- **Carbonato de litio**, antidepresivo que produce defectos de cierre del tubo neural y una cardiopatía congénita conocida como enfermedad de Ebstein.
- **Vitaminas**, como la vitamina A, que administrada farmacológicamente a dosis elevadas puede dar lugar a un espectro muy amplio de alteraciones como las urogenitales, del oído, defectos del cierre del tubo neural, paladar hendido y alteraciones faciales. La vitamina D produce estenosis aórtica, facies de gnom y retraso mental.

Teratógenos infecciosos

- **Virus de la rubéola**, que produce microoftalmia, cataratas, glaucoma, sordera y retraso mental.
- **Citomegalovirus**, que causa lesión cerebral y retraso del crecimiento.
- **Virus del herpes simple**, que ocasiona microcefalia, calcificación intracraneal, defectos oculares y erupción cutánea.
- **Virus de la varicela zóster**, que produce defectos en la piel y músculos, reducción de miembros y retraso en el crecimiento intrauterino.
- **Parvovirus B19**, que causa hidrops y anemia hemolítica.
- **Virus del HIV**, que provoca microcefalia y alteraciones faciales.
- **Treponema pallidum**, causante de la sífilis, produce erupciones, hepatoesplenomegalia, osteocondritis, epifisis anormales y neurosífilis congénita.
- **Mycobacterium tuberculosis**, que causa prematuridad, hepatoesplenomegalia, coriza, conjuntivitis y linfadenitis.
- **Toxoplasma gondii**, causante de hidrocefalia, microftalmia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales.

Teratógenos metabólicos

- **Diabetes mellitus**, que puede causar síndrome de regresión caudal, anencefalia, espina bífida, hidrocefalia, car-

diopatías congénitas y deformidades musculoesqueléticas.

- **Fenilcetonuria materna**, que produce microcefalia, retraso mental, cardiopatía congénita, aborto y retraso en el crecimiento.
- **Hipotiroidismo**, causante de retraso mental (cretinismo).
- **Deficiencias nutricionales**, que ocasionan retraso en el desarrollo intrauterino y defectos neurológicos.
- **Deficiencia del ácido fólico**, que produce aborto, muerte intrauterina, defectos del cierre del tubo neural y cardiopatías congénitas.

Alteraciones multifactoriales

Esta categoría corresponde a la mayor parte de las dismorfias congénitas aisladas más comunes, como el labio-paladar hendidos, la luxación congénita de cadera, las cardiopatías congénitas, los defectos de cierre del tubo neural y la estenosis pilórica. Tienen una tendencia familiar definida con una incidencia entre parientes del 2-4%. El riesgo es mayor en parientes de primer grado y aumenta a medida que hay más miembros afectados en la familia, si el defecto se presenta más grave, si aparece en el sexo en el que hay menos susceptibilidad y cuando hay consanguinidad.

En su etiología participan factores genéticos, ambientales y estocásticos. En los genéticos probablemente esté implicado más de un gen (herencia poligénica) que da lugar a una variabilidad en la susceptibilidad a los factores ambientales. Los factores ambientales pueden ser externos o internos del matroambiente o del microambiente del embrión/feto. Los factores estocásticos corresponden al azar.

3 DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal es la determinación del estado de salud o enfermedad de un embrión o feto. Este diagnóstico se realiza con diferentes técnicas que permiten estudiar el embrión/feto en el interior del útero.

De rutina, el médico realiza una serie de procedimientos, como la determinación del peso materno, la medición del fondo uterino y la auscultación fetal, que le permiten determinar si el feto está vivo y si está creciendo adecuadamente. En la medicina actual también se utiliza la **ultrasonografía** como un método diagnóstico prenatal habitual, y se pretende realizar por lo menos uno o dos estudios ultrasonográficos durante el embarazo para precisar el estado de salud o enfermedad del feto y algunas condiciones maternas importantes para la buena evolución de la gestación. Cuando se detecta o se sospecha algún tipo de complicación materno-fetal durante el embarazo, se hace necesario utilizar otros procedimientos conocidos como

técnicas de diagnóstico prenatal, que dan más información y permiten hacer un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado de la situación. Por sus características (riesgo materno-fetal, costo, etcétera), estos procedimientos solo deben emplearse en determinadas circunstancias y ajustándose a las indicaciones éticas y precisas para su empleo (ver **Indicaciones generales de las técnicas de diagnóstico prenatal**).

Estas técnicas de diagnóstico prenatal aportan valiosos datos morfológicos y genéticos del embrión/feto, así como de la presencia de metabolitos, que permiten hacer el diagnóstico de salud o enfermedad del producto. Hacer el diagnóstico preciso y oportuno de una enfermedad fetal hace posible su tratamiento adecuado en el útero (si lo hubiera), determinar la forma de nacimiento (parto o cesárea) y darle la atención posnatal apropiada. Es importante resaltar que estos procedimientos diagnósticos no deben ser considerados como un método para "justificar" la interrupción del embarazo, sino como una ayuda para el manejo materno-fetal en estas situaciones de conflicto.



INDICACIONES GENERALES DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

- Sospecha de enfermedad fetal.
- Edad materna avanzada.
- Un hijo previo con alteraciones genéticas o cromosómicas.
- Alteración genética o cromosómica en la madre o el padre.
- Exposición materna a agentes teratogénicos.
- Consanguinidad de la pareja.
- Angustia materna.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Las técnicas de diagnóstico prenatal, dependiendo de sus características, pueden poner en riesgo la gestación, lo cual resulta muy importante en la toma de decisiones, ya que hay que valorar el beneficio de determinar oportunamente el tipo de alteración contra el peligro de obtener esta información. En base a lo anterior, las técnicas de diagnóstico prenatal pueden ser consideradas como: 1) sin riesgo o riesgo mínimo y 2) con riesgo.

Técnicas sin riesgo o riesgo mínimo

Triple marcador del suero materno

Mediante esta prueba se hace la cuantificación de algunas hormonas producidas por el embrión/feto, la placenta o ambos, y que pasan a la sangre materna. Las moléculas que se cuantifican son: la **alfafetoproteína**, la **gonadotropina coriónica humana** y el **estriol no conjugado**. En la actualidad, además de estas moléculas, en algunos centros se cuantifican la inhibina A dimérica, la proteína plasmática A asociada al embarazo y algunas otras como marcadores bioquímicos del bienestar fetal. La cuantificación se realiza en una muestra de sangre venosa materna, y dependiendo del resultado se indica o no la conveniencia de realizar otra técnica de diagnóstico prenatal que confirme la sospecha diagnóstica.

La **alfafetoproteína** es producida por el feto y pasa a la sangre materna. Cuando esta proteína está anormalmente elevada en el suero materno, se debe sospechar gestación múltiple (60% de los gemelares y todos los trillizos), muerte fetal, defectos de cierre del tubo neural o de la pared abdominal, riñón poliquístico, isoimmunización por incompatibilidad fetomaterna de Rh, higroma quístico cervical, entre otros.

También una combinación en los niveles de diferentes moléculas puede sugerir posibles problemas; por ejemplo, la disminución de la alfafetoproteína, del estriol no conjugado y de la proteína plasmática A asociada al embarazo, junto con un incremento en la gonadotropina coriónica humana, indica un riesgo del 60% de que el feto tenga síndrome de Down.

Ultrasonografía

Esta técnica es una de las más utilizadas para valorar el estado del embrión/feto, ya que no es invasiva y, por lo tanto, no tiene riesgo para la madre ni para el hijo. Ofrece mucha información y se puede utilizar en cualquier etapa del embarazo. Consiste en aplicar un haz de ultrasonido que atraviesa los tejidos maternos hasta el embrión/feto. La imagen se capta en una pantalla fluorescente, donde se valora su forma, dimensiones, movilidad, etcétera. Las imágenes pueden capturarse fijas o en movimiento (fig. 14-15).

La ultrasonografía permite la identificación temprana del embarazo, el cálculo de la edad gestacional, valorar la cantidad de líquido amniótico, precisar el tamaño y ritmo de crecimiento del saco gestacional y del feto, determinar la normalidad o anormalidad de las estructuras externas o internas del embrión/feto, medir los flujos de sangre en los vasos sanguíneos principales (como los del cordón umbilical), detectar la situación, tamaño y madurez de la placenta, encontrar alteraciones uterinas, auxiliar en otras técnicas de diagnóstico prenatal, valorar la proporción cefalopélvica al final de la gestación, confirmar la presentación, posición y postura del feto durante el parto y detectar sufrimiento y muerte fetal.

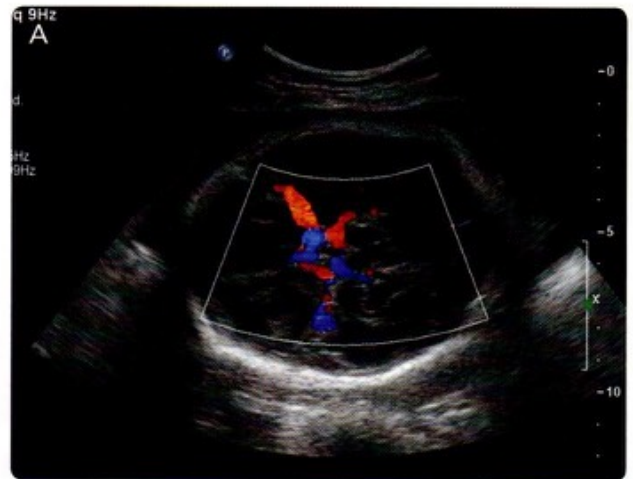


Fig. 14-15. Estudios de ultrasonografía. **A.** Ecografía craneal fetal con Doppler color donde puede verse el flujo sanguíneo a nivel del polígono de Willis. **B.** Ecocardiografía fetal en un corte de "4 cámaras". **C.** Ecografía fetal que muestra un caso de labio y paladar hendido. (A y C, cortesía de la Dra. Sandra Jordán Herrera; B, cortesía del Dr. Alejandro Muro. México, D.F.)

Esta técnica se puede utilizar en cualquier momento de la gestación, sea por vía transabdominal o transvaginal. La imagen que produce en la pantalla fluorescente puede ser bidimensional (2D), tridimensional (3D) o tetradimensional (4D). Se considera una técnica no invasiva y sin ningún riesgo ni para la madre ni para el hijo.

Técnicas con riesgo

Las técnicas de diagnóstico prenatal que pueden poner en compromiso la gestación tienen que ser bien valoradas para asumir este riesgo, y los padres tienen que estar bien informados para tomar la decisión. Las indicaciones generales para el empleo de las técnicas de diagnóstico prenatal con riesgo son: edad materna mayor de 35 años, hijo previo con anomalías cromosómicas, anomalías cromosómicas maternas, paternas o de algún otro familiar cercano, anomalías fetales detectadas por la ultrasonografía, alteración en los marcadores bioquímicos y angustia materna, siempre y cuando la mujer esté bien informada del riesgo.

Amniocentesis

Consiste en extraer una muestra (10-20 mL) de líquido amniótico utilizando una aguja que atraviesa los tejidos maternos hasta llegar a la cavidad amniótica. La aguja se guía con el auxilio de la ultrasonografía (fig. 14-16). Esta técnica se puede realizar a partir del segundo trimestre y los riesgos son: lesión del feto, la placenta o el cordón umbilical, infecciones y aborto o parto prematuro.

La muestra extraída del líquido amniótico se centrifuga separándose en una fracción líquida y una fracción sólida, esta última con células de descamación de la piel y epitelios del feto. Cada fracción sirve para obtener diferente información.

La fracción líquida contiene una serie de sustancias y metabolitos excretados por el feto o que provienen de su aparato respiratorio, por ejemplo: el **meconio**, que indica sufrimiento fetal; la **bilirrubina libre**, para valorar la hemólisis producida por eritroblastosis fetal (enfermedad hemolítica del recién na-

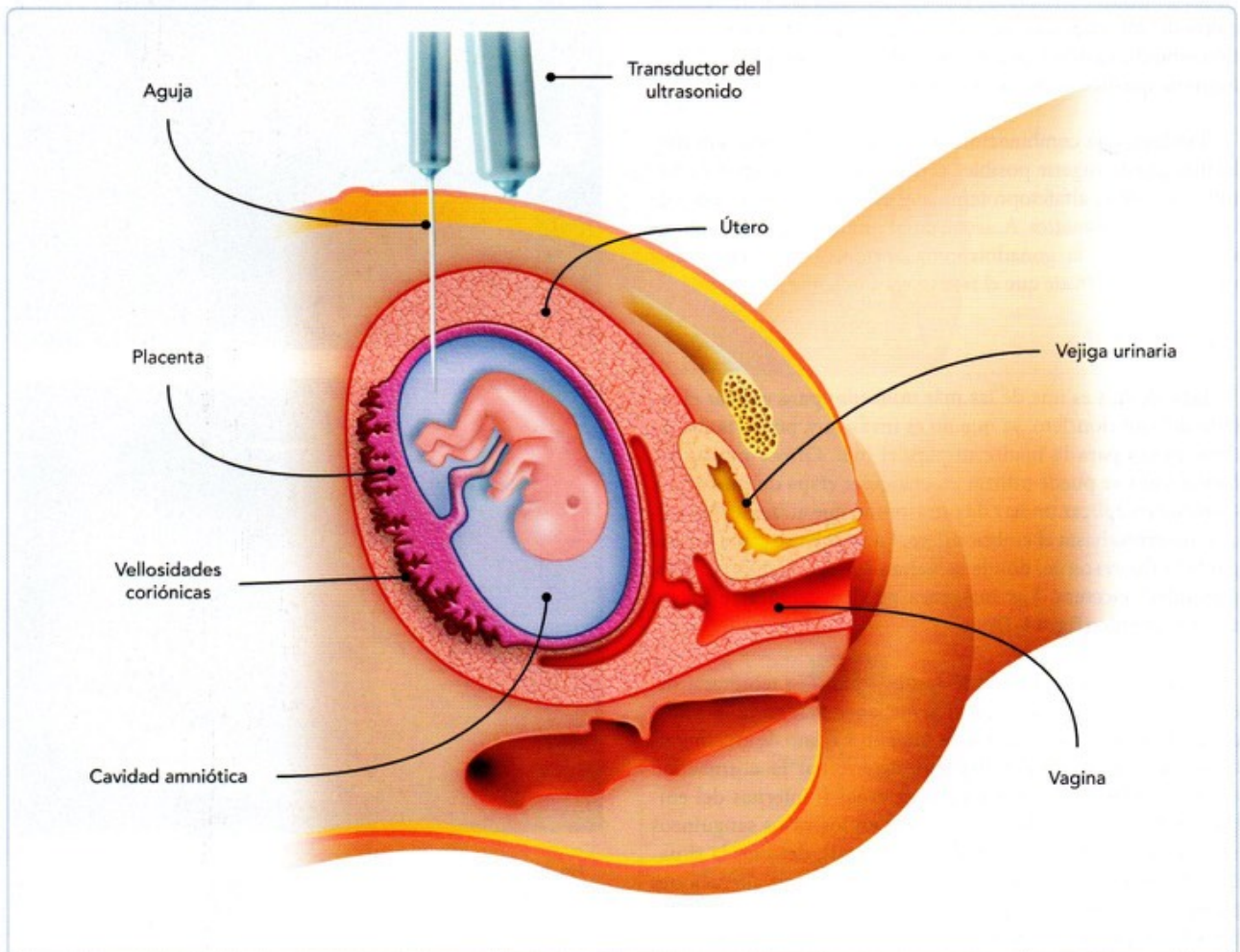


Fig. 14-16. Esquema en el que se muestra el procedimiento de la amniocentesis mediante la cual se extrae una muestra del líquido amniótico.

cido); **metabolitos**, a través de los cuales se pueden diagnosticar más de 400 enfermedades metabólicas como fenilcetonuria, galactosemia, tiroseemia, etcétera; la **alfafetoproteína**, que está aumentada en los defectos de cierre del tubo neural y de la pared abdominal y está disminuida en algunas cromosomopatías como la trisomía 21; la **enzima gammaglutamiltransferasa**, cuya actividad disminuida indica la posibilidad de trisomías 13, 18 o 21; el **estriol**, cuyos niveles están alterados en el síndrome adrenogenital y en la diabetes mellitus materna; y el **factor tensoactivo o surfactante pulmonar**, que es un indicador del grado de madurez pulmonar y nos permite conocer el pronóstico en el caso de un parto prematuro.

La fracción sólida o celular contiene células vivas fetales que, sin necesidad de cultivar, sirven directamente para determinar la **madurez fetal**, la **cromatina sexual** del feto y el **grupo sanguíneo**, así como para **obtener DNA fetal** y poder **diagnosticar alteraciones genéticas**. Mediante el cultivo de estas células se puede obtener el **cariotipo fetal** y determinar **alteraciones cromosómicas**, diagnosticar **errores congénitos del metabolismo**

como la fenilcetonuria, y también se puede extraer el DNA para diagnosticar algunas **enfermedades hereditarias** como la distrofia muscular de Duchenne, la fibrosis quística y el hipotiroidismo.

Biopsia de vellosidades coriónicas

Consiste en tomar una muestra de vellosidades coriónicas utilizando una aguja de biopsia que atraviesa los tejidos maternos hasta llegar al corion. La aguja se guía mediante ultrasonido. Se puede hacer por vía abdominal o transvaginal (**fig. 14-17**). La muestra que se obtiene son células embrionarias que se pueden cultivar y ofrecen la misma información que las células obtenidas mediante la amniocentesis, pero tiene la ventaja de que se puede practicar en etapas más tempranas del embarazo, entre las semanas 8 y 12. Los inconvenientes son que la muestra se puede contaminar con tejidos maternos y dar resultados falsos, se puede lesionar al feto, la placenta o el cordón umbilical, se pueden provocar infecciones, y que tiene un riesgo mayor que el de la amniocentesis para la pérdida del embarazo.

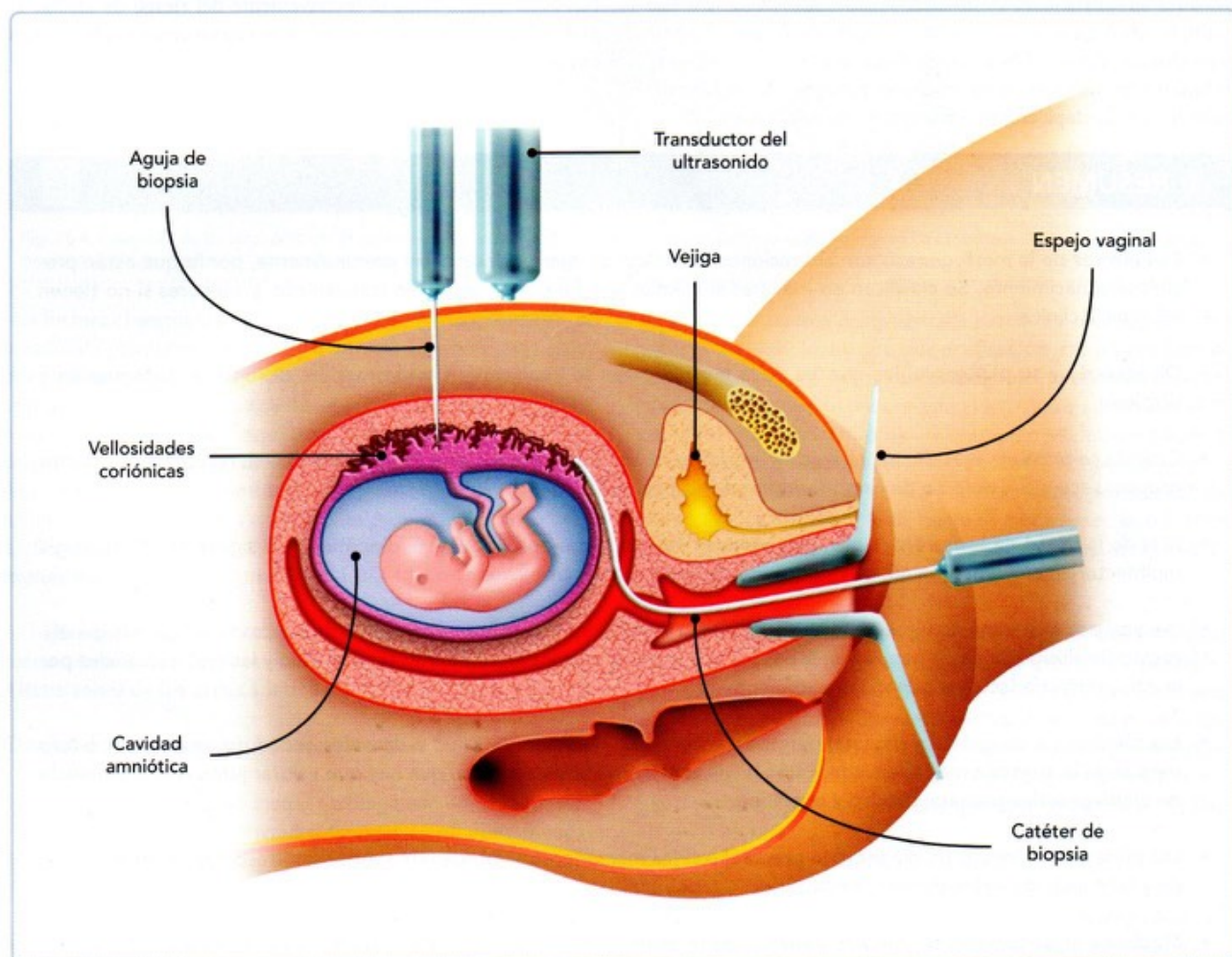


Fig. 14-17. Esquema en el que se muestra el procedimiento de la biopsia de vellosidades coriónicas por vía abdominal y transvaginal.

La muestra tomada de la biopsia se cultiva durante 24 a 48 horas para realizar cariotipo o se puede hacer este directamente con el material fresco. Es posible identificar alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) y síndromes genéticos. Tiene la ventaja de que es una técnica que se puede practicar en etapas más tempranas del embarazo que la amniocentesis.

Otras técnicas de diagnóstico prenatal poco usuales

Toma percutánea de sangre umbilical. Consiste en tomar una muestra de sangre fetal utilizando una aguja que atraviesa los tejidos maternos hasta llegar a la cara fetal de la placenta guiándose por ultrasonido. Se realiza después de la semana 16 y en manos expertas el riesgo de pérdida del embarazo no es mayor al de la biopsia de vellosidades coriónicas. Se emplea para el diagnóstico de hemoglobinopatías y hemofilia.

Radiología. Consiste en la toma de una radiografía simple de abdomen de la mujer embarazada. Debido al riesgo teratogénico de los rayos X, no se utiliza sino al final de la gestación y en determinadas circunstancias, como para confirmación de embarazo múltiple, el diagnóstico de displasias óseas graves, para valorar la proporción cefalopélvica y la confirmación de la muerte fetal. Actualmente esta técnica está en desuso y totalmente contraindicada durante la etapa embrionaria (primeras 8 semanas).

Resonancia magnética. Consiste en la obtención de imágenes de alta resolución de la morfología fetal y su contexto. Se utiliza muy poco por su potencial efecto teratogénico y por no dar más información que la ultrasonografía. De utilizarse, solo debe hacerse al final del embarazo y está contraindicada durante la etapa embrionaria.

Fetoscopia. Es la visualización directa del feto mediante un endoscopio. Se utiliza en circunstancias muy particulares, como para la toma de sangre del cordón umbilical (cordocentesis), biopsias de la piel, hígado o músculo, o para realizar transfusión sanguínea a fetos con eritroblastosis fetal. Su uso está muy restringido por el alto riesgo de pérdida del embarazo.

Diagnóstico genético preimplantación. Consiste en la captura de una célula del embrión en etapa de mórula obtenida mediante fecundación in vitro. A partir de esta célula se analiza el DNA. Una vez realizado el diagnóstico, los embriones se seleccionan y se transfieren al útero. Se utiliza fundamentalmente para evitar enfermedades y conseguir un donante compatible. Esta técnica tiene el inconveniente del riesgo de afectar la viabilidad del embrión analizado y en ciertos casos implicaciones éticas.

4 RESUMEN

- Los errores de la morfogénesis son alteraciones morfológicas que se desarrollan prenatalmente, por lo que están presentes al nacimiento. Se clasifican en *mayores* si afectan a la función y requieren tratamiento, y *menores* si no tienen relevancia clínica.
- De acuerdo a su patogenia, los errores de la morfogénesis se clasifican en malformación, disrupción, deformación y displasia.
- Cuando se presenta más de una alteración morfológica, estas pueden establecer patrones que se han dividido en cuatro grupos: secuencia, defecto de campo, síndrome y asociación.
- Más de la mitad de los errores de la morfogénesis son de causa desconocida o idiopática, y le siguen las de etiología multifactorial, ambiental, genética y por último las alteraciones cromosómicas.
- Las alteraciones cromosómicas ocurren por una anomalía en el número o estructura de los cromosomas, las genéticas por la alteración en un gen, las ambientales por factores externos que alteran el desarrollo y las multifactoriales por la interacción de factores genéticos y ambientales.
- Las técnicas de diagnóstico prenatal permiten determinar el estado de salud o de enfermedad de un embrión o feto para darle la atención más adecuada. Estas técnicas tienen diferente riesgo, que hay que valorar junto con el beneficio de un diagnóstico prenatal preciso y oportuno.
- Las principales técnicas de diagnóstico prenatal son los marcadores en el suero materno, el ultrasonido, la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas.
- Mediante estas técnicas se pueden diagnosticar la edad del feto, el retraso en el crecimiento intrauterino, las alteraciones morfológicas externas e internas, las alteraciones de la placenta y del útero, las anomalías cromosómicas, las alteraciones genéticas, los errores congénitos del metabolismo, la maduración pulmonar, etcétera.

5 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Trastornos del desarrollo: causas, mecanismos y tipos. En: Embriología humana y biología del desarrollo. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 153.
- Gerulewicz-Vannini D, Hernández-Andrade E. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. *Perinat Reprod Hum*. 2005; 19: 106.
- Gratacós E, Gómez R, Nivolaides K, Romero R, Cabrero L. Medicina fetal. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- Kalter H. Teratology in the 20th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicology and Teratology*. 2003; 25: 131.
- Keeling JW. Fetal and neonatal pathology. Heidelberg: Springer-Verlag; 1987.
- Márquez Orozco MC. Ecología embrionaria y fetal. En: Biología del desarrollo. 3a ed. México: Fascículo 14; 1996.
- Moore KL, Persaud TVN. Anomalías congénitas. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. Genética en medicina. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
- Opitz JM, Wilson GN. Causes and pathogenesis of birth defects. En: *Potter's Pathology of the fetus and infant*. Gilbert-Barness E (ed.). St. Louis, Missouri, USA: Mosby-Year Book, Inc.; 1997. p. 44.
- Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E. Abnormalities of blastogenesis, organogenesis, and phenogenesis. . En: *Potter's Pathology of the fetus and infant*. Gilbert-Barness E (ed.). St. Louis, Missouri, USA: Mosby-Year Book, Inc.; 1997. p. 65.
- Priore G. Marcadores bioquímicos del diagnóstico prenatal. *Arch Gin Obstet*. 2008; 46: 24.
- Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr*. 1982; 100: 160.
- Winter RM, Knowles SAS, Bieber FR, Baraitser M. The malformed fetus and stillbirth. A diagnostic approach. USA: John Wiley & Sons; 1988.

6 CASO CLÍNICO 14-1 (VÉASE SITIO WEB)

Autores: Laura Gabriela Flores Peña y Sandra Elma Sánchez Camacho

Aneuploidia

Paciente masculino, recién nacido, producto de primera gesta de padres jóvenes; embarazo normoevolutivo, con control prenatal y ultrasonidos prenatales normales.

Antecedentes perinatales. Nacido de término por cesárea. Peso 2 750 g, talla 47 cm, perímetro cefálico 34 cm, Apgar 8/9. Refieren hipotonía y dismorfias faciales peculiares sugestivas de cromosopatía, motivo por el cual se solicita interconsulta al servicio de genética.

Exploración física. Braquicefalia, perfil facial plano, fisuras palpebrales oblicuas, con epicanto e hipertelorismo, puente nasal amplio y plano, pabellones auriculares de implantación baja con malformación en hélix, lengua protruyente, boca abierta



Fig. 14-18. Fotografías del paciente del caso clínico 14-1. A. Cara del paciente. B. Palma de la mano derecha.

y micrognatia (fig. 14-18A). Cuello corto, ancho y con piel redundante. Tórax sin alteraciones. Abdomen con diastasis de rectos abdominales y hernia umbilical de 1 cm. Extremidades íntegras sin limitaciones en los movimientos, manos pequeñas, con dedos cortos, clinodactilia del quinto dedo en forma bilateral, pliegue palmar único transversal bilateral (fig. 14-18B). Piel laxa y marmórea. Hipotonía e hiperreflexia generalizada.

Estudios de laboratorio y gabinete. Se realizó estudio citogenético con bandas G (fig. 14-19).

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿Qué tipo de alteración cromosómica/genética presenta el paciente?
3. ¿Cómo se produce esta alteración cromosómica/genética?
4. ¿Cuál será el pronóstico del paciente?

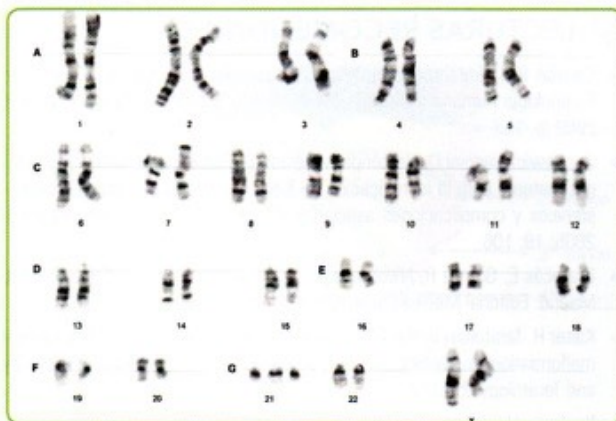


Fig. 14-19. Estudio citogenético del paciente del caso clínico 14-1.

7 AUTOEVALUACIÓN

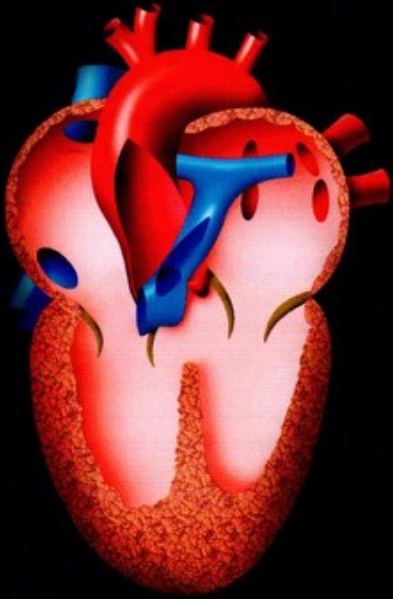


Conteste las siguientes preguntas:

1. Un niño presenta talla baja y acortamiento de las extremidades. En un estudio histopatológico se observa que el cartílago de crecimiento está alterado. Este caso es una:
 - A. Malformación
 - B. Displasia
 - C. Disrupción
 - D. Deformación
2. Corresponde al concepto de errores de la morfogénesis:
 - A. Alteración morfológica que se desarrolla prenatalmente
 - B. Malformación por alteración genética heredada de los progenitores
 - C. Cualquier defecto congénito morfológico o funcional
 - D. Son solo las dismorfias fetales que se pueden diagnosticar al nacimiento
3. Paciente femenina de 18 años de edad que acude a consulta por presentar amenorrea primaria. A la exploración física se encuentra estatura baja, cuello alado, tórax ancho y caracteres sexuales infantiles. Al realizar el cariotipo usted esperaría encontrar:
 - A. 45,X0
 - B. 47,XX21+
 - C. 46,XXt(14-21)
 - D. 47,XXX
4. ¿Cómo actuaría en el caso de una paciente embarazada en el tercer trimestre que hace un mes comenzó a tomar un medicamento necesario, pero que puede producir defectos de cierre del tubo neural?
 - A. Le suspendería la medicación hasta después del parto
 - B. Le haría un ultrasonido y dependiendo de esto decidiría si seguir la medicación
 - C. Continuaría la medicación pero a dosis más baja
 - D. No cambiaría el esquema de tratamiento

- () 5. ¿Qué método de diagnóstico prenatal se usa para identificar las aneuploidias?
- A. Marcadores en suero materno
 - B. Resonancia materna
 - C. Amniocentesis
 - D. Ultrasonido
6. ¿Qué prueba de diagnóstico prenatal se utilizaría en una mujer de más de 35 años para conocer el riesgo de que su hijo tenga el síndrome de Down, pero que no quiere poner en peligro su embarazo? _____
7. ¿Cuál es el método de diagnóstico prenatal más utilizado y con el menor riesgo para la madre y el embrión/feto con el que se pueden diagnosticar errores de la morfogénesis? _____
8. Un niño nace con múltiples deformaciones y una agenesia renal. Durante el embarazo a la madre se le diagnosticó un oligohidramnios. ¿Qué tipo de patrón constituye este conjunto de alteraciones? _____
9. ¿Qué diferencia hay entre agenesia y aplasia? _____
10. Un niño nace con un conjunto de alteraciones que corresponde al síndrome CATCH-22. ¿Cuál será la causa del síndrome? ¿Qué método de diagnóstico se utilizaría para confirmar el síndrome? ¿Por qué sería conveniente saber si el niño lo heredó de los padres? ¿Cómo se diagnosticaría en los padres? ¿Se podría haber diagnosticado prenatalmente el síndrome? ¿Qué técnica se utilizaría en caso de querer hacer el diagnóstico prenatal del síndrome? _____

SECCIÓN 2





ORGANOGENÉESIS

www.fb.com/odontoblastos

CONTENIDO

CAPÍTULO 15	DESARROLLO DE CAVIDADES CORPORALES	229 - 246
CAPÍTULO 16	DESARROLLO DE CARA Y CUELLO	247 - 276
CAPÍTULO 17	DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO	277 - 298
CAPÍTULO 18	DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR	299 - 310
CAPÍTULO 19	DESARROLLO DE LOS MIEMBROS	311 - 328
CAPÍTULO 20	DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO	329 - 360
CAPÍTULO 21	DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO	361 - 376
CAPÍTULO 22	DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR	377 - 438
CAPÍTULO 23	DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL	439 - 466
CAPÍTULO 24	DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO	467 - 506
CAPÍTULO 25	DESARROLLO DEL OJO Y EL OÍDO	507 - 530
CAPÍTULO 26	DESARROLLO DEL SISTEMA TEGUMENTARIO	531 - 554



CAPÍTULO 15

DESARROLLO DE CAVIDADES CORPORALES

Jessica Castillo Moreno y Jorge Alegría Baños

OBJETIVOS

- Identificar los mecanismos que participan en el desarrollo de las cavidades corporales, aplicando los conocimientos adquiridos en el reconocimiento razonado de sus alteraciones y de las enfermedades consecuentes.
- Analizar la relevancia y repercusión clínica de las alteraciones en el desarrollo de la pared corporal y del diafragma, permitiendo fundamentar el diagnóstico y el manejo médico-quirúrgico de los pacientes que las presentan.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 230
- 2 FORMACIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO | 230
 - Cavidad corporal primitiva | 230
 - Mesenterios | 231
- 3 CIERRE DE LA PARED VENTRAL DEL CUERPO | 231
- 4 DIVISIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO | 235
 - Membranas pleuropericárdicas y pleuropéritoneales | 235
- 5 DESARROLLO DEL DIAFRAGMA | 238
 - Cambio postural e inervación | 241
- 6 RESUMEN | 244
- 7 LECTURAS RECOMENDADAS | 244
- 8 CASO CLÍNICO | 245
- 9 AUTOEVALUACIÓN | 246

1 INTRODUCCIÓN

Las cavidades corporales son espacios confinados dentro del cuerpo que contienen a los órganos internos, protegiéndolos, separándolos y brindándoles sostén. Su formación inicia al final de la tercera semana con el desarrollo del celoma intraembrionario, que representará la cavidad corporal primitiva, y concluye antes del final de la etapa embrionaria con la formación del diafragma.

El desarrollo humano es un proceso dinámico y complejo. Resulta razonable que las anomalías en la formación de las cavidades corporales puedan repercutir tanto en la morfología como en la función de los diversos órganos internos. La comprensión de padecimientos tan importantes como son los asociados con los defectos de la pared abdominal o las hernias diafragmáticas requiere del entendimiento de los mecanismos normales del desarrollo y de la forma y momento en que estos pueden alterarse.

2 FORMACIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIONARIO

El celoma intraembrionario se desarrolla en la cuarta semana a partir del espacio que se crea cuando el mesodermo lateral se delamina en dos capas: una parietal o somática y una visceral o esplácnica. Su aspecto recuerda la forma de una herradura, de cuya cavidad común se formarán la cavidad pericárdica, las cavidades pleurales y la cavidad peritoneal.

El desarrollo de las cavidades corporales comienza a principios de la cuarta semana con la formación de una cavidad llamada **celoma intraembrionario**, cuya forma semeja la de una herradura (fig. 15-1A). Esta cavidad proporcionará el espacio necesario para el desarrollo y movimiento de los órganos en formación. El mesodermo de la placa lateral participa en la formación de esta cavidad corporal al delaminarse en dos hojas: una capa parietal (**mesodermo somático**) y una capa visceral (**mesodermo esplácnico**).

Tras esta delaminación, el mesodermo somático permanece adyacente al ectodermo superficial y se continúa con la capa del mesodermo extraembrionario que recubre al amnios. Por otro lado, el mesodermo esplácnico permanece adosado al endodermo y se continúa con la capa de mesodermo extraembrionario que recubre al saco vitelino (fig. 15-1B). El espacio o cavidad que se crea entre las dos capas del mesodermo lateral es el celoma intraembrionario, y constituye la **cavidad corporal primitiva**. Juntos, el mesodermo somático y el ectodermo suprayacente se denominan **somatopleura**, y formarán la pared del cuerpo embrionario, mientras que el mesodermo esplácnico y el endodermo subyacente se denominan **esplacnopleura**, y darán origen al intestino primitivo (fig. 15-2B).

CAVIDAD CORPORAL PRIMITIVA

La forma de herradura comentada previamente se debe a que la cavidad corporal primitiva presenta una flexura o doblez en la porción craneal del embrión y dos ramas o prolongaciones laterales del celoma (fig. 15-2A), cuyos extremos se comunican con el mesodermo extraembrionario en los márgenes laterales del disco embrionario, en la futura región umbilical (fig. 15-1B). Esta comunicación entre los celomas intraembrionario y extraembrionario resulta de suma importancia, pues normalmente a través de ella ocurre la herniación del intestino medio hacia el cordón umbilical a principios de la sexta semana. La **herniación umbilical fisiológica** permite que el intestino medio en rápido crecimiento cuente con el espacio suficiente para su desarrollo, pues en ese momento la cavidad peritoneal resulta insuficiente por el gran tamaño del hígado y los riñones.

A finales de la cuarta semana, el celoma intraembrionario se organizará en tres regiones (fig. 15-2B):

- Una **cavidad pericárdica**, localizada en la flexura de la cavidad corporal primitiva, en el extremo craneal del embrión.
- Dos **conductos pericardicoperitoneales** y una **cavidad peritoneal**, en las prolongaciones laterales del celoma.

Si continuamos visualizando la cavidad corporal primitiva como una herradura, los conductos pericardicoperitoneales son las porciones proximales a la flexura, esto es, a la cavidad pericárdica, mientras que la cavidad peritoneal será la porción más distal de las ramas, permaneciendo comunicada tanto con el celoma extraembrionario en el extremo distal como con la cavidad pericárdica por medio de los conductos pericardicoperitoneales (fig. 15-2B). Hasta este momento, las diferentes porciones aún continúan comunicadas. Poseen una pared revestida por una capa visceral y una parietal que se originan de las hojas del mesodermo lateral (fig. 15-1B):

- **Hoja somática.** Formará la capa parietal de las membranas serosas de la cavidad pericárdica (pericardio fibroso), los conductos pericardicoperitoneales (pleura parietal) y la cavidad peritoneal (peritoneo parietal).
- **Hoja esplácnica.** Formará la capa visceral de las membranas serosas del corazón (pericardio visceral o epicardio), pulmones (pleura visceral) y de varios órganos abdominales (peritoneo visceral).

Durante la flexión cefálica del embrión, el corazón y la cavidad pericárdica se reubican ventrocaudalmente, por delante del intestino anterior (fig. 15-3A). Como consecuencia, la cavidad pericárdica se abre a los conductos pericardicoperitoneales que discurren dorsales al intestino anterior (fig. 15-2B). Después del plegamiento, la parte caudal del intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior quedan suspendidos por el

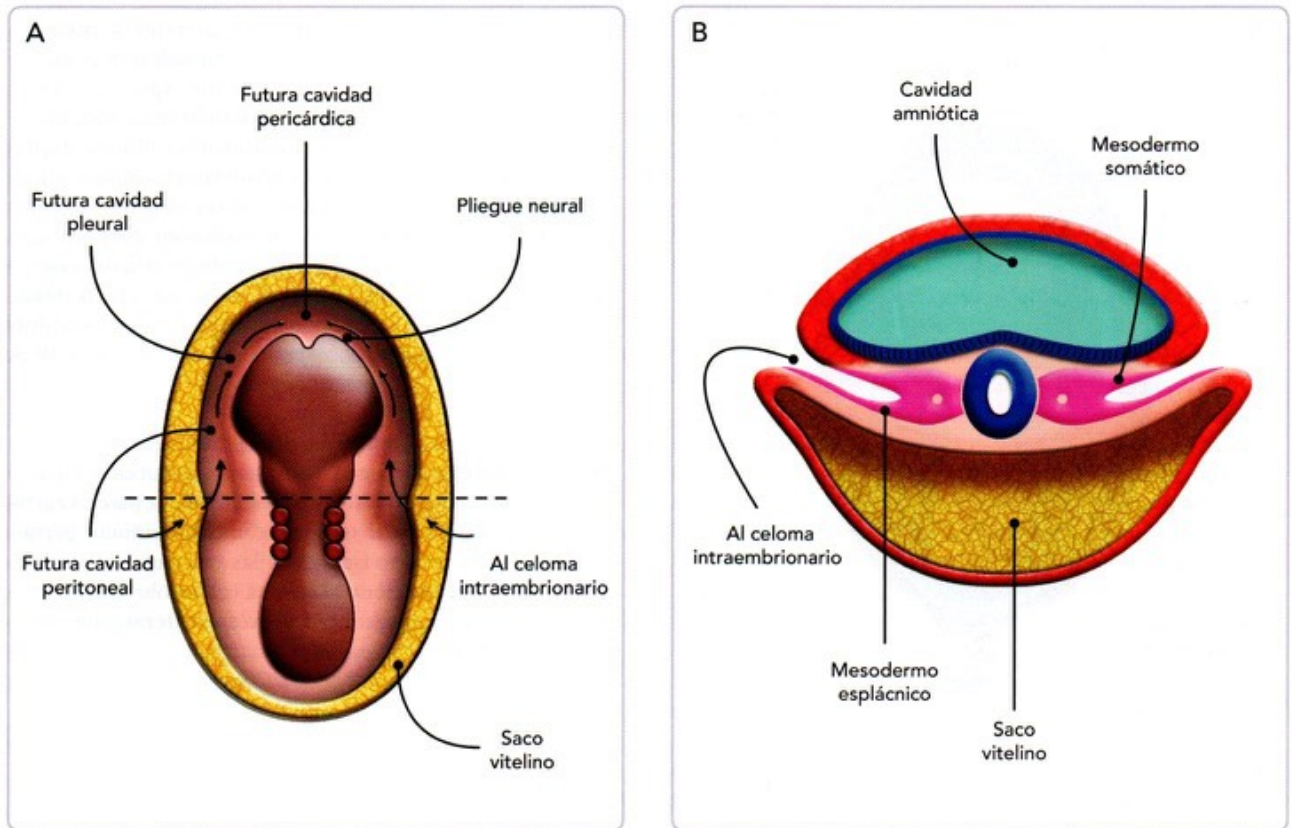


Fig. 15-1. Formación del celoma intraembrionario. **A.** Vista dorsal de un embrión de la cuarta semana (día 22 ± 1). La línea punteada señala la posición y trayecto del celoma intraembrionario a nivel del mesodermo; las flechas señalan la continuidad del celoma intraembrionario con el extraembrionario. **B.** Corte transversal del embrión a nivel de la línea punteada señalada en "A"; obsérvese la delaminación del mesodermo lateral para formar el celoma intraembrionario.

mesenterio dorsal de la pared abdominal posterior de la cavidad peritoneal (fig. 15-3D).

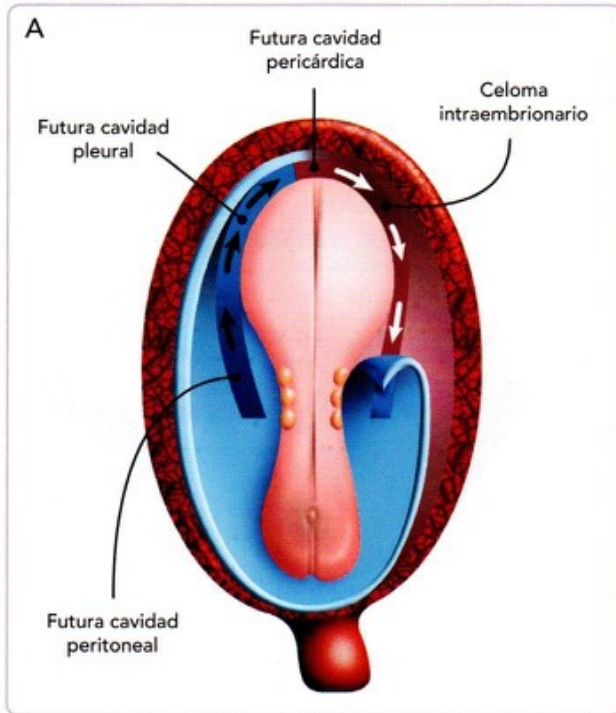
MESENTERIOS

El mesenterio es una doble capa de peritoneo que comienza como una prolongación del peritoneo visceral que cubre un órgano. Se origina a partir de las hojas somática y visceral del mesodermo lateral. El mesenterio conecta los órganos a la pared corporal y a través de él discurren vasos sanguíneos y nervios. Inicialmente se forman dos mesenterios, uno dorsal y uno ventral, que dividen de manera transitoria la cavidad peritoneal en las mitades derecha e izquierda. El **mesenterio ventral** desaparece de inmediato, persistiendo solamente en la región caudal del intestino anterior, específicamente en el primordio del estómago y la porción proximal del duodeno (fig. 15-3D), donde da origen al **omento** o **epiplón menor**, que une al estómago y al duodeno con el hígado (ligamentos gastrohepático y hepato-duodenal), así como al **ligamento falciforme**, que relacionará al hígado con la pared abdominal ventral. Posteriormente, la cavidad peritoneal será un espacio continuo. Las arterias que irrigan al intestino anterior (tronco celiaco), intestino medio (mesentérica superior) e intestino posterior (mesentérica inferior) discurren por el mesenterio dorsal (fig. 15-4).

3 CIERRE DE LA PARED VENTRAL DEL CUERPO

La pared ventral del cuerpo se cierra cuando finaliza el proceso de plegamiento del embrión durante la cuarta semana gracias al desarrollo, fundamentalmente, de los pliegues laterales del disco embrionario.

Concluida la gastrulación, al principio de la cuarta semana se inicia el plegamiento o tubulación del embrión (véase Cap. 10), el cual consiste en la formación de cuatro pliegues en los bordes del disco embrionario: un pliegue cefálico, un pliegue caudal y dos pliegues laterales (véanse figuras 10-2 y 10-3). Todos ellos contribuyen a que se forme la pared ventral del cuerpo, pero la participación de los pliegues laterales es esencial, ya que permite que los bordes laterales del disco embrionario se desplacen en dirección ventral y medial, y que se encuentren y fusionen en la línea media ventral del cuerpo en desarrollo, dejando atrapada una porción del saco vitelino para formar el intestino primitivo (véanse figuras 10-3 y 15-3). Esta fusión de los pliegues laterales ocurre a todo lo largo de la pared ventral del cuerpo del embrión, con excepción de la pequeña región en la que se está formando el cordón umbilical (pedículo de fijación + tallo vitelino).



Como fue descrito en los párrafos anteriores, mientras ocurre el plegamiento del embrión, el mesodermo lateral se delamina y forma dos capas: el mesodermo espláncnico lateral y el mesodermo somático lateral, quedando entre ellas un espacio denominado *celoma intraembrionario*. El mesodermo espláncnico formará junto con el endodermo la esplacnopleura, constituyendo el recubrimiento de las vísceras del cuerpo, mientras que el mesodermo somático en conjunto con el ectodermo dará lugar a la pared ventrolateral del cuerpo y a la capa parietal de las cavidades corporales (pericárdica, pleural y peritoneal); el celoma intraembrionario constituirá finalmente las cavidades corporales (véanse **figuras 10-3, 15-3 y 15-4**).

Si alguno de los pliegues del disco embrionario no se desarrolla de manera adecuada o no se encuentran en el espacio y en el tiempo, puede dar lugar a defectos de la pared ventral del cuerpo, tanto a nivel torácico como abdominal, permitiendo la salida de las vísceras de las cavidades corporales definitivas, sea al exterior o al celoma extraembrionario atrapado a nivel del cordón umbilical (véase **Alteraciones de la pared corporal**).

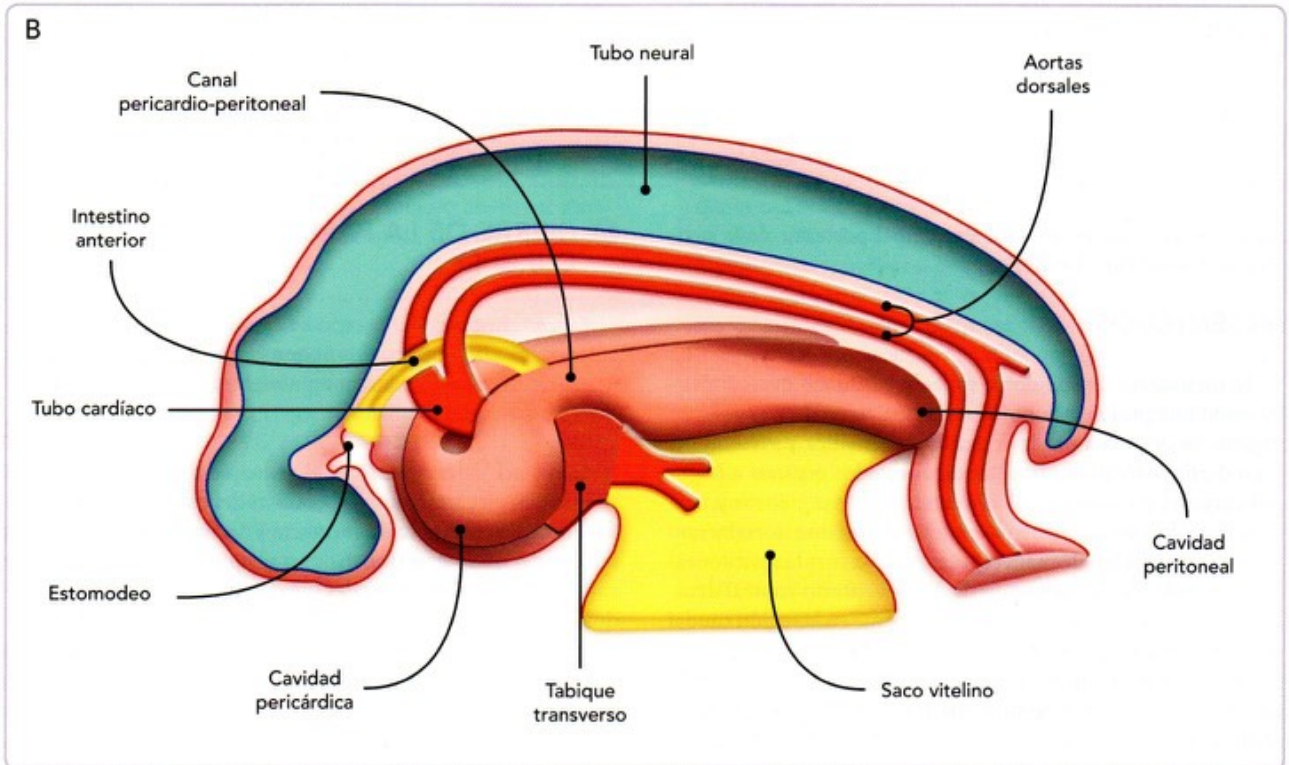


Fig. 15-2. Formación del celoma intraembrionario. **A.** Vista dorsal de un embrión al final de la tercera semana (día 21 \pm 1), donde se ha seccionado parcialmente el amnios y el ectodermo para dejar expuesto el celoma intraembrionario (flechas), primordio de la cavidad corporal primitiva. **B.** Vista sagital izquierda de un embrión del final de la cuarta semana (día 27 \pm 1) al concluir el proceso de plegamiento, donde se muestra la cavidad pericárdica en la porción ventral y los canales pericardioperitoneales que surgen de la cavidad pericárdica y se extienden dorsalmente a cada lado del intestino anterior para unirse con la cavidad peritoneal. Nótese la continuidad del celoma intraembrionario (cavidad común) en esta etapa del desarrollo.

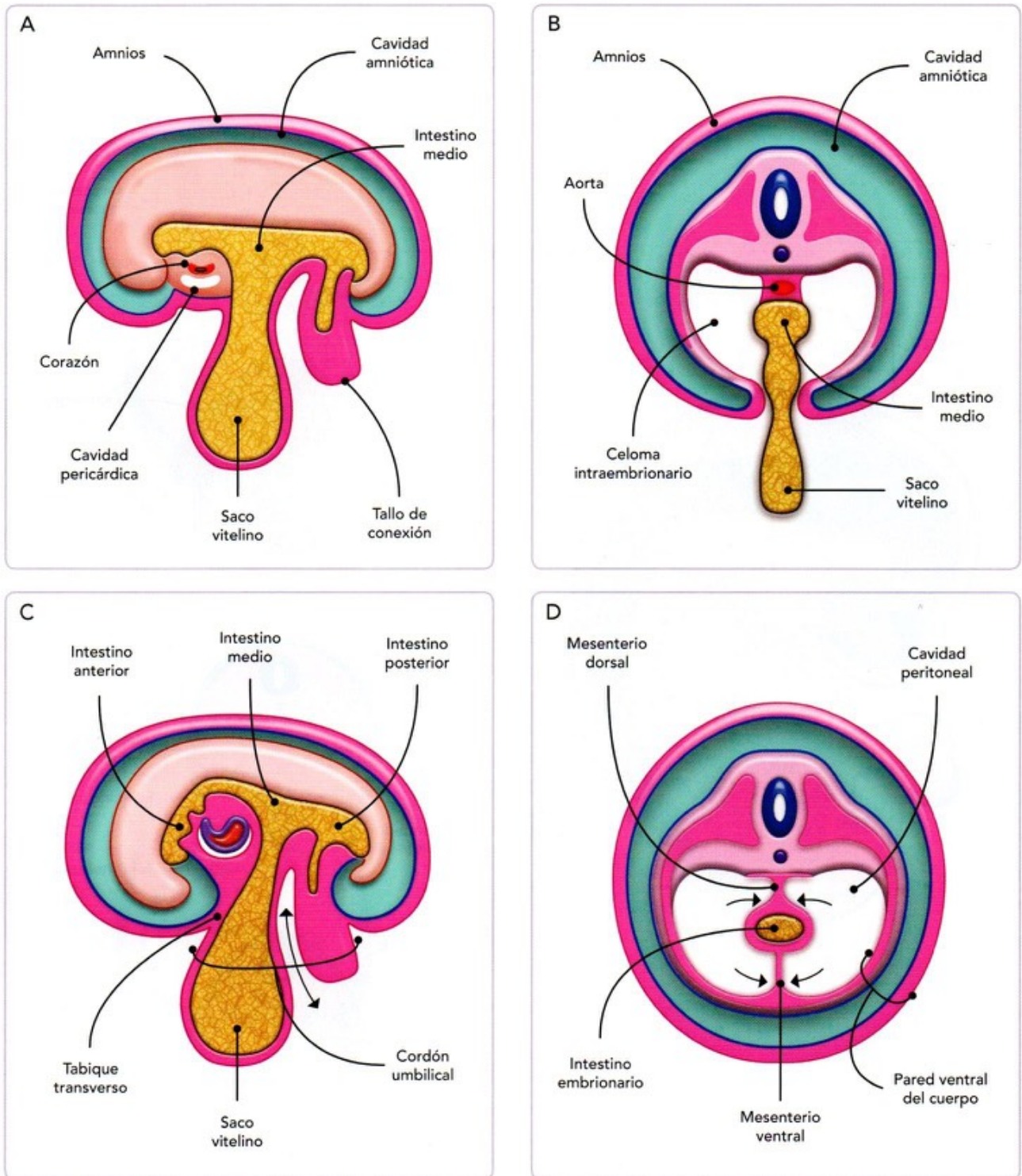


Fig. 15-3. Formación del celoma intraembrionario. **A.** Corte sagital del embrión al final de la cuarta semana (día 26 ± 1), que ilustra el plegamiento céfalo y caudal. **B.** Corte transversal del embrión representado en "A", que muestra cómo la fusión de los pliegues laterales brinda al embrión una forma cilíndrica. **C.** Corte sagital de un embrión a inicios de la quinta semana (día 28 ± 1) que permite ver la reducción en la comunicación de los celomas intra y extraembrionarios (doble flecha) a consecuencia del plegamiento embrionario. **D.** Corte transversal del embrión representado en "C", donde se aprecia la formación de la pared ventral corporal por la fusión de los pliegues laterales en la línea media. Obsérvese el inicio de la degeneración del mesenterio ventral. Las flechas indican la unión doble de las capas somática y esplácnica del mesodermo. A nivel abdominal, el mesodermo somático se transformará en el peritoneo parietal que reviste la pared abdominal y el mesodermo esplácnico se convertirá en el peritoneo visceral que recubre diversos órganos abdominales.

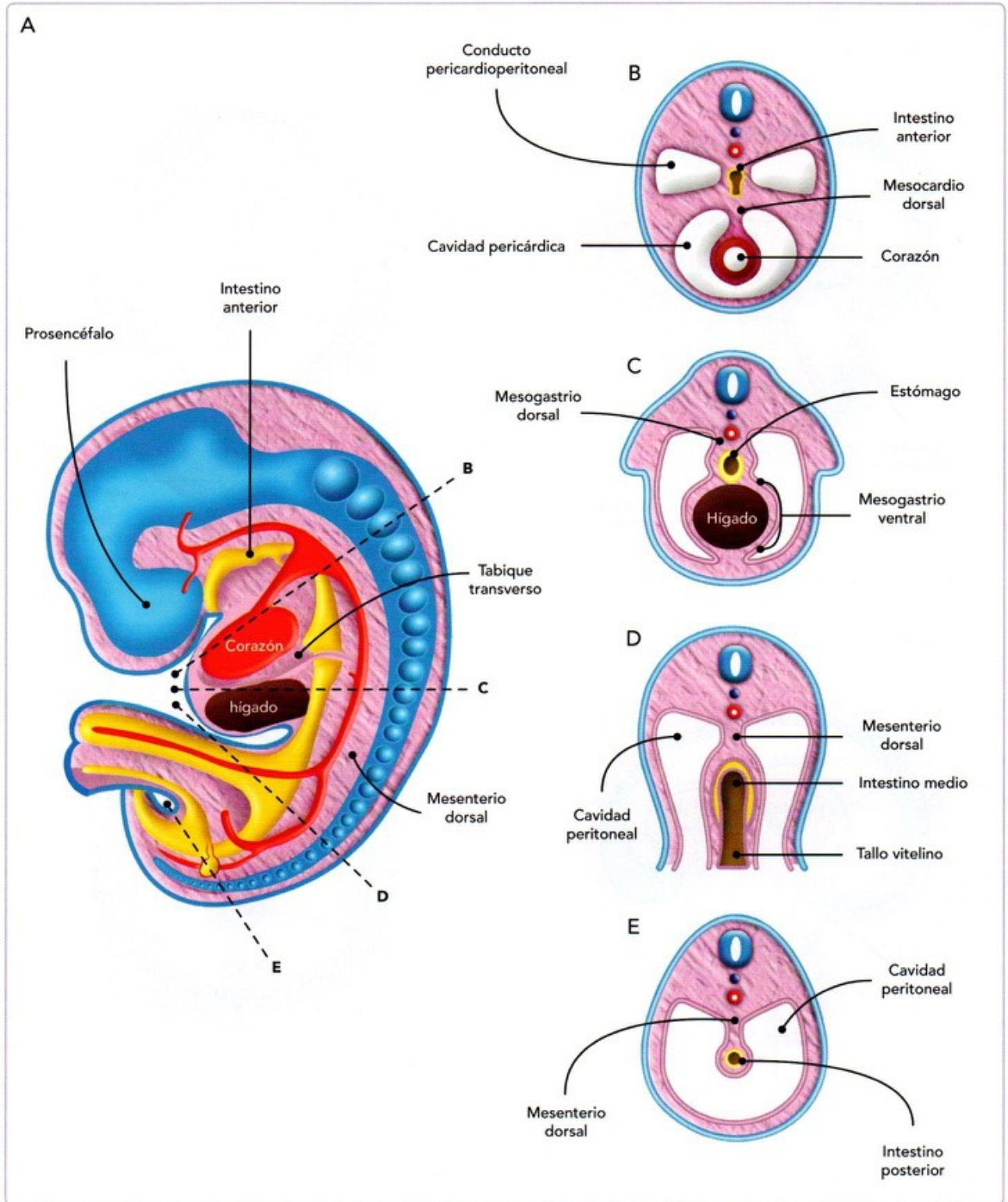


Fig. 15-4. Formación de las cavidades corporales y mesenterios. **A.** Corte sagital embrionario al inicio de la quinta semana, donde puede observarse al mesenterio dorsal servir como vía por la que discurren las arterias que perfunden el intestino primitivo en desarrollo, así como sus nervios y vasos linfáticos. **B a E.** Cortes transversales a través del embrión a los niveles señalados en "A". El mesenterio ventral degenera, excepto en la región terminal del esófago, estómago y la primera porción del duodeno. Obsérvense las prolongaciones laterales derecha e izquierda de la cavidad peritoneal, que están separadas en "C" y "D", y se continúan en "E".



ALTERACIONES DE LA PARED CORPORAL

- Las anomalías o defectos de la pared corporal ventral pueden producirse a nivel torácico, con la afección del corazón (ectopia cordis) en la región abdominal con repercusión en las vísceras (gastrosquisis y onfalocele), o a nivel pélvico, con el compromiso de los órganos urogenitales (extrofia vesical). Todas estas anomalías se deben a que la pared ventral del cuerpo no logra cerrarse, ya sea porque uno o ambos pliegues laterales no progresan adecuadamente en dirección ventral y medial, o bien, porque una vez situados ambos en la línea media, no ocurre el proceso normal de fusión.
- La **ectopia cordis** o ectopia cardíaca se refiere a la localización extratorácica del corazón. Es consecuencia de la falla en el cierre de los pliegues laterales de la pared corporal, a nivel de la región torácica (fig. 15-5). Ocurre en 0,08 de cada 10 000 nacimientos, con predominio en el sexo femenino. Puede presentarse aislada o bien como parte de la **pentalogía de Cantrell**, donde la extensión del defecto es mayor, implicando la región supraumbilical y manifestándose por ectopia cordis, ausencia del pericardio diafragmático, anomalías del desarrollo esternal, defectos en la región anterior del diafragma y malformación de la pared abdominal. El diagnóstico prenatal puede realizarse desde etapas tempranas (tercer mes de gestación), resultando piezas fundamentales la ultrasonografía y la resonancia magnética para descartar defectos estructurales intracardíacos. A pesar de la gravedad del cuadro, en algunos casos existen posibilidades de corrección quirúrgica y de supervivencia, que dependerá de la extensión del defecto y de las malformaciones asociadas.
- La **gastrosquisis** es un defecto de la pared abdominal que permite la herniación de asas intestinales y, ocasionalmente, de parte de otros órganos abdominales hacia la cavidad amniótica (fig. 15-6). Tiene lugar cuando la pared corporal no logra cerrar a nivel de la región abdominal y generalmente se presenta en la zona paraumbilical derecha. Algunos autores han atribuido la alteración a una agresión isquémica de la pared abdominal en desarrollo, reconociendo el área paraumbilical derecha como una zona de mayor susceptibilidad a una afección de la arteria onfalomesentérica derecha. Su incidencia es de 0,3 a 3 casos por cada 10 000 nacimientos y continúa aumentando, resultando más frecuente en madres jóvenes (la mayoría de las madres tienen menos de 21 años) y asociada con exposición al humo de cigarrillo y toxinas medioambientales que pudieran condicionar compromiso vascular. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante ultrasonografía fetal y cuantificación

elevada de **alfafetoproteína** en sangre materna y líquido amniótico. Las asas intestinales comprometidas pueden lesionarse por estar expuestas al efecto corrosivo del líquido amniótico o por anudarse entre ellas, y pueden comprometer el flujo sanguíneo.

- El **onfalocele** es también un defecto de la pared corporal ventral a nivel abdominal; sin embargo, no se debe a la falla en el cierre de la pared corporal (fig. 15-7). Se produce cuando las asas del intestino medio, que normalmente se hernian dentro del cordón umbilical entre la sexta y décima semana (herniación umbilical fisiológica), no retornan completamente a la cavidad abdominal. Debido a ello, más asas intestinales y otras vísceras, incluido el hígado, pueden atravesar el defecto en la pared abdominal. Su incidencia es de 2,5 casos por cada 10 000 nacimientos. Se asocia con edad materna avanzada (la mayoría de las madres tienen más de 30 años). Otras diferencias con la gastrosquisis son la localización medial (umbilical) del onfalocele, mostrarse cubierto por el amnios (que normalmente recubre el cordón umbilical), una elevada tasa de mortalidad y asociación frecuente (50-70% de los casos) con malformaciones graves, principalmente en el corazón y el sistema nervioso central. El diagnóstico prenatal se realiza con ultrasonografía y cuantificación elevada, aunque menor que en la gastrosquisis, de alfafetoproteína.
- La **extrofia vesical** es la exposición de la vejiga fuera de la cavidad pélvica y se debe al cierre anómalo de la pared corporal ventral en dicha región. Su incidencia es de 1 caso por cada 40 000 nacimientos y predomina en varones con una relación de 2:1. Suele acompañarse de **epispadias**, un defecto urogenital caracterizado por la desembocadura de la uretra en la cara dorsal del pene. Una forma de presentación más grave es la extrofia cloacal, que además de la vejiga deja expuesto el recto. Aun representa un reto en el manejo quirúrgico, del cual depende para alcanzar una función adecuada para favorecer su vaciado y continencia.

4 DIVISIÓN DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO

La división del celoma intraembrionario en cavidad pericárdica, cavidades pleurales y cavidad abdominal tiene lugar cuando se forman las membranas pleuropericárdicas y el diafragma.

MEMBRANAS PLEUROPERICÁRDICAS Y PLEUROPERITONEALES

La separación entre las cavidades pleurales y la cavidad pericárdica ocurre a medida que van creciendo los pulmones hacia

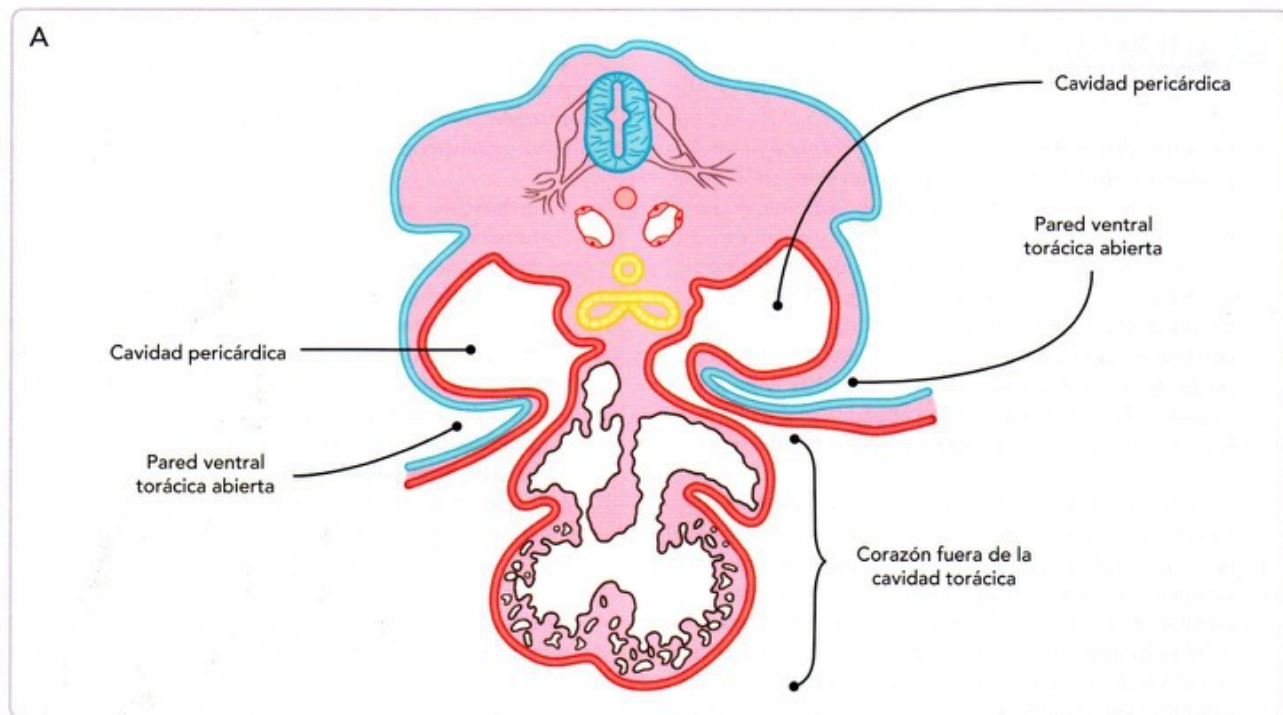


Fig. 15-5. Ectopia cordis. A. Esquema que muestra un corte transversal del cuerpo a nivel del corazón, donde se aprecia la posición del corazón fuera de la cavidad torácica. B,C. Recién nacido con esta patología en una vista ventral y lateral. Nótese cómo el vértice del corazón toca la barbilla del paciente.



Fig. 15-6. Feto humano de 13 semanas del sexo femenino con gastrosquisis. Obsérvese la salida de asas intestinales de la cavidad abdominal al exterior del cuerpo por un orificio situado en la pared lateral derecha del abdomen, que no involucra al cordón umbilical.

los conductos pericardicoperitoneales y, como consecuencia, aparecen un par de crestas membranosas en la pared lateral de cada conducto:

- Una **membrana pleuropericárdica** cefálica, superior a los pulmones en desarrollo (figs. 15-8 y 15-9).
- Una **membrana pleuroperitoneal** caudal, inferior a los pulmones (fig. 15-8).

Las **membranas pleuropericárdicas** contienen las venas cardinales comunes, que drenan hacia el sistema venoso del corazón (fig. 15-9A). Conforme crecen los pulmones hacia los conductos pericardicoperitoneales (futuras pleuras), las membranas se van expandiendo ventralmente alrededor del corazón y se extienden dentro de la pared corporal, dividiendo al mesénquima en:

- Una capa externa, que se convertirá en la pared torácica.
- Una capa interna (membrana pleuropericárdica), que constituirá el pericardio fibroso, la capa externa del saco pericárdico que envuelve al corazón.



Fig. 15-7. Feto humano de 10 semanas de gestación del sexo masculino con onfalocelo. A. Vista anterior del feto. B. Vista lateral izquierda. Nótese el enorme abultamiento que producen las asas intestinales herniadas en la base del cordón umbilical.

Las membranas pleuropericárdicas crecerán a cada lado y finalmente se encontrarán y se fusionarán entre sí en la línea media con el mesénquima ventral del esófago (mediastino primitivo), que se extiende entre el esternón y la columna vertebral en la séptima semana. Ello separará las cavidades pericárdica y pleural (fig. 15-9C).

Las **membranas pleuroperitoneales** se proyectan hacia los conductos pericardicoperitoneales conforme se expanden los pulmones y la cavidad pleural (fig. 15-10). Dichas membranas separan las cavidades pleurales de la cavidad peritoneal, y durante la sexta semana se fusionan con el mesenterio dorsal del esófago y el tabique transverso. El cierre de las aberturas pleuroperitoneales se ve favorecido por la migración de mioblastos (células musculares primordiales) a las membranas pleuroperitoneales.

5 DESARROLLO DEL DIAFRAGMA

El diafragma es el principal músculo inspiratorio y delimita las cavidades torácica y abdominal. Se desarrolla a partir de cuatro componentes: el tabique transverso, las membranas pleuroperitoneales, el mesenterio dorsal del esófago y los componentes musculares de los somites cervicales 3 a 5 de la pared corporal.

El diafragma es una estructura musculotendinosa en forma de cúpula o domo que separa la cavidad torácica de la abdominal, constituyendo el piso convexo de la primera y el techo cóncavo de la última. Se desarrolla a partir de cuatro elementos embrionarios:

- El septo o tabique transverso.
- Las membranas pleuroperitoneales.
- El mesenterio dorsal del esófago (mesoesófago).
- El músculo de la pared corporal lateral.

El **tabique transverso**, compuesto por tejido mesodérmico, forma el primordio del centro tendinoso o tendón central del diafragma (fig. 15-10). Este tabique crece dorsalmente a partir de la pared corporal ventrolateral del embrión y crea una división semicircular que separa el corazón del hígado. Puede apreciarse por primera vez a finales de la tercera semana como una masa de tejido mesodérmico en la cual estará inmersa gran parte del hígado durante las fases iniciales de su desarrollo. Para la cuarta semana adquiere su posición definitiva gracias a la flexión o plegamiento ventral de la cabeza (fig. 15-3), separando de manera incompleta las cavidades pericárdica y

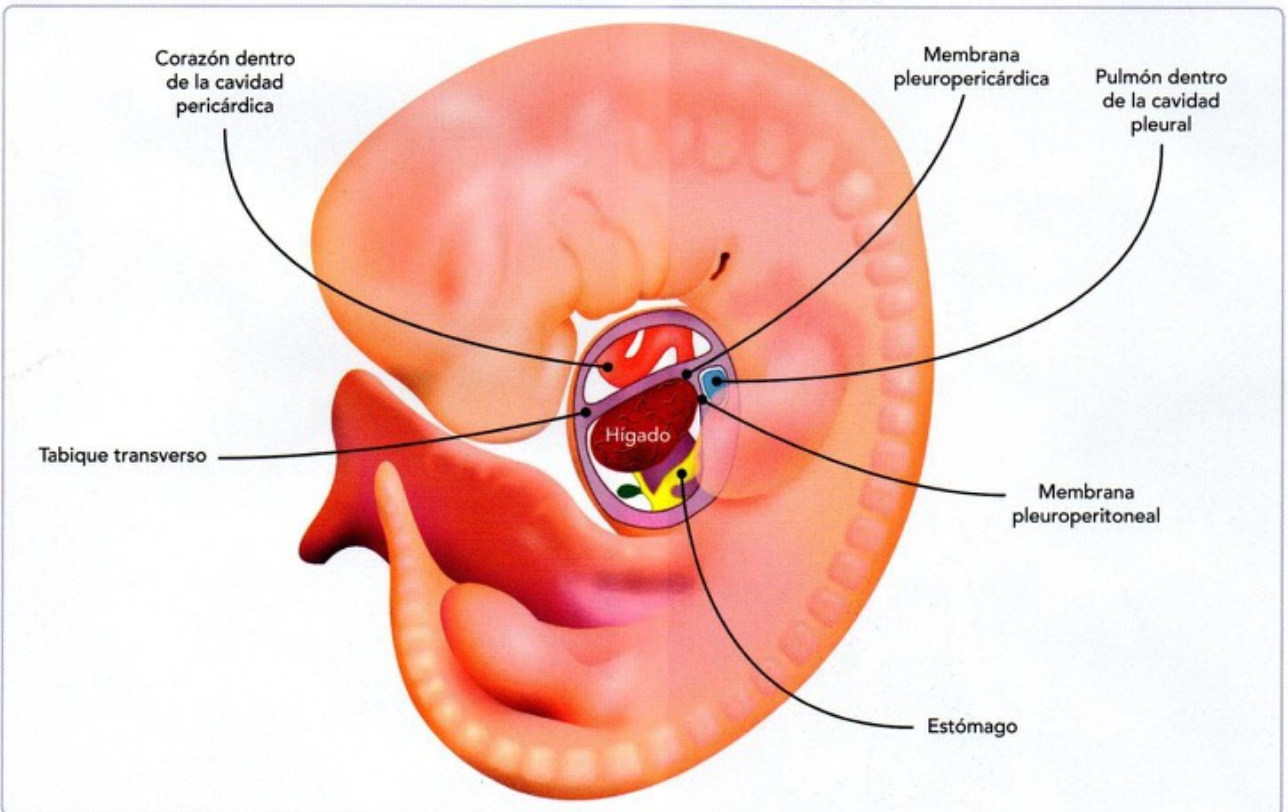


Fig. 15-8. División del celoma intraembrionario en un embrión del estadio 15 (días 33 a 36). Se han formado y fusionado ya las membranas pleuropericárdicas y pleuroperitoneales entre sí y con el tabique transverso, separando las cavidades pericárdica, pleural y peritoneal.

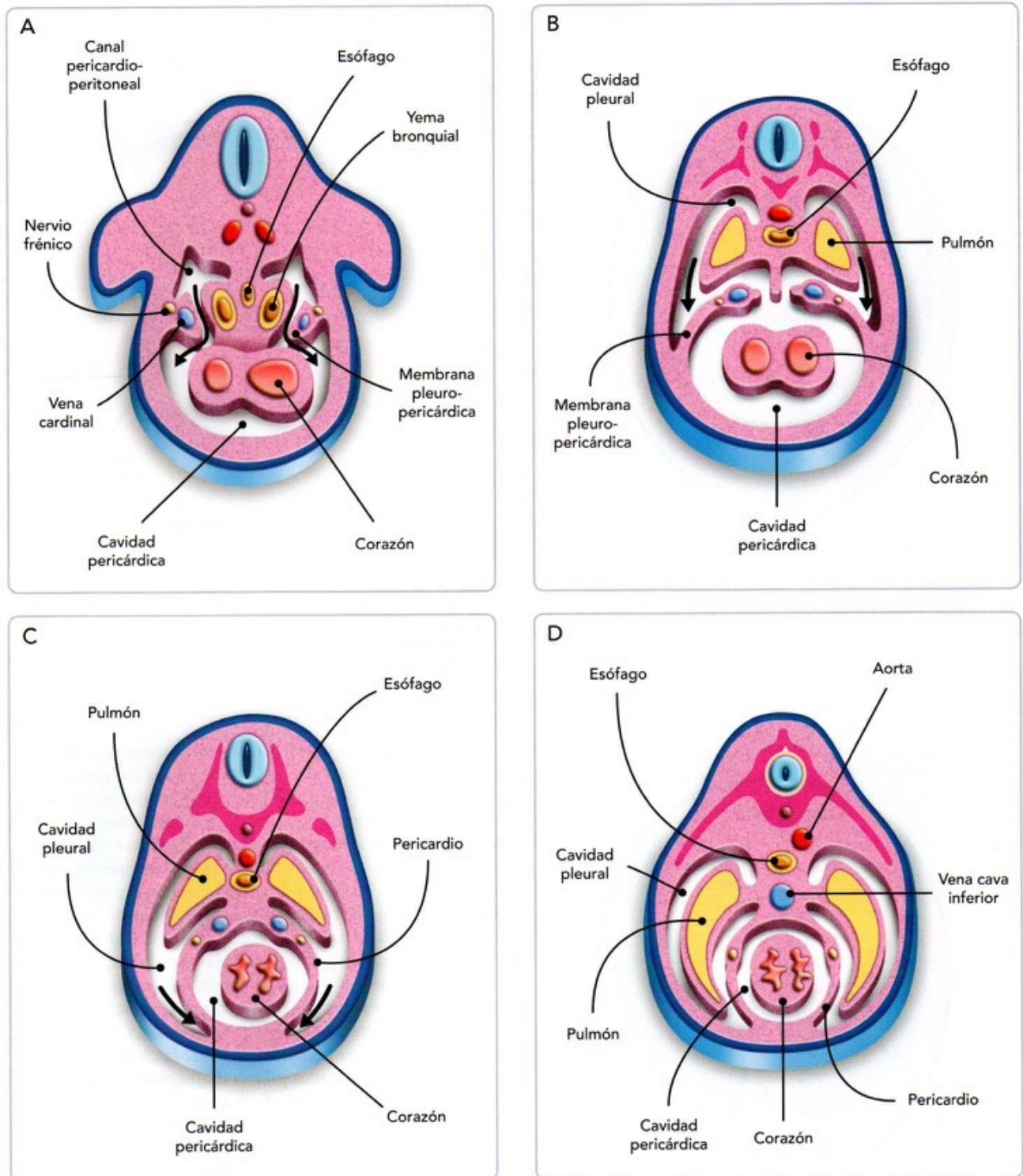


Fig. 15-9. Separación de las cavidades pleurales de la cavidad pericárdica y del desarrollo y crecimiento de los pulmones, la expansión de las cavidades pleurales y del pericardio fibroso. Cortes transversales en embriones de diferentes edades. **A.** Quinta semana: se señalan con flechas las comunicaciones entre los canales pericardioperitoneales y la cavidad pericárdica. **B.** Sexta semana: se muestra con flechas el desarrollo de las cavidades pleurales conforme se expanden hacia la pared del cuerpo. **C.** Séptima semana: se esquematiza la expansión de las cavidades pleurales ventralmente alrededor del corazón, así como el momento en que las membranas pleuropericárdicas se fusionan entre sí en el plano medio y con el mesodermo ventral del esófago. **D.** Octava semana, donde se observa la continua expansión pulmonar y de las cavidades pleurales y la formación del pericardio fibroso y de la pared del tórax.

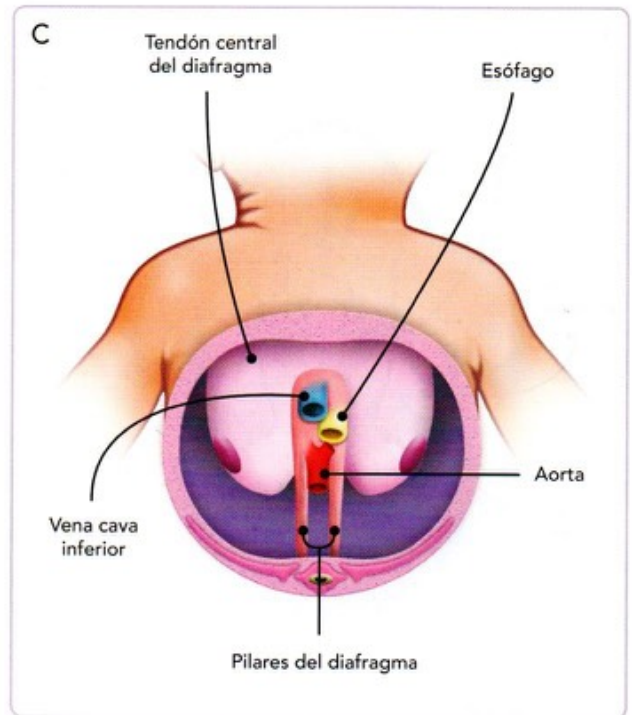
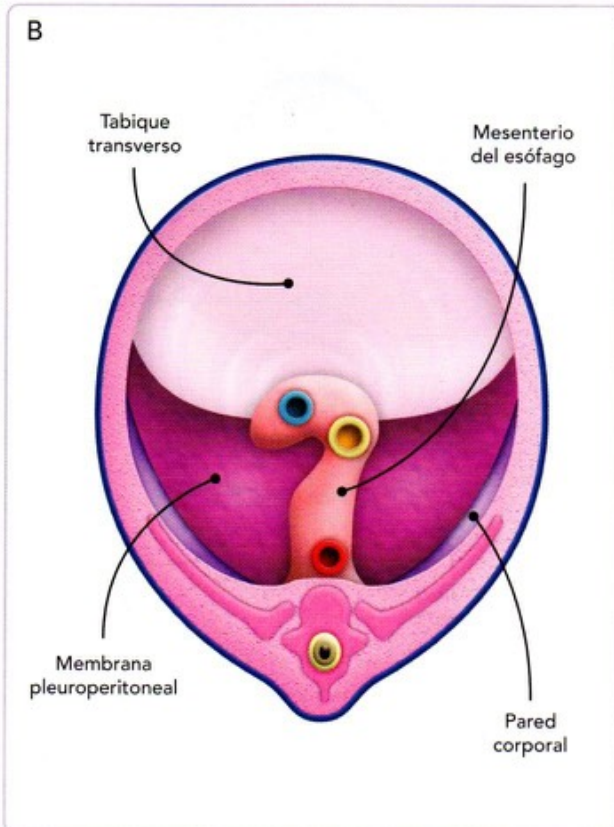
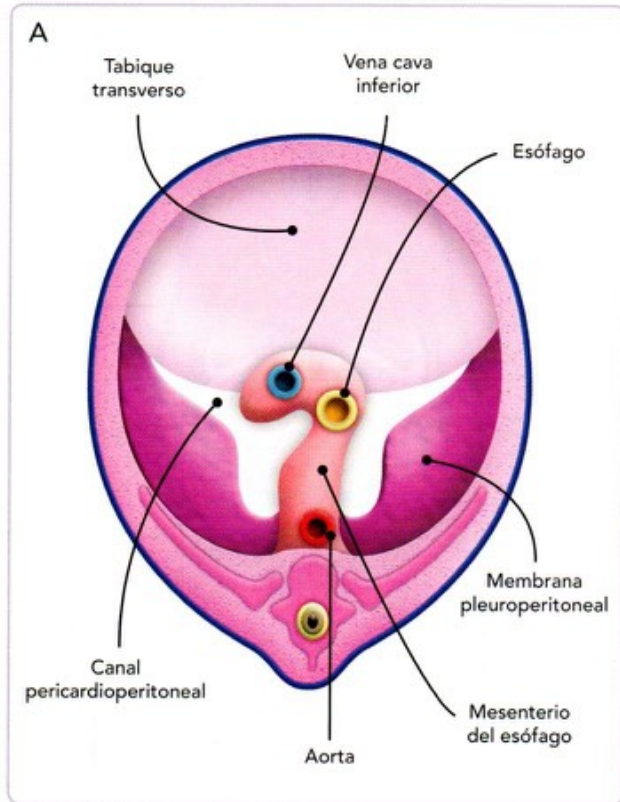


Fig. 15-10. Formación del diafragma. **A.** Corte transversal del embrión durante la cuarta semana que muestra al tabique transverso, a las membranas pleuroperitoneales y al mesenterio del esófago aún no fusionados, permitiendo entre ellos los conductos pericardioperitoneales. **B.** Corte transversal de un feto de 12 semanas en donde se han fusionado los elementos que forman el diafragma. **C.** Constitución definitiva del diafragma en un recién nacido.

abdominal. Aunque las cavidades pleurales quedan separadas de la cavidad pericárdica, esta última aún se comunica con la cavidad peritoneal mediante dos grandes aberturas, los **canales pericardioperitoneales**, situados a los lados del esófago. Estos conductos desaparecerán una vez que el tabique transverso se expanda y fusione con las **membranas pleuroperitoneales** y con el mesenterio dorsal del esófago, creando el **primordio del diafragma** (fig. 15-10B), con lo cual se completa la partición entre las cavidades torácica y abdominal. Así, el diafragma definitivo quedará constituido por: 1) las membranas pleuroperitoneales que forman las porciones laterales, amplias en la etapa fetal temprana y reducidas en el diafragma del recién nacido, 2) el mesenterio dorsal del esófago o mesoesófago, en el cual crecen mioblastos que originarán un par de fascículos musculares divergentes, denominados **pilares diafragmáticos**, que cruzan el plano medio por delante de la aorta, y 3) el tabique transverso, que, como mencionamos, constituye el centro frénico o porción tendinosa del diafragma.

Por último, durante las semanas 9 y 12, los pulmones y las cavidades pleurales crecen penetrando las paredes corporales laterales y las segmentan verticalmente formando dos capas:

- Una capa externa que constituye la pared abdominal definitiva.

- Una capa interna que contribuye a las porciones periféricas del diafragma.

Las células musculares de la pared del cuerpo provienen de los somites de los niveles cervicales 3 a 5 (C_{3-5}), y penetran en las membranas pleuroperitoneales para formar la parte muscular del diafragma. A medida que las cavidades pleurales se van expandiendo hasta las paredes laterales, dan lugar a los **senos costodiafragmáticos**, otorgándole al diafragma su forma característica en cúpula (**fig. 15-11**). Después del nacimiento, estos senos se van reduciendo y aumentando alternativamente de modo que los pulmones entran y salen de ellos durante la inspiración y la espiración.

Si por alguna circunstancia los cuatro componentes del diafragma no coordinan su desarrollo o alguno de ellos crece defectuosamente, pueden dar lugar a diferentes defectos de este músculo que pueden ser leves, y manifestarse incluso hasta la edad adulta, o graves, y dejar amplios orificios que permiten el paso de vísceras abdominales a la cavidad torácica y repercutir de forma importante en el desarrollo pulmonar y cardíaco, comprometiendo la función y la vida en el período perinatal (véase **Hernia diafragmática congénita**).

CAMBIO POSTURAL E INERVACIÓN

Durante la cuarta semana, el tabique transversal se sitúa a nivel cervical. Hacia la sexta semana, el diafragma en desarrollo se ubica a nivel de los somites torácicos y para el comienzo de la octava semana a nivel de la primera vértebra lumbar. El cambio de posición del diafragma se debe a que la porción dorsal del

embrión, incluyendo la columna vertebral, crece más deprisa que la parte ventral. Al comienzo de la octava semana, la parte dorsal del diafragma se localiza a la altura de la primera vértebra lumbar.

Conocer los cambios posturales y el aporte de las células musculares de la pared corporal en el desarrollo diafragmático permite entender la inervación del diafragma en el adulto. Como se ha mencionado, durante la cuarta semana el tabique transversal se ubica a nivel cervical, en relación con los somites cervicales 3-5. Durante la quinta semana, los mioblastos de estos somites migran hacia el diafragma en desarrollo llevando consigo sus fibras neurales, que dan origen a los **nervios frénicos**. Esto explica que la inervación motora del diafragma se origine de los ramos ventrales primarios del tercer, cuarto y quinto nervios raquídeos cervicales. La raíz principal del frénico deriva del cuarto nervio cervical y las raíces accesorias del tercero y quinto nervios cervicales. Conforme el diafragma continúa desplazándose caudalmente, los nervios frénicos tomarán un curso descendente desde su origen cervical, adquiriendo una longitud cercana a los 30 cm en el adulto. Por otro lado, el borde costal recibe fibras sensitivas de los nervios intercostales inferiores debido a que la parte periférica del diafragma se origina en las paredes corporales laterales. Esto es importante, pues los nervios frénicos proporcionan inervación sensitiva únicamente a la porción central del diafragma, y serán los nervios intercostales inferiores (T_5-T_{11}) y subcostales (T_{12}) los que brinden inervación sensitiva en la porción periférica.

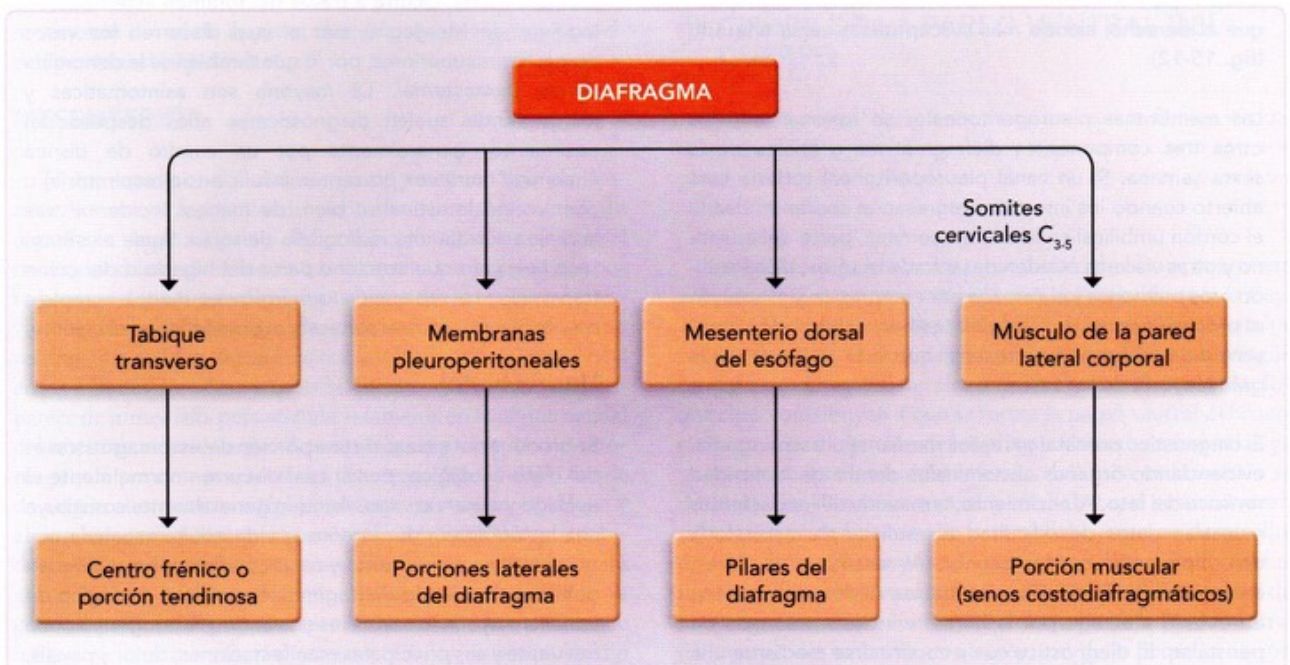


Fig. 15-11. Mapa conceptual del desarrollo del diafragma.



HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

Se considera *hernia diafragmática congénita* a la protrusión de contenido abdominal hacia la cavidad torácica a través de un defecto en el diafragma que permite la comunicación entre ambas cavidades. El defecto puede localizarse en la porción posterolateral del diafragma (hernia de Bochdalek), en la porción anterior (hernia de Morgagni) o en el hiato esofágico (hernia hiatal). Se presenta en 1 de cada 2 000 a 5 000 nacidos vivos, con mayor frecuencia en mujeres (1,8:1 respecto de varones). La relevancia de la hernia diafragmática congénita estriba en el compromiso respiratorio, potencialmente mortal, que puede condicionar, asociado tanto a la inhibición en el desarrollo y la maduración pulmonar (hipoplasia pulmonar) como a la limitación funcional de la mecánica ventilatoria (compresión pulmonar).

Hernia posterolateral o de Bochdalek

Es la variedad más común, representando cerca del 95% de los casos. Se debe a la formación o fusión defectuosa de las membranas pleuroperitoneales con el tabique transversal, el mesenterio dorsal del esófago o el músculo de la pared corporal lateral, lo que da lugar a una gran abertura en la región posterolateral del diafragma. Como consecuencia de ello, las cavidades peritoneal y pleural son continuas entre sí a lo largo de la pared corporal posterior. Habitualmente el defecto es unilateral, con predominio izquierdo en el 85-90% de los casos. Esto se debe a que normalmente el lado izquierdo cierra después que el derecho, siendo más susceptible a verse alterado (fig. 15-12).

Las membranas pleuroperitoneales se fusionan con los otros tres componentes diafragmáticos a finales de la sexta semana. Si un canal pleuroperitoneal todavía está abierto cuando los intestinos regresan al abdomen desde el cordón umbilical en la décima semana, parte del intestino y otras vísceras pueden pasar hacia el tórax, desplazando a los pulmones y el corazón por compresión y afectando el proceso normal de fijación intestinal, explicando la presencia de malrotación intestinal que está presente en la gran mayoría de los casos.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante ultrasonografía, evidenciando órganos abdominales dentro de la cavidad torácica del feto. Al nacimiento, la mayoría de los pacientes muestran datos de dificultad e insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercapnia. Al examinar el tórax, suele auscultarse disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado por la hernia e incluso presencia de peristalsis. El diagnóstico suele confirmarse mediante una radiografía simple de tórax, que mostrará asas intestinales

u otros órganos abdominales. Si pese a ello aún no existe certeza diagnóstica, se debe realizar una serie esofagogastroduodenal o una tomografía computarizada.

Las malformaciones asociadas más comunes incluyen las alteraciones del sistema nervioso central, como el mielomeningocele o la hidrocefalia, y cardíacas, como los defectos del tabique interventricular o la coartación aórtica. Es necesario recordar que no deben incluirse en este apartado la hipoplasia pulmonar y la malrotación intestinal, que, más que malformaciones asociadas, son consecuencia del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. También puede estar presente en síndromes como las trisomías 13, 18 y 21.

El tratamiento definitivo es quirúrgico; sin embargo, debe posponerse hasta lograr la estabilización ventilatoria y hemodinámica del paciente, generalmente requiriendo ventilación mecánica y uso de vasodilatadores para reducir la hipertensión pulmonar. Una vez estabilizado el paciente, la reparación quirúrgica puede realizarse en forma primaria o con un parche de material protésico. La supervivencia de los pacientes depende del grado de hipoplasia pulmonar homolateral y contralateral y de la gravedad de la hipertensión pulmonar asociada. Pese al conocimiento de la entidad y el adelanto tecnológico, la mortalidad es alta, de entre 30 y 50%.

Hernia anterior o de Morgagni

Es menos frecuente, representando el 2-4% de las hernias diafragmáticas. Ocurre a través del foramen esternocostal (agujero de Morgagni), por el cual discurren los vasos epigástricos superiores, por lo que también se le denomina *hernia paraesternal*. La mayoría son asintomáticas y los pacientes suelen diagnosticarse años después del nacimiento, generalmente por un cuadro de disnea "habitual" (rara vez presentan insuficiencia respiratoria) u obstrucción intestinal, o bien, de manera incidental tras la realización de una radiografía de tórax. Suele existir un saco herniario que contiene parte del hígado o del colon transversal. La reparación quirúrgica es menos compleja que en la hernia posterolateral y el pronóstico es excelente.

Hernia hiatal

Se produce por el paso de una porción del estómago a través del hiato esofágico, por el cual discurren normalmente el esófago y el nervio vago. Aunque generalmente constituye una lesión adquirida durante la vida adulta asociada con obesidad, envejecimiento y otras condiciones que pueden debilitar el músculo diafragmático, un hiato esofágico de tamaño mayor a lo normal es una anomalía congénita poco frecuente y sus principales manifestaciones, dolor y pirosis, serán secundarias al reflujo gastroesofágico asociado.



CAPÍTULO

16

DESARROLLO DE CARA Y CUELLO

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Identificar las estructuras embrionarias que participan en la formación de la cara y del cuello.
- Conocer el desarrollo normal de los arcos faríngeos y su importancia en el desarrollo de las estructuras superficiales y profundas de la cara y el cuello.
- Comprender la importancia que tienen las células de la cresta neural para el desarrollo de la región y cómo un trastorno en la llegada de estas células puede producir diferentes patologías.
- Entender el desarrollo normal de las glándulas del cuello y su origen embrionario.

CONTENIDO

- | | |
|---|---|
| 1 INTRODUCCIÓN 248 | Formación del paladar 264 |
| 2 APARATO FARÍNGEO 248 <ul style="list-style-type: none">Arcos faríngeos 248Bolsas faríngeas 255Surcos faríngeos 255Membranas faríngeas 255 | 5 GLÁNDULAS DEL CUELLO 269 <ul style="list-style-type: none">Glándula tiroides 269Glándulas paratiroides y timo 271 |
| 3 FORMACIÓN DE LA CARA 255 | 6 RESUMEN 273 |
| 4 CAVIDAD NASAL, CAVIDAD BUCAL Y FORMACIÓN DEL PALADAR 260 <ul style="list-style-type: none">Nariz y cavidad nasal 260Cavidad bucal 262 | 7 LECTURAS RECOMENDADAS 273 |
| | 8 CASOS CLÍNICOS 274 |
| | 9 AUTOEVALUACIÓN 276 |

1 INTRODUCCIÓN

Muy temprano en el desarrollo embrionario queda determinado cuál va a ser su extremo cefálico y por lo tanto dónde se formará la cabeza del embrión; durante la tercera semana aparece la placa neural, cuyo extremo dilatado señala que en esa región se desarrollarán el encéfalo, el cráneo y la cara del embrión. Durante la cuarta semana, el tubo neural crece rápidamente y forma las vesículas encefálicas primarias, cuyo volumen lo convierte en el componente más voluminoso de la región craneofacial.

También en la cuarta semana, ventral al encéfalo en desarrollo, se encuentra en la cara, constituida en este momento por una depresión más o menos central, el estomodeo, rodeado de varios relieves, los primordios faciales. Al fondo del estomodeo hay una membrana, la membrana bucofaringea, que se rompe al final de esta cuarta semana dando acceso a la faringe primitiva. En conjunto, las vesículas encefálicas y la cara darán origen a la cabeza. Un poco más caudal, el cuerpo del embrión se estrecha ligeramente para constituir la región cervical, futuro cuello del embrión, el cual está rodeado ventrolateralmente por una serie de abultamientos y depresiones, el aparato faríngeo; por dentro de este aparato faríngeo queda la faringe primitiva o porción cefálica del intestino primitivo.

A los primordios faciales y al aparato faríngeo llegan contribuciones importantes de células de la cresta neural, que en esta región se han desprendido del tubo neural aun antes de su cierre. Estas células de la cresta neural van a poblar la región craneofacial y cervical, y junto con el mesodermo local darán lugar al tejido muscular, conectivo, esquelético y vascular de la región. Algunas glándulas endocrinas importantes de nuestro cuerpo tienen origen de esta región con la contribución de estos mismos tejidos embrionarios y el endodermo que recubre la faringe primitiva.

2 APARATO FARÍNCEO

El aparato faríngeo en el humano está formado por cinco arcos faríngeos y cuatro surcos, bolsas y membranas faríngeas. Se forman en la región ventrolateral del cuello del embrión rodeando a la faringe primitiva y van apareciendo en pares en secuencia cefalocaudal a partir de la cuarta semana. Participan en la formación de estructuras de la cara y del cuello y está constituido por mesodermo y células de la cresta neural.

El aparato faríngeo o branquial consta de arcos, bolsas, surcos y membranas, y está situado en la región cefálica del embrión rodeando ventrolateralmente a la faringe primitiva. Estos componentes del aparato faríngeo forman externa e internamente unos abultamientos muy notorios, los **arcos faríngeos**, que están separados por unas depresiones que por la superficie externa del embrión se denominan **surcos faríngeos**, y por dentro, en la faringe primitiva, se designan como **bolsas faríngeas** (fig. 16-1). Separando a los surcos faríngeos de sus correspon-

dientes bolsas faríngeas queda una banda de tejido, las **membranas faríngeas**. El aparato faríngeo comienza su desarrollo en la cuarta semana y sus arcos, bolsas, surcos y membranas se forman en pares en secuencia cefalocaudal; para el final de la cuarta semana pueden observarse con toda claridad en la superficie del embrión cuatro pares de arcos faríngeos y uno más en posición caudal que se continúa con el cuerpo del embrión. En otras especies se forman seis pares de arcos faríngeos, sin embargo, en el humano habitualmente solo se forman cinco, faltando el equivalente al quinto par de esas otras especies. Dada esta aparición secuencial que tienen los componentes del aparato faríngeo y su diferente contribución a las estructuras de la cara y del cuello definitivos, serán descritos por separado en la misma secuencia en la que aparecen.

ARCOS FARÍNGEOS

Inician su desarrollo en la cuarta semana como resultado de la llegada de las células de la cresta neural craneal que han migrado en dirección ventrolateral, y contribuyen a la formación de la cabeza y del cuello. Se desarrollan en pares, como elevaciones superficiales a los lados de la faringe primitiva. Su diferenciación craneocaudal depende de la expresión de genes *Hox* y de gradientes de concentración de ácido retinoico, con excepción del primer arco, que es independiente de estos genes; por el contrario, para la formación del segundo y tercer arco es indispensable la expresión de *Hoxa-2* y *Hoxa-3*.

Cada arco faríngeo tiene un núcleo de **mesénquima** recubierto por **ectodermo** en su cara externa y **endodermo** en su cara interna. Dicho mesénquima deriva del **mesodermo paraaxial y lateral** y de células de la **cresta neural**. Incluido en el mesénquima de cada arco faríngeo tenemos un vaso sanguíneo o arco aórtico, un cartilago, un primordio muscular y un nervio (fig. 16-1C).

El **primer par o arco mandibular** aparece aproximadamente a los 23 ± 1 días. Forma dos prominencias a los lados del estomodeo: el **proceso maxilar** y el **proceso mandibular** (fig. 16-2). Ambos procesos serán responsables del desarrollo del esqueleto óseo del tercio medio e inferior de la cara y de los tejidos blandos de esas porciones.

El **segundo par, o arco hioideo**, aparece aproximadamente a los 24 ± 1 días; contribuye a la formación del hueso hioideos (fig. 16-2). Los arcos faríngeos caudales al segundo solo se denominan por número. El quinto par generalmente no se forma en el humano, y el sexto par es pequeño o rudimentario.

Durante la quinta semana, el mesénquima mixto de los arcos faríngeos (mesodermo + cresta neural) prolifera constantemente. El mayor crecimiento es el que presenta el segundo arco, que crece fundamentalmente en dirección caudal superponiéndose al tercero y cuarto arcos y ocultándolos por completo, dejando un pequeño espacio denominado **seno cervical** (fig. 16-3B), el cual finalmente desaparece al final de la séptima semana cuan-

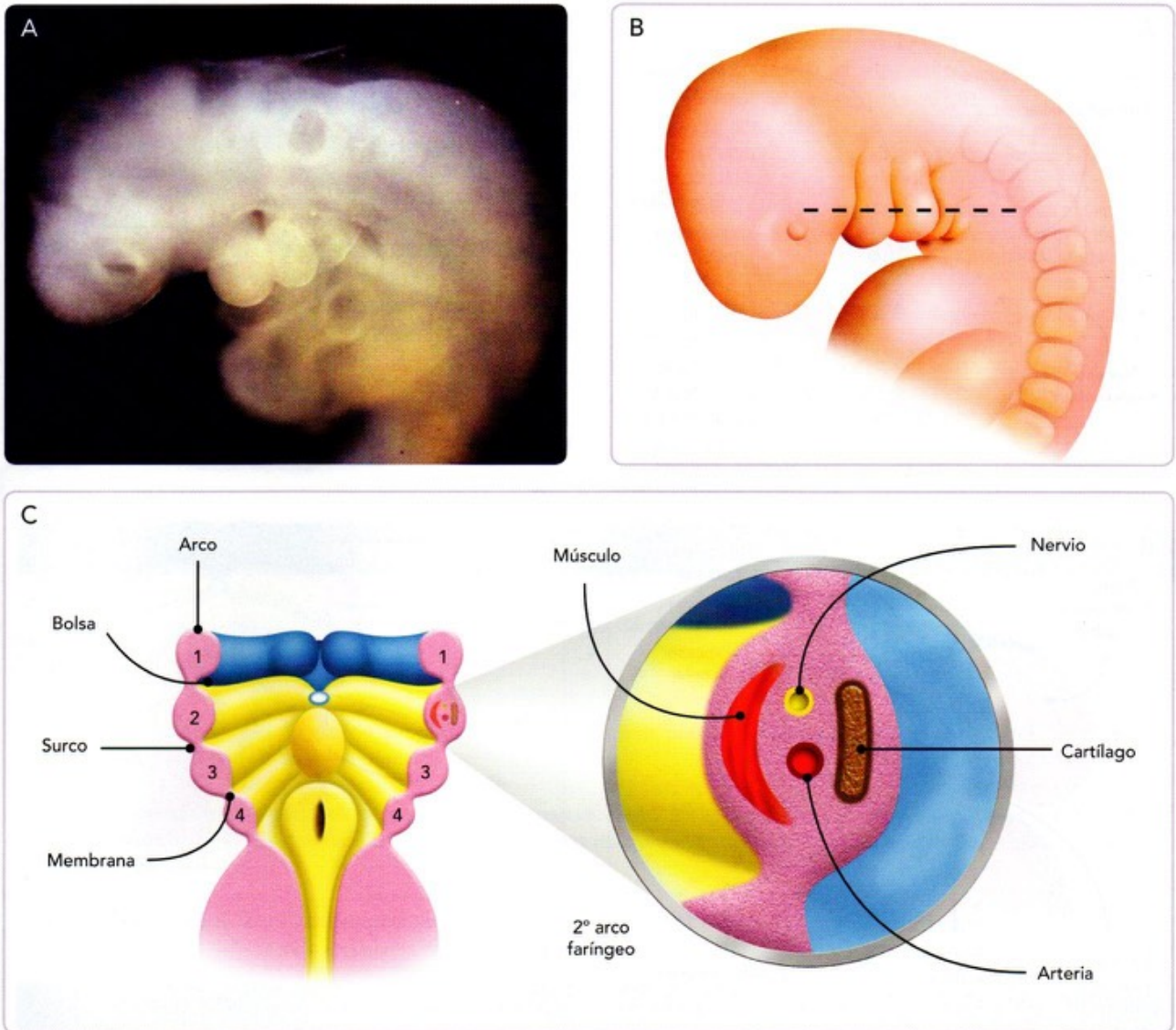


Fig. 16-1. Desarrollo del aparato faríngeo. **A.** Embrión humano de la cuarta semana que muestra los arcos y surcos faríngeos del lado izquierdo. **B.** Esquema de un embrión de la misma edad. La línea punteada señala el plano de corte de "C". **C.** Piso de la faringe primitiva durante la cuarta semana. Nótese la disposición de los arcos, surcos, bolsas y membranas faríngeas, y cómo incluido en el mesénquima de cada uno de los arcos hay un arco aórtico, un cartilago, un botón muscular y un nervio.

do se fusiona el segundo arco con el tercero, cuarto y sexto (fig. 16-3C). Cuando ocurre el crecimiento caudal del segundo arco, este expresa *Shh*, *FGF-8* y *BMP-7*, que aparentemente son los responsables de la proliferación del mesénquima subyacente. Ocasionalmente el seno cervical puede persistir en forma parcial o total y da lugar a quistes, senos o fistulas laterales del cuello, que por lo general se van a localizar sobre el trayecto del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo.

Derivados vasculares (arcos aórticos)

Como se ha señalado antes, incluido en el mesénquima de cada uno de los arcos faríngeos se encuentra una arteria, la cual

emerge del saco aortopulmonar y termina en alguna de las aortas dorsales (véase Cap. 22); durante su trayecto, estos vasos rodean lateralmente a la faringe primitiva (figs. 16-4 y 22-45). Cada uno de ellos dará origen a diversos segmentos vasculares de la cabeza y del cuello. Los arcos aórticos aparecen y desaparecen en forma secuencial, de tal manera que, cuando se desarrolla el sexto par, ya han desaparecido el primero y el segundo.

El **primer par de arcos aórticos** (arco mandibular) aparece a los 22 ± 1 días, y 3 o 4 días más tarde han desaparecido casi en su totalidad y la porción que persiste dará origen a la **arteria maxilar** y a parte de las **arterias carótidas externas** (véase figura 22-45A,B).

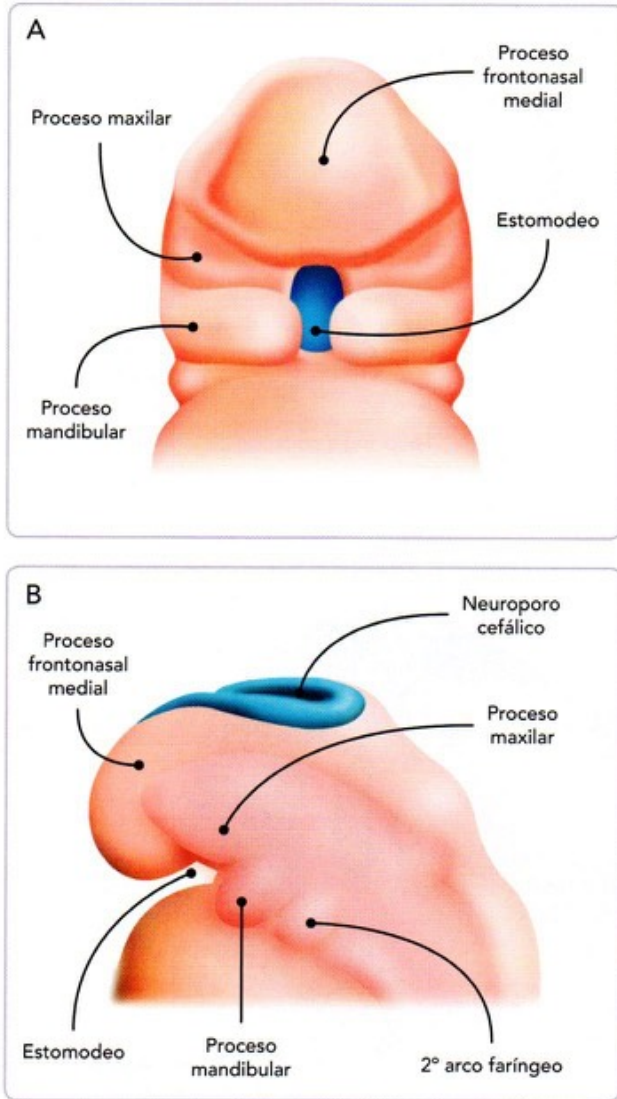


Fig. 16-2. Desarrollo de los arcos faríngeos. A. Embrión de la cuarta semana, vista ventral. Se puede apreciar el estomodeo limitado cranealmente por el proceso frontonasal medial y hacia los lados por los procesos maxilares y mandibulares, estos dos últimos correspondientes al primer arco faríngeo. B. Embrión de la misma edad, vista lateral izquierda. Nótese la posición y relaciones de los procesos maxilar y mandibular izquierdos y la presencia del segundo arco faríngeo.

El segundo par de arcos aórticos aparece casi al mismo tiempo que el primero, e igual que el arco precedente desaparece unos cuantos días después, persistiendo solo algunas porciones que formarán las arterias hioideas y estapedias.

Alrededor de los 28 ± 1 días ya pueden identificarse los terceros, cuartos y sextos pares de arcos aórticos, ya que los dos primeros han desaparecido (véase figura 22-45C).

Del tercer par de arcos aórticos se originarán finalmente las arterias carótidas comunes y la porción proximal de las arterias carótidas internas. Del cuarto arco aórtico izquierdo se

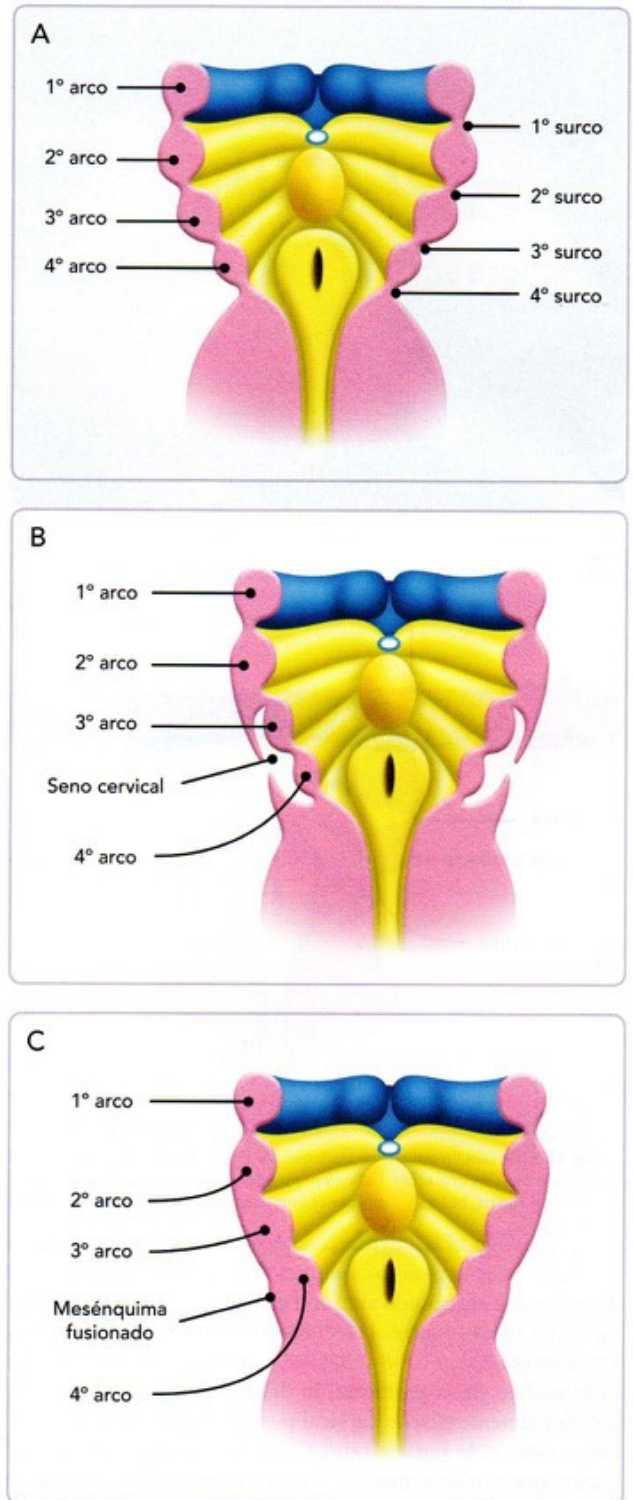


Fig. 16-3. Desarrollo de los arcos faríngeos. A. Piso de la faringe de la cuarta semana, mostrando la disposición simétrica y uniforme de los cuatro primeros arcos faríngeos. B. Piso de la faringe de la quinta semana; el 2° arco ha crecido caudalmente y sobrepasa y cubre el 3° y 4° arcos, formándose el seno cervical. C. Piso de la faringe de la séptima semana; el seno cervical se ha obliterado y se ha fusionado el mesénquima del 2°, 3°, 4° y 6° arcos.

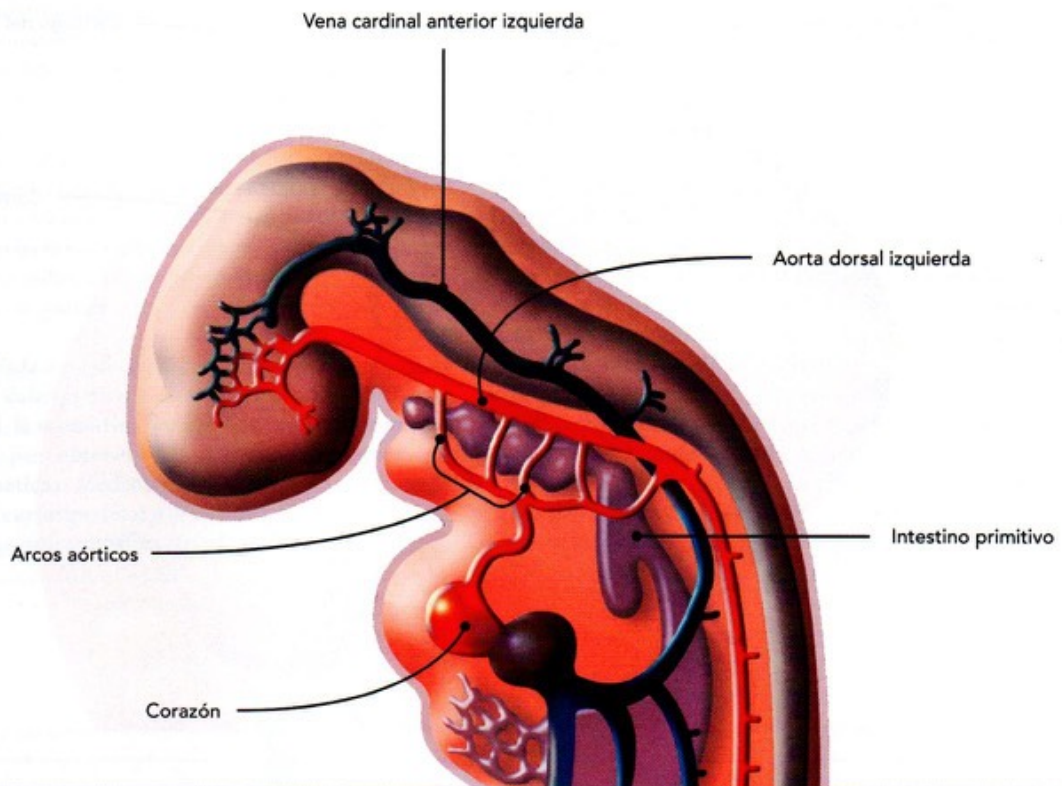


Fig. 16-4. Desarrollo de los arcos aórticos. Mitad cefálica del embrión de la cuarta semana en una vista lateral izquierda. Obsérvense los arcos aórticos izquierdos surgiendo del tubo cardíaco y terminando en la aorta dorsal izquierda.

va a formar el segmento del **cayado aórtico** comprendido entre la carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda, mientras que del **cuarto arco aórtico derecho** se formará el segmento proximal de la **arteria subclavia derecha**. En cuanto al **sexto arco aórtico izquierdo**, de su porción proximal se originará la parte proximal de la **arteria pulmonar izquierda** y de su porción distal el **conducto arterioso**, el cual se oblitera al nacimiento. Finalmente, de la porción proximal del sexto arco aórtico derecho se formará la parte proximal de la **arteria pulmonar derecha** (véase figura 22-45 D,E,F).

El desarrollo anormal de los arcos aórticos puede causar diversas alteraciones, que son descritas en el capítulo 22 (véase **Alteraciones de los arcos aórticos**).

Derivados óseos y cartilaginosos

Del mesénquima o del molde cartilaginoso de cada uno de los arcos faríngeos se formarán diferentes estructuras óseas o ligamentos de la región (fig. 16-5).

El **mesénquima del primer par** de arcos faríngeos, en su **proceso maxilar**, dará origen a las maxilas, cigomáticos y porción escamosa de los huesos temporales, mientras que en su **proceso mandibular** de ambos lados formarán juntos la man-

díbula; estos huesos compuestos a partir del mesénquima del primer arco se formarán por osificación intramembranosa (véase Cap. 17). En cuanto al **cartilago del primer arco**, o cartilago de Meckel, este dará origen al martillo y al yunque, el ligamento anterior del martillo, el ligamento esfenomandibular y el primordio de la mandíbula (fig. 16-5B). Es importante señalar que la mandíbula es un hueso que se forma por osificación intramembranosa, pero el cartilago de este primer arco le sirve como guía para la osificación y posteriormente desaparecerá una vez que se haya formado el hueso.

El **cartilago del segundo arco**, o cartilago de Reichert, dará origen al estribo, el proceso estiloides del temporal, el ligamento estilohioideo y la parte superior y astas menores del hueso hioides (fig. 16-5B). El **cartilago del tercer arco** formará la mitad inferior y las astas mayores del hueso hioides. Finalmente, los cartilagos del cuarto y sexto arcos se fusionarán y darán origen a los cartilagos laríngeos (excepto la epiglotis) (fig. 16-5B).

Derivados musculares

Del botón muscular de cada uno de los arcos faríngeos se formarán músculos estriados de la cabeza y del cuello (fig. 16-6).

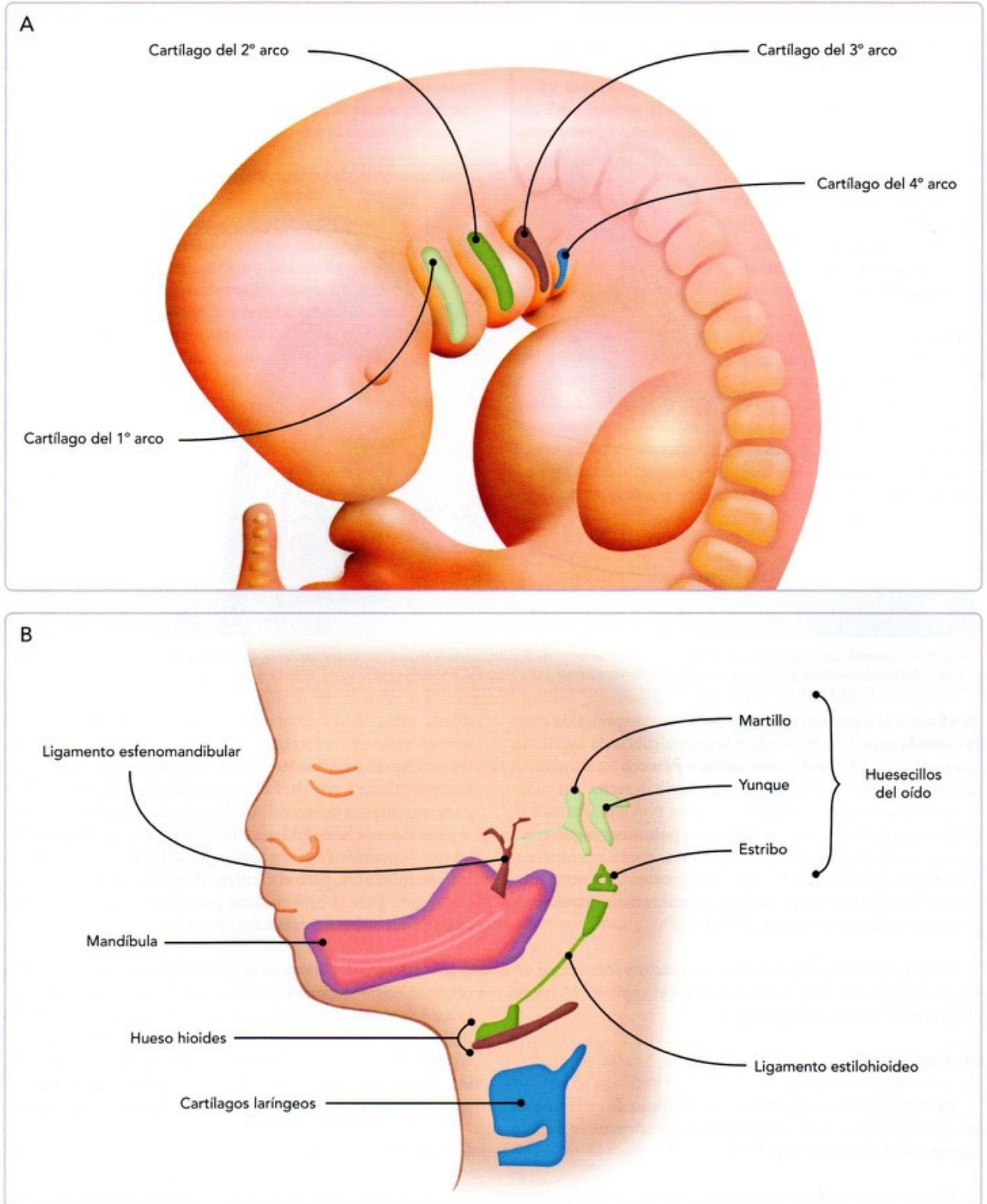


Fig. 16-5. Derivados de los cartilagos de los arcos faríngeos. **A.** Embrión de la cuarta semana, vista lateral izquierda. **B.** Vista izquierda de la cara fetal que muestra los ligamentos y huesos que se originan de cada uno de los cartilagos de los arcos faríngeos.

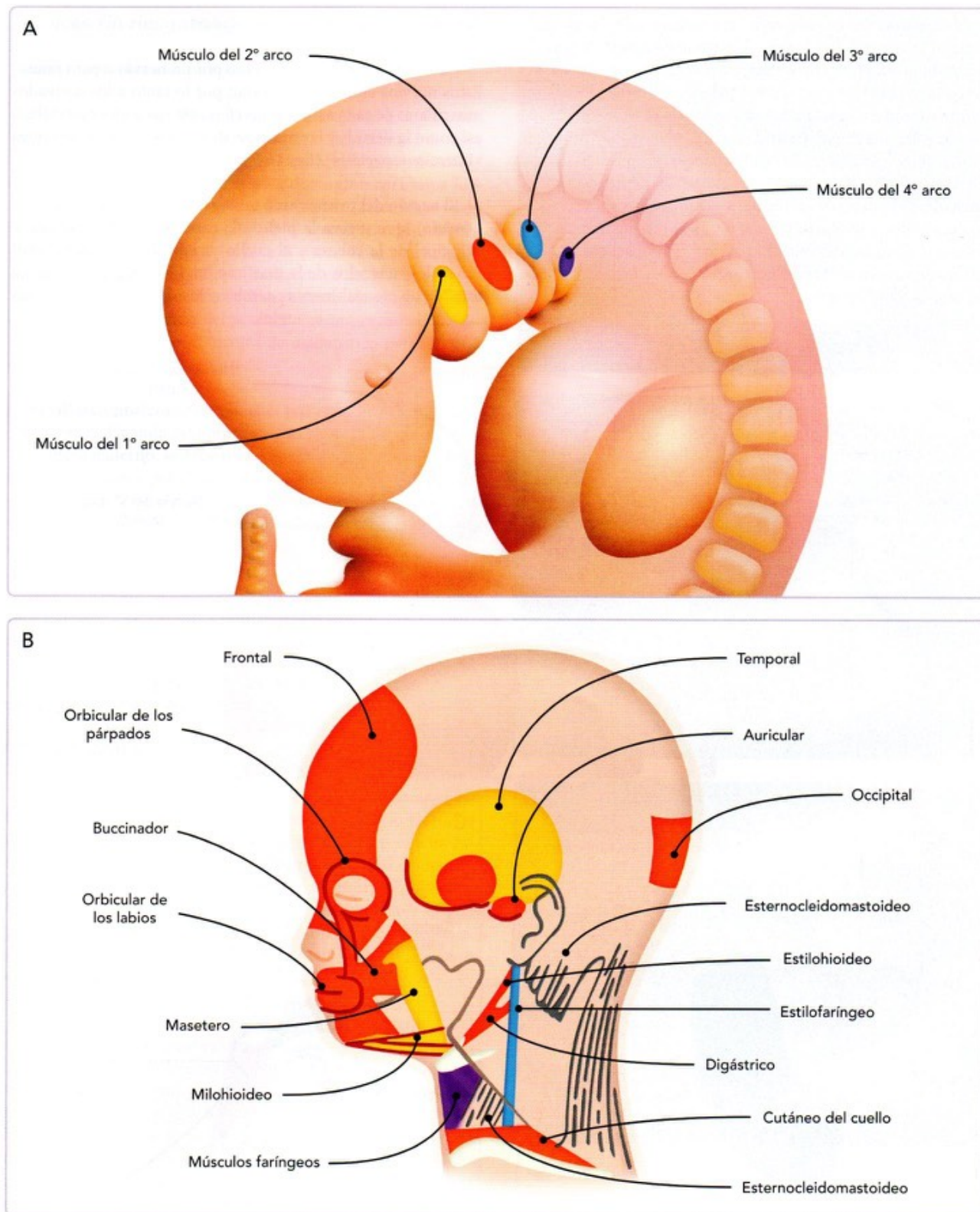


Fig. 16-6. Derivados del botón muscular de los arcos faríngeos. A. Embrión de la cuarta semana, vista lateral izquierda. B. Vista izquierda de la cara fetal que muestra los músculos que se originan de cada uno de los arcos faríngeos.

El **músculo del primer arco** formará músculos de la masticación (temporal, masetero y pterigoideos medial y lateral), el milohioideo, el vientre anterior del digástrico, el tensor del tímpano y el tensor del velo del paladar. El **músculo del segundo arco** dará origen a los músculos de la expresión facial (buccinador, auricular, frontal, cutáneo del cuello, orbicular de los labios y orbicular de los párpados), el músculo del estribo, el estilohioideo y el vientre posterior del digástrico. El **músculo del tercer arco** formará el músculo estilofaríngeo. Los **músculos del cuarto y sexto arcos** darán lugar al cricotiroidio, el elevador del velo del paladar, los constrictores de la faringe, los constrictores de la laringe y la musculatura estriada del esófago (fig. 16-6B).

Nervios de los arcos faríngeos

Cada arco faríngeo es inervado por un nervio o par craneal. Estos nervios craneales inervarán por lo tanto a los derivados musculares de cada arco (ramas eferentes viscerales especiales), así como la dermis y las mucosas de la región (ramas aferentes viscerales especiales) (fig. 16-7).

El **nervio del primer arco faríngeo** es el **V par craneal (trigémino)**, que inerva la piel de la cara, es el nervio sensorial principal de la cabeza y el cuello y representa el nervio motor de los músculos de la masticación; las ramas sensitivas de este V par craneal inervan también los dientes y las mucosas

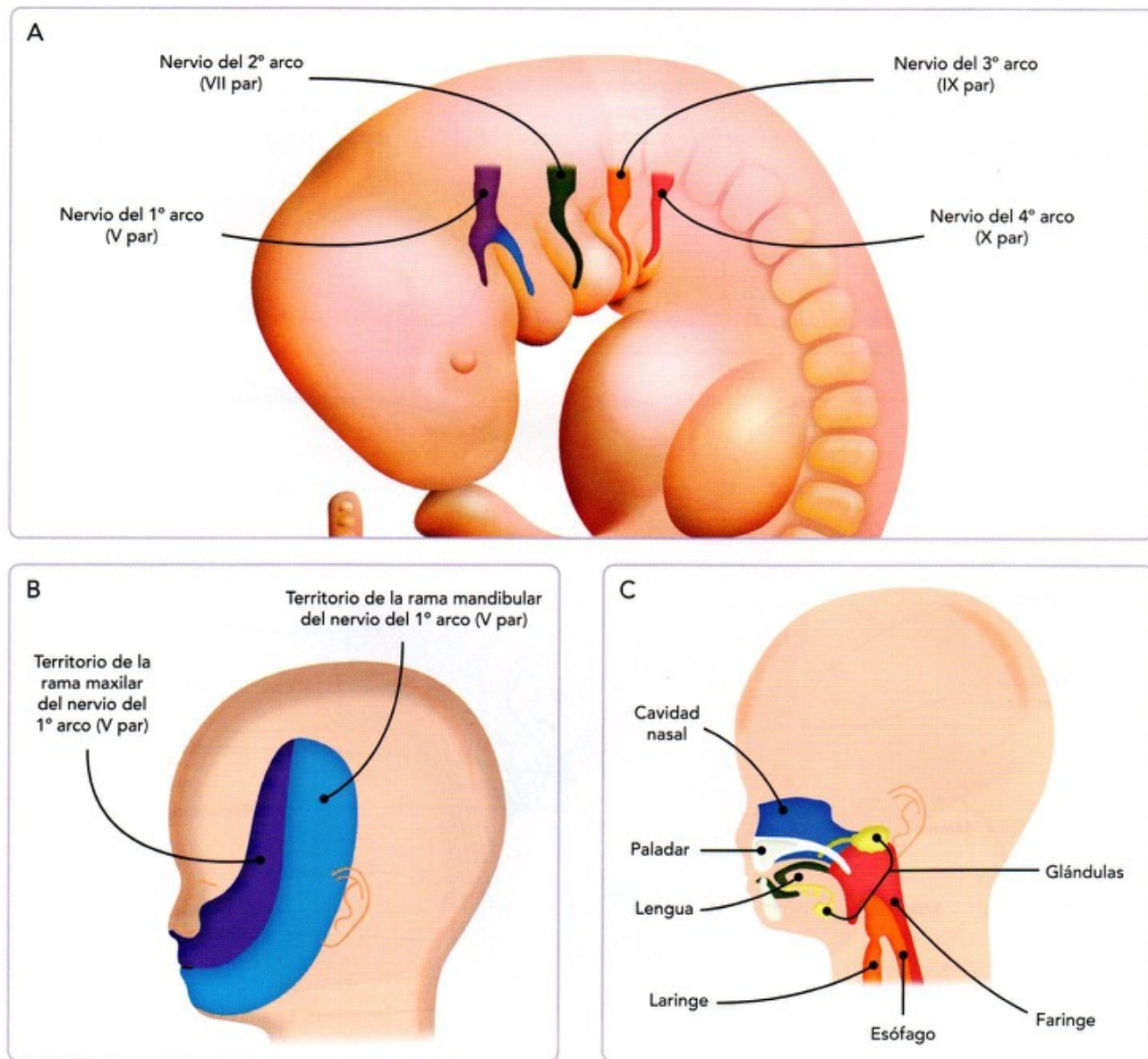


Fig. 16-7. Nervios de los arcos faríngeos. A. Embrión de la cuarta semana, vista lateral izquierda. B. Territorio de inervación cutánea del nervio trigémico. C. Territorio de inervación de las mucosas de la lengua, laringe y faringe por los nervios facial, glossofaríngeo y vago.

de la cavidad nasal y de la cavidad oral. El nervio del **segundo arco** es el **VII par craneal (facial)** y el del **tercer arco** el **IX par (glossofaríngeo)**, que inervan fundamentalmente mucosas de la lengua y laringe. El **cuarto y sexto arcos** son inervados por el **X par craneal (vago)**; inerva la mucosa de la faringe (fig. 16-7B,C).

BOLSAS FARÍNGEAS

Se desarrollan también en pares en el interior de la faringe primitiva, quedando recubiertas por su endodermo. Los pares de bolsas se forman en secuencia cefalocaudal entre los arcos, es decir, el primer par de bolsas se forma entre el primer y segundo arcos, y así sucesivamente. Hay cuatro pares de bolsas bien marcadas y su recubrimiento endodérmico da lugar a órganos importantes de la cabeza y el cuello (fig. 16-8).

De la **primera bolsa faríngea** se originan la cavidad timpánica, el antro mastoideo, la tuba auditiva y parte de la membrana timpánica. De la **segunda bolsa** se forman las amígdalas y las fosas y criptas amigdalinas. De la **tercera bolsa** surge la mayor parte del timo (timo III) y las paratiroides inferiores (paratiroides III). De la **cuarta bolsa** deriva una pequeña porción del timo (timo IV) y las paratiroides superiores (paratiroides IV).

SURCOS FARÍNGEOS

Los surcos faríngeos separan por el exterior a los arcos aórticos. Se forman cuatro surcos de cada lado. De estos, solo el **primer surco** contribuye a estructuras adultas, formando el conducto auditivo externo. Del segundo al cuarto surcos

faríngeos quedan atrapados por el seno cervical, obliterándose junto con este a medida que se desarrolla el cuello (entre la quinta y séptima semana) (fig. 16-8).

MEMBRANAS FARÍNGEAS

Se sitúan al fondo de los cuatro surcos faríngeos, a cada lado del cuello del embrión. Quedan interpuestos entre un surco y una bolsa faríngea. Solo la **primera membrana faríngea** contribuye a estructuras del adulto, ya que junto con el mesénquima de la capa intermedia forma parte de la membrana timpánica (fig. 16-8).

3 FORMACIÓN DE LA CARA

La morfogénesis facial ocurre entre la cuarta y octava semana como resultado del desarrollo de cinco procesos faciales: el proceso frontonasal medial, los procesos maxilares (2) y los procesos mandibulares (2). El crecimiento de estos procesos depende de la proliferación del mesénquima, que está formado fundamentalmente por células de la cresta neural y por células de origen mesodérmico; para un adecuado desarrollo debe existir una estrecha interacción epitelio-mesénquima.

La cara forma la superficie anterior de la cabeza, desde la frente hasta el mentón, y de un pabellón auricular hasta el otro. Comienza a formarse en la cuarta semana, organizándose alrededor de la boca primitiva o estomodeo. Entre la cuarta y la octava semana ocurre la morfogénesis facial, aunque las proporciones faciales no se alcanzarán sino hasta la etapa posnatal. La mandíbula y el labio inferior son las primeras partes de la

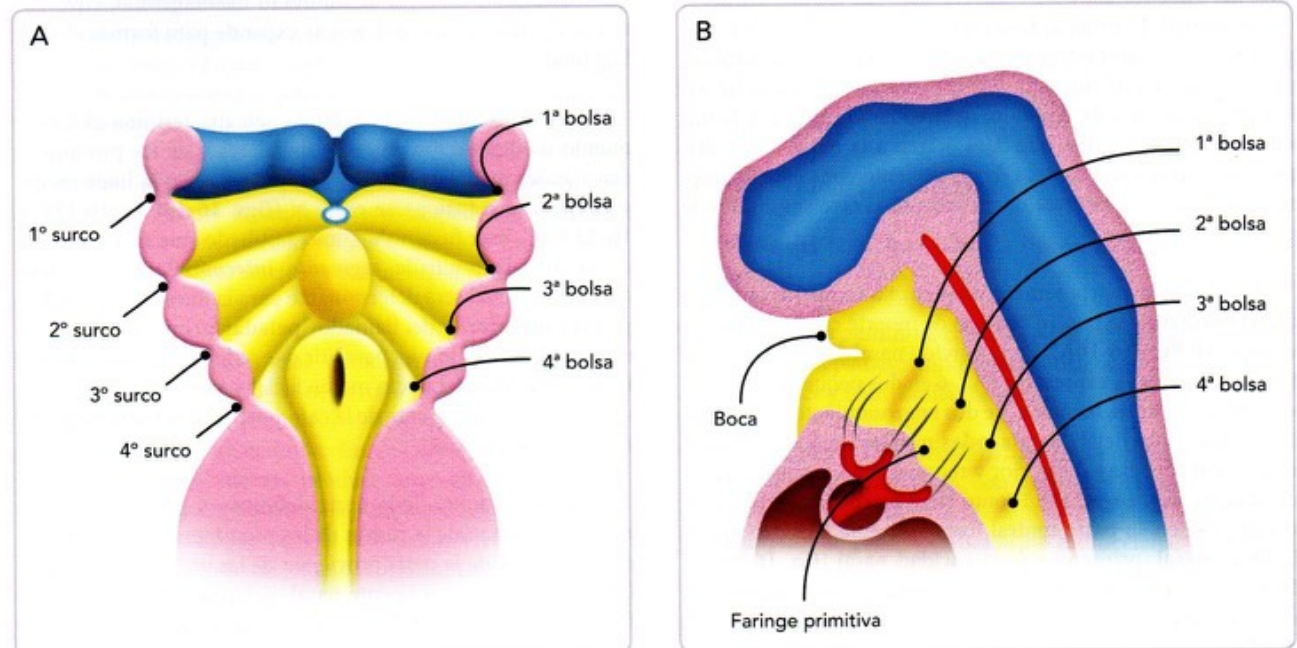


Fig. 16-8. Bolsas faríngeas. A. Piso de la faringe primitiva que muestra la disposición de las bolsas faríngeas. B. Corte sagital de la mitad cefálica del embrión que exhibe el interior de la faringe primitiva y la entrada a las bolsas faríngeas derechas.

cara que se forman. En su desarrollo participan el ectodermo superficial, el mesodermo subyacente y células provenientes de la cresta neural craneal.

En la cuarta semana se forman cinco abultamientos alrededor del estomodeo, los procesos o prominencias faciales: el **proceso frontonasal medial**, que es único y se ubica por arriba del estomodeo, los **procesos maxilares**, que son dos y se colocan a ambos lados del estomodeo, y los **procesos mandibulares**, que son también dos alrededor del estomodeo inmediatamente por debajo de los procesos maxilares (fig. 16-9A,B). Los procesos maxilares y mandibulares son parte del primer par de arcos faríngeos. El estomodeo o boca primitiva en este momento está cubierto por una delgada membrana de origen ectodérmico y endodérmico, la membrana bucofaríngea.

Durante las siguientes semanas de la etapa embrionaria estos procesos faciales van a crecer de manera constante, sujetos a importantes interacciones ectodérmico-mesénquimáticas que controlan su desarrollo. Se ha identificado que la molécula *Sonic Hedgehog (Shh)* es el **organizador morfogenético** de estos procesos y que los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) regulan el **crecimiento de su mesénquima**, activando finalmente al gen *MSX-1*; se señala también que en este proceso es importante la participación del ácido retinoico.

El crecimiento de estos procesos faciales se debe fundamentalmente a la proliferación de las células de la cresta neural que llegaron hasta este lugar durante la cuarta semana. El proceso maxilar contiene células de la cresta neural provenientes del prosencéfalo y del mesencéfalo, y el proceso mandibular de células del mesencéfalo y del rombencéfalo (de los dos primeros rombómeros). El proceso frontonasal medial, que está situado por arriba del estomodeo, recibe células de la cresta neural del prosencéfalo y está formado por dos porciones: la frontal, en la parte superior y de donde se desarrollará la frente, y la nasal, en la parte inferior, que dará origen a la nariz. Los cinco procesos faciales son centros de crecimiento constante del mesénquima, que se continúa de un proceso al otro sin límites de demarcación claros.

Al final de la cuarta semana comienza a romperse la membrana bucofaríngea por un proceso de muerte celular fisiológica (figs. 16-9C y 16-10A). En la porción nasal del proceso frontonasal comienza a expresarse *PAX-6* en dos pequeñas regiones situadas a los lados, formándose dos engrosamientos ovales del ectodermo superficial, las **placodas nasales**, que en este momento son convexas al exterior y representan a los primordios de la nariz (fig. 16-9C,D). Pronto estas placodas comienzan a invaginarse en su parte central formando una leve depresión, la **fóvea nasal**, primordio de la cavidad nasal (fig. 16-9E,F). Durante la quinta semana, las foveas nasales se profundizan y el mesénquima de los bordes de las placodas nasales prolifera produciendo una elevación en forma de herradura alrededor de la fovea; la parte medial de estas elevaciones da lugar a las

prominencias nasales mediales, mientras que su parte lateral constituye las **prominencias nasales laterales** (fig. 16-11A,B).

Cuando finaliza la quinta semana o al principio de la sexta, el mesénquima de los procesos maxilares prolifera de manera muy considerable, lo que inicia un desplazamiento de estos procesos maxilares hacia la línea media, es decir, acercándose entre sí y a las prominencias nasales. Este movimiento medial arrastra consigo a las prominencias nasales, que también comienzan a aproximarse a sus contralaterales (figs. 16-11C,D y 16-12A). Entre las prominencias nasales laterales y los procesos maxilares se forma un surco, al principio leve y después profundo, el **surco nasolagrimal**, el cual se extiende desde el ángulo interno del ojo en desarrollo y la boca del embrión. En los bordes del primer surco faríngeo comienzan a formarse unos pequeños abultamientos, los **montículos auriculares**, primordios de los pabellones auriculares; estos montículos son seis de cada lado: tres sobre el proceso mandibular del primer arco y los otros tres sobre el segundo arco (fig. 16-11D). En este momento la posición de los futuros pabellones auriculares está a un nivel mucho más bajo que el de los ojos, en plena región cervical del embrión.

Durante la sexta semana continúa el desplazamiento medial de los procesos maxilares y las prominencias nasales, y hacia el final de esta semana los procesos maxilares comienzan a unirse con las prominencias nasales laterales a lo largo del surco nasolagrimal, estableciéndose continuidad de las futuras alas de la nariz con las mejillas (fig. 16-11E,F). En el piso del surco nasolagrimal, el ectodermo se invagina y forma un cordón sólido, que posteriormente se separa de la superficie y se canaliza en su interior y da lugar al **conducto nasolagrimal**, cuyo extremo craneal (a nivel del ojo) se expande para formar el **saco lagrimal**.

En el transcurso de la séptima semana termina el movimiento medial de los procesos maxilares y de las prominencias nasales mediales cuando se encuentran en la línea media y comienzan a fusionarse entre sí (figs. 16-10B,C, 16-12B y 16-13A,B). Esta fusión da como resultado que se forme una estructura denominada **segmento intermaxilar** (véase más adelante), el cual será determinante para la formación del **labio y encía superior**, y del llamado "**paladar primario**". También este desplazamiento va a permitir que se forme la **nariz definitiva** en el centro del tercio medio facial y que los **ojos** alcancen su posición final al frente de la cara y separados solo por la raíz nasal (fig. 16-13C,D).

El dorso y punta de la nariz definitiva y parte del tabique nasal se originan de la fusión de las prominencias nasales mediales; las alas de la nariz provienen de las prominencias nasales laterales; la raíz o puente nasal es formada por el proceso frontonasal medial y las cavidades nasales a partir de las foveas nasales.

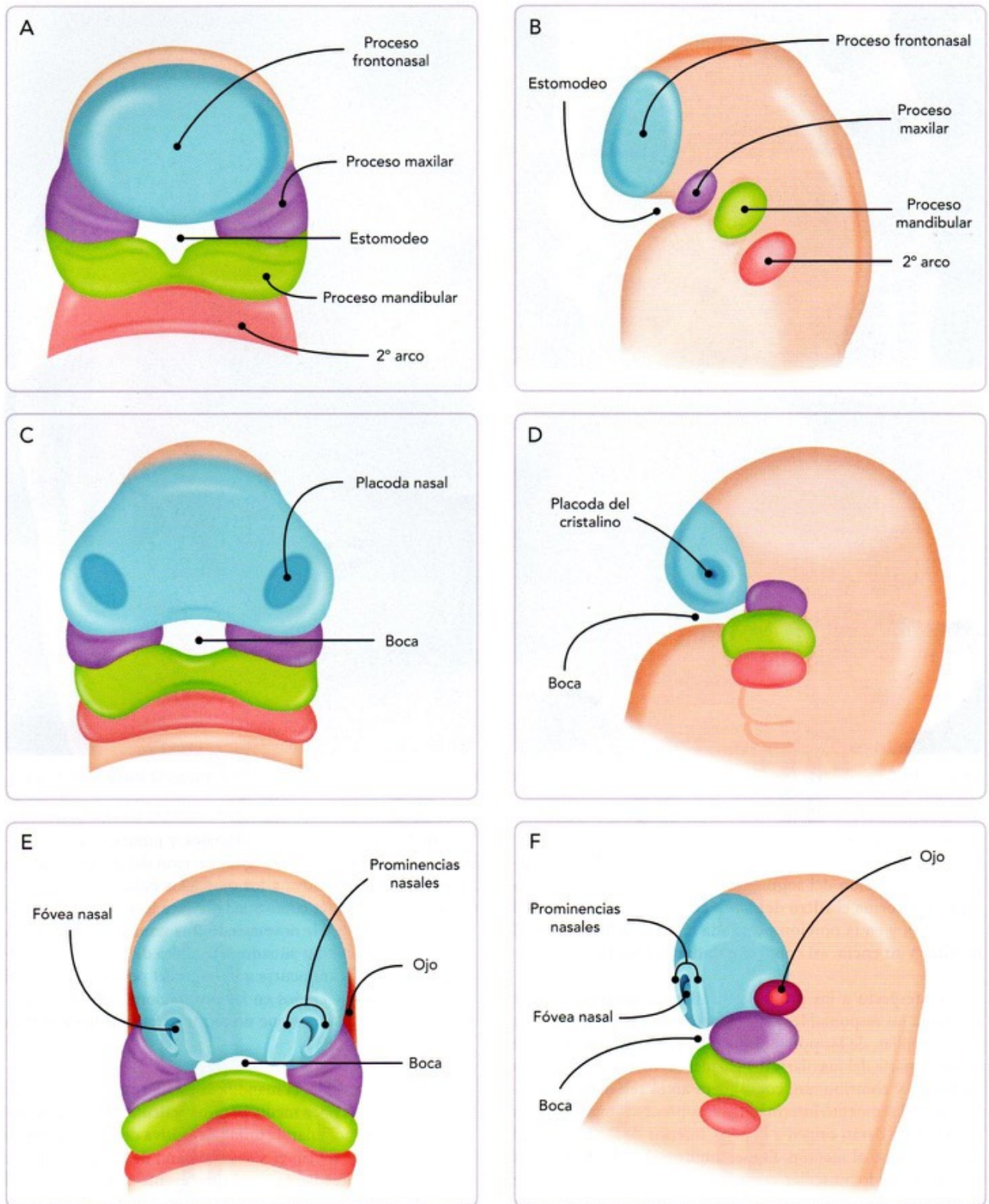


Fig. 16-9. Desarrollo de la cara. A,B. Embrión de 24 ± 1 días (cuarta semana), vistas ventral y lateral izquierda. C,D. Embrión de 28 ± 1 días (cuarta semana), vistas ventral y lateral izquierda; la membrana bucofaringea está en proceso de rotura y se han formado las placodas nasales. E,F. Embrión de 30 ± 1 días (quinta semana), vistas ventral y lateral izquierda; las placodas nasales se han invaginado formando las foveas nasales.



Fig. 16-10. Desarrollo de la cara. Fotomicrografías electrónicas de barrido de la cara de embriones humanos. A. Embrión del estadio 12 (cuarta semana). B, C. Embrión del estadio 20 (séptima semana).

Como antes fuera mencionado, la fusión de las prominencias nasales mediales y de los procesos maxilares da lugar a la formación del **segmento intermaxilar**, el cual en la superficie forma el **filtro del labio superior** (surco subnasal o *filtrum*), y en la porción profunda la parte **premaxilar del maxilar** y su **encía**, así como el **paladar primario**.

Con respecto a los procesos maxilares, podemos resumir que serán los responsables de la formación de la parte superior de las mejillas, de las porciones laterales del labio superior, de la mayor parte del maxilar y del paladar secundario (véase más adelante), y contribuirán, como fuera antes referido, a la formación del segmento intermaxilar. Los procesos mandibulares por su parte darán origen a la parte inferior de las mejillas, al labio inferior y al mentón. El mesénquima de ambos procesos formará el tejido muscular, conjuntivo y vascular de gran parte de la cara, con la contribución del mesénquima del segundo arco faríngeo.

En el lapso entre la octava y décima semana concluye el pro-

ceso de fusión de los procesos faciales, y junto con el desarrollo del prosencéfalo y de la región cervical del embrión ubican en su posición definitiva a los ojos y los pabellones auriculares, con lo que queda conformada la cara fetal (figs. 16-12C y 16-13C,D,E,F). Para la novena o décima semana los pabellones auriculares deben estar situados a la altura de los ojos. El desarrollo final de la cara ocurre a lo largo del período fetal, en el que se presentan cambios en las proporciones de los componentes faciales, cambios que no terminarán sino hasta la vida posnatal.

En el recién nacido, la mandíbula está formada por dos mitades unidas en la línea media por una articulación cartilaginosa, la sínfisis mandibular; la unión definitiva de las dos mitades se realizará entre el primer y segundo año de la vida posnatal. La erupción de los dientes será otro evento importante en el desarrollo facial posnatal, ya que produce cambios morfológicos en las encías que modifican el fenotipo facial, y lo mismo ocurre con el desarrollo de los senos paranasales, que al nacer son rudimentarios o están ausentes.

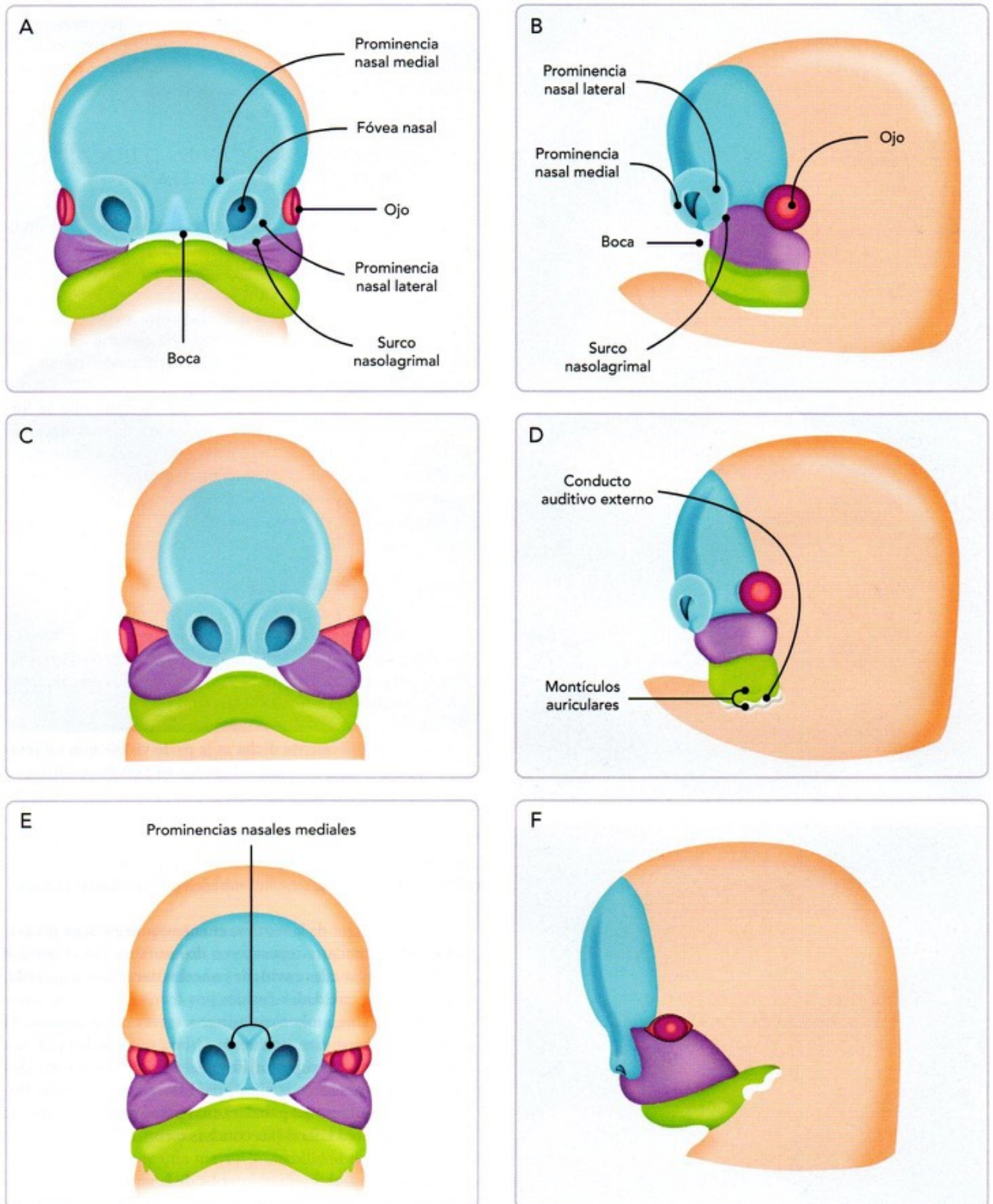


Fig. 16-11. Desarrollo de la cara. A,B. Embrión de 32 ± 1 días (quinta semana), vistas ventral y lateral izquierda. Se han formado las prominencias nasales mediales y laterales y el surco nasolagrimal. C,D. Embrión de 34 ± 1 días (quinta semana), vistas ventral y lateral izquierda; ha comenzado la migración de los procesos maxilares hacia la línea media. E,F. Embrión de 40 ± 1 días (sexta semana), vistas ventral y lateral izquierda; las prominencias nasales mediales están a punto de comenzar su fusión.

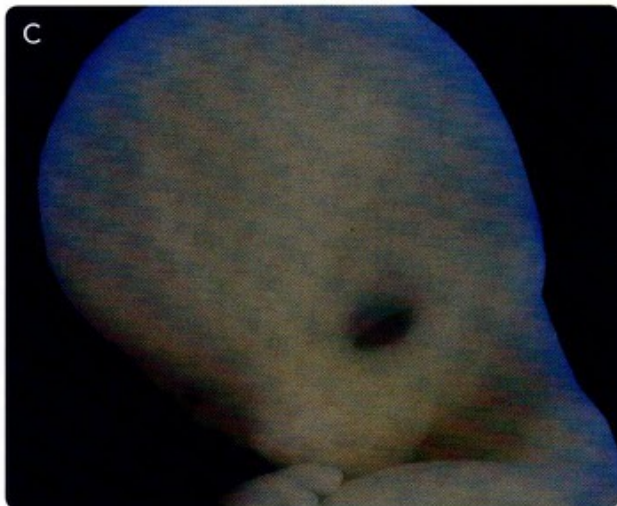
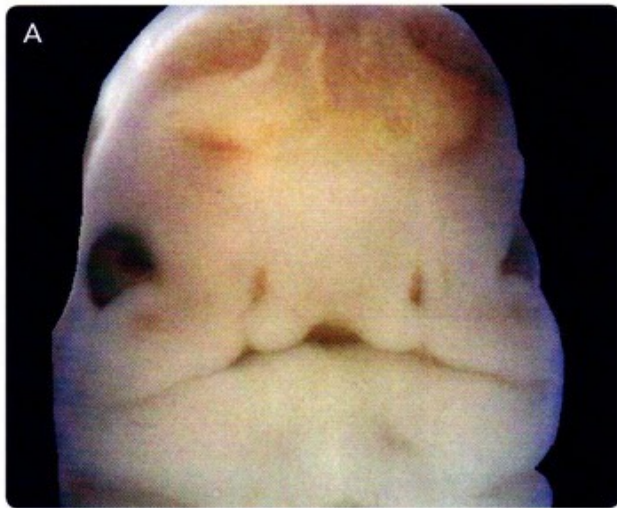


Fig. 16-12. Desarrollo de la cara. Fotomicrografías de la cara de embriones humanos. A. Embrión del estadio 17 (sexta semana). B. Embrión del estadio 20 (séptima semana). C. Embrión del estadio 22 (octava semana).

El desarrollo y fusión de algunos de estos procesos y prominencias puede fallar y dar lugar a una amplia variedad de defectos faciales, que requieren su atención y tratamiento para restablecer la función y la estética de la cara (véase **Alteraciones faciales**).

4 CAVIDAD NASAL, CAVIDAD BUCAL Y FORMACIÓN DEL PALADAR

La cavidad nasal y la cavidad bucal se desarrollan a partir de la cuarta semana y en su morfogénesis participa el ectodermo del estomodeo, el endodermo de la faringe primitiva y el mesénquima de la región que está formado por células de la cresta neural y del mesodermo. Por su parte, el paladar se desarrolla entre la quinta y décimo segunda semana a partir del segmento intermaxilar y de los procesos palatinos laterales.

El desarrollo de los procesos faciales permite que se formen en el tercio medio e inferior de la cara dos cavidades, la nasal y la bucal, separadas una de la otra por el paladar. Estas cavidades constituyen la parte craneal o superior del sistema respiratorio y digestivo, respectivamente, de gran importancia para la función de estos dos sistemas y determinantes para la conformación morfológica final de la cara.

NARIZ Y CAVIDAD NASAL

La nariz es la primera porción del sistema respiratorio y contiene el sentido del olfato. Está formada por la nariz propiamente dicha y la cavidad nasal, que está dividida en cavidades derecha e izquierda por el tabique nasal.

La **nariz propiamente dicha** es la parte visible que sobresale de la cara y varía considerablemente su tamaño y forma; se considera que tiene una **raíz** en la parte superior (con esqueleto óseo dado por los huesos nasales) y un **vértice** o punta en la parte inferior, y entre estas el **dorso** de la nariz. En la parte inferior de la nariz se encuentran dos orificios, las **narinas** (orificios nasales), que lateralmente están limitados por las **alas de la nariz**.

Hacia el interior de la nariz se encuentra un espacio, la **cavidad nasal**, la cual está separada en dos mitades por el tabique nasal dando lugar a las **cavidades nasales derecha e izquierda**. Se accede a las cavidades nasales por medio de las **narinas** y hacia atrás se abren a la nasofaringe a través de las **coanas**. El interior de la nariz está recubierto casi en su totalidad por una mucosa, cuyo tercio superior forma el área olfatoria y sus dos tercios inferiores el área respiratoria. Las cavidades nasales tienen un techo, un piso (el paladar), una pared medial (el tabique nasal) y una pared lateral (las conchas o cornetes nasales).

El **tabique nasal** divide el interior de la nariz en dos cavidades nasales; tiene una parte ósea y una cartilaginosa. La parte ósea la forman la lámina perpendicular del etmoides y el vómer, mientras que la parte cartilaginosa la conforma el cartilago del tabique, que es blando y móvil.

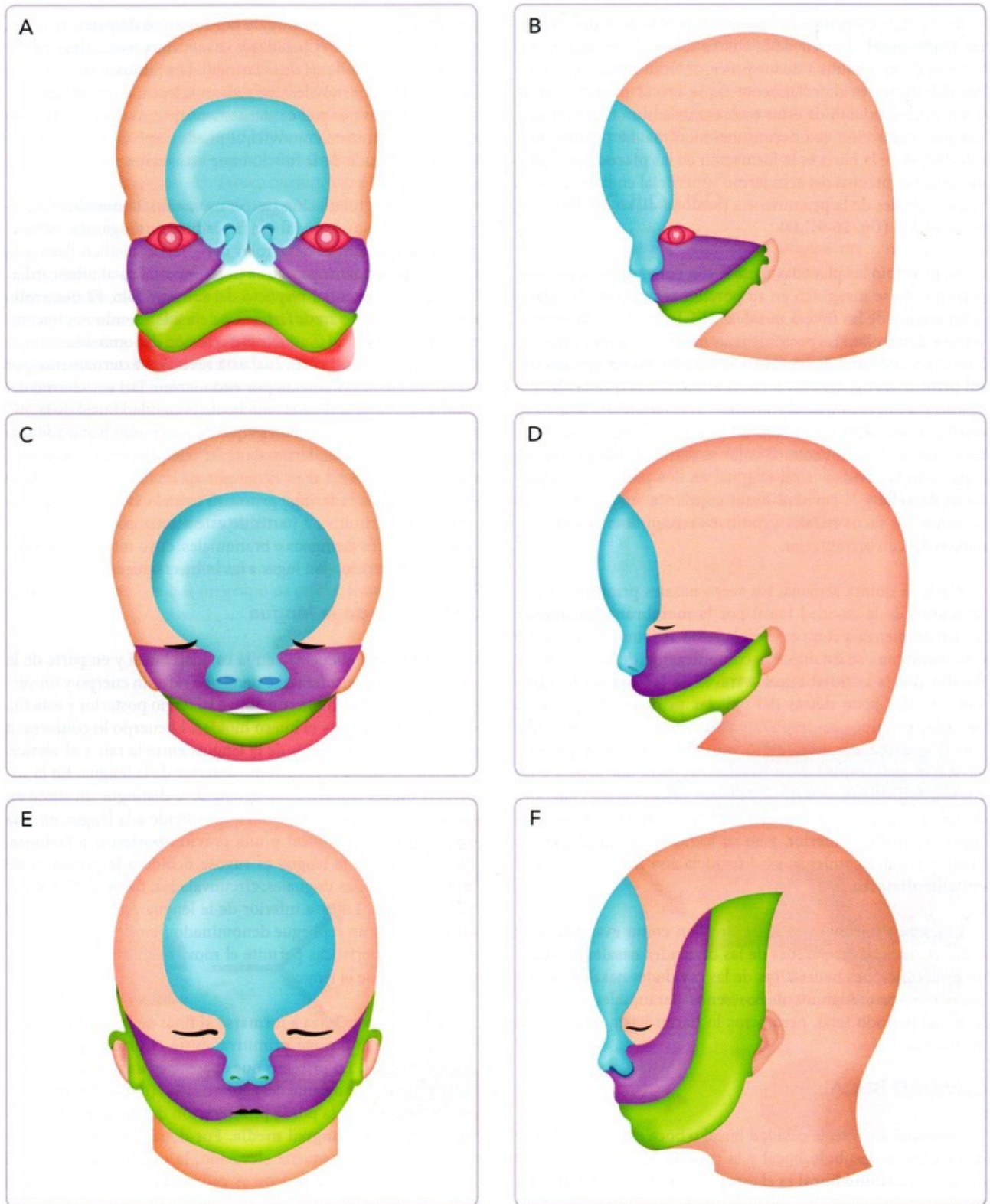


Fig. 16-13. Desarrollo de la cara. A,B. Embrión de 50 ± 1 días (octava semana), vistas ventral y lateral izquierda; las prominencias nasales mediales están terminando su fusión. C,D. Feto de 10 semanas, vistas ventral y lateral izquierda; ha terminado la fusión de las prominencias nasales mediales y de los procesos maxilares. E,F. Feto de 14 semanas, vistas ventral y lateral izquierda; la cara fetal está formada.

La nariz se desarrolla de la porción lateral de la **prominencia frontonasal**, a partir de la cuarta semana. Hay que recordar que el mesénquima de los procesos frontonasal, maxilar y mandibular es primordialmente de la cresta neural craneal, y que el crecimiento de estas estructuras embrionarias se realiza por interacción ectodermo-mesénquima. La primera manifestación de la nariz es la formación de las **placodas nasales**, dos engrosamientos del ectodermo superficial en las porciones ventrolaterales de la prominencia frontonasal, en donde se expresa *PAX-6* (fig. 16-9C,D).

Al principio las placodas nasales son convexas hacia afuera, pero pronto se invaginan en su porción central dando lugar a la formación de las **fóveas nasales**. Alrededor de las fóveas nasales se desarrollan las prominencias nasales mediales y nasales laterales y cada una de las fóveas se transforma en un **saco nasal primitivo** (fig. 16-9E,F). Hacia el final de la quinta semana se inicia la migración de las prominencias nasales hacia la línea media, lo que acerca también a los sacos nasales. Cuando se fusionan las prominencias faciales se forma el **tabique nasal**, separando la cavidad nasal original en dos partes: la **cavidad nasal derecha** y la **cavidad nasal izquierda**; en las siguientes semanas, los sacos nasales primitivos crecen dorsalmente por debajo del cerebro anterior.

Hasta la quinta semana, los sacos nasales primitivos están separados de la cavidad bucal por la **membrana buconasal**, la cual comienza a romperse en la sexta semana. Al romperse esta membrana se establece la comunicación de las cavidades nasales con la cavidad bucal a través de las **coanas primitivas**, situadas justo detrás del paladar primario. Cuando los procesos palatinos se desplazan y fusionan en la línea media y forman el paladar secundario, mueven a las coanas primitivas hacia atrás a nivel de la nasofaringe para dar origen a las **coanas definitivas**. Durante este lapso, en las paredes laterales de las cavidades nasales se conforman las conchas o cornetes superior, medio e inferior, y en su techo el epitelio de las cavidades nasales comienza su diferenciación para dar lugar al **epitelio olfatorio**.

Los **senos paranasales** se desarrollan como evaginaciones o divertículos de las paredes de las cavidades nasales, formando prolongaciones neumáticas de las cavidades nasales con los huesos vecinos. Algunos de los senos paranasales surgen al final del período fetal, pero otros lo hacen hasta después del nacimiento.

CAVIDAD BUCAL

Anatómicamente, la cavidad bucal o boca está formada por dos partes: el vestíbulo bucal y la cavidad bucal propiamente dicha. El **vestíbulo bucal** es el espacio situado entre los dientes y las encías por un lado, y los labios y las mejillas por el otro; se comunica al exterior por la hendidura o abertura bucal. La **cavidad bucal propiamente dicha** es el espacio entre las arcadas dentales superior e inferior; en su interior se aloja la len-

gua, lateralmente está limitada por los arcos dentales, tiene un techo formado por el paladar y se continúa hacia atrás con la orofaringe (parte bucal de la faringe). Los **labios** son repliegues musculofibrosos móviles que rodean la boca; externamente están recubiertos por piel e internamente por mucosa. La **lengua** es un órgano muscular móvil que puede cambiar mucho su forma, dependiendo de la función que esté realizando.

Antes de la tubulación (tercera semana), la **membrana bucofaringea** se sitúa caudal a la herradura cardiogénica. Al ocurrir la tubulación, el desarrollo del pliegue cefálico lleva a la membrana bucofaringea a una posición cefálica al tubo cardíaco primitivo y caudal respecto del prosencéfalo. El desarrollo del primer par de arcos faríngeos deja a la membrana bucofaringea en medio y al fondo de la depresión denominada *estomodeo* o "boca primitiva", la cual está revestida externamente por ectodermo e internamente por endodermo. Del ectodermo del estomodeo se originará el epitelio de la cavidad bucal de la "V" lingual hacia afuera, mientras que de este punto hacia adentro se originará del endodermo de la faringe primitiva. Aproximadamente a los 26 ± 1 días, la membrana bucofaringea se rompe comunicando a la faringe primitiva con el exterior. Rodeando a la faringe primitiva a partir de este momento se van a desarrollar los arcos faríngeos o branquiales, cuyo interior, tapizado por el endodermo, dan lugar a las bolsas faríngeas.

Formación de la lengua

La lengua se encuentra en la cavidad bucal y en parte de la orofaringe. Se considera que tiene una raíz, un cuerpo y un vértice. La raíz de la lengua constituye su tercio posterior y está fija entre la mandíbula y el hueso hioides. El cuerpo lo conforman los dos tercios anteriores de la lengua, entre la raíz y el vértice. El vértice o punta es el extremo anterior de la lengua. En la superficie dorsal (superior) de la lengua se distingue un surco en forma de "V", el surco terminal, que divide a la lengua en una porción anterior o bucal y una porción posterior o faríngea. La superficie de la lengua es rugosa debido a la presencia de numerosas papilas linguales: circunvaladas, foliadas, filiformes y fungiformes. La cara inferior de la lengua está unida al piso de la boca por un repliegue denominado *frenillo lingual*, el cual por sus características permite el movimiento libre de la porción anterior de la lengua.

La lengua comienza a formarse al final de la cuarta semana en el piso de la faringe primitiva, entre el primer y segundo arcos faríngeos. Lo primero que aparece es una elevación medial pequeña, por delante del agujero ciego (inicio del conducto tirogloso), originada por la proliferación del mesénquima subyacente: la **yema lingual media**. Por detrás del agujero ciego se identifica otra pequeña elevación, la **cópula**, en el piso de los segundos arcos faríngeos. A cada lado de la yema lingual media se forma una protuberancia que se va proyectando hacia adelante, las **yemas linguales laterales**; estas protuberancias surgen también por proliferación del mesénquima del piso del primer par de arcos faríngeos. Por detrás de la cúpula se aprecia

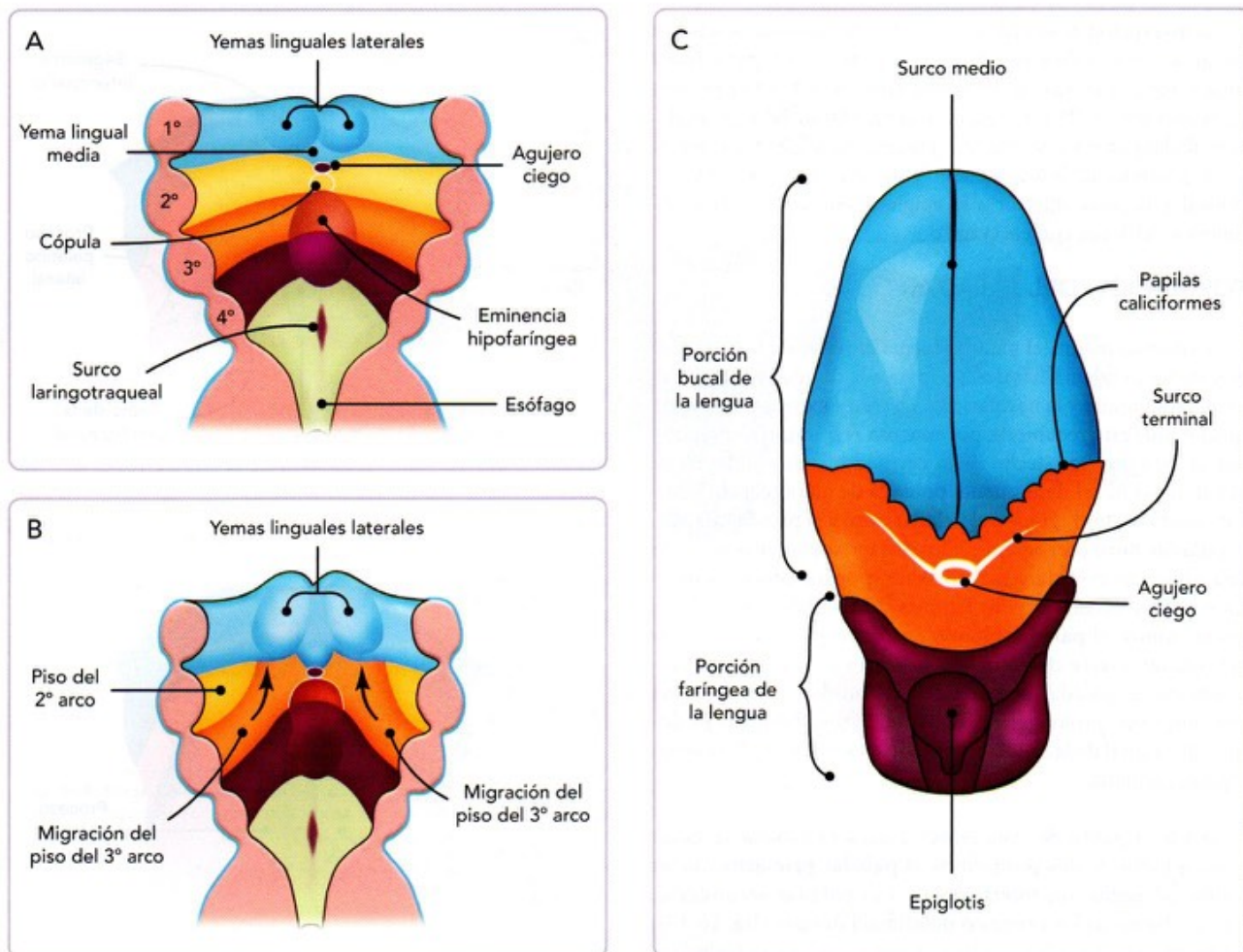


Fig. 16-14. Formación de la lengua. **A.** Piso de la faringe primitiva en la cuarta semana; nótese la yema lingual media, las yemas linguales laterales, la cópula y la eminencia hipofaríngea. **B.** Piso de la faringe primitiva en la quinta semana; las yemas linguales laterales han crecido y se desplazan hacia adelante, lo mismo que el piso del tercer arco, el cual desplaza al segundo arco. **C.** Lengua totalmente formada donde se observan sus diferentes porciones.

una elevación un poco más grande, la **eminencia hipofaríngea**, que ocupa el piso de los tercer y cuarto arcos faríngeos. La cópula desaparece pronto sin dejar evidencias en la lengua definitiva (fig. 16-14A).

Las **yemas linguales laterales** crecen rápidamente hacia adelante, fusionándose y mezclando su mesénquima; lo mismo ocurre con el mesénquima del piso de los terceros arcos, que migra hacia adelante y desplaza lateralmente al del piso de los segundos arcos (fig. 16-14B). Las yemas linguales laterales fusionadas darán origen a los **dos tercios anteriores de la lengua** (porción bucal), y la línea de fusión se puede identificar externamente por el surco medio o escotadura de la lengua, e internamente por el tabique lingual (fig. 16-14C). Con respecto a la yema lingual media, esta no deja ninguna porción identificable en la lengua definitiva.

De la **eminencia hipobranquial** se formará el **tercio posterior de la lengua** (porción faríngea). La línea de fusión de los

dos tercios anteriores y del tercio posterior de la lengua se puede identificar por un surco en forma de "V", el **surco terminal** (fig. 16-14C).

El mesénquima del piso del primero, tercero y cuarto arcos faríngeos formará el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos y linfáticos de la lengua. Casi todos los **músculos de la lengua** se originarán de los mioblastos que migran desde el miotomo de los somites occipitales y son inervados por el nervio hipogloso. Las **papilas linguales** aparecerán a partir de la octava semana; las primeras en identificarse serán las circunvaladas, después las fungiformes y finalmente las filiformes.

Las **yemas del gusto** se desarrollan entre la décimo primera y la décimo tercera semana. Casi todas las yemas gustativas se forman en la superficie dorsal de la lengua y algunas en los arcos o pilares palatoglosos, el paladar, la superficie posterior de la epiglotis y la pared posterior de la bucofaringe.

La **inervación** sensorial de la mucosa de la lengua en sus dos tercios anteriores proviene de la rama lingual del V par craneal (trigémino), mientras que las yemas gustativas de esta zona son inervadas por el VII par craneal (facial), y las de las papilas circunvaladas por el IX par craneal (glossofaríngeo). Por su parte, el tercio posterior de la lengua también es inervado por el IX par craneal y la zona anterior a la epiglotis por la rama laríngea superior del X par craneal (vago).

FORMACIÓN DEL PALADAR

Anatómicamente, el paladar forma el techo de la boca y el piso de las cavidades nasales, y separa a la cavidad bucal de las cavidades nasales y la nasofaringe. La cara superior del paladar (piso nasal) está recubierta por mucosa respiratoria, mientras que la cara inferior (techo de la cavidad bucal) está tapizada por mucosa bucal densamente poblada de glándulas. El paladar consta de dos regiones: el paladar duro y el paladar blando. El **paladar duro** corresponde a los dos tercios anteriores, tiene una forma de bóveda y está formado por los procesos palatinos de los maxilares y las láminas horizontales de los huesos palatinos. El **paladar blando** conforma el tercio posterior del paladar, carece de esqueleto óseo y es móvil; posteroinferiormente, el paladar blando tiene un borde libre curvo, del cual surge una prolongación, la **úvula**. El paladar inicia su desarrollo al final de la quinta semana y lo concluye en la décimo segunda semana.

Desde el punto de vista embriológico, el paladar se desarrolla a partir de dos primordios: el **paladar primario**, que se forma del **segmento intermaxilar**, y el **paladar secundario**, que se origina de los **procesos palatinos laterales** (fig. 16-15). En el paladar definitivo, tomando como referencia las piezas dentarias, el paladar primario corresponde a la zona situada inmediatamente por detrás de los dientes incisivos, y el paladar secundario sería todo el resto.

Como fue mencionado antes, la fusión de las prominencias nasales mediales y los procesos maxilares da lugar a la formación del **segmento intermaxilar** durante la séptima semana. Una vez formado, el segmento intermaxilar crece en dirección dorsal (posterior) para constituir el **paladar primario** o proceso palatino medial, que continúa creciendo hasta encontrarse con el paladar secundario, con el que se fusionará (fig. 16-15A,B).

El paladar secundario es el primordio de la mayor parte del paladar duro y de todo el paladar blando. Comienza a desarrollarse en la sexta semana a partir de dos proyecciones mesenquimatosas de las caras internas de los procesos maxilares: los **procesos palatinos laterales** (fig. 16-15A). Cuando se forman, los procesos palatinos laterales están dirigidos hacia abajo y hacia los bordes laterales de la lengua que se está desarrollando en el piso de la faringe primitiva, pero conforme pasa el tiempo estos procesos se alargan y van ascendiendo hasta alcanzar una posición horizontal, quedando por arriba de la posición de la lengua (fig. 16-16); se piensa que el crecimiento de la lengua

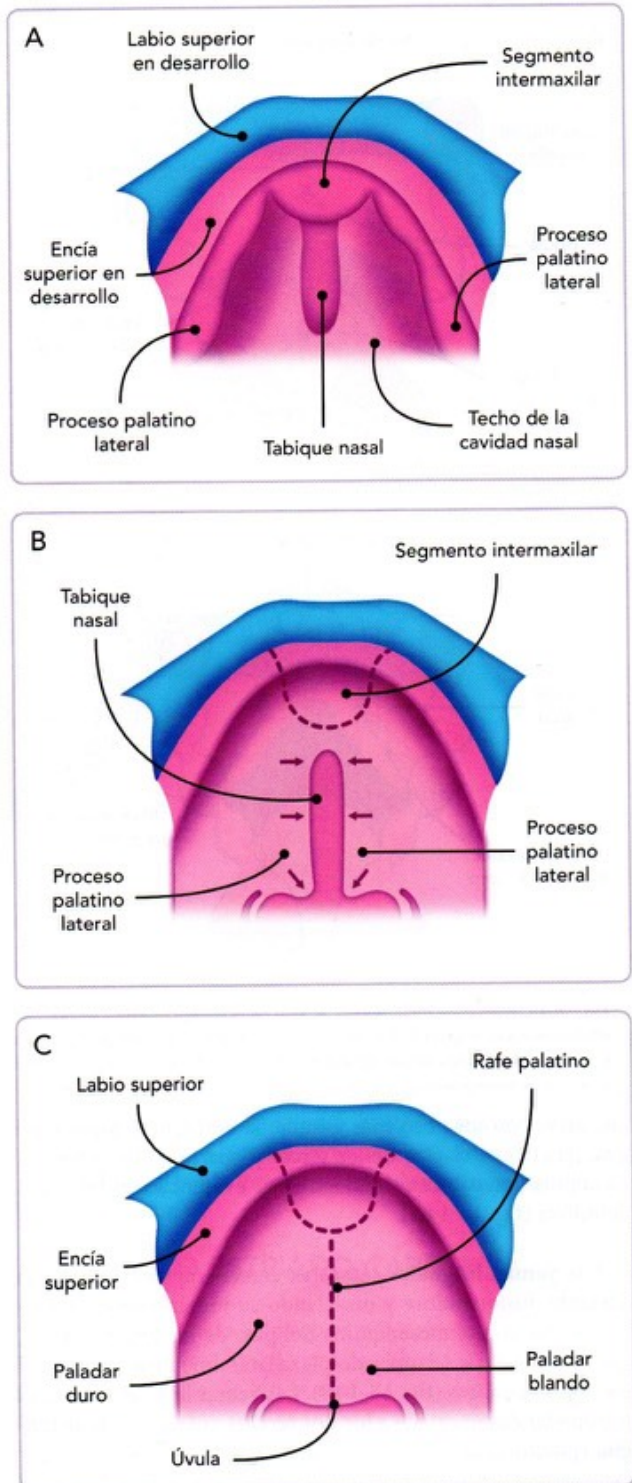


Fig. 16-15. Formación del paladar. A. Techo de la boca en la séptima semana; obsérvense el segmento intermaxilar y los procesos palatinos laterales, así como el tabique nasal en desarrollo al fondo. B. Techo de la boca en la octava semana; se ha iniciado la fusión del segmento intermaxilar con los procesos palatinos laterales. C. Techo de la boca en la décima segunda semana; ha terminado la fusión de los procesos palatinos laterales quedando constituido el paladar definitivo.

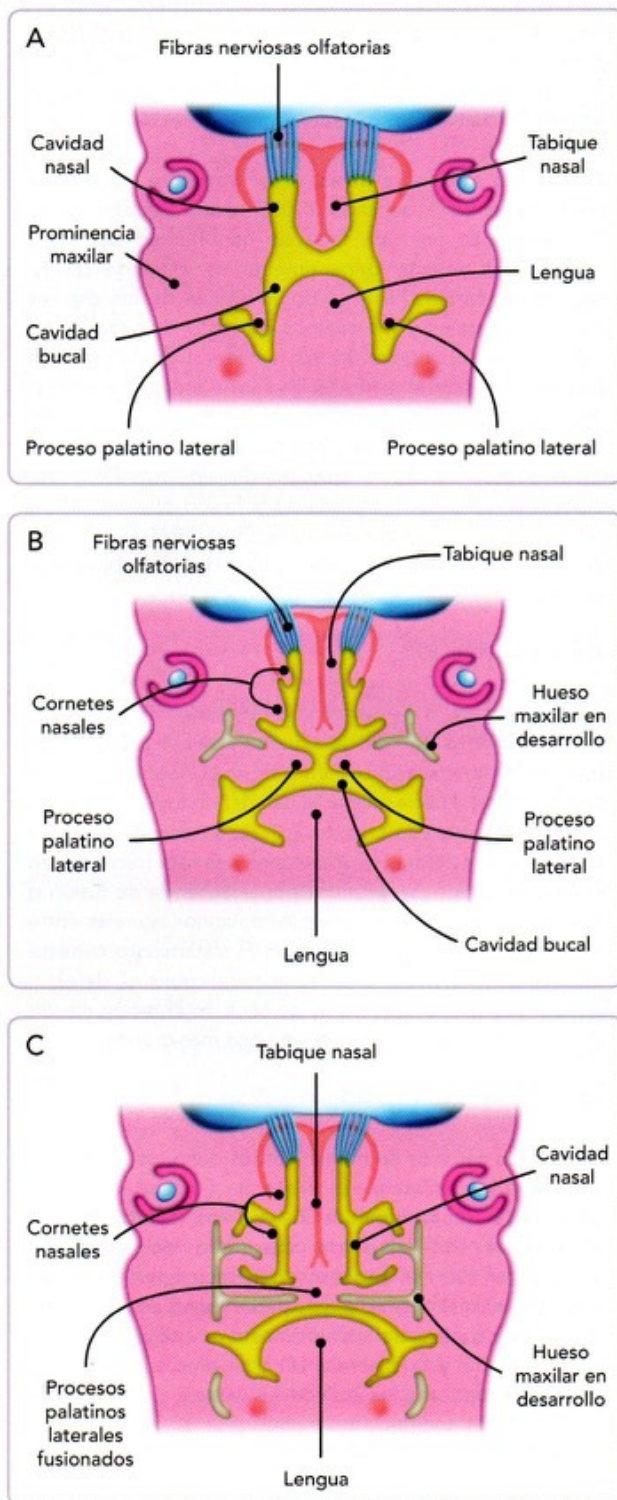


Fig. 16-16. Formación del paladar. Corte coronal a nivel de las cavidades nasales y bucal. **A.** Séptima semana. Los procesos palatinos laterales están ya formados y dirigidos hacia abajo. **B.** Octava semana. Los procesos palatinos laterales han ascendido y están muy próximos entre sí y con el tabique nasal. **C.** Décimo segunda semana. Ha terminado la fusión de los procesos palatinos laterales y del tabique nasal.

tiene mucho que ver con el cambio de orientación de los procesos palatinos laterales. Gradualmente, los procesos palatinos laterales se aproximan uno al otro, hasta que se encuentran en la línea media y se fusionan. Mientras está ocurriendo esta fusión, deben encontrarse con el borde posterior del paladar primario y con el tabique nasal, con los que también deben fusionarse, mezclándose el mesénquima de todas estas estructuras embrionarias y dando continuidad al paladar en toda su extensión. La fusión progresa en dirección ventrodorsal, iniciándose en la novena semana y terminando en la décima segunda (fig. 16-15C).

El paladar primario se va osificando gradualmente por osificación intramembranosa para formar la porción premaxilar del maxilar, que aloja a los dientes incisivos. El paladar secundario también se osifica en su mayor extensión, a partir de los huesos maxilares y palatinos; la porción posterior del paladar secundario (del tabique nasal hacia atrás) no se osifica y forma da lugar al paladar blando y la úvula.

Debido a la íntima relación en el desarrollo de los procesos faciales, las cavidades nasal y bucal y el paladar, no es raro que una alteración en una de ellas afecte a otra, por lo que resulta muy frecuente su asociación en las alteraciones congénitas de la zona (véase **Alteraciones faciales**).



ALTERACIONES FACIALES

Las alteraciones faciales congénitas son muy frecuentes y pueden presentarse como entidades aisladas, combinando diferentes defectos faciales o formando parte de síndromes o complejos malformativos. La mayoría de ellos se producen por problemas en la fusión o de hipoplasia de los procesos faciales, o al excesivo crecimiento de alguno de ellos. Por su frecuencia, la alteración funcional que producen y el impacto social que ejercen, forman un grupo de patologías muy importantes en la medicina actual.

Fisuras faciales

Las *fisuras faciales* se definen como una falta de continuidad anatómica de las estructuras que forman la cara, bien sea de tejidos blandos (línea de cabello, cejas, párpados, pestañas, narinas, labios, oídos, etcétera) o de cualquier parte del esqueleto (fig. 16-17), siendo su manifestación menor una hipoplasia del tejido afectado. Estas alteraciones se producen como resultado de una deficiencia embrionaria de tejido mesenquimatoso, por lo que la extensión y gravedad del defecto es inversamente proporcional a la cantidad de mesoderma existente; se producen también como consecuencia de una perturbación en la migración de las células de la cresta neural, consideradas como organizadoras de la morfogénesis craneofacial. En los recién nacidos, algunos tipos de fisura facial son muy frecuentes, específicamente el labio y paladar hendido, que en nuestro medio tienen



Fig. 16-17. Diferentes tipos de fisuras faciales. **A.** Fisura facial media incompleta en un feto humano de 16 semanas; obsérvese la fisura en la punta de la nariz. **B.** Coloboma de párpados en un embrión del estadio 22 (octava semana). **C.** Fisura facial media en un embrión de la quinta semana con síndrome de Neu-Laxova.

una alta prevalencia con un patrón de herencia poligénica o multifactorial.

Labio hendido

Es el tipo de fisura facial más frecuente, pudiendo presentarse en 1 de cada 1 000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por una falta de continuidad del labio superior; el defecto generalmente se extiende desde una de las narinas hasta la boca (a nivel de los dientes incisivos laterales y los caninos del lado derecho o del lado izquierdo), pudiendo ser unilateral (la forma más frecuente), bilateral o medial (la forma menos frecuente) (fig. 16-18). Se produce por un trastorno en la fusión de los procesos maxilares con las prominencias nasales mediales. Se considera que puede ser debido a una hipoplasia del proceso maxilar o a la fusión defectuosa con las prominencias nasales mediales. El tratamiento consiste en una cirugía que restituya la continuidad del labio y que además de la estética deje funcional a la boca.

Paladar hendido

Su incidencia es de 1 por cada 2 500 recién nacidos vivos y se caracteriza por un defecto a nivel del paladar que permite la comunicación anormal entre la cavidad nasal y la cavidad bucal. Puede afectar al paladar en toda su longitud o solo una pequeña porción (p. ej., úvula bífida). Se le considera de etiología multifactorial y es más frecuente en el sexo femenino. Se produce por la ausencia de fusión o fusión incompleta de los procesos palatinos laterales entre sí o con el segmento intermaxilar. El tratamiento consiste en colocar una prótesis palatina para cubrir el defecto; generalmente este manejo no se hace en el recién nacido sino hasta cuando el niño está un poco más grande.

Labio y paladar hendido

En muchos casos se combinan ambos defectos, pudiendo ser también unilateral o bilateral. Su embriogénesis dependerá de la combinación de los defectos, pero obviamente son fallos del desarrollo del segmento intermaxilar, de los procesos palatinos laterales y del proceso maxilar. El labio y paladar hendido se asocia con mucha frecuencia a síndromes cromosómicos, como la trisomía 13 y la trisomía 18, y al efecto de agentes teratogénicos como los anticonvulsivantes.

Hendidura facial oblicua

Es un tipo de fisura facial poco frecuente. Se caracteriza por ser una hendidura a lo largo de la cara que se extiende desde el labio superior hasta la comisura interna del ojo. Se considera que se debe a un trastorno en la fusión entre la prominencia nasal lateral con el proceso maxilar, siguiendo el curso que normalmente tiene el surco nasolagrimal; este



Fig. 16-18. Labio hendido. **A.** Labio hendido derecho en un feto humano de 10 semanas; además este feto presenta coloboma de los párpados de ambos ojos. **B.** Labio hendido derecho en un feto de 16 semanas del sexo femenino con fenotipo Turner. **C.** Labio hendido medial en un feto humano de 18 semanas del sexo masculino.

problema puede ser causado por la hipoplasia de alguno de los procesos involucrados.

Hendidura facial lateral (macrostomía)

También es un tipo de fisura facial rara que se manifiesta como una boca "grande" en uno o ambos lados, pudiendo llegar en los casos extremos hasta la oreja. Si el defecto es bilateral, la boca puede verse simétrica, pero si es unilateral, se verá una franca asimetría facial. Se piensa que se debe a la hipoplasia o fusión deficiente de los procesos maxilares y mandibulares.

Holoprosencefalia

En sí, esta alteración es un defecto secundario a un problema de desarrollo del prosencéfalo, el cual afecta la formación de estructuras faciales como los ojos, la nariz y la boca. A nivel del sistema nervioso central se presenta un único hemisferio encefálico o dos, pero parcialmente unidos. Externamente puede haber hipotelorismo (los ojos muy próximos entre sí) o ciclopia (ojo único o dos ojos dentro de una misma cavidad orbitaria); la nariz no se forma de manera normal y frecuentemente es

sustituida por una probóscide tubular, que puede estar por debajo o por arriba del (los) ojo(s) (fig. 16-19).

Displasia frontonasal

Son un grupo de patologías cuyo común denominador es el exceso de tejido mesenquimático del proceso frontonasal medial, que se proyecta hacia abajo y no permite la migración medial de las prominencias nasales mediales. Como consecuencia de esto se observará hipertelorismo (ojos muy separados entre sí y de la línea media), puente nasal ancho y en ocasiones surco nasal medio longitudinal, narinas separadas, nariz bífida e incluso labio hendido medial.

Micrognatia

Es un defecto caracterizado por la presencia de una mandíbula pequeña, en clara desproporción con el resto de las estructuras faciales (fig. 16-20). Los casos leves pueden pasar desapercibidos y no producen alteraciones funcionales a la persona. Pueden encontrarse como defectos aislados o asociados a síndromes genéticos, frecuentemente referidos como *síndromes del primer arco*, tales como el *síndrome de Pierre Robin* (micrognatia,



Fig. 16-19. Holoprosencefalia con ciclopía en un feto humano de 10 semanas. **A.** Vista ventral; nótese la presencia de un único ojo y una probóscide por arriba del ojo. **B.** Vista lateral derecha; obsérvese el aplanamiento del tercio medio facial debido a la ausencia de la nariz.



Fig. 16-20. Agnatia. Embrión humano del estadio 23 (octava semana) con gran hipoplasia de la mandíbula.



Fig. 16-21. Otocefalia (síndrome de primer arco). Feto humano de 18 semanas del sexo masculino.

paladar hendido y defectos del oído) y el **síndrome de Treacher-Collins** (micrognatia, coloboma de párpados, paladar hendido y dentición defectuosa), este último con patrón de herencia autosómica dominante.

Agnatia (otocefalia)

Es una forma extrema de hipoplasia del primer arco faríngeo. Se caracteriza por ausencia total de la mandíbula, con orejas implantadas muy bajas y que ocupan la porción ventral (anterior) del cuello, pudiendo incluso unirse en la línea media (fig. 16-21).

Alteraciones linguales

Las alteraciones del desarrollo de la lengua son variadas y pueden ser leves e incluso pasar desapercibidas, o causar algún tipo de trastorno funcional que afecte las funciones de la lengua. Podemos encontrar **quistes o fistulas linguales**, que generalmente se corresponden a remanentes del conducto tirogloso y se abren a la boca a través del agujero ciego. La **anquiloglosia** o lengua atada es una regresión incompleta del frenillo de la lengua y que habitualmente no tiene importancia funcional. La **macrogllosia** es una lengua excesivamente grande debida a la hipertrofia o hiperplasia de la musculatura lingual; se asocia con frecuencia al síndrome de Down. Por el contrario, la **microgllosia** es una lengua anormalmente pequeña producida por hipotrofia o hipoplasia de la musculatura lingual; se asocia con frecuencia a la micrognatia. Finalmente, la **lengua bífida o hendida** se caracteriza por un surco o escotadura en el vértice de la lengua y se debe a la fusión incompleta de las yemas linguales laterales.

5 GLÁNDULAS DEL CUELLO

La glándula tiroides se desarrolla a partir del endodermo del piso de la faringe primitiva, desde donde migra hasta alcanzar su posición definitiva en el cuello. Las glándulas paratiroides y el timo se forman del endodermo de las terceras y cuartas bolsas faríngeas y de células de las crestas neurales; van a migrar desde sus puntos de origen y llegar hasta la región del cuello, donde tendrán su diferenciación final.

En la porción ventral del cuello se encuentran dos glándulas endocrinas de suma importancia para el funcionamiento del organismo: la glándula tiroides y las glándulas paratiroides y un órgano linfático, el timo. En su desarrollo tendrán una contribución crucial de parte de las células de la cresta neural.

GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides se localiza en la parte anterior del cuello a nivel de las vértebras C5 a T1, quedando parcialmente cubierta por los músculos esternotiroides y esternohioides. Está compuesta por los lóbulos derecho e izquierdo, unidos por una porción más estrecha, el istmo; queda por delante de la laringe

y la tráquea, a nivel del segundo y tercer anillos traqueales.

Es la primera glándula que aparece en el desarrollo. Comienza a formarse a los 24 ± 1 días (cuarta semana) como un **engrosamiento** del endodermo en la línea media del piso de la faringe primitiva, justo dorsal a la yema lingual medial (entre la primera y segunda bolsas faríngeas) (fig. 16-22A). Este engrosamiento pronto se invagina en dirección caudal, introduciéndose entre el mesénquima que formará la lengua, para constituir el **divertículo tiroideo** (fig. 16-22B). Durante la quinta semana, este divertículo va a crecer caudalmente por delante del hioides y los cartílagos laríngeos hasta el nivel del segundo o tercer cartílago de la tráquea, donde se bifurca y forma el **primordio tiroideo** (fig. 16-22C,D). En este momento el primordio tiroideo se mantiene unido a su punto de origen en el piso de la faringe primitiva por un estrecho conducto, el **conducto tirogloso**, el cual comienza a involucionar y hacia la séptima semana debe haber desaparecido por completo. El lugar de origen del divertículo tiroideo persiste como una pequeña depresión en el dorso de la lengua conocida como "agujero ciego" (fig. 16-22E).

El primordio tiroideo va a dar origen a los **lóbulos de la tiroides**, conectados por una porción más estrecha, el istmo. En cerca de la mitad de los individuos puede llegar a persistir la porción distal (caudal) del conducto tirogloso formando el **lóbulo piramidal** de la tiroides.

Mientras está ocurriendo el descenso del primordio tiroideo y la formación de los lóbulos tiroideos, se va a incorporar a la glándula una pequeña estructura, el **cuerpo posbranquial** (ultimobranquial), que se origina de células de la cresta neural que provienen de la parte más ventral de las cuartas bolsas faríngeas; al incorporarse a la glándula tiroides, los cuerpos posbranquiales darán origen a las **células parafoliculares** o **células "C"** de la tiroides, encargadas de secretar la calcitonina, cuya acción es disminuir la concentración de calcio en la sangre.

La diferenciación histológica de la tiroides comienza en la décima semana y aproximadamente entre las semanas 14 y 18 comienza a producir tiroglobulina no yodada; la síntesis de triyodotironina (T_3) comenzará alrededor de la semana 18 (cuarto mes). Los genes involucrados en el desarrollo de la tiroides son los factores de transcripción tiroidea **TTF-1**, **TTF-2** y **PAX-8**. Las células que secretan estas hormonas se originan del endodermo que forma el primordio tiroideo.

Las hormonas tiroideas son indispensables para el buen desarrollo físico y mental, y cuando no se producen o no son captadas por sus receptores pueden causar importantes daños, como retraso mental, que puede ser evitado si se detecta y maneja médicamente (véase **Alteraciones congénitas de las glándulas del cuello**). La producción de las hormonas tiroideas es regulada por la hipófisis mediante la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y esta a su vez por el hipotálamo. Durante el desarrollo prenatal, las hormonas tiroideas maternas pueden cruzar la membrana placentaria, por lo que si hay trastornos en

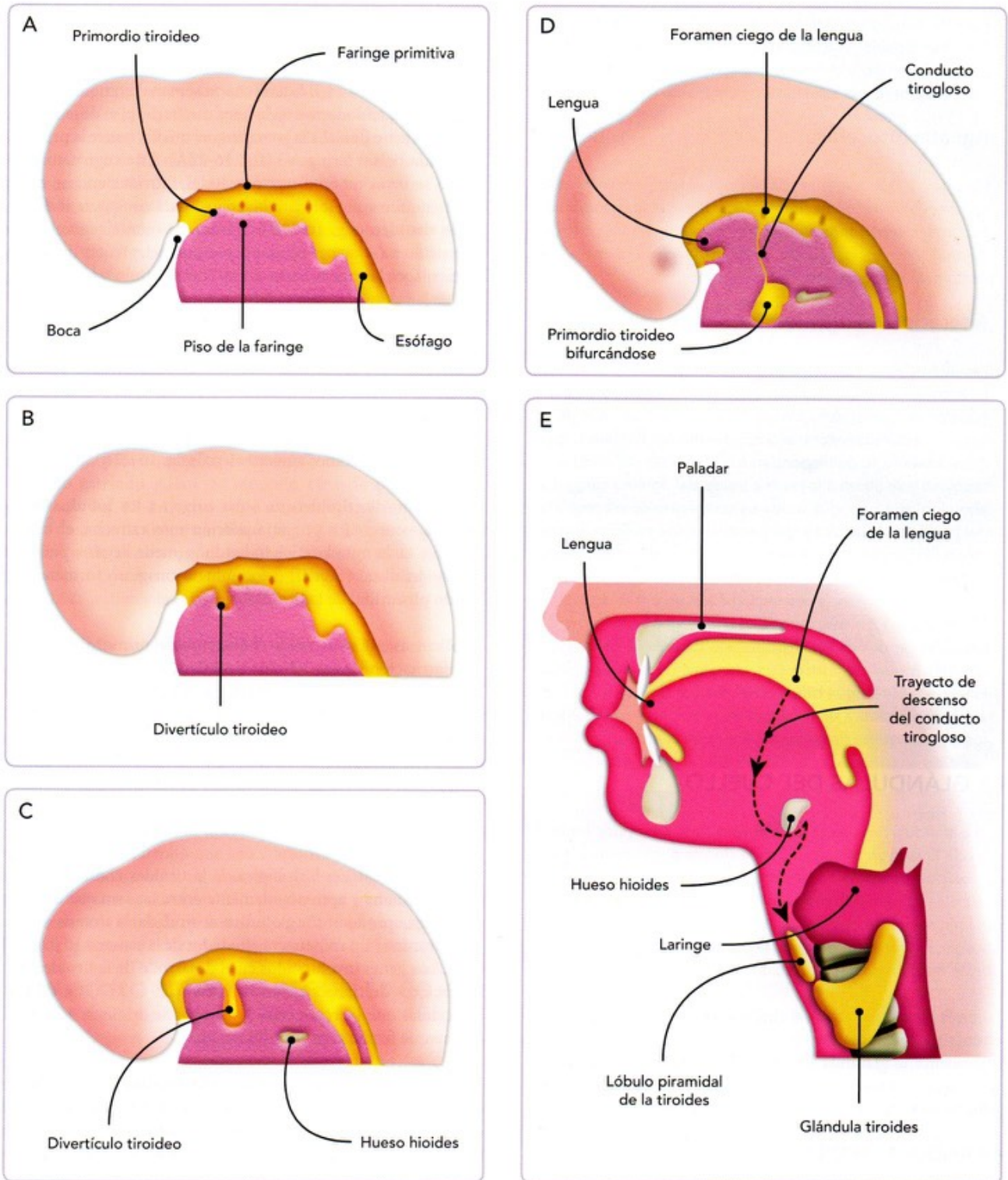


Fig. 16-22. Desarrollo de la glándula tiroidea. Corte sagital izquierdo. **A.** Embrión de la cuarta semana que ilustra el engrosamiento endodérmico en el piso de la faringe primitiva que dará origen al primordio tiroideo. **B.** Embrión de la cuarta semana; se ha formado el divertículo tiroideo que comienza a crecer caudalmente. **C.** Embrión de la quinta semana; el divertículo tiroideo ha crecido dirigiéndose a la región cervical. **D.** Embrión de la sexta semana: se ha formado el conducto tirogloso y el primordio tiroideo comienza a bifurcarse para dar lugar a los lóbulos de la tiroides. **E.** Cabeza y cuello de un adulto, mostrando la ubicación final de la tiroides y el trayecto (línea punteada) que siguió durante su descenso.

la producción de las hormonas tiroideas en el feto, las maternas pueden actuar durante el desarrollo fetal y mantener un desarrollo más o menos adecuado hasta el momento del nacimiento, pero después de este, las hormonas maternas desaparecen rápidamente de la circulación del bebé y este queda a expensas única y exclusivamente de las hormonas tiroideas que él pueda producir para su desarrollo posnatal.

GLÁNDULAS PARATIROIDES Y TIMO

Las **glándulas paratiroides** son cuatro, pequeñas, aplanadas y de forma ovoidal, que se localizan en la cara posterior de la glándula tiroides. Están compuestas por una cápsula y tabiques de tejido conectivo denso y un parénquima de células oxifílicas, principales y adiposas. Generalmente hay dos glándulas paratiroides superiores y dos glándulas paratiroides inferiores, aunque puede haber mayor o menor número de ellas. Se originan del endodermo de las bolsas faríngeas: las **paratiroides inferiores** de la porción dorsal de las **terceras bolsas**, y las **paratiroides superiores** de la porción dorsal de las **cuartas bolsas** (fig. 16-23A). Desde estos puntos de origen van a migrar caudalmente hasta alcanzar la cara posterior de la glándula tiroides, situándose por fuera de la cápsula tiroidea (fig. 16-23B,C). De las **células endodérmicas** se forman las células **principales** y **oxifílicas**, y de las células de la cresta neural el **tejido conectivo**. Las células principales secretan la paratohormona, que incrementa los niveles de calcio en la sangre.

El **timo** es un órgano fundamentalmente linfóide, localizado en la porción inferior del cuello y la anterior del mediastino superior. Está formado por dos lóbulos situados por detrás del manubrio del esternón y por delante del pericardio fibroso. Está constituido por una cápsula de tejido conectivo denso y un parénquima conformado por linfocitos T, células retículoepiteliales y macrófagos. El timo es muy grande proporcionalmente en la etapa fetal y en la infancia, pero después de la pubertad involuciona en forma importante y es reemplazado casi totalmente por grasa. Tiene un papel muy importante en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario. Se manifiesta en la sexta semana, cuando se forman dos engrosamientos del endodermo de la porción ventral en las terceras bolsas faríngeas, los **primordios tímicos** (fig. 16-23A). Estas células migran caudal y medialmente a través del mesénquima hasta alcanzar la cara posterior del esternón formando dos **lóbulos tímicos** en la línea media (fig. 16-23B-E), lo cual da lugar a los **cordones epiteliales endodérmicos**. Muchos autores consideran que hay también una contribución de células del endodermo de la porción ventral de las cuartas bolsas faríngeas. Alrededor de estos cordones endodérmicos se forma una cubierta de **tejido conectivo** derivado de la **cresta neural** que forma tabiques entre los cordones. Se sabe que si faltan las células de la cresta neural el timo no se desarrolla. Durante la novena a décima semana, a los cordones epiteliales llegan los **pretimocitos** (células hematopoyéticas originadas en el hígado), que que se sitúan entre las células epiteliales endodérmicas que forman un retículo epitelial esponjoso, proliferan y se redistribuyen para dar lugar a las

regiones cortical y medular del timo. Los pretimocitos luego se transforman en **timocitos** o **linfocitos T**, que finalmente abandonan el timo para ir a otros órganos linfoides.

La adecuada formación de la tiroides, la paratiroides y el timo resulta de gran importancia para el desarrollo prenatal y posnatal, y sus alteraciones pueden dar lugar a importantes trastornos que deben ser diagnosticados y tratados de manera adecuada para evitar sus consecuencias, como el retraso mental en los casos de hipotiroidismo congénito (véase **Alteraciones congénitas de las glándulas del cuello**).



ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LAS GLÁNDULAS DEL CUELLO

Hipotiroidismo congénito

Se caracteriza por la ausencia de la tiroides o alteraciones en su histogénesis. Su frecuencia es de aproximadamente 1 de cada 2 500 recién nacidos vivos. Las hormonas tiroideas son indispensables para un adecuado desarrollo físico y mental desde el inicio de la vida. El hipotiroidismo congénito es considerado la causa más frecuente de retraso mental de origen no cromosómico, y puede ser evitable si se ofrece tratamiento de sustitución. Puede ser primario si el problema está a nivel de la glándula tiroides, secundario si es por falta de las hormonas hipofisarias, o terciario si el trastorno es a nivel del hipotálamo. Al nacimiento el bebé puede tener un aspecto normal (debido a las hormonas tiroideas maternas que cruzaron la membrana placentaria) o puede mostrar algunos de los siguientes trastornos: macroglosia, llanto ronco, hernia umbilical, hipotonía, edema facial, fontanelas amplias, tendencia a la hipotermia, dificultad para respirar y alimentarse, ictericia, estreñimiento y signos de posmadurez. Desde los años 70 se demostró que si se administra tratamiento exógeno de hormonas tiroideas a estos niños su desarrollo mental puede ser normal, por lo que desde entonces se han implementado programas de diagnóstico temprano mediante el tamizaje neonatal a partir de solo una gota de sangre del recién nacido. Si se diagnostica hipotiroidismo congénito, debe iniciarse de inmediato la terapia sustitutiva, la cual previene el retraso mental y resulta económica y fácil de realizar.

Tejido ectópico tiroideo o tiroides accesoria

Puede encontrarse tejido tiroideo ectópico o accesorio en cualquier punto del camino del conducto tirogloso. Generalmente carece de importancia clínica o funcional.

Quistes o senos del conducto tirogloso. Normalmente el conducto tirogloso debe obliterarse y desaparecer al final de la etapa embrionaria. Sin embargo, en ocasiones pueden persistir remanentes de este conducto que pueden estar conectados al exterior (a la boca o al cuello) dando lugar a quistes o senos. Es posible que pasen inadvertidos o que se manifiesten como pequeñas tumoraciones que

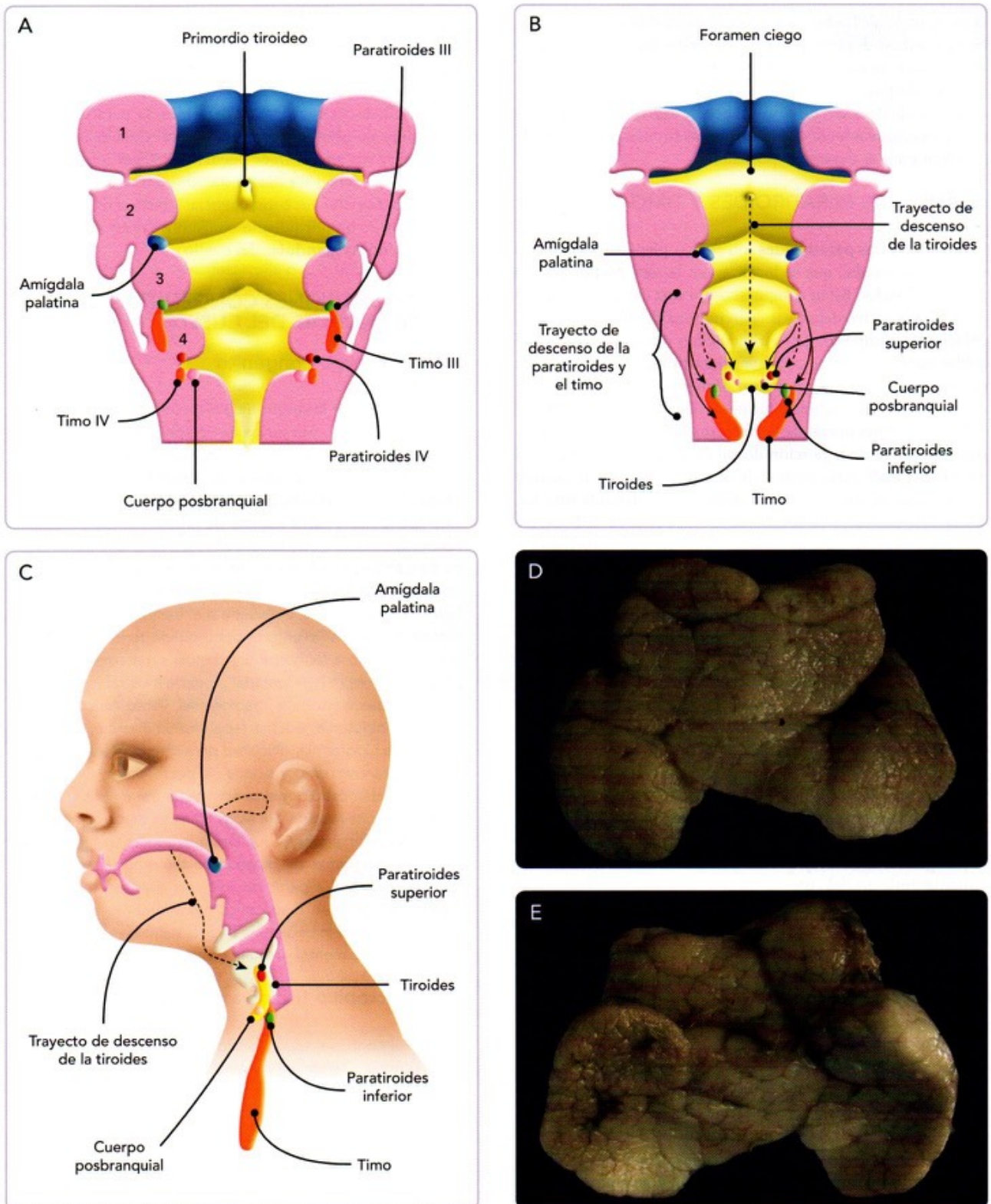


Fig. 16-23. Desarrollo de las glándulas paratiroides y del timo. A. Piso de la faringe primitiva en la quinta semana. Nótese la posición de los primordios de paratiroides, timo y cuerpo posbranquial. B. Piso de la faringe primitiva en la séptima semana mostrando el trayecto de migración de estos primordios hasta llegar a su posición final. C. Perfil izquierdo de un feto que muestra la ubicación definitiva de las glándulas. D,E. Timo de un feto humano de 20 semanas; vista ventral y dorsal.

pueden infectarse o estar produciendo de forma constante una secreción que es vertida al exterior, y que requiere de tratamiento. Los quistes y senos del conducto tirogloso se encuentran en la línea media del cuello, en cualquier punto del trayecto normal del conducto tirogloso.

Tejido ectópico de las glándulas paratiroides

Normalmente las glándulas paratiroides son cuatro, pero su número puede ser menor o mayor. Cuando existe tejido paratiroideo accesorio, suelen ser asintomáticos y este tejido puede encontrarse en el piso de la faringe o en cualquier punto por donde ocurrió el descenso de las células endodérmicas desde las terceras y cuartas bolsas faríngeas; en ocasiones también puede encontrarse tejido ectópico paratiroideo en la parte baja del cuello (por abajo del nivel de la glándula tiroides).

Tejido ectópico del timo

También el timo puede presentar tejido ectópico o accesorio en cualquier punto por donde ocurre la migración de sus células precursoras desde las bolsas faríngeas.

Síndrome de microdeleción 22q11.2. Esta es una alteración originada por una microdeleción en el brazo largo del cromosoma 22, que afecta el desarrollo y migración de las células de la cresta neural y que, al no llegar adecuadamente a la región craneofacial, del cuello y del corazón, produce grados variables en su expresión de dismorfia facial, alteraciones del comportamiento, mal funcionamiento del timo y las glándulas paratiroides y cardiopatías congénitas troncoconales. Por ello a esta entidad se le considera una neurocristopatía (véanse capítulos 14 y 24).

6 RESUMEN

- El desarrollo de la cara y del cuello comienza en la cuarta semana, cuando aparece el aparato faríngeo o branquial rodeando la región ventrolateral de la faringe primitiva.
- El aparato faríngeo consta de arcos, surcos, bolsas y membranas que se desarrollan en pares en secuencia cefalocaudal. En el humano se forman cinco pares de arcos faríngeos (a diferencia de otras especies en las que se forman seis), y cuatro surcos, bolsas y membranas faríngeas. En el interior de cada arco se encuentra un vaso sanguíneo o arco aórtico, un botón muscular, un cartílago y un nervio. Cada uno de estos elementos dará lugar a las diferentes arterias, músculos, huesos y articulaciones de la región.
- La morfogénesis de la cara ocurre entre la cuarta y octava semana, aunque aún se observarán muchos cambios durante la etapa fetal y posnatal que modificarán las proporciones entre las diferentes regiones faciales. En la cuarta semana la cara se organiza alrededor de la boca primitiva o estomodeo, con la aparición de los llamados *procesos faciales*: el proceso frontonasal medial (que es único) y los procesos maxilar y mandibular (cada uno de ellos doble); estos dos últimos son parte del primer arco faríngeo.
- El proceso frontonasal medial será el responsable del desarrollo de la frente y de parte de la nariz, mientras que los maxilares y mandibulares se encargarán de dar origen a todo el tercio medio e inferior de la cara, incluyendo la boca, la cavidad nasal, el paladar, las mejillas y parte de la nariz, tanto en la parte superficial como en la profundidad, formando huesos, músculos, etcétera. El desarrollo de estos procesos faciales depende en gran medida de la llegada de las células de la cresta neural craneal y de la interacción que estas tienen con el mesénquima local.
- La formación de las cavidades nasales y bucal, de la lengua y del paladar es parte del desarrollo facial, ya que están incluidas en el interior de la cara y provienen de las mismas estructuras embrionarias.
- El aparato faríngeo también participa en el desarrollo del cuello, dando origen a varias glándulas endocrinas, que a su vez serán responsables de regular la formación y funcionamiento de muchas otras estructuras de nuestro cuerpo. Entre estas glándulas tenemos a la tiroides, las paratiroides y el timo.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

- Alappat S, Zhang ZY, Chen YP. *Msx* homeobox gene family and craniofacial development. *Cell Res.* 2003; 13: 429.
- Carlson BM. Cabeza y cuello. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 325.
- Cobourne MT. Construction for the modern head: Current concepts in craniofacial development. *J Orthod.* 2000; 27: 307.

- Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: New insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995; 6: 25.
- Larsen WJ. Desarrollo de la cabeza y el cuello. Primera parte. En: *Embriología humana*. 3a ed. Madrid: Elsevier Science-Churchill Livingstone; 2003. p. 351.
- Minoux M, Rijli FM. Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. *Development*. 2010; 137: 2605.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. 6a. edición. Barcelona: Wolters Kluwer- Lippincott-Williams & Wilkins. 2010.
- Moore KL, Persaud TVN. Aparato faríngeo. En: *Embriología clínica*. 8a. edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008. p. 159.
- Noden DM, Schneider RA. Neural crest cells and the community of plan for craniofacial development: Historical and current perspectives. En: *Neural crest and differentiation*. United States: Saint-Jeannet JP. Landes Bioscience; 2006. p. 3.
- Ray HJ, Niswander L. Mechanisms of tissue fusion during development. *Development*. 2012; 139: 1701.
- Saavedra D, Torres MA. Malformaciones congénitas de etiología multifactorial. En: Guizar-Vázquez J. *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. 2a. Edición. México: Editorial Manual Moderno; 1994. p. 297.
- Sadler TW. Cabeza y cuello. En: Langman. *Embriología Médica*. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 260.
- Sperber GH, Gorlin RJ. Head and neck. En: Gilbert-Barness E. *Potter's Pathology of the fetus and infant*. Volume 2. United States: Mosby; 1997. p. 1541.
- Tessier P. Anatomical classification of facial, craniofacial and laterofacial clefts. *J Maxillofac Surg*. 1976; 4: 69.

8 CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 16-1 (véase sitio web)

Masa en cuello de causa por determinar

Paciente masculino de 7 años de edad, sin antecedentes de importancia y que inicia su padecimiento actual hace 8 meses durante un cuadro inflamatorio de la vía respiratoria superior, en el que se detectó un aumento de volumen en la línea media de la región cervical de aproximadamente 1 cm de diámetro; este aumento de volumen ha tenido un crecimiento lento y progresivo.

A la exploración física se aprecia una masa cervical con un diámetro de 3 cm, blanda y con cubierta cutánea normal (fig. 16-24). El resto de la región cervical es normal.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál sería su impresión diagnóstica? ¿Por qué?
2. ¿Qué estudio(s) solicitaría para precisar el diagnóstico?
3. ¿Qué manejo médico o quirúrgico daría a este caso?
4. ¿Cómo explicaría la presencia de la lesión en esa zona?

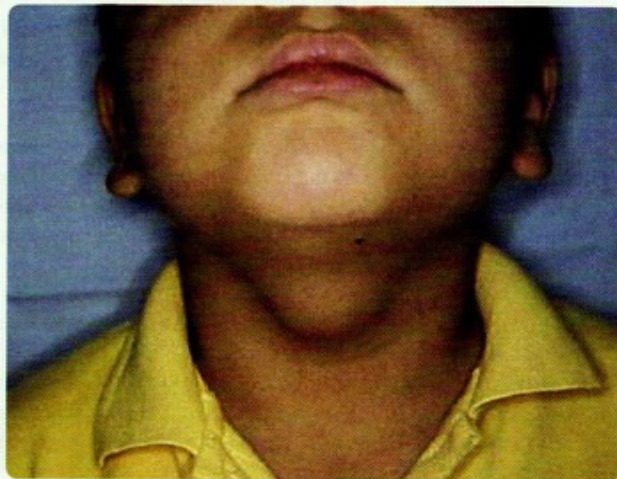


Fig. 16-24. Paciente del caso clínico 16-1.

Caso clínico 16-2 (véase sitio web)

Cromosomopatía, dismorfia facial y cardiopatía congénita

Paciente masculino de 10 días de edad. Producto de la gesta II, obtenido de parto vaginal de un embarazo de término. La edad de la madre era de 33 años y la del padre de 37 años al momento de la concepción. El peso del niño al nacimiento fue de 2 900 g. El niño ha presentado disnea, cianosis y fatiga desde el nacimiento. Se desconoce el Apgar.

A la exploración física se encontró cabello abundante, hendiduras palpebrales pequeñas, punta nasal prominente, narinas estrechas, tendencia a mantener la boca abierta, cara larga, cigomático hipoplásico, raíz nasal cuadrada, pabellones auriculares con engrosamiento del hélix, borde bermellón superior delgado y retrognatia (fig. 16-25A,B). Fue valorado por el servicio de Cardiología Pediátrica, el cual le diagnosticó cardiopatía congénita del tipo tronco arterioso común tipo I, comunica-

ción interventricular, comunicación interatrial, anomalía de la arteria carótida interna y valva troncal alterada. Se realizó estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), reportándose microdeleción del 22q11.2 (fig. 16-25C).

En relación con este caso:

1. ¿Cuál sería su diagnóstico? ¿Por qué?
2. ¿Cómo interpretaría el resultado de la prueba de FISH?
3. ¿Qué relación tienen la cromosomopatía, las alteraciones faciales y la cardiopatía congénita?
4. ¿Cuál es la patogenia que se atribuye a esta patología?

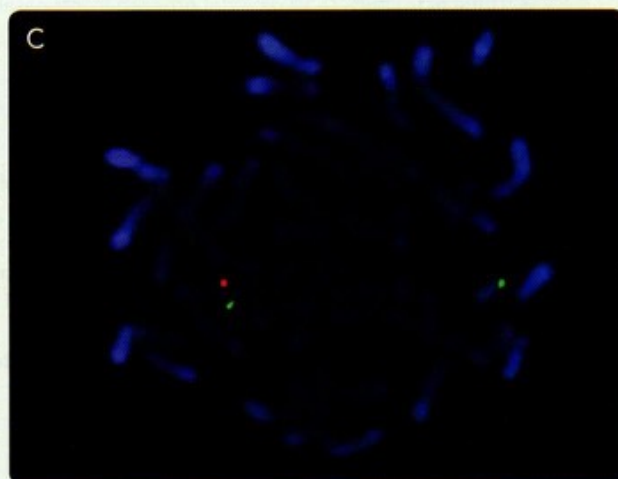


Fig. 16-25. Paciente del caso clínico 16-2. A,B. Fotografías del paciente. C. Estudio de hibridación in situ con fluorescencia.

9 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. El segundo arco faríngeo participa en la formación de:
 A. Cartílago tiroideo
 B. Mitad inferior del hueso hioides
 C. Yunque y martillo
 D. Ligamento estilohioideo
- () 2. Los arcos faríngeos cuarto y sexto participan en la formación de:
 A. Asta mayor del hueso hioides
 B. Ligamento estilohioideo
 C. Vientre posterior del digástrico
 D. Cartílago tiroideo
- () 3. ¿Qué estructura se origina del proceso frontonasal medial?
 A. Alas nasales
 B. Surco subnasal
 C. Puente nasal
 D. Mejillas
- () 4. El labio hendido unilateral se desarrolla por una falla en la fusión de:
 A. Las prominencias nasales laterales
 B. Los procesos mandibulares y maxilares
 C. Las prominencias nasales mediales y los procesos maxilares
 D. La fusión incompleta del proceso frontonasal medial
- () 5. La falla en la fusión de las prominencias nasales laterales con los procesos maxilares origina:
 A. Macrostomía
 B. Fisura oblicua
 C. Labio hendido unilateral
 D. Labio y paladar hendido
6. Del primer surco faríngeo se formará _____ y de la primera membrana faríngea _____
7. Los músculos de la masticación se originan a partir del componente muscular del _____
8. De los bordes de las placodas nasales se forman las prominencias _____ y las prominencias _____
9. La micrognatia es una alteración en el desarrollo del _____
10. La hendidura facial lateral (macrostomía) se debe a una interacción defectuosa de _____ con _____



CAPÍTULO

17

DESARROLLO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

Esteban Cruz Arenas

OBJETIVOS

- Describir los principales eventos que acontecen durante el desarrollo embrionario del sistema esquelético, identificando los tejidos que los originarán y enunciando el tipo de osificación que presentarán los diferentes huesos.
- Caracterizar algunas patologías congénitas del hueso, identificando sus manifestaciones clínicas y relacionándolas con los procesos del desarrollo embrionario de los que podrían originarse.

CONTENIDO

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 278 | 5 ESQUELETO APENDICULAR 291 |
| 2 TIPOS DE OSIFICACIÓN 279 | Huesos 292 |
| 3 SEGMENTACIÓN DEL MESODERMO Y FORMACIÓN DE LOS SOMITES 281 | Articulaciones 293 |
| 4 ESQUELETO AXIAL 282 | 6 RESUMEN 296 |
| Cráneo 282 | 7 LECTURAS RECOMENDADAS 296 |
| Columna vertebral 285 | 8 CASO CLÍNICO 297 |
| Costillas y esternón 287 | 9 AUTOEVALUACIÓN 298 |

1 INTRODUCCIÓN

El sistema esquelético brinda sostén al cuerpo y protección a varios órganos. La morfología de los huesos es muy variada y quedará establecida desde etapas tempranas del desarrollo (fig. 17-1). Aunque todos los huesos estarán presentes al nacimiento, muchos de ellos terminarán por formarse durante la vida posnatal. Si bien el patrón morfológico de un hueso en particular es relativamente constante entre un individuo y otro, hay características que son variables y que están determinadas genéticamente, como lo son las dimensiones finales que estos alcanzarán en el adulto. En las mujeres, por ejemplo, el patrón estructural de los huesos de la cadera les permite tener una forma peculiar que los adaptará para el momento del parto (fig. 17-2). El desarrollo normal de los huesos depende no solamente de estímulos genéticos, sino también de factores endocrinos, ambientales e incluso alimenticios. Las alteraciones congénitas del sistema esquelético son reflejo de alteraciones a diferentes niveles durante el desarrollo embrionario: algunas estarán presentes al nacimiento y otras se manifestarán en los primeros años de vida.

Anatómicamente, el sistema esquelético se divide en *axial*, que comprende el **cráneo**, la **columna vertebral**, las **costillas**

y el **esternón**, y en *apendicular*, en el que se incluyen las **cinturas escapular (pectoral)** y **pélvica (cadera)** y los **miembros superiores e inferiores**. Desde el punto de vista histológico, el hueso es un tejido conectivo especializado con una matriz extracelular calcificada.

El sistema esquelético se originará del **mesodermo paraaxial** (columna vertebral, costillas, esternón y algunos huesos del cráneo), de la **hoja somática lateral** (cinturas escapular y pélvica, así como las de los miembros) y de **mesénquima de las crestas neurales** (huesos del viscerocráneo y neurocráneo). El mesodermo paraaxial originará en una etapa posterior a los **somites** y **somitómeros**, y a su vez los primeros quedarán divididos en un principio en dos regiones, una ventromedial denominada **esclerotomo** y una dorsolateral llamada **dermomiótomo**. En una etapa ulterior, el dermomiótomo se dividirá en **dermatomo**, que originará a la dermis, y en **miotomo**, del cual se desarrollarán derivados de estirpe muscular.

Una característica notable de las **células mesenquimatosas** que originarán hueso es que estas realizarán diversas migraciones desde su sitio de origen hasta las regiones en las que estarán destinadas a formar sus estructuras finales. La diferenciación de las **células osteogénicas** (células formadoras de hueso) esta-

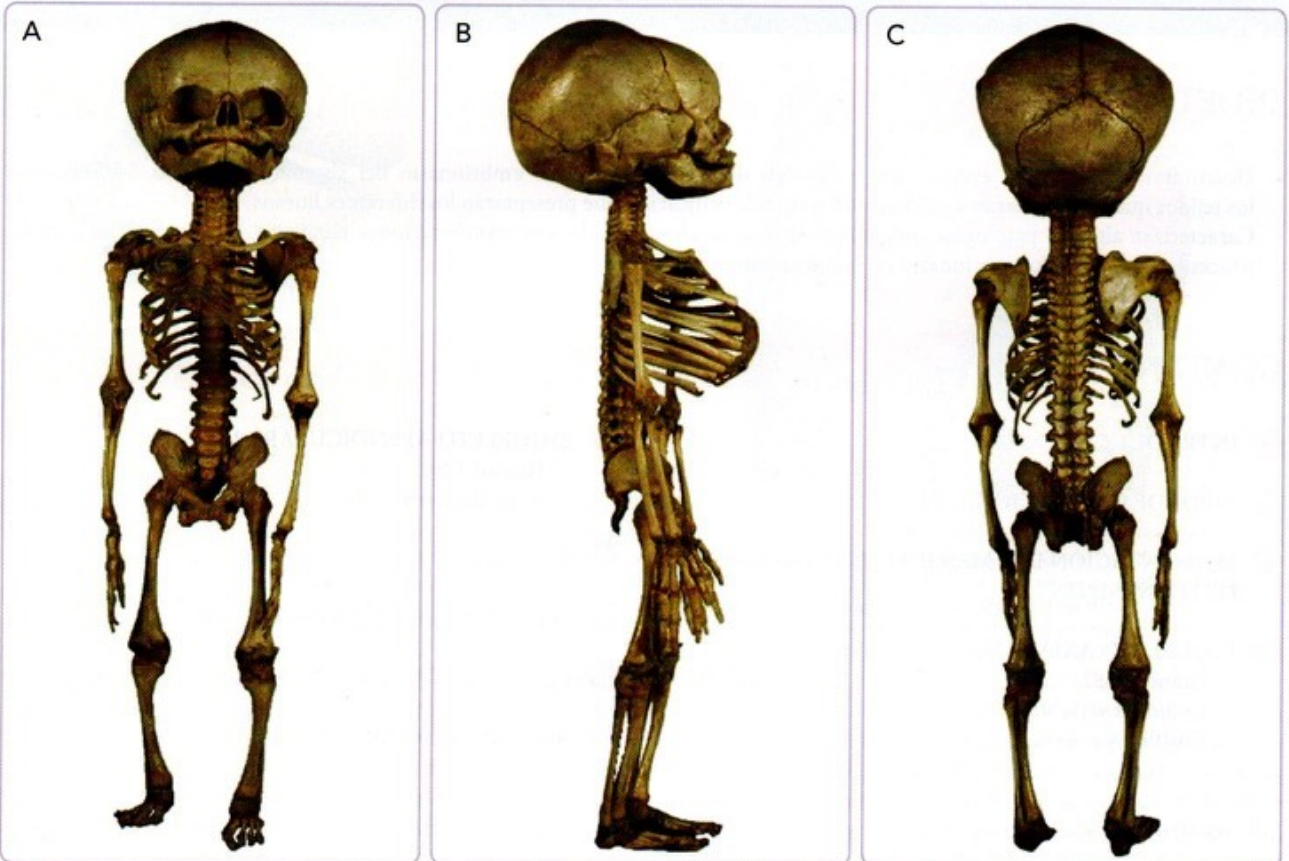


Fig. 17-1. Esqueleto de un recién nacido de término. A. Vista ventral. B. Vista lateral derecha. C. Vista dorsal. Aunque todos los huesos están presentes al nacimiento, la mayoría terminará por desarrollarse durante la vida posnatal.

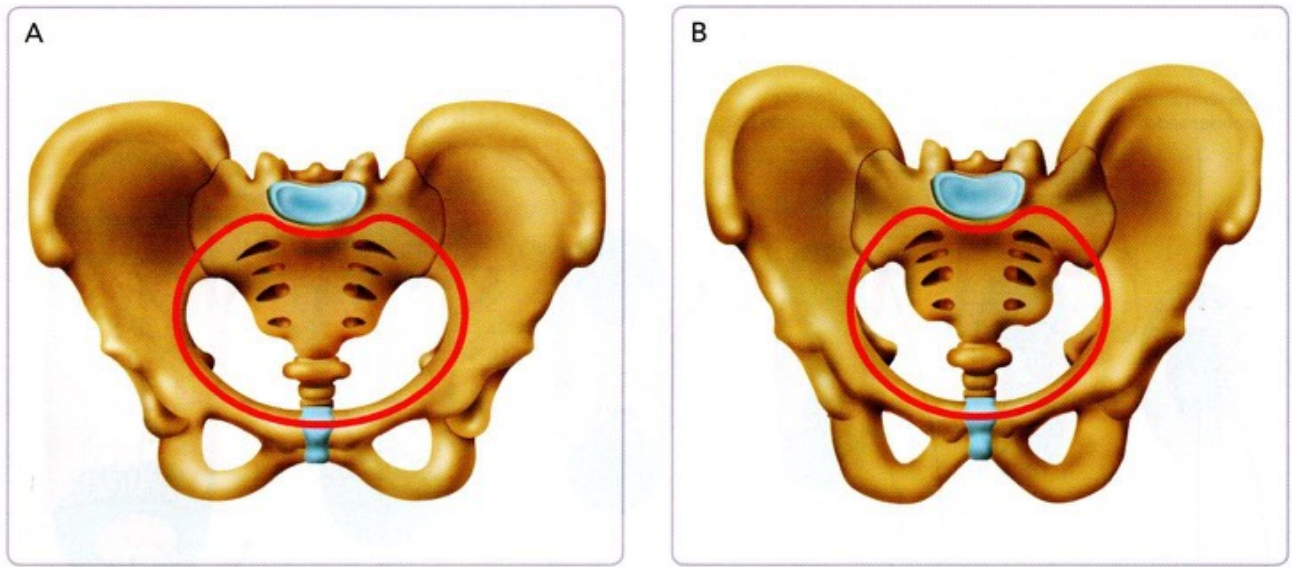


Fig. 17-2. Huesos de la pelvis. A. Del sexo femenino. B. Del sexo masculino. En la mujer, la pelvis tiene una estructura anatómica que la adapta para el paso del feto durante el parto.

rá dada por la expresión de moléculas como la **cadherina-N** y la **N-CAM** (de *neural cell adhesion molecule*) y por la expresión de factores de transcripción como **Runx-2** y **Sox-9**.

2 TIPOS DE OSIFICACIÓN

Existen dos tipos de osificación: la **endocondral** y la **intramembranosa**, cuya diferencia radica en que en la primera la formación del hueso va precedida de la formación de un cartilago, y en la segunda la constitución del tejido óseo se hace directamente a partir del tejido mesenquimático.

Durante el desarrollo embrionario, el hueso se formará a través de dos procesos diferentes: osificación endocondral y osificación intramembranosa, dependiendo de si hay o no una etapa previa de formación de un molde cartilaginoso (fig. 17-3).

La **osificación endocondral** involucra una serie de etapas sucesivas que iniciará con la condensación del mesénquima, continuará con la formación de un molde cartilaginoso –**condrogénesis**– formado por condrocitos, la maduración de estos condrocitos, su hipertrofia y muerte celular programada –**apoptosis**–, la formación de vasos sanguíneos –**vasculogénesis**– y el reclutamiento de osteoblastos para la mineralización de matriz circundante, para así conformar el centro de osificación primario en la **diáfisis** (fig. 17-4). El crecimiento de los huesos continuará gracias a la proliferación de los condrocitos que conformarán la **placa o disco de crecimiento**. Cuando los vasos sanguíneos invadan las **epífisis**, se establecerán otros centros de osificación o **centros de osificación secundaria**. Finalmente, los cartilagos de crecimiento terminarán por osificarse (cerrarse) y con ello también se detendrá el crecimiento del hueso.

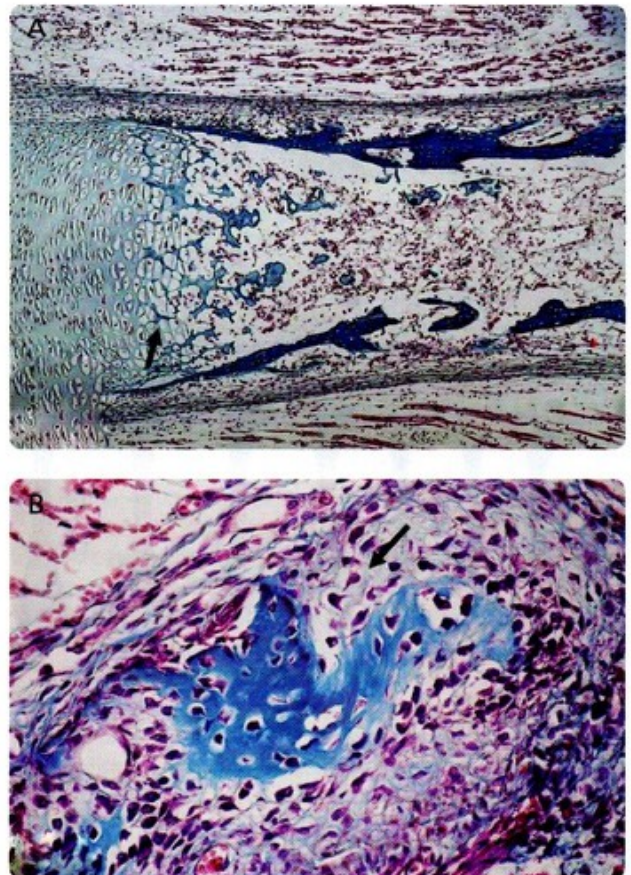


Fig. 17-3. Corte histológico de hueso. A. Endocondral. B. Intramembranosa. Obsérvese en "A" la placa de crecimiento (flecha), conformada por condrocitos. En "B", pueden apreciarse las células mesenquimatosas (flecha), así como el osteoide teñido en azul (centro de osificación primario) con algunos osteocitos en su interior.

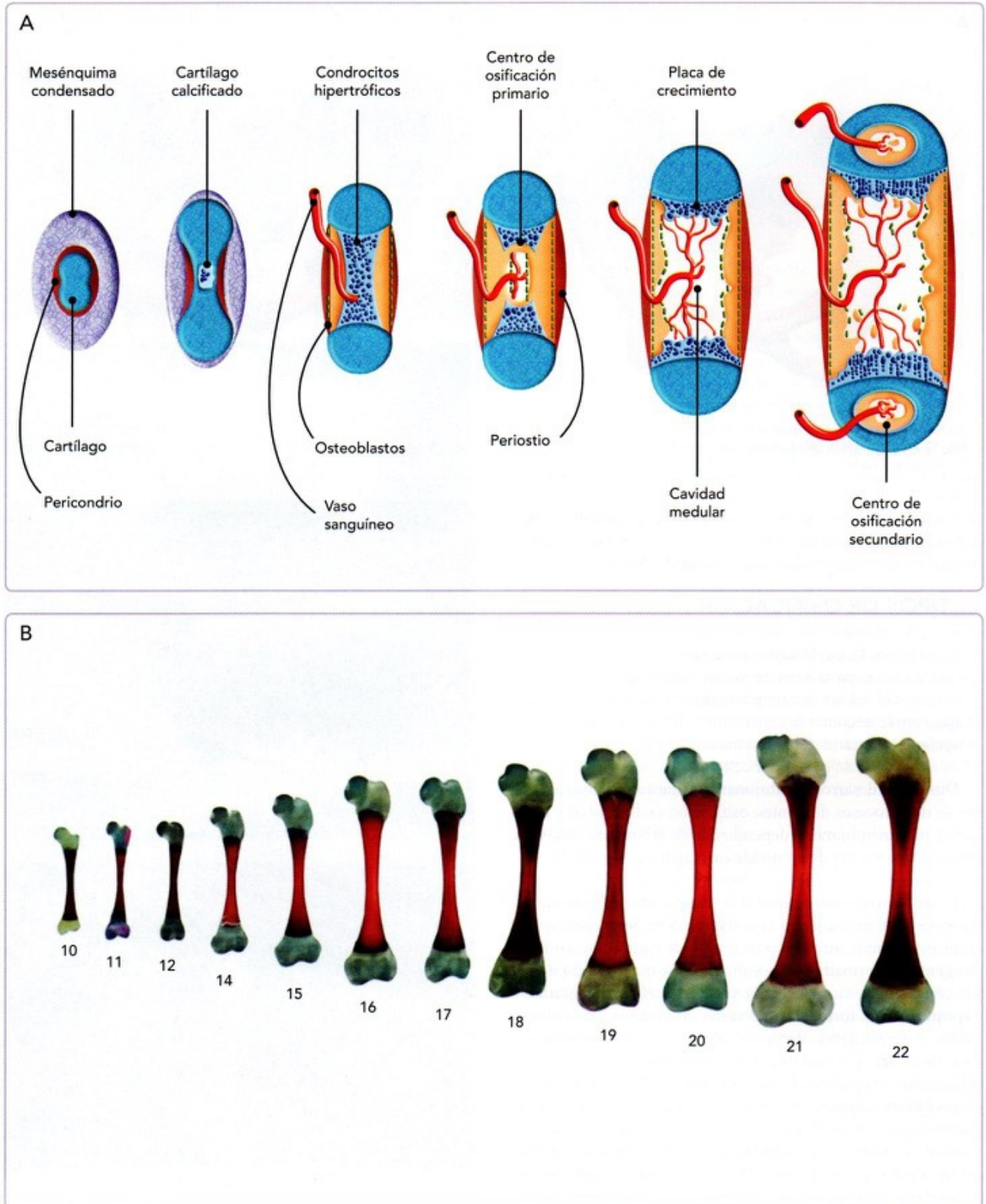


Fig. 17-4. Osificación endocondral. A. Representación esquemática de las etapas sucesivas de la osificación endocondral. B. Fémures de fetos humanos en distintas etapas del desarrollo; se puede visualizar el centro de osificación primario en la diáfisis del hueso (teñido en rojo).

La **osificación intramembranosa** también conlleva una serie de etapas sucesivas que terminarán por formar a la mayoría de los huesos planos (fig. 17-5). Inicialmente, las células mesenquimatosas se condensarán y se diferenciarán en **osteoblastos**, los cuales establecerán el **centro de osificación primario u osteoide**. La formación del osteoide vendrá seguida de su mineralización (calcificación), incluyendo con esto a los osteoblastos, los cuales terminarán por convertirse en **osteocitos**. Para el caso de los huesos del cráneo, estos quedarán conformados por dos tablas compactas de tejido óseo, las tablas interna y externa, y entre ellas habrá hueso esponjoso o **díploe**.

3 SEGMENTACIÓN DEL MESODERMO Y FORMACIÓN DE LOS SOMITES

Los somites se originan del mesodermo paraaxial y está formado por el miotomo, el dermatomo y el esclerotomo, siendo este último el responsable de la formación del esqueleto axial.

Concluida la gastrulación al final de la tercera semana, el mesodermo intraembrionario queda dividido en varias regiones que de la línea media hacia los bordes laterales se denominan: **mesodermo axial o notocorda**, a todo lo largo de la línea media, extendiéndose desde el nodo primitivo hasta la placa precordial, **mesodermo paraaxial**, a ambos lados de la notocorda, **mesodermo intermedio** y **mesodermo lateral**. El mesodermo lateral, durante la cuarta semana, se delamina y da lugar a la formación de dos capas o láminas: la **capa somática**, que con el ectodermo forma la **somatopleura**, y la **capa esplácnica**, que con el endodermo da lugar a la **esplacnopleura**.

Por su parte, el mesodermo paraaxial se segmenta a ambos lados de la notocorda formando unos conglomerados de células mesenquimáticas denominados **somitómeros**, los cuales van a agrupar sus células en una disposición epitelial y se van a rodear de una lámina basal, transformándose el somitómero en un **somite** en el mismo lugar donde estaban los somitómeros, del octavo par de estos en adelante. Los primeros siete somitómeros nunca adoptarán la morfología de somite. La aparición del primer par de somites ocurre alrededor del día 18 ± 1 , y para la quinta semana ya hay aproximadamente de 42 a 44 pares. Durante la cuarta y quinta semanas, los somites son tan prominentes que, a pesar de estar cubiertos por el ectodermo, producen unos abultamientos muy notorios que pueden verse desde fuera del embrión y contarse con facilidad. Esta característica constituye uno de los criterios para determinar la edad de un embrión según sea el número de somites que se hayan formado (véase Cap. 9).

Dentro de cada somite aparece una pequeña cavidad llamada **miocelo**, que pronto desaparece. La formación de los somites tiene un control intrínseco, aunque su organización en forma de epitelio alrededor del miocelo depende de la inducción del ectodermo suprayacente, que estimula la expresión de un gen llamado **paraxis**, junto con un aumento en la adhesión celular de estas células. En los somites, de forma triangular, se pueden distinguir tres regiones: **esclerotomo**, **miotomo** y **dermatomo** (fig. 17-6A). Alrededor de los somites se forma una lámina basal que contiene laminina, fibronectina y otros componentes de la matriz extracelular. Un poco después, siguiendo señales moleculares de la notocorda y del tubo neural, la lámina basal de los

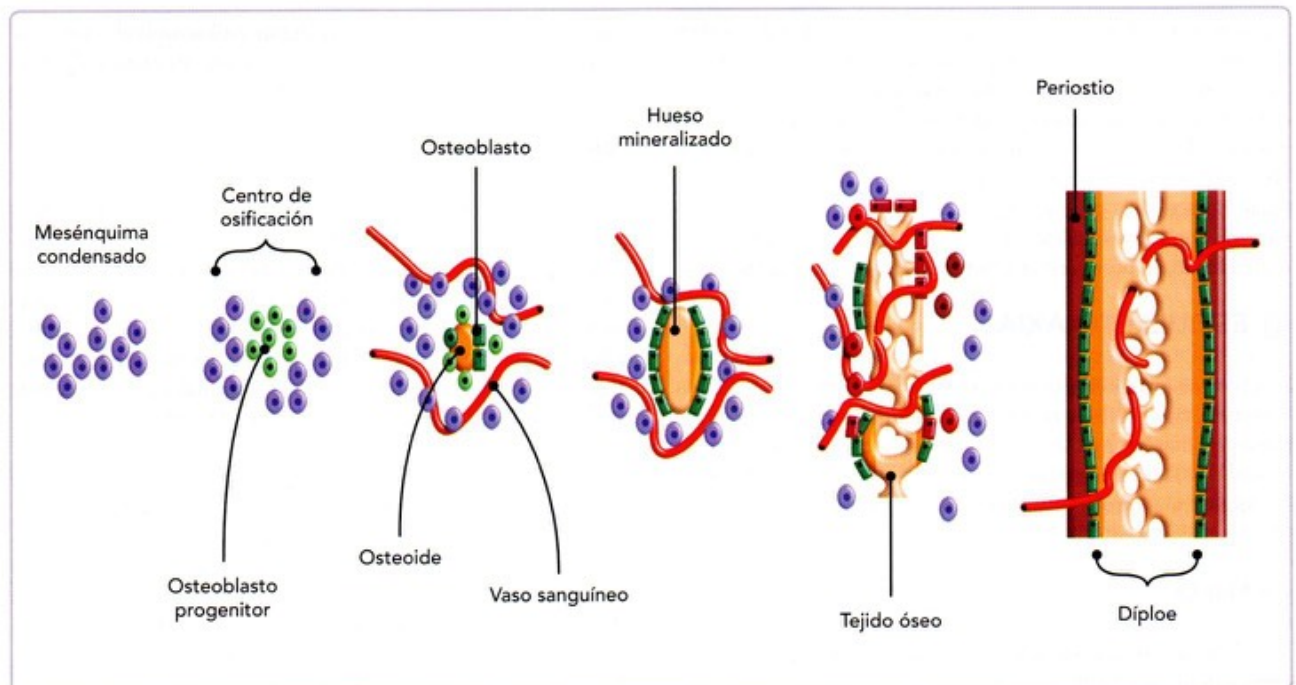
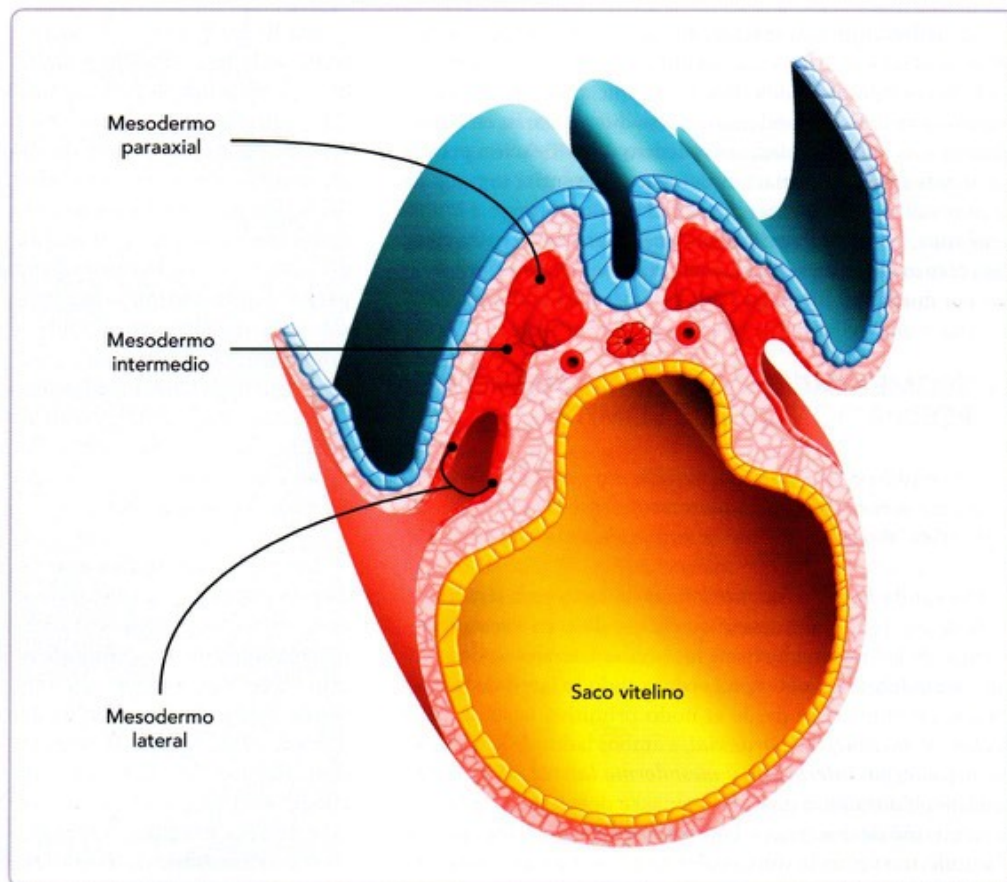


Fig. 17-5. Osificación intramembranosa. Esquema representativo de las etapas sucesivas de la osificación intramembranosa.

Fig. 17-6. Sección transversal del embrión. El mesodermo se ha dividido en paraaxial, intermedio y lateral, y este último se ha delaminado formando dos hojas o láminas: la lámina somática en contacto con el ectodermo, y la lámina visceral en contacto con el endodermo.



somites se disuelve y las células del esclerotomo se transforman nuevamente en células mesenquimáticas y comienzan a migrar hacia la notocorda y el tubo neural, mientras que el miotomo y el dermatomo forman una capa continua de células en las porciones laterales inmediatamente debajo del ectodermo superficial (fig. 17-6B). Los somites originan la mayor parte del esqueleto axial (huesos de la cabeza, cuello y tronco), la musculatura relacionada con este esqueleto y la dermis de la piel adyacente. Del esclerotomo, en posición ventromedial, surgirá el esqueleto axial.

4 ESQUELETO AXIAL

El esqueleto axial está constituido por el cráneo, la columna vertebral, las costillas y el esternón. Se forma a partir de células mesenquimáticas de las crestas neurales y del mesodermo. Algunos de los huesos del esqueleto axial surgen por osificación endocondral y otros por osificación intramembranosa.

CRÁNEO

Se divide en **neurocráneo**, que aloja al encéfalo, y en **viscerocráneo**, que brinda protección y sostén a las estructuras contenidas en la cavidad oral y orofaringe, y a una parte de las vías respiratorias altas. De los diferentes huesos del cráneo,

algunos se formarán por **osificación endocondral**, otros por **osificación membranosa** y otros presentarán ambos tipos de osificación (fig. 17-7 y cuadro 17-1).

Neurocráneo

Los huesos del neurocráneo tienen ambos tipos de osificación. La mayor parte de los huesos de la base del cráneo y algunos de la bóveda craneal, como el esfenoides y el etmoides, se formarán exclusivamente por osificación endocondral, conformando el llamado **condrocráneo**. Otros huesos, como el frontal y los parietales, se desarrollarán por osificación membranosa. Finalmente, algunos huesos, como el occipital y los temporales, tendrán ambos tipos de osificación (cuadro 17-1).

Los huesos del neurocráneo en el recién nacido están separados por áreas de tejido conectivo llamadas **suturas** y **fontanelas** (fig. 17-8). Estas estructuras tendrán un papel muy importante al nacimiento, cuando la cabeza es expulsada a través del canal de parto, y después de este, al permitir la expansión de la cavidad craneal como consecuencia del crecimiento del encéfalo en los primeros años de vida. Al nacimiento, las fontanelas más evidentes son la **anterior** o **bregma**, de forma romboidal, que mide de 2,5 a 4 cm, la cual se cerrará entre los 7 y 19 meses después del nacimiento, y la **posterior** o **lambda**, de forma

triangular, que mide menos de 0,5 cm y la cual puede estar cerrada o hacerlo en la etapa neonatal (fig. 17-8). La exploración clínica de las fontanelas permite al médico integrar cuadros clinicopatológicos en el recién nacido y en el lactante. El hipotiroidismo congénito o cretinismo es una patología caracteriza-

da por la disminución o ausencia de hormonas tiroideas, o por una alteración en su transporte a los tejidos diana (hipotiroidismo periférico); al nacimiento, la presencia de fontanelas de un tamaño mayor al referido, junto con la ausencia de los núcleos de osificación distal del fémur y proximal de la tibia, sugieren

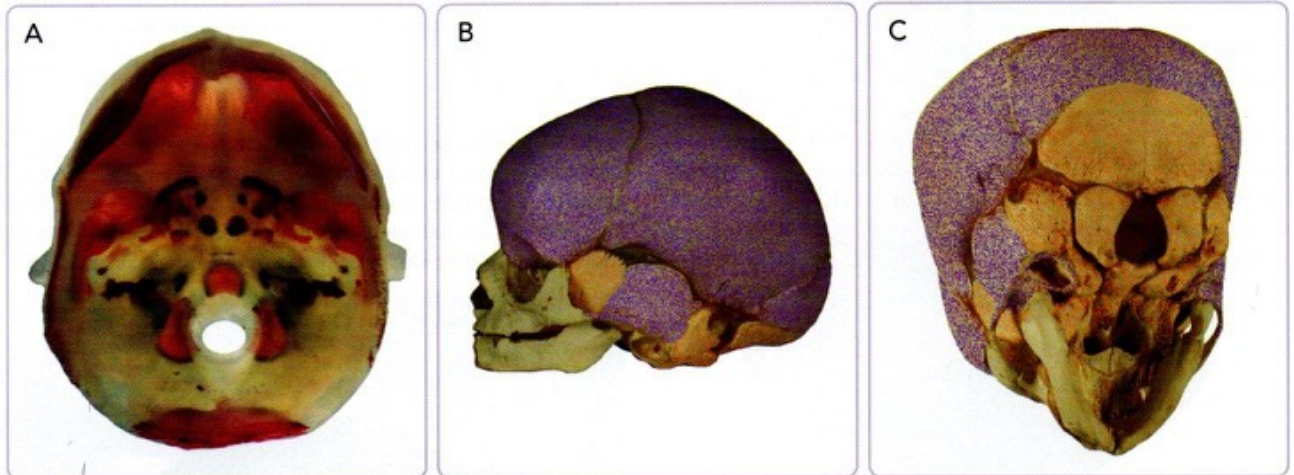
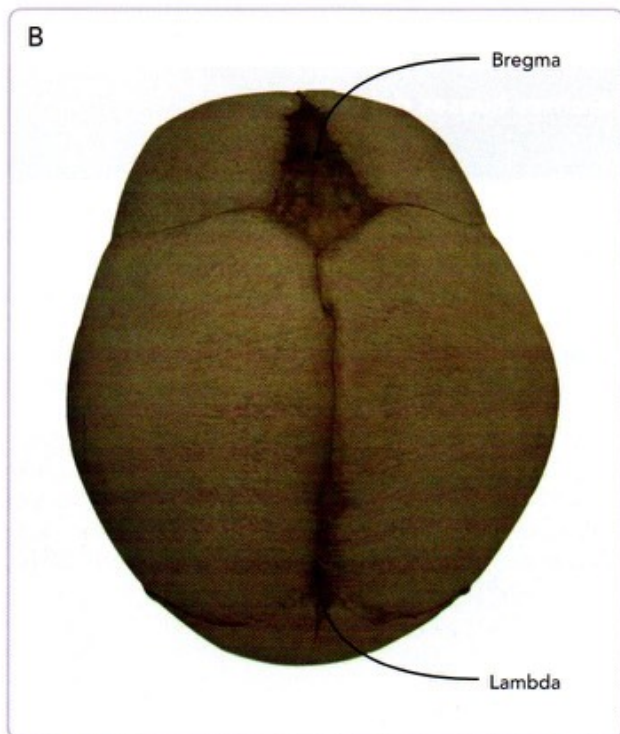
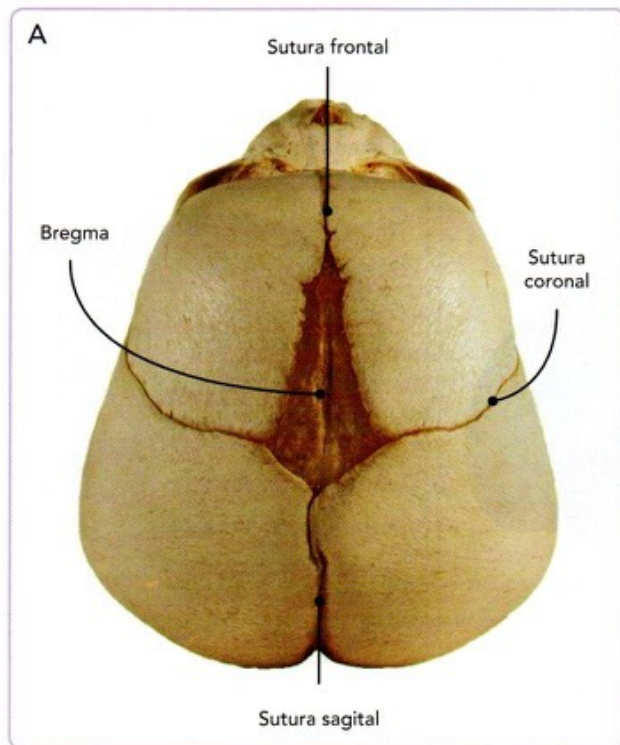


Fig. 17-7. Huesos del neurocráneo. **A.** Base de cráneo de un feto de 28 semanas transparentado y teñido con rojo de alizarina. Vista superior. Obsérvense los cartílagos que participan en la formación del esfenoideos, temporal y occipital y los huesos que están teniendo osificación intramembranosa. **B, C.** Cráneo de un feto de término en una vista lateral izquierda (**B**) y en una vista oblicua inferior (**C**). Los huesos que tienen osificación intramembranosa se han coloreado en morado (frontal y parietales), y los que presentan osificación endocondral en color naranja (occipital y esfenoideos). Nótese la presencia de ambos colores en los huesos que tienen osificación mixta (temporal y occipital).

CUADRO 17-1. Origen de los diferentes huesos del cráneo.

	TIPO DE OSIFICACIÓN	HUESO
NEUROCRÁNEO	Endocondral	<ul style="list-style-type: none"> • Porción petrosa y mastoides del temporal • Occipital • Esfenoideos • Etmoides
	Intramembranosa	<ul style="list-style-type: none"> • Porción escamosa del temporal • Porción interparietal del occipital • Parietal • Frontal
VISCEROCRÁNEO	Endocondral	Primer arco faríngeo <ul style="list-style-type: none"> • Cartílago de Meckel • Martillo • Yunque Segundo arco faríngeo <ul style="list-style-type: none"> • Cartílago de Reichert • Estribo • Apófisis estiloides
	Intramembranosa	<ul style="list-style-type: none"> • Maxila • Mandíbula • Nasal • Lagrimal • Palatino • Vómer • Porción escamosa del temporal • Cigomático



hipotiroidismo congénito. El tamiz neonatal es una prueba de escrutinio que se utiliza para detectar algunos trastornos metabólicos, endocrinos y del sistema hematopoyético en el recién nacido, antes de que estos se manifiesten clínicamente. Lo anterior se realiza con la finalidad de tratarlos oportunamente y así evitar repercusiones irreversibles, por ejemplo, el retraso mental en los niños con hipotiroidismo congénito.

Viscerocráneo

El **viscerocráneo cartilaginoso** se origina principalmente del mesénquima derivado de las células de la cresta neural del primero y segundo arcos faríngeos (fig. 17-9 y cuadro 17-1). Del primer arco faríngeo se formarán los cartílagos de dos de los huesecillos del oído: martillo y yunque, mientras que del segundo arco surgirán el estribo, el proceso estiloides del temporal y parte del hueso hioides (astas menores y la parte superior del cuerpo).

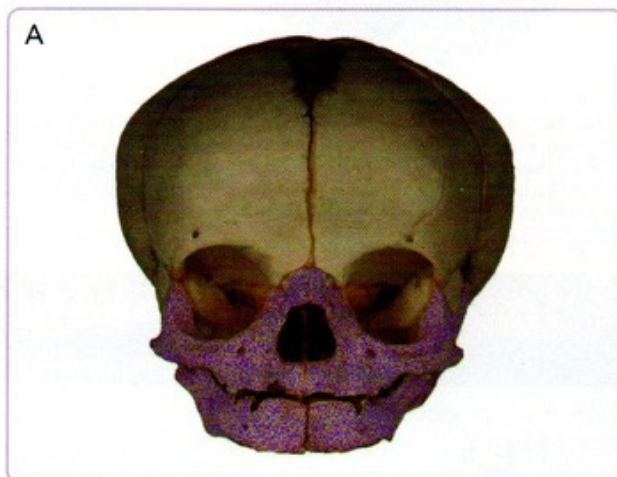


Fig. 17-9. Huesos del viscerocráneo de un feto de término. A. Vista frontal. B. Vista lateral izquierda. Todos los huesos del viscerocráneo tienen osificación intramembranosa y se han coloreado en morado.

El **viscerocráneo membranoso** se origina también del mesénquima derivado de las crestas neurales, el cual se condensa formando la prominencia maxilar y la prominencia mandibular. De la **prominencia maxilar** surgirá la porción escamosa del temporal, la maxila y el cigomático, mientras que en la **prominencia mandibular** el mesénquima se condensará alrededor del cartilago de Meckel para formar la mandíbula.

COLUMNA VERTEBRAL

La columna vertebral consta de 33 huesos conocidos como **vértebras**, que se originarán del mesénquima de los somites a lo largo del eje craneocaudal del embrión. Anatómicamente, las vértebras se denominan de acuerdo a su situación en *cervicales*, *torácicas*, *lumbares*, *sacras* y *coccígeas* (fig. 17-10). Esta distin-

ción permite también caracterizarlas como grupos de huesos con morfologías similares. Aun así, dos vértebras en un mismo grupo (p. ej., T1 y T7) tienen características peculiares que permiten diferenciarlas ampliamente entre sí y con las de otros grupos. Producto de esto son las diversas expresiones de los genes **Hox** a lo largo de la columna vertebral.

Típicamente cada vértebra se compone de un **cuerpo** y un **arco vertebral**, que se originarán por la fusión de varios componentes cartilaginosos provenientes del esclerotomo del somite (fig. 17-10B,C). Cuando ocurre la segmentación del mesodermo para formar los somites, la notocorda produce una molécula de activación, la **Sonic hedgehog (Shh)**, la cual actúa sobre el esclerotomo haciendo que sus células comiencen a expresar *Pax-1*, *Pax-9* y *paraxis*, lo que hace que estas células

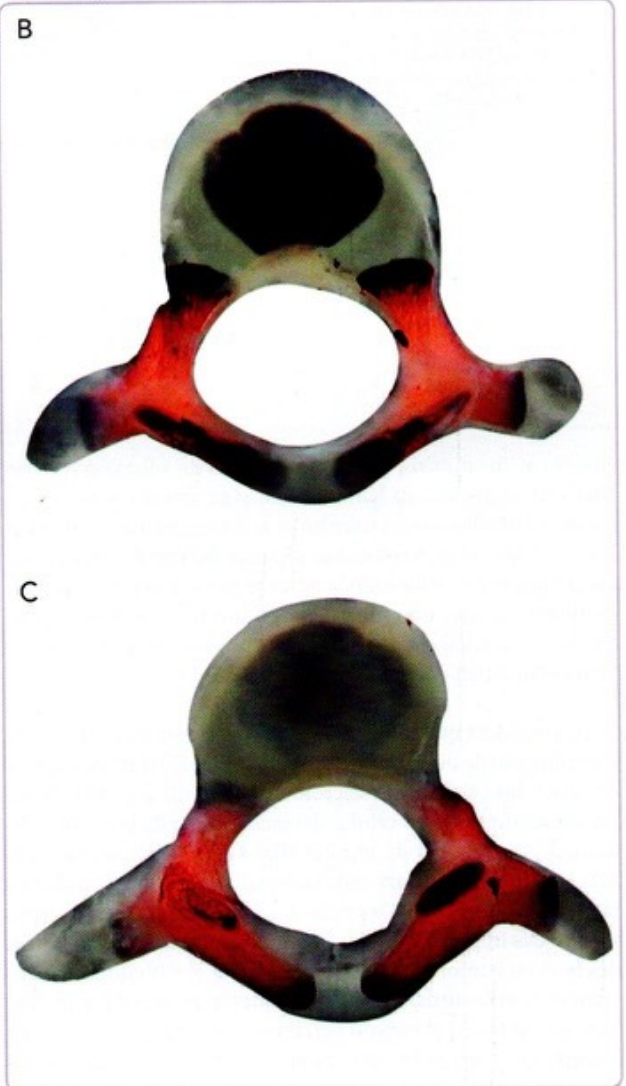
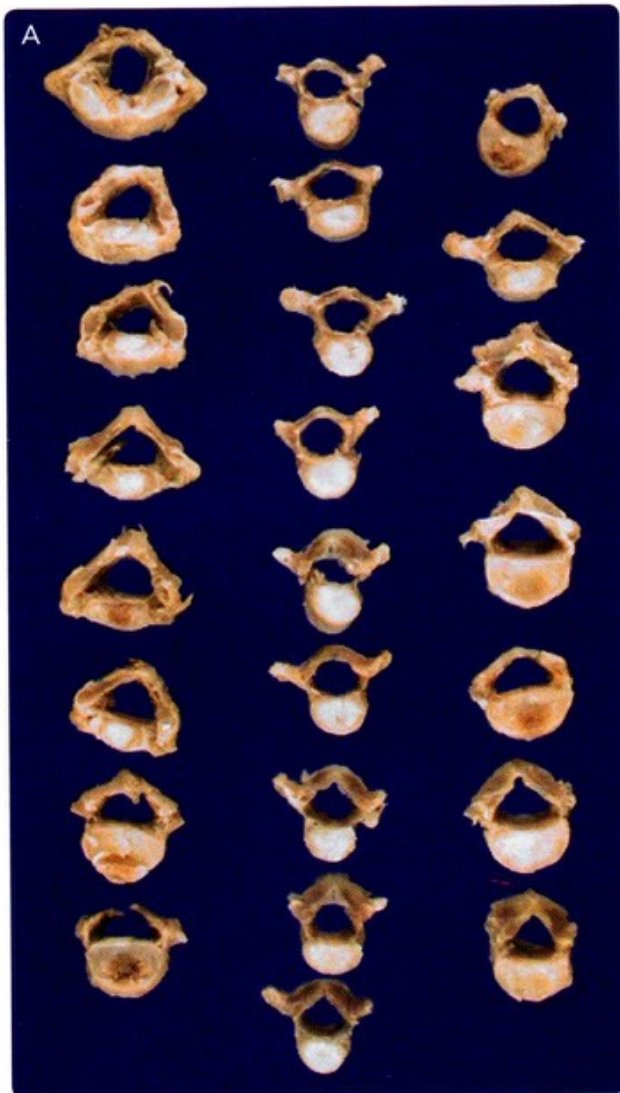
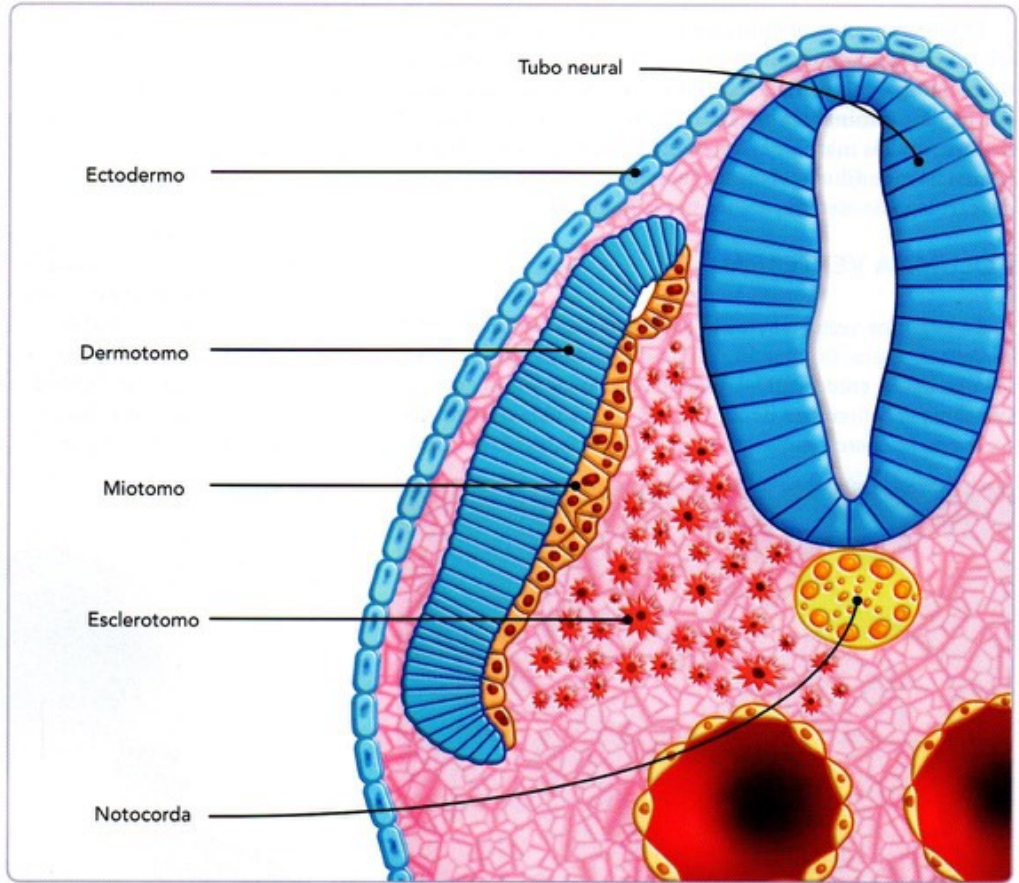


Fig. 17-10. Vértebras de un feto de 28 semanas. A. Vértebras de C1 a L5, mostrando la diferente morfología que las caracteriza y que se debe a la diferente expresión de los genes *Hox* a lo largo del eje craneocaudal del embrión. B, C. Vértebra lumbar de un feto de 34 semanas transparentada y teñida con rojo de alizarina, mostrando sus porciones osificadas y cartilaginosas, así como sus centros de osificación (color oscuro).

Fig. 17-11. Sección transversal del embrión. Se ha disuelto la lámina basal del somite y las células del esclerotomo se han separado de las del dermatotomo y han comenzado a migrar en dirección de la notocorda y el tubo neural. Estas células del esclerotomo posteriormente rodearán a la notocorda y al tubo neural para formar el cuerpo vertebral y las láminas vertebrales.



aumenten sus mitosis, pierdan moléculas de adhesión (cadherinas-N), disuelvan su lámina basal y se transformen nuevamente en células mesenquimáticas o mesénquima secundario. Estas células del esclerotomo se separan del somite, migran hacia la línea media rodeando la notocorda y comienzan a producir proteoglicanos tipo sulfato de condroitina, donde se reúnen con las células del esclerotomo de otros somites para formar el primordio de un cuerpo vertebral (fig. 17-11).

Se considera que cada **cuerpo vertebral** está formado por la contribución de dos pares de somites contiguos (cuatro somites en total): las células del esclerotomo de la mitad caudal de un par de somites más las células del esclerotomo de la mitad cefálica del siguiente par de somites (fig. 17-12), representando la mayor contribución para cada cuerpo vertebral la que da la mitad caudal del somite más cefálico. La formación de los cuerpos vertebrales implicará la migración de células mesenquimáticas desde el esclerotomo de los somites hasta el sitio donde se encuentra la notocorda, a la cual terminarán por rodear e incluir. Una vez formado el cuerpo vertebral, la notocorda degenera y desaparece, quedando solo vestigios de ella a nivel de los núcleos pulposos de los discos intervertebrales.

Los **arcos vertebrales** también se originarán del esclerotomo, pero a diferencia de las células que formarán el cuerpo ver-

tebral, estas comenzarán su migración desde una región más dorsal. En la formación de los arcos vertebrales participarán los genes *Pax-9* y *Msx-2*, que son producidos por la región dorsal del tubo neural, que guiarán a las células del esclerotomo para que lo rodeen y, dorsalmente a él, se unan con las células del esclerotomo contralateral para formar las láminas y procesos espinosos (fig. 17-11).

Las características regionales de cada vértebra están determinadas por las combinaciones de diversos genes de la familia *Hox*, que se mantienen encendidos hasta que se forma el cartilago de los primordios vertebrales. Las características específicas de cada vértebra están dadas por la combinación única de varios genes *Hox*. Entre el grupo de vértebras cervicales, las dos primeras (atlas y axis) tienen características peculiares por su morfología, además de que guardan una estrecha interrelación con los huesos de la base del cráneo. Se considera que el atlas carece de cuerpo y el tejido que le daría origen queda confinado a la formación de la **apófisis odontoides** del axis, junto con el **proatlas** (una vértebra transicional) y el cuerpo propiamente del axis, derivado de los somites cervicales 2 y 3.

Con respecto a las curvaturas que tiene la columna vertebral en conjunto, al nacimiento solo estarán presentes la curvatura torácica y la curvatura sacra. La curvatura cervical comenzará a

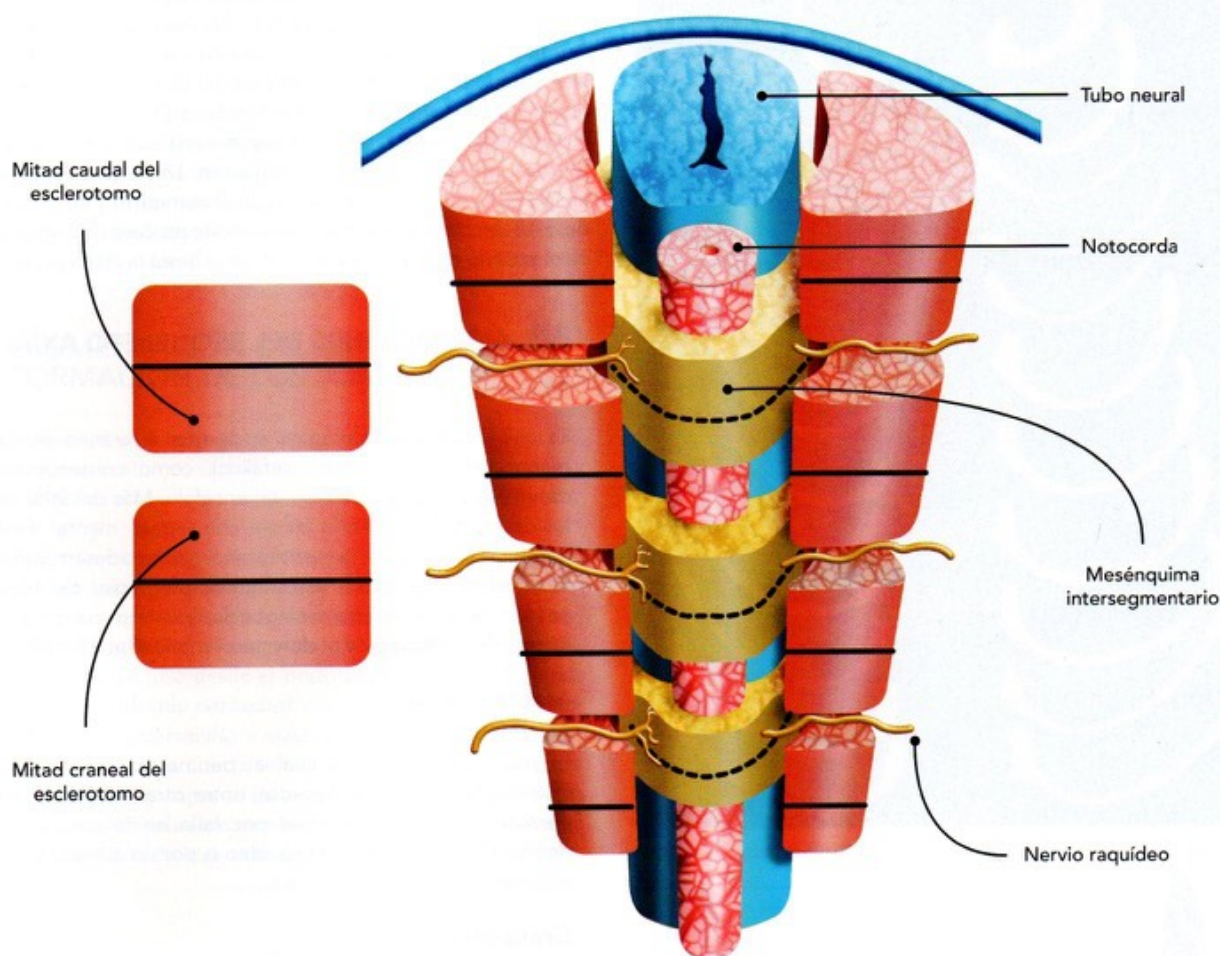


Fig. 17-12. Conformación de un cuerpo vertebral. La mitad caudal de un esclerotomo y la mitad craneal de otro subyacente terminarán por formar cada una de las vértebras. En amarillo se muestra el mesénquima proveniente del esclerotomo que rodea a la notocorda (en rosa), que contribuirá en la estructuración del disco intervertebral; la notocorda constituirá el núcleo pulposo del disco.

ser evidente cuando el niño logre sostener la cabeza, alrededor del cuarto mes después del nacimiento. La curvatura lumbar iniciará su formación una vez que el niño se mantenga en bipedestación, y será más notable cuando comience a deambular, alrededor de los 13 meses de edad.

Aproximadamente el 5% de las personas muestran variaciones menores en el número o proporciones de las vértebras, como en el síndrome de **Klippel-Feil**. La falta de formación de los arcos vertebrales a lo largo del eje craneocaudal de la columna vertebral puede originar alteraciones como la **espina bífida oculta**, una condición que muchas veces se diagnostica como un hallazgo radiológico. Otras malformaciones, como el **mielomeningocele**, también tienen como característica la falta de arcos vertebrales, condición que propicia la protrusión del tejido nervioso a través del defecto (véase **Alteraciones del esqueleto**).

COSTILLAS Y ESTERNÓN

Las **costillas** (12 a cada lado del tórax) se formarán de células mesenquimatosas del esclerotomo, que se condensa lateralmente al cuerpo vertebral a nivel de las vértebras torácicas (**fig. 17-13**). En el período embrionario son cartilaginosas y en el período fetal se osifican; tienen dos discos de crecimiento, uno en cada extremo, que unen a la diáfisis con las epífisis (**fig. 17-13B**). La mayoría de las costillas (primeros 7 pares) terminarán por articularse con el esternón a través de los cartílagos costales (costillas verdaderas); otras se articularán con los cartílagos de la costilla superior (par 8 a 10) y algunas no tendrán articulación anterior (pares 11 y 12) (**fig. 17-1**). Algunos individuos pueden presentar un número mayor de costillas (accesorias) en la región cervical y lumbar, resultando más frecuentes en la última región. Las costillas pueden fusionarse a nivel del sitio en donde se articulan con la columna vertebral y dar la aparien-

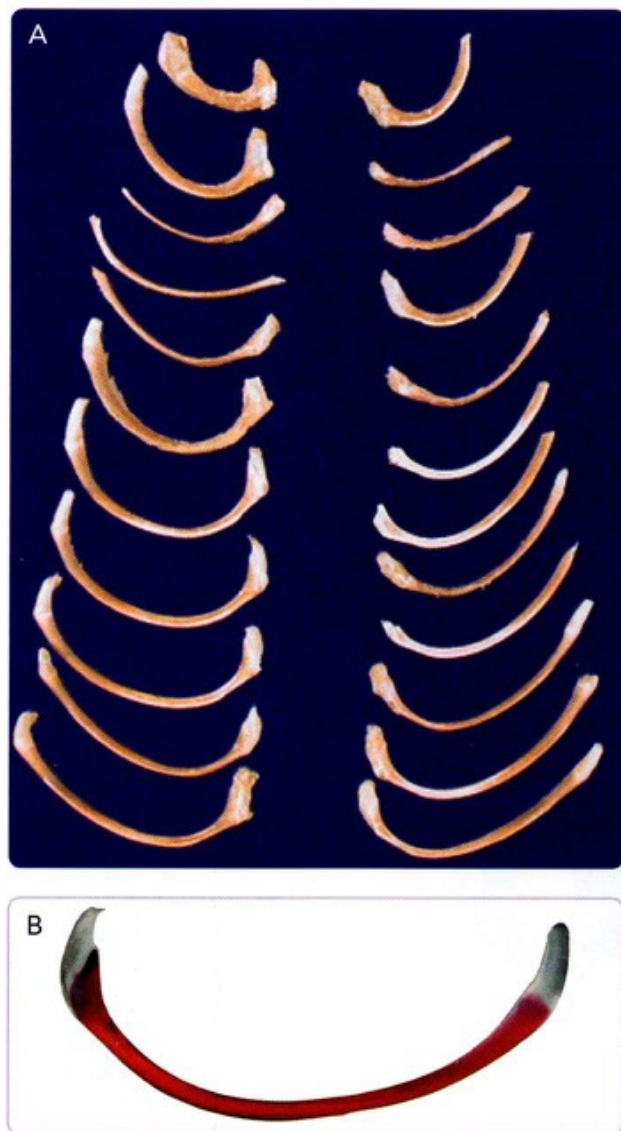


Fig. 17-13. Costillas de un feto a las 34 semanas de gestación. **A.** Costilla de ambos lados. Obsérvese cómo cambia su morfología y tamaño en sentido cefalocaudal. **B.** Una de las últimas costillas transparentada y teñida con rojo de alizarina. Nótese la porción osificada en la diáfisis y los extremos cartilaginosos.

cia de un “origen múltiple”; las costillas fusionadas se asocian frecuentemente con hemivértebras (véase **Alteraciones del esqueleto**).

El **esternón**, anatómicamente, se compone del manubrio, el cuerpo y el proceso xifoideo. Se origina del mesodermo somático de la pared ventral del cuerpo, que forma dos cartílagos separados: las **bandas esternales** (fig. 17-14). Estas bandas esternales migran en dirección ventromedial hasta que se encuentran y fusionan una con la otra en sentido craneocaudal para dar lugar al primordio del cuerpo del esternón. En la línea media, y cefálico a las bandas esternales, surge otro cartilago por condensación del mesénquima, el **proesternón**, y lateral a

este un pequeño cartilago a cada lado, el **supraesternón**, que en conjunto darán origen al manubrio del esternón. Posterior a la formación del cuerpo y el manubrio del esternón se constituye el proceso xifoideo por la fusión caudal de las bandas esternales. Después de la fusión de las bandas esternales, el esternón se segmenta dando lugar a las esternovértebras, y en cada una de ellas surgirá un centro de osificación. Durante la etapa fetal aparecerán centros de osificación en el manubrio y en cada una de las esternovértebras, mientras que este proceso de osificación en el apéndice xifoides no ocurrirá sino hasta la etapa posnatal.



ALTERACIONES DEL ESQUELETO AXIAL

Microcefalia

Es una condición patológica en la que el cráneo es de menor tamaño (perímetro cefálico), como consecuencia de un desarrollo inadecuado del encéfalo. Más del 90% de los casos de microcefalia cursan con retraso mental. Esta patología puede estar presente al nacimiento o desarrollarse después de este (adquirida). Algunas patologías del tubo neural, como el mielomeningocele, pueden cursar con microcefalia secundaria al defecto primario (fig. 17-15A).

Macrocefalia

Es una patología en la cual el perímetro cefálico está incrementado y puede deberse, entre otras causas, a una elevada presión intracraneal por falla en la circulación normal del líquido cefalorraquídeo o por un aumento del volumen de la masa encefálica.

Craneosquisis

La craneosquisis involucra a un grupo de alteraciones que se caracterizan por la falta de componentes óseos que conforman la bóveda craneal. La falta de tejido óseo puede ser parcial y relacionarse con la salida de tejido encefálico a través del defecto (encefalocelo), o con meninges y tejido encefálico (meningoencefalocelo) (fig. 17-15A). La ausencia total de bóveda craneal se denomina **acránea**, y en esta el desarrollo del encéfalo puede ser parcial o nulo, como en la **anencefalia** (fig. 17-15B,C). La falta de huesos del neurocráneo conlleva a que la masa encefálica quede expuesta al líquido amniótico, ocasionando con ello lesión del tejido nervioso. La anencefalia es una malformación congénita incompatible con la vida. La gravedad de las otras malformaciones dependerá del grado de extensión de la lesión ósea y algunas son susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Craneosinostosis

Es un conjunto de alteraciones que se caracterizan por un cierre prematuro de las suturas craneales (osificación prematura). Dependiendo de la sutura involucrada, el

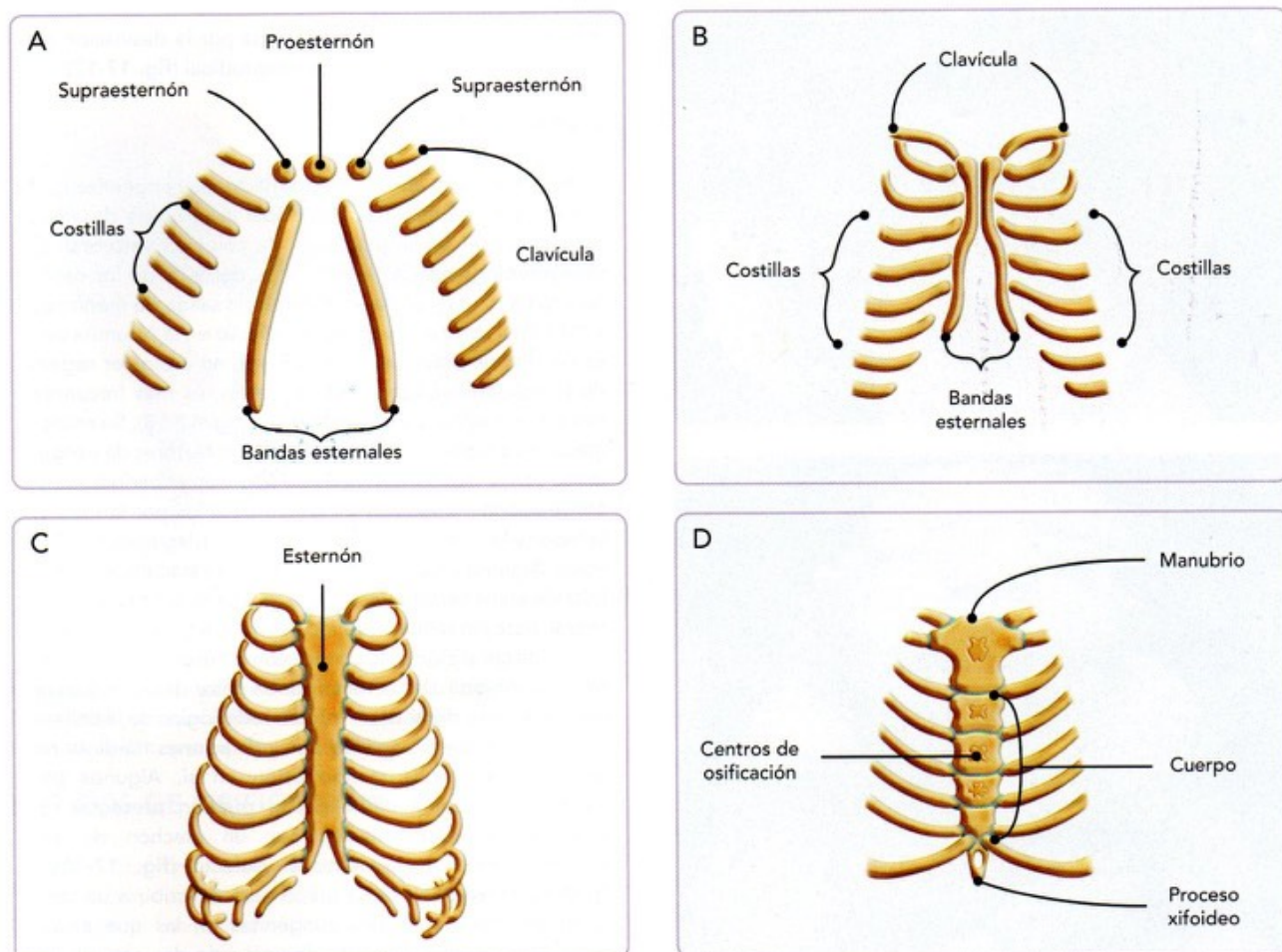


Fig. 17-14. Representación esquemática de la formación del esternón. **A.** Moldes cartilaginosos de las bandas esternales, el proesternón, el supraesternón y de las costillas. **B.** Las bandas esternales se han encontrado casi en toda su extensión, solo permaneciendo sin unirse su extremo caudal (futuro proceso xifoideo). **C.** Las bandas esternales se han fusionado casi en toda su extensión, solo permaneciendo sin unirse su extremo caudal (futuro proceso xifoideo). **D.** Esternón totalmente formado con sus centros de osificación a nivel de las esternovértebras.

cráneo presentará una conformación particular. El cierre temprano de la **sutura sagital** imposibilita que el cráneo crezca transversalmente y se alarga en su eje anteroposterior produciendo una **escafocefalia**, que da como resultado un cráneo que asemeja a un barco volcado; la escafocefalia da cuenta de más del 50% de los casos de craneosinostosis (fig. 17-16B). El cierre bilateral prematuro de la **sutura coronal** originará **braquicefalia**, que se caracteriza por un cráneo corto y ancho (fig. 17-16C). Cuando solo un lado de la sutura coronal se ve involucrado, se formará un cráneo asimétrico o **plagiocefalia**, que puede asociarse con diversas dismorfias de la cara (fig. 17-16D). La **trigonocefalia** tiene lugar por un cierre prematuro de la **sutura frontal** (metópica); la frente es angosta y prominente con forma triangular; los niños con trigonocefalia presentan **hipertelorismo**. Cuando todas las suturas se cierran de manera prematura, se desarrollará una condición denominada **oxicefalia**, la cual tiene dos formas de presentación: simétrica y asimétrica. Las mutaciones en el **receptor del factor de crecimiento de**

los fibroblastos 1 y 2 (FGFR1 y FGFR2) se han relacionado con algunas variantes de craneosinostosis.

Síndrome de Klippel-Feil (brevicolis)

Es una patología caracterizada por la fusión congénita de dos o más vértebras cervicales. Los pacientes con este síndrome presentan implantación baja de cabello y un cuello corto con limitaciones en su movimiento. La etiología de esta malformación es desconocida y se considera que es multifactorial. Una hipótesis sugiere que la fusión de las vértebras es a consecuencia de una falla en la segmentación del esclerotomo de los somites que conformarán los cuerpos vertebrales.

Hemivértebra

Se debe a una falla en la aparición de los centros de condriificación en la mitad de la vértebra. Se asocia con **escoliosis**



Fig. 17-15. Fetos humanos con craneosquisis. A. Feto de 25 semanas del sexo masculino con meningoencefalocele occipital; nótese la microcefalia que produce el defecto principal. B,C. Feto de 34 semanas del sexo femenino con anencefalia y craneorraquisquis.

infantil, una patología caracterizada por la desviación de la columna vertebral en su eje longitudinal (fig. 17-17).

Espina bífida

Comprende un grupo de malformaciones congénitas que tienen como característica principal la ausencia de arcos vertebrales en un segmento de la columna vertebral. El **mielomeningocele** representa más del 90% de los casos de espina bífida y se caracteriza por la salida de meninges y tejido nervioso a través de un defecto en la columna vertebral. Puede ubicarse prácticamente en cualquier región de la columna vertebral; sin embargo, es más frecuente encontrarlo en la región lumbosacra (fig. 17-18). Su etiología es multifactorial y se le han asociado factores de riesgo, como son la deficiencia de ácido fólico en el período periconcepcional, la ingesta de anticonvulsivos por la madre, la hipertermia materna y la exposición a plaguicidas, entre otros. Algunos casos de espina bífida se caracterizan por la falta de arcos vertebrales en una región de la columna vertebral, pero sin salida de tejido nervioso a través del defecto. A esta condición se le conoce como "**espina bífida oculta**", y la mayoría de las veces puede pasar desapercibida y diagnosticarse durante un estudio radiológico de la columna vertebral que se solicita por indicaciones médicas no relacionadas con la malformación en sí. Algunos pacientes con espina bífida oculta pueden presentar un área de hiperpigmentación con un mechón de vello en la piel suprayacente al defecto (fig. 17-18B). El término **raquisquisis** se utiliza para describir a un conjunto de malformaciones congénitas en las que existe algún tipo de **disrafia** (falta de unión de dos estructuras en la línea media) en estructuras que se ubican en el eje axial. En general, las raquisquisis se originan por fallas en la fusión de los pliegues neurales (cierre del tubo neural).

Pectus excavatum

Se considera la malformación congénita más frecuente de la pared torácica (75%). En los casos graves puede ocasionar compresión de los órganos torácicos, dificultad ventilatoria, infecciones respiratorias frecuentes y dolor torácico. Esta patología se asocia con otros defectos del sistema muscular y esquelético, como la escoliosis. Hay hipótesis que sugieren que esta patología puede deberse a factores intrínsecos del desarrollo de las estructuras fetales, como un sobrecrecimiento de las costillas, o extrínsecos, como un incremento anormal de la presión intrauterina con repercusiones sobre la cavidad torácica.

Hiperpituitarismo congénito

En esta entidad existe una hiperfunción congénita de la adenohipófisis, con producción excesiva de la hormona de crecimiento; puede originar acromegalia y gigantismo. La **acromegalia** se caracteriza por un crecimiento despro-

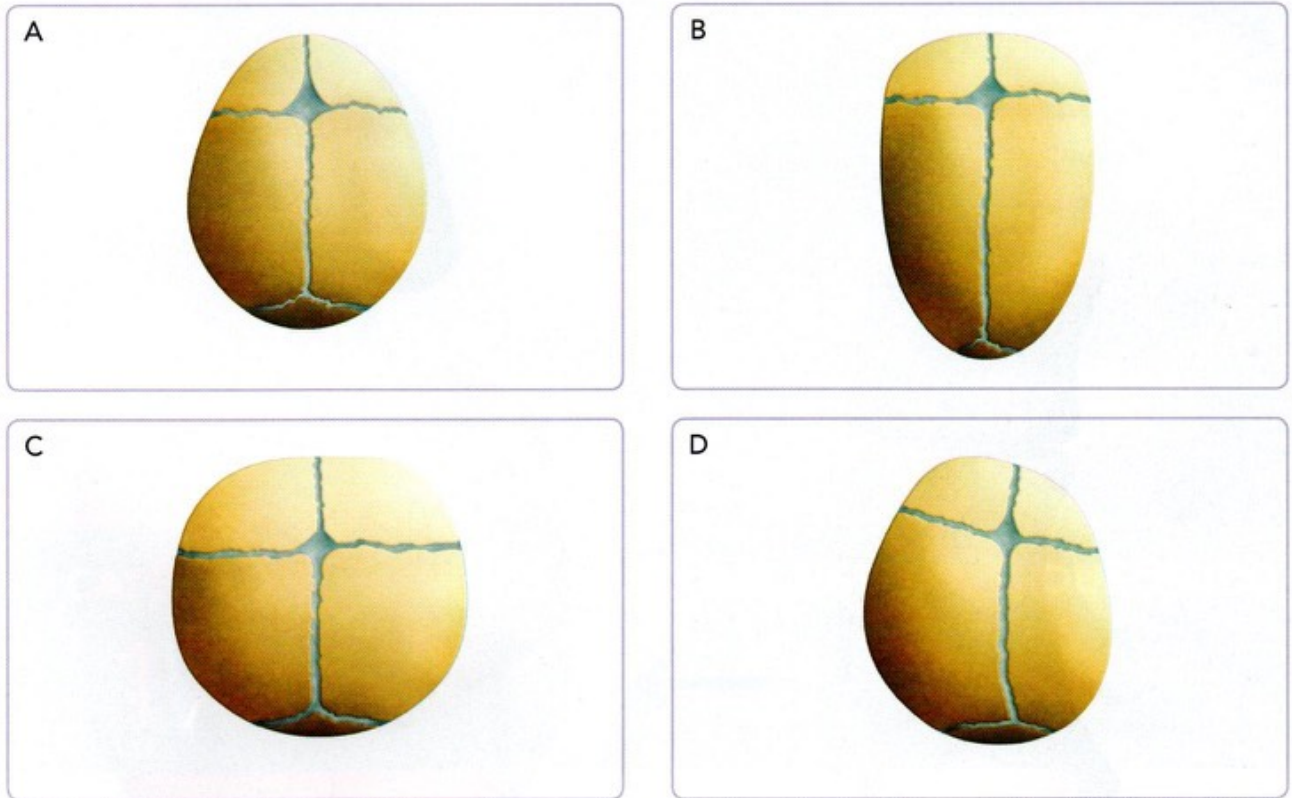


Fig. 17-16. Craneosinostosis. Representación esquemática del cráneo de un niño visto desde arriba **A.** Cráneo normal con sus suturas y su bregma aún abiertos. **B.** Escafocefalia producida por el cierre prematuro de la sutura sagital. **C.** Braquicefalia causada por el cierre de la sutura coronal. **D.** Plagiocefalia provocada por el cierre de la sutura coronal del lado derecho.

porcionado de los huesos, tejidos blandos y vísceras, y ocurre cuando los núcleos de crecimiento de los huesos se han cerrado. El **gigantismo** aparece antes de que los núcleos de crecimiento se cierren, por lo que el crecimiento exagerado es más proporcionado en comparación con la acromegalia.

Acondroplasia

Es una patología que se transmite con un patrón autosómico dominante. Su frecuencia se calcula en 1 en 26 000 recién nacidos vivos; se considera que la edad paterna avanzada es un factor de riesgo para esta enfermedad. En más del 90% de los casos su origen es una mutación de novo y el gen responsable se localiza en 4p16.3, que codifica para el **receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (FGFR3)**. Las características clínicas de estos pacientes son talla baja desproporcionada, frente prominente, puente nasal deprimido, hiperlordosis lumbar y manos cortas en forma de tridente. Otras mutaciones en el gen que codifica para FGFR3 se relacionan con **displasia tanatofórica**, un tipo de enanismo grave, e **hipocondroplasia**, que se asemeja clínicamente a la acondroplasia pero con manifestaciones menos acentuadas.

5 ESQUELETO APENDICULAR

El esqueleto apendicular está constituido por la cintura escapular, los huesos de los miembros superiores, la cintura pélvica y los huesos de los miembros inferiores. Casi todos los elementos del esqueleto apendicular se forman a partir de células mesenquimáticas que migran a partir del mesodermo lateral, y todos lo hacen por osificación endocondral.

El esqueleto apendicular comprende los huesos de la cintura escapular, de la cintura pélvica y de los miembros, que se originarán del mesénquima de la hoja somática del **mesodermo lateral** (fig. 17-6). Con excepción de las clavículas, que se desarrollan por osificación intramembranosa, los demás huesos se forman por osificación endocondral. Los moldes cartilaginosos de los miembros aparecen en sentido proximodistal, y su diferenciación dependerá de la interacción entre las células mesenquimatosas y la cresta ectodérmica apical (véase Cap. 19). Subyacente a este proceso se encuentra la expresión de genes *Hox* y la producción de factores de crecimiento de tipo fibroblástico.

El esqueleto apendicular está integrado por huesos y articulaciones, y alrededor de ellos se organizan todos los tejidos

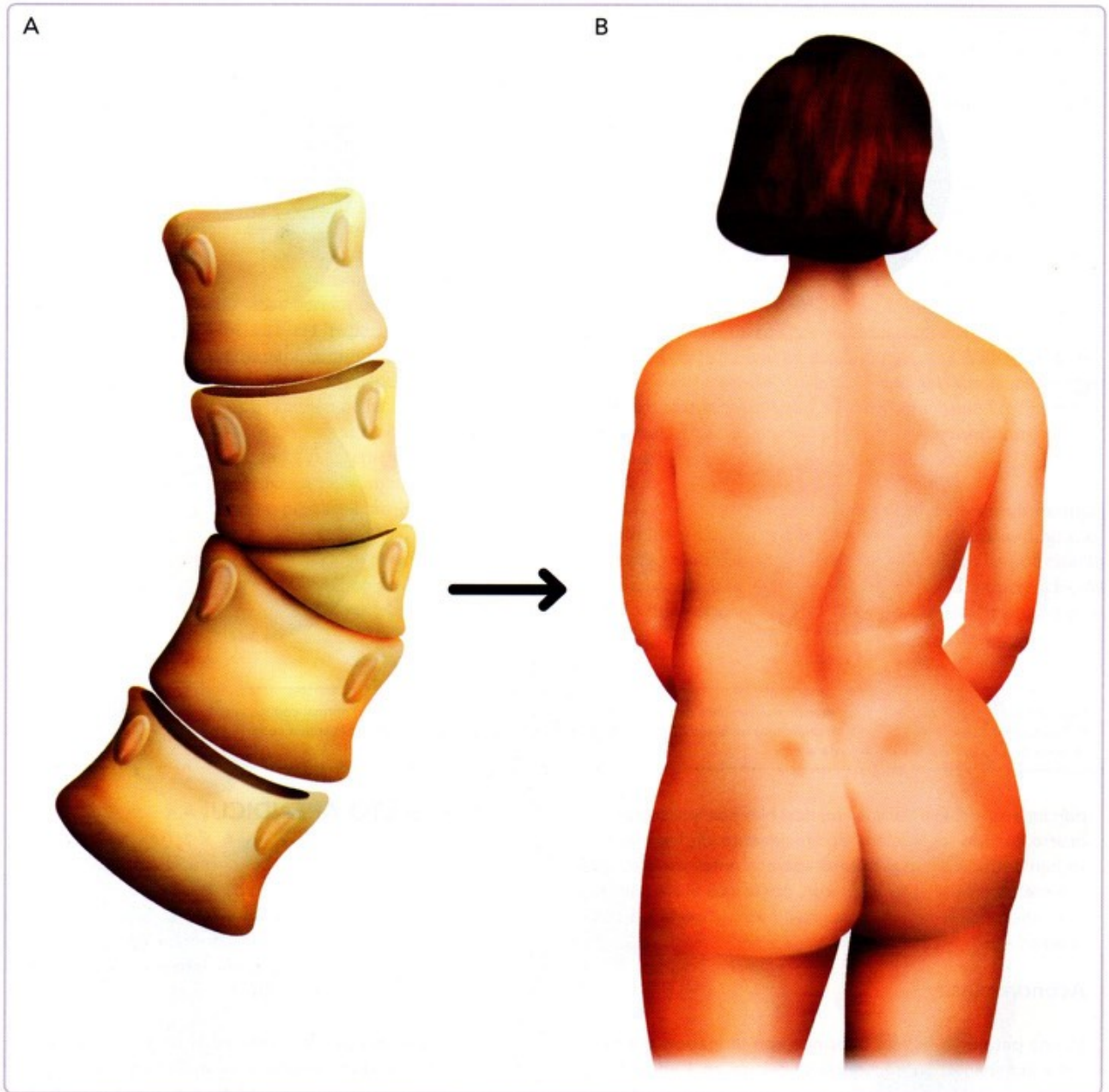


Fig. 17-17. Representación esquemática de una hemivértebra. **A.** Segmento de la columna vertebral. Vista anterior. Obsérvese que la tercera de las vértebras representadas solo tiene su mitad izquierda, faltando el lado derecho, lo que produce una curvatura anormal de la columna a ese nivel. **B.** Escoliosis causada por la presencia de una hemivértebra; nótese la conformación anormal de la región dorsolumbar producida por la curvatura anormal de la columna vertebral.

blandos que constituyen los miembros. El esqueleto apendicular es el encargado de dar soporte e inserción a los músculos y tendones responsables de dar movimiento a los miembros, y está compuesto por diferentes huesos en cada segmento del miembro y que son equivalentes en los superiores y en los inferiores. El esqueleto apendicular es el primero de los tejidos de los miembros en evidenciar signos de diferenciación.

HUESOS

La primera manifestación del esqueleto óseo ocurre al final de la cuarta semana, en la que se observa una condensación de células mesenquimáticas en el centro de la parte proximal de la yema del miembro, formando un molde de **precartilago** (fig. 17-19A). Apparently, el ectodermo del vértice del miembro es el responsable de que el mesénquima subyacente no se dife-

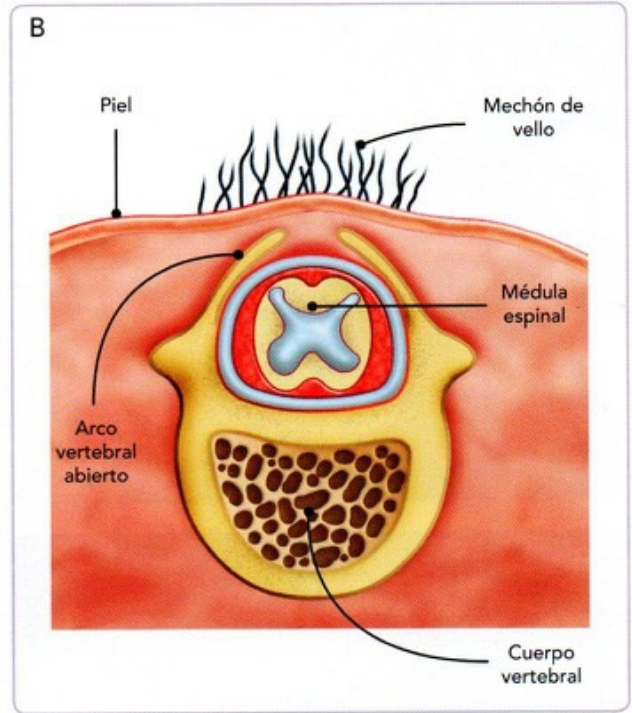


Fig. 17-18. Feto humano con mielomeningocele. **A.** Vista posterior de un feto de 32 semanas de gestación con mielomeningocele a nivel toracolumbar. **B.** Representación esquemática de una espina bífida oculta en un corte transversal, la cual muestra la falta de formación del arco vertebral y cómo el defecto queda cubierto por la piel y una mata de pelo en esa zona.

rencie en cartilago. Los agregados de precartilago comienzan a expresar *BMP-2* y *BMP-4* y se transforman en **cartilago**, comenzando a expresar *BMP-3* y *BMP-6*, esta última al parecer bajo la inducción del *Indian hedgehog* (*Ihh*); estos moldes cartilaginosos pueden ya observarse en la quinta semana (fig. 17-19B).

En la sexta semana, los moldes cartilaginosos se condrican para formar moldes de **cartilago hialino** (fig. 17-19C). Hacia la octava semana comienza la osificación de los huesos largos a partir de **centros de osificación primarios** que aparecen cerca del centro del futuro cuerpo del hueso o diáfisis (fig. 17-19D). Posteriormente hacen presencia los **centros de osificación secundarios**, de los cuales el primero en surgir es el de la rodilla, y esto ocurre ya en la etapa fetal tardía. En los huesos largos, estos centros de osificación secundaria se encuentran en las epífisis de los huesos y la mayoría de ellos aparecen hasta la vida posnatal. Mientras no se osifiquen y se unan los centros primarios y secundarios, queda entre ellos una banda de cartilago activo, la **placa o disco de crecimiento**, la cual finalmente es sustituida por hueso cuando este deja de crecer.

La edad ósea permite conocer el grado de madurez biológica y fisiológica de un niño. Se basa en la comparación entre los centros de osificación con “un estándar para la edad”; las radiografías de un paciente, en general de la mano y muñeca, se confrontan con las de una muestra promedio de niños sanos. Dependiendo del grupo de edad, se seleccionan los centros de osificación que mejor caracterizan la edad ósea.

ARTICULACIONES

Son las uniones entre dos o más huesos y se clasifican en **fibrosas, cartilaginosas y sinoviales**. Las articulaciones se producen por la división transversal de los moldes cartilaginosos y no por aposición de dos elementos cartilaginosos separados.

Su primera manifestación es la aparición de acúmulos densos de células mesenquimáticas dispuestas transversalmente en los moldes cartilaginosos, en una región llamada **interzona** (fig. 17-20). La interzona estará estructurada por dos capas exteriores y una zona intermedia. La condensación va seguida de muerte celular fisiológica en las células centrales, que se llenarán de vacuolas para finalmente desaparecer y formar así la cavidad articular. Dependiendo del tipo de articulación que surja, las células de la interzona se diferenciarán en tejido fibroso (articulaciones fibrosas) o cartilago hialino y fibrocartilago (articulaciones cartilaginosas). La formación de las articulaciones sinoviales es más compleja, y en ellas las células mesenquimatosas darán lugar a la cápsula articular y a los ligamentos relacionados en la parte externa, y a los cartilagos articulares y la membrana sinovial (que produce el líquido sinovial) en la interna. La cavidad sinovial (articular) que caracteriza a estas articulaciones estará dada por la desaparición de las células mesenquimatosas en la zona intermedia. Los mecanismos moleculares que participan en el desarrollo de las articulaciones son poco conocidos. El *Hox-11* regula tanto la morfología como la funcionalidad que tendrán las articulaciones al final de su desarrollo.

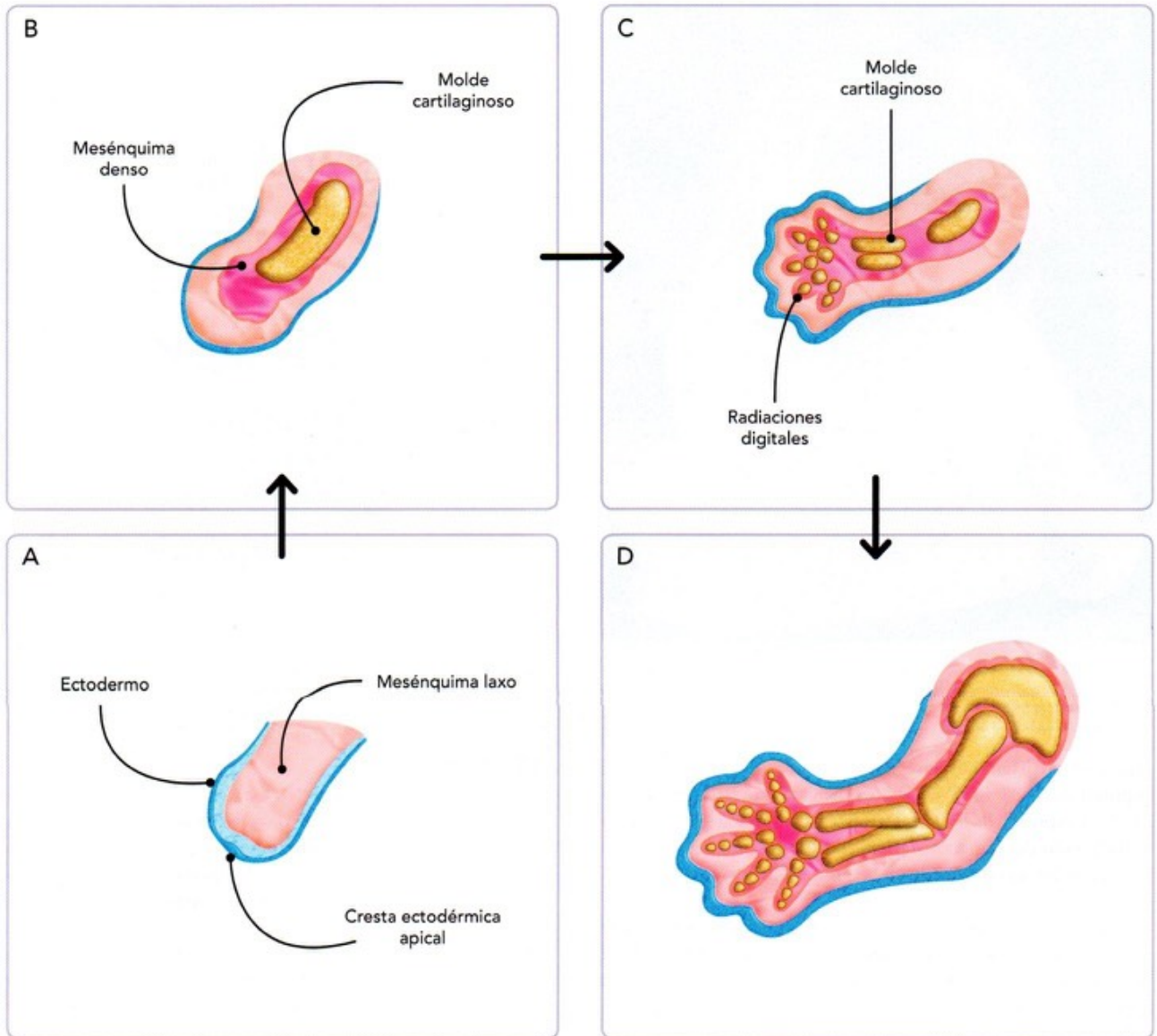


Fig. 17-19. Desarrollo del esqueleto de los miembros. **A.** Etapa de brote o yema del miembro al final de la cuarta semana que muestra la condensación de mesénquima por debajo del ectodermo. **B.** Etapa de pala o remo del miembro durante la sexta semana, en la que se ha formado ya un molde cartilaginoso rodeado de un mesénquima denso. **C.** Séptima semana, en la que se ha incrementado el número de moldes cartilaginosos en cada uno de los segmentos del miembro. **D.** Octava semana, donde se observan los cartilagos que darán origen a los diferentes huesos del miembro.

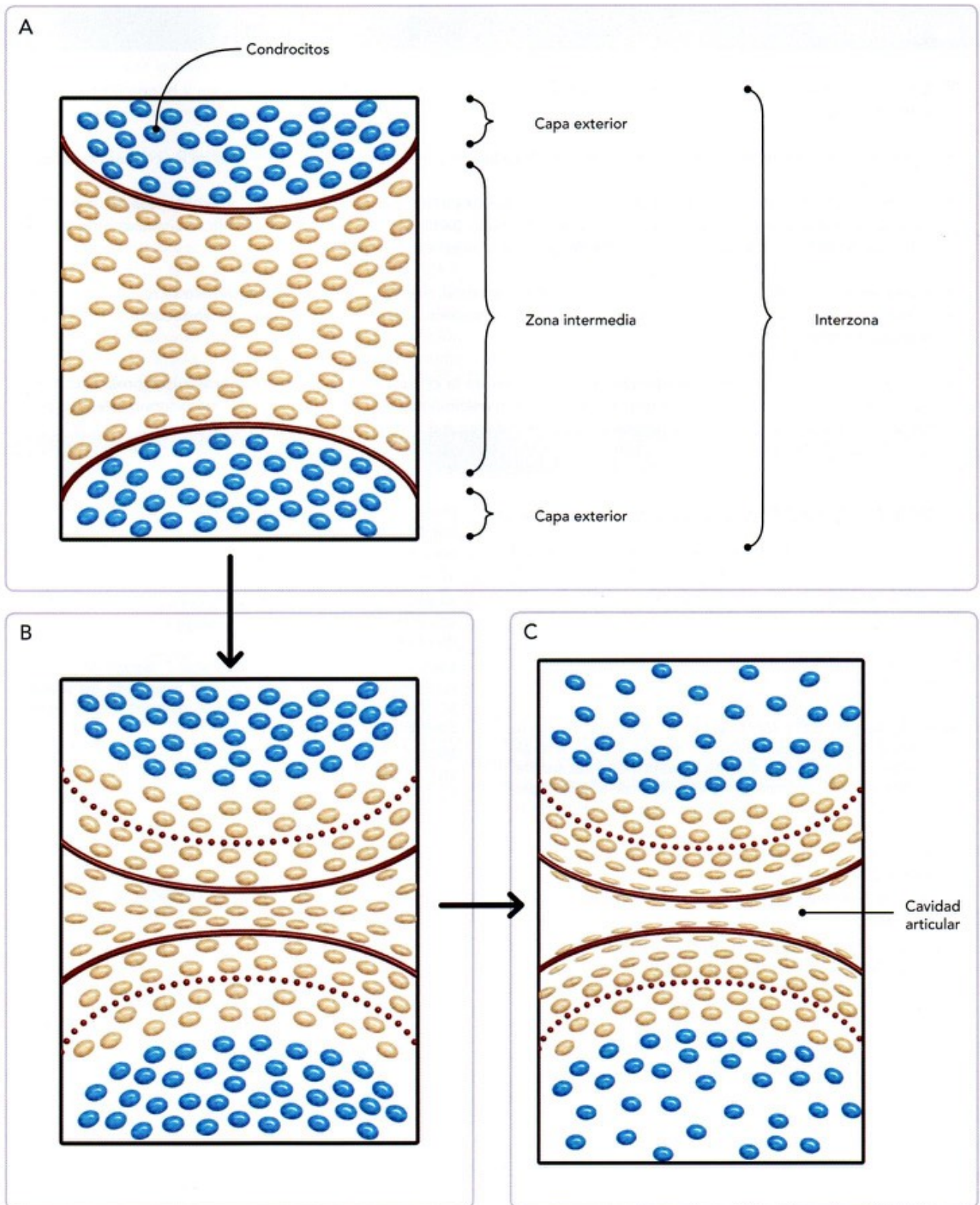


Fig. 17-20. Representación esquemática de los cambios en la interzona durante la formación de una articulación sinovial típica. La interzona involucra un área que conjunta a las células mesenquimatosas ubicadas entre los huesos que integrarán la futura articulación.

6 RESUMEN

- El sistema esquelético se divide en axial y apendicular. Es el encargado de dar sostén al cuerpo y brinda protección a varios órganos.
- Se origina del mesodermo paraaxial, de la hoja somática lateral y de mesénquima proveniente de las crestas neurales.
- El proceso de osificación que presentan los diferentes huesos puede ser endocondral o intramembranosa. En la osificación endocondral, previo a la formación del hueso se forma un cartílago, mientras que en la osificación intramembranosa la formación del hueso se hace directamente de las células mesenquimáticas.
- El esqueleto axial está constituido por cráneo, columna vertebral, costillas y esternón; su desarrollo se realiza a partir de células mesenquimáticas de las crestas neurales y del mesodermo, y su osificación puede ser endocondral, intramembranosa o mixta.
- El esqueleto apendicular está constituido por los huesos de la cintura escapular, los miembros superiores, la cintura pélvica y los miembros inferiores; todos se originan del mesénquima de la hoja somática del mesodermo lateral y, con excepción de las clavículas, se forman por osificación endocondral.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

- Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev.* 2010; 16: 6.
- Carlson BM. Sistemas tegumentario, esquelético y muscular. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4ª edición. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 175.
- Brochhausen C, Tural S, Müller FK, Schmitt VH, Coerdts W, Wihlm JM, et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14: 801.
- Burwell RG, Aujla RK, Grevitt MP, Dangerfield PH, Moulton A, Randell TL, et al. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls - A double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy. *Scoliosis.* 2009; 4: 24.
- Games J, Palacios JL. Introducción a la Pediatría. 7ª ed. México, D.F.: Méndez Editores; 2006.
- Gartner LP, Hiatt JL. Texto Atlas de histología. 3ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2008.
- Gary F, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetricia. 23ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2011.
- Guízar JJ. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3ª edición. México, D.F.: El Manual Moderno; 2001.
- Hoey AW, Carson BS Sr, Dorafshar AH. Craniosynostosis. *Eplasty.* 2012; 12: ic2.
- Ito MM, Kida MY. Morphological and biochemical re-evaluation of the process of cavitation in the rat knee joint: cellular and cell strata alterations in the interzone. *J Anat.* 2000; 197: 659.
- Koyama E, Yasuda T, Minugh PN, Kinumatsu T, Yallowitz AR, Wellik DM, et al. Hox1 genes establish synovial joint organization and phylogenetic characteristics in developing mouse zeugopod skeletal elements. *Development.* 2010; 137: 3795.
- Moore KL, Persaud TVN. Sistema óseo. En: *Embriología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders. 2008. p. 338.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2010.
- Pierce BA. Genética. Un enfoque conceptual. 3ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- Sadler TW. Esqueleto axial. En: *Langman. Embriología médica*. 12ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 133.

8 CASO CLÍNICO 17-1 (VÉASE SITIO WEB)

Paciente preescolar del sexo masculino de 5 años de edad. Padre de 52 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 y madre de 33 años de edad con hipertensión arterial sistémica. Cuenta con dos hermanos de 8 y 10 años de edad, quienes se refieren como sanos. Producto de la gesta III, obtenido por parto eutócico a las 41 semanas de gestación, con peso de 2 500 g, talla de 43 cm y perímetro cefálico de 51 cm. Apgar 8/9. Sostén de la cabeza a los 5 meses de edad, inicio de la marcha a los 16 meses, control del esfínter anal a los 3 años. Aún no tiene control del esfínter vesical.

Padecimiento actual. Lo inició hace aproximadamente 3 semanas con dolor en la región lumbar baja.

Exploración física. Peso de 14,5 kg, talla de 87 cm, perímetro cefálico de 53 cm, frecuencia cardíaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, temperatura de 36 °C, tensión arterial de 90/60 mm Hg. Macrocefalia, frente prominente y puente nasal deprimido. Rizomelia, hiperlordosis lumbosacra, manos cortas en forma de tridente e hipotonía.

Estudios paraclínicos. La radiografía de cráneo muestra hueso frontal prominente y la de columna vertebral presenta cuerpos vertebrales y pedículos pequeños, además de ensanchamiento de los espacios interpediculares a nivel de la columna lumbar.

En relación con este caso:

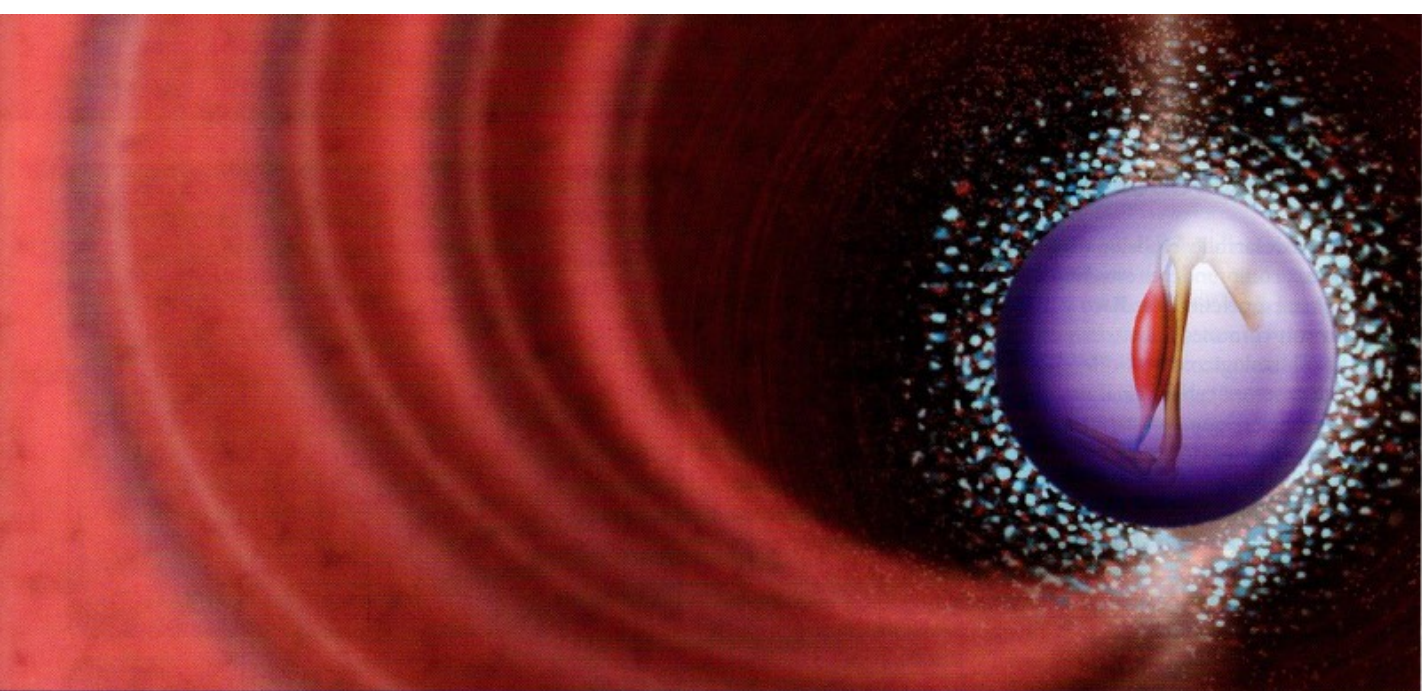
1. ¿Cuál es el diagnóstico de base en el paciente?
2. De acuerdo a los antecedentes, ¿qué dato es considerado como un factor de riesgo para esta enfermedad?
3. ¿Qué tipo de patrón hereditario tiene esta patología?
4. ¿Cuál es la causa de este trastorno?

9 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. El esqueleto axial se origina de:
 - A. Mesodermo axial
 - B. Mesodermo esplácnico
 - C. Mesodermo intermedio
 - D. Mesodermo paraaxial
 - () 2. Hueso que se desarrolla por osificación intramembranosa y endocondral:
 - A. Etmoides
 - B. Temporal
 - C. Vómer
 - D. Maxilar
 - () 3. Se desarrolla mediante osificación endocondral el hueso:
 - A. Frontal
 - B. Etmoides
 - C. Maxilar
 - D. Cigomático
 - () 4. Las vértebras se forman a partir de:
 - A. La fusión caudal de un esclerotomo
 - B. Dos esclerotomos adyacentes
 - C. El mesodermo axial
 - D. Migración de células de las crestas neurales
 - () 5. Este hueso se forma por osificación intramembranosa:
 - A. Cigomático
 - B. Martillo
 - C. Hioides
 - D. Esfenoides
6. La mayor parte de los huesos que forman la base del cráneo se originan por osificación _____
7. Los núcleos pulposos de los discos intervertebrales provienen de _____
8. Nombre que recibe la alteración debida al cierre incompleto de uno o más arcos vertebrales: _____
9. La estructuración de la forma de las distintas vértebras está regulada por _____
10. ¿De qué moldes cartilaginosos se origina el manubrio del esternón? _____ y _____



CAPÍTULO 18

DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR

Esteban Cruz Arenas

OBJETIVOS

- Caracterizar los diferentes procesos embrionarios que dan lugar al sistema muscular, identificando los tejidos que le dan origen, las expresiones génicas que le subyacen y los derivados musculares finales.
- Describir algunas patologías musculares que se originarán como consecuencia de un desarrollo anormal, enunciando algunas de sus manifestaciones clínicas.

CONTENIDO

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 300 | 5 RESUMEN 308 |
| 2 MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO 300 | 6 LECTURAS RECOMENDADAS 308 |
| Regulación de la miogénesis 302 | 7 CASO CLÍNICO 309 |
| Morfogénesis muscular 304 | 8 AUTOEVALUACIÓN 310 |
| 3 MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO 306 | |
| 4 MÚSCULO LISO 307 | |

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo embrionario del sistema muscular en el humano comprende el estudio de tres diferentes tipos de músculos: esquelético, cardíaco y liso. Varios procesos del desarrollo son comunes a los tres y algunos otros exclusivos de cada tipo histológico. Estas diferencias no solo se manifestarán en la estructura celular final del músculo, sino también en el tipo de función que realizarán en el adulto. Así, por ejemplo, el músculo esquelético se encargará de la locomoción del cuerpo, el cardíaco de propulsar la sangre corporal y el liso de propiciar los movimientos peristálticos del tracto digestivo. Las alteraciones en el desarrollo del músculo pueden originar patologías que pueden estar en un espectro de leve a grave, tener un mal pronóstico para la vida o la función, e incluso ser incompatibles con la vida.

El sistema muscular comprende dos tipos histológicos, dependiendo de si las células presentan o no una distribución repetida de **proteínas miofibrilares** (proteínas musculares): **músculo estriado** y **liso**. El músculo estriado puede ser **esquelético** (fig. 18-1A), que tiene una estrecha relación con el sistema osteoarticular, o **cardíaco** (fig. 18-1B), que se encuentra confinado al corazón. El **músculo liso** (fig. 18-1C) se distribuye principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, el tracto digestivo y las vías respiratorias.

El **mesodermo** es el principal tejido embrionario a partir del cual se desarrollará prácticamente la mayoría de los músculos en el adulto, aunque algunos se originarán del **ectodermo** (músculos intrínsecos del ojo, de las glándulas mamarias y sudoríparas), y otros procederán de un proceso de diferenciación in situ del mesénquima local (músculos de los vasos sanguíneos).

La embriogénesis del sistema muscular involucra diversas etapas del desarrollo que son comunes a la mayoría de los músculos; sin embargo, algunas otras difieren dependiendo del tipo histológico en cuestión. Esto puede verse traducido en una expresión muy variada de **factores reguladores miógenos** a lo largo del proceso de diferenciación del tejido muscular.

2 MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO

La mayor parte de la musculatura estriada esquelética se desarrollará a partir del miotomo de los somites, el cual a su vez se originará del mesodermo paraaxial. Cada fibra de músculo estriado esquelético pasa por las siguientes fases: célula mesenquimática miogénica (mioblasto), mioblasto posmitótico, miotubos y fibra muscular. Para la regeneración muscular durante la vida posnatal se requiere de las células **satélites musculares**.

Las fibras musculares esqueléticas son células alargadas multinucleadas con núcleos localizados en la periferia, por debajo de la membrana celular, con estriaciones transversales ca-

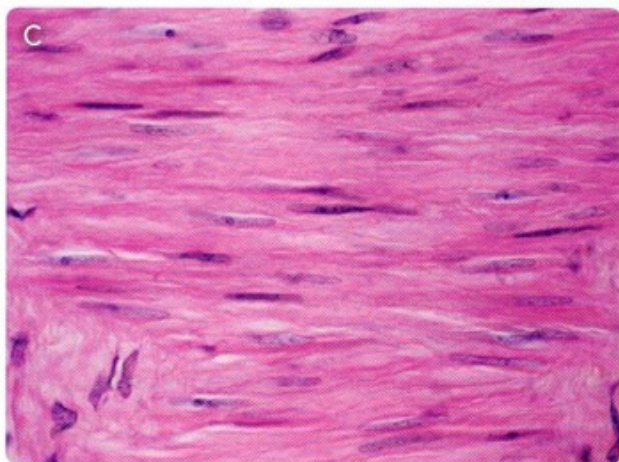
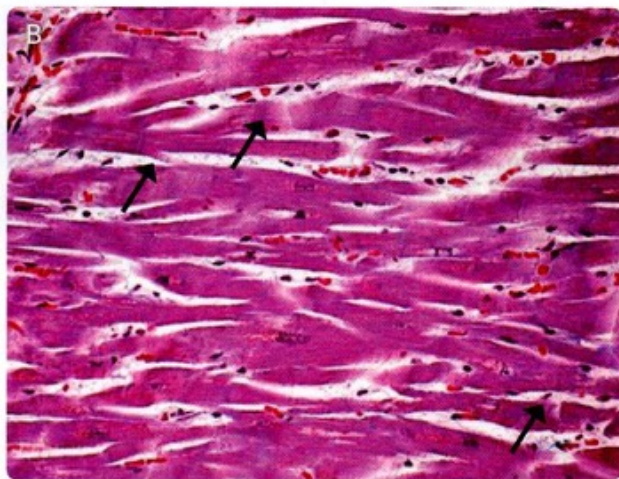
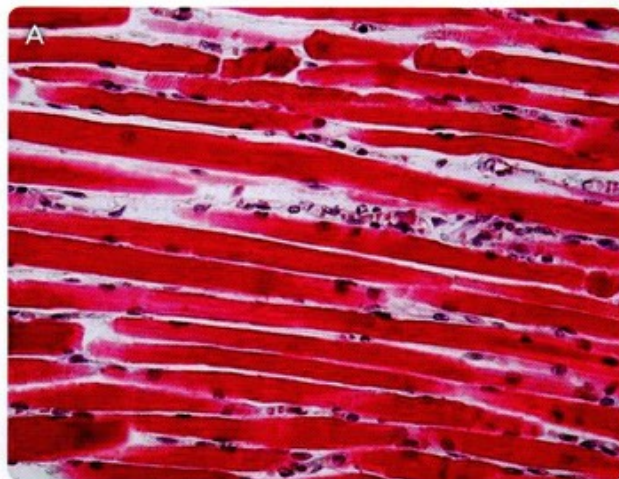


Fig. 18-1. Cortes histológicos longitudinales de los distintos tipos de músculo. A. Músculo estriado esquelético. B. Músculo estriado cardíaco. C. Músculo liso. En "A" se pueden apreciar las fibras musculares esqueléticas en forma cilíndrica, con núcleos alargados y ubicados en la periferia. En "B" las fibras musculares cardíacas se visualizan bifurcadas, con núcleos centrales; también se observan algunos discos intercalares. En "C" se pueden visualizar fibras musculares lisas estrechamente relacionadas y con una morfología fusiforme.

racterísticas, y son invadas por el sistema nervioso somático o voluntario (fig. 18-1A); se encuentran en todos los músculos que producen movimiento. Entremezclada con las fibras musculares, se puede identificar a una población de células miógenas que actúan como células regenerativas: las **células satélites**. Estas células no solo se dividirán ante una lesión de las fibras musculares, sino también incrementarán el número y tamaño de las células musculares después del nacimiento.

Casi todos los músculos esqueléticos se originarán de precursores ubicados en el **mesodermo paraaxial**, que en una etapa posterior formarán **somitómeros** y **somites**. Como fue mencionado previamente, cada somite se estructurará de tres diferentes regiones: **dermatomo**, **miotomo** y **esclerotomo**, y es del miotomo de donde se originará la mayoría de los músculos (fig. 18-2). Las **células miogénicas** (células de donde surgirá músculo) realizarán una serie de divisiones mitóticas que las incrementarán en número, desde su ubicación en los miotomos de los somites. Después de permanecer por un tiempo dentro del ciclo celular, la **célula miogénica** o **mioblasto** llevará a cabo su última división celular y se diferenciará en un **mioblasto posmitótico** (fig. 18-3B). Puede decirse que la célula, desde su aparición en el miotomo, transitará por un pro-

ceso de diferenciación celular (determinación, diferenciación y maduración), el cual terminará hasta que se formen células maduras desde el punto de vista morfológico y funcional.

La permanencia y salida de la célula muscular del ciclo celular estarán reguladas por diversos factores de crecimiento y por la producción de la **proteína p21**, respectivamente. Una vez que la célula muscular sale del ciclo celular como mioblasto posmitótico, se dará inicio a la síntesis de las **proteínas contráctiles** (miofibrillas), que se compondrán a su vez de **miofilamentos gruesos** y **delgados** (miosina y actina, respectivamente); durante la miogénesis, la miosina atravesará por una serie de cambios en su composición molecular que la llevarán a denominarse miosina **embrionaria**, **neonatal** y **del adulto**. También para este momento se sintetizarán otras proteínas como la **troponina** y la **tropomiosina**; la disposición estructural de los miofilamentos permitirá la conformación de la unidad funcional de la fibra muscular, el **sarcómero**. La fusión de varios mioblastos en **miotubos**, junto con la migración de sus núcleos hacia la periferia y la síntesis e incorporación de las proteínas contráctiles a su citoplasma, terminarán por conformar una fibra muscular madura (fig. 18-3).

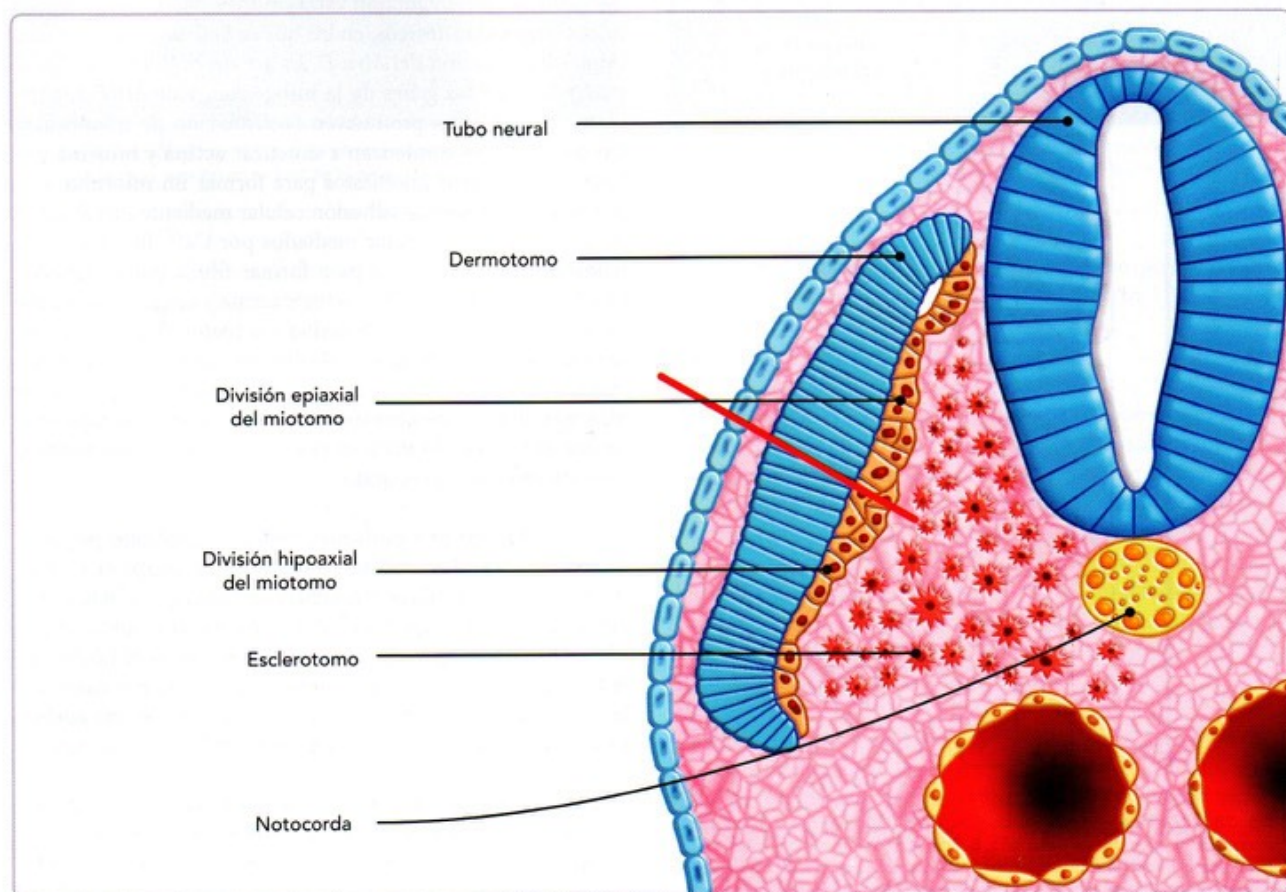


Fig. 18-2. División epiaxial e hipoaxial del miotomo. La línea roja divide al miotomo en una mitad dorsomedial (epiaxial) que originará principalmente músculos extensores, y en una ventrolateral (hipoaxial), de la que se desarrollarán músculos flexores.

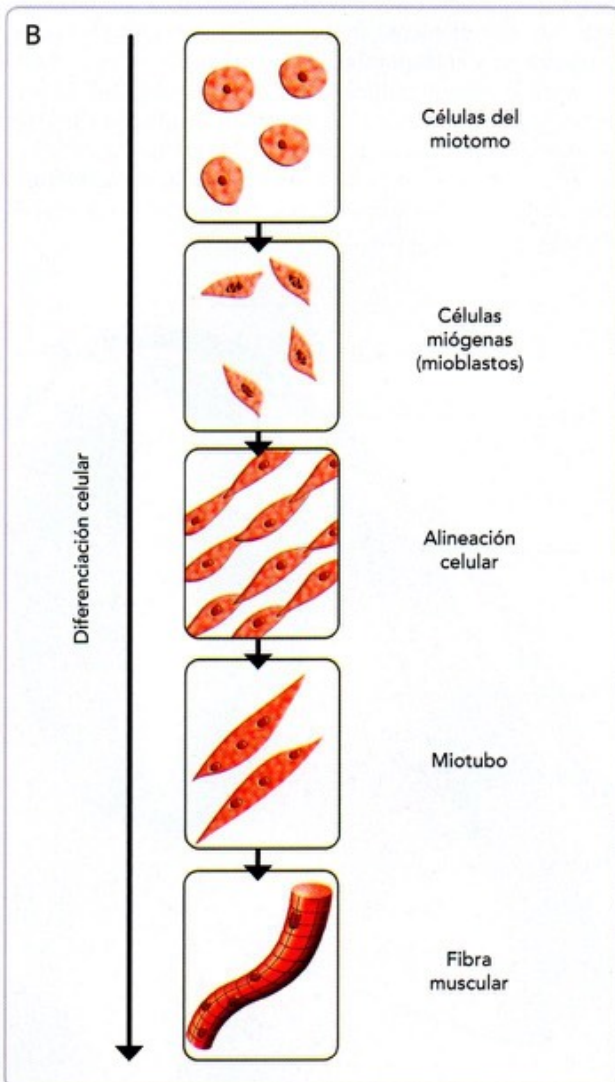
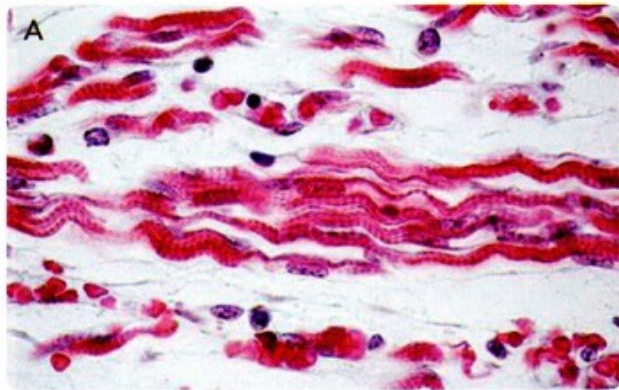


Fig. 18-3. Morfogénesis del músculo. **A.** Corte histológico en el que se muestra a los miotubos en desarrollo. **B.** Etapas de la diferenciación de una fibra muscular; desde su aparición en el miotomo, las células destinadas a formar músculo transitarán por un proceso de diferenciación celular (determinación, diferenciación y maduración), que finalizará con la conformación de fibras musculares especializadas en la contracción.

REGULACIÓN DE LA MIOGÉNESIS

La diferenciación de la célula muscular estará dada por un conjunto de **factores reguladores miogénicos**. En el dermomioto, las células del extremo dorsolateral expresan el gen *Myo-D*, un miembro de la familia de los factores de transcripción básicos de hélice-asa-hélice (familia Myo-D), y migran para formar la musculatura de los miembros y la **musculatura hipomérica** de la pared corporal (músculos flexores del tronco). Para que este gen *Myo-D* se exprese, es necesario que el mesodermo lateral secreta BMP-4 y que el ectodermo suprayacente secreta Wnt. Por el lado opuesto del dermomioto, las células del extremo dorsomedial expresan el gen *Myf-5*, y darán origen a la **musculatura epimérica** de la columna vertebral (músculos extensores del tronco); para que este gen *Myf-5* se active es necesario que la región dorsal del tubo neural secreta Wnt, esto bajo la influencia del BMP-4 producido por el ectodermo suprayacente. Las proteínas de la familia Myo-D se unirán en forma de dímeros a una secuencia específica de DNA, que se verá traducido como un estímulo que propiciará la transcripción de genes que codifican para las diferentes proteínas musculares. La activación de *Myo-D* estará dada por factores de transcripción como *Pax-3* y *Pax-7*. Estas células mesenquimatosas o miogénicas experimentarán varias mitosis hasta convertirse en **mioblastos posmitóticos**, en los que se detienen las divisiones celulares por acción del *Myo-D*. La acción conjunta de *Myo-D* y *Myf-5* activa los genes de la **miogenina** y de *MRF-5*, entre otros, que a su vez promueven la formación de miofibrillas. Estos mioblastos comienzan a sintetizar **actina** y **miosina** y se fusionan con otros mioblastos para formar un **miotubo**; esto implica la alineación y adhesión celular mediante mecanismos de reconocimiento celular mediados por Ca^{++} , fusionando finalmente sus membranas para formar fibras multinucleadas. Los miotubos, además de producir actina y miosina, sintetizan otras proteínas como la **troponina** y la **tropomiosina**. Conforme los miotubos forman miofibrillas, sus núcleos migran hacia la periferia, diferenciándose en una **fibra muscular**. Cuando se alcanza esta etapa de fibra muscular, esta ya no tiene capacidad de dividirse y por lo tanto es insuficiente para hacer frente al crecimiento fetal y posnatal.

Para solventar este problema, algunos mioblastos persisten para formar **células satélite**, a partir de las cuales se pueden desarrollar nuevas fibras al dividirse lentamente durante el crecimiento del individuo. Estas células satélite se fusionan con la fibra muscular asegurando un número adecuado de núcleos de la fibra muscular para seguir sintetizando proteínas contráctiles. Cuando las fibras musculares se dañan, las células satélite proliferan y se fusionan para regenerar las fibras musculares.

Existe un **activador transcripcional** llamado **E-12** que, cuando se une a *Myo-D*, forma un dímero que aumenta la eficiencia del gen. Por el contrario, cuando *Myo-D* se une al **inhibidor transcripcional Id**, se inactivan los genes específicos del músculo esquelético.

Cuadro 18-1. Diferencias entre las fibras musculares rápidas y lentas.

	MÚSCULO RÁPIDO	MÚSCULO LENTO
Miosina pesada	Dos moléculas de cadena pesada	Dos moléculas de cadena pesada
Miosina ligera	<ul style="list-style-type: none"> • Una cadena de LC₁ • Dos cadenas de LC₂ • Una cadena de LC₃ 	<ul style="list-style-type: none"> • Dos cadenas de LC₁ • Dos cadenas de LC₂
Fibras	Largas	Cortas
Inervación	Fibras numerosas	Fibras escasas
Mitocondrias	Escasas	Abundantes
Retículo sarcoplasmático	Liberación rápida de Ca ⁺⁺	Liberación lenta de Ca ⁺⁺
Vasos sanguíneos	Escasos	Abundantes
Metabolismo	Poco importante	Muy importante
Mioglobina	Escasa	Abundante

Cuadro 18-2. Origen embrionario de los músculos craneofaciales.

ORIGEN MESODÉRMICO	DERIVADO MUSCULAR	INERVACIÓN
Somitómeros 1 a 3 y placa precordial	Extrínsecos del ojo	Pares craneales III y IV
Somitómero 4	Masticadores	Par craneal V
Somitómero 5	Recto lateral	Par craneal VI
Somitómero 6	Masticadores y del segundo arco faríngeo	Par craneal VII
Somitómero 7	Del tercer arco faríngeo	Par craneal IX
*Somites 1 y 2	Laríngeos intrínsecos	Par craneal X
*Somites 2 a 5	De la lengua	Par craneal XI
*Somites occipitales		

Cuando los mioblastos se fusionan para formar miotubos, dan lugar a los **miotubos primarios**; esta diferenciación ocurre antes de que los axones nerviosos hayan entrado al músculo recién formado. A continuación, a lo largo de los miotubos primarios se forman los **miotubos secundarios**, más pequeños, que se originan de los mioblastos más tardíos; para este momento ya están presentes los primeros axones motores, que son necesarios para que se formen estos miotubos secundarios.

Existen dos tipos de fibras musculares: las de **músculo rápido** y las de **músculo lento**. En las fibras rápidas y lentas hay diferencias en las proteínas contráctiles que se sintetizan, por ejemplo la miosina, la cual consta de dos cadenas pesadas (MHC) y cuatro cadenas ligeras (LC₁, LC₂ y LC₃); las fibras rápidas tienen una LC₁, dos LC₂ y una LC₃, mientras que las fibras lentas tienen dos LC₁ y dos LC₂. De igual manera se pueden

identificar tres diferentes tipos de miosina: la miosina embrionaria, la neonatal y la adulta. Las diferencias entre las fibras rápidas y las lentas pueden verse en el **cuadro 18-1**.

El proceso de inervación es al parecer un fenómeno selectivo en el que un nervio tendrá que interactuar en un principio con la membrana de la futura célula muscular.

Las anomalías congénitas de los músculos esqueléticos son relativamente frecuentes, muchas de las cuales no tienen repercusiones clínicas. El espectro de estas patologías puede ir desde la ausencia parcial de un solo músculo hasta su falta total de manera aislada o en conjunto con todo un grupo muscular. Algunos ejemplos son la ausencia parcial de los músculos palmar menor, pectoral mayor, trapecio y cuadrado femoral (véase **Alteraciones del sistema muscular**).



ALTERACIONES DEL SISTEMA MUSCULAR

Secuencia de Poland

La ausencia del pectoral menor con pérdida parcial del pectoral mayor está presente en la secuencia de Poland. Los individuos con esta alteración pueden presentar desde un desplazamiento del pezón y de la areola del lado del pectoral mayor faltante, hasta la ausencia total de la glándula mamaria. La secuencia de Poland también se relaciona con malformaciones de la extremidad superior homolateral.

Síndrome de abdomen en ciruela pasa (síndrome de *prune belly* o de la tríada)

Es una alteración congénita en la que la musculatura de la pared abdominal está parcial (hipoplasia) o completamente ausente. Esta patología se asocia con alteraciones del tracto urogenital (dilatación de las vías urinarias y criptorquidia unilateral o bilateral). Los niños con esta alteración presentan un abdomen distendido y es posible apreciar por visualización directa los movimientos peristálticos (fig. 18-4).

Distrofias musculares

Son un conjunto de patologías de origen genético que se caracterizan por una debilidad muscular progresiva. Histológicamente, el músculo es sustituido por tejido fibroso y adiposo. La distrofia muscular relacionada al cromosoma X está representada por dos entidades clínicas: la **distrofia muscular de Duchenne** y la **distrofia muscular de Becker**. La distrofia muscular de Duchenne afecta a 1 de 3 000 a 4 000 recién nacidos vivos varones; las mujeres son portadoras, aunque algunas pueden presentar alguna forma leve de la enfermedad. La edad media de diagnóstico es a los 5 años y las manifestaciones clínicas consisten en dificultad del niño para incorporarse del suelo (signo de Gower), subir escaleras e incluso deambular. Lo anterior es consecuencia de la debilidad muscular progresiva en los músculos de la pelvis y las extremidades inferiores; al inicio de la enfermedad, los músculos geminos pueden producir la apariencia de estar aumentados de tamaño (seudohipertrofia). La debilidad muscular también se presenta en los músculos del cuello y de las extremidades superiores. El diagnóstico por laboratorio identifica niveles elevados de la creatina-fosfoquinasa (CPK) total en suero (50 a 100 veces por arriba de su nivel normal). La distrofia muscular de Becker tiene una evolución más benigna y la edad de inicio es más tardía (entre los 5 y 15 años) en comparación con la de Duchenne. La causa de ambas distrofias es por mutaciones en el gen que codifica para la distrofina, una proteína que mantiene la integridad estructural del citoesqueleto celular del músculo (fig. 18-5). La distrofina es una proteína que contiene 3 685 aminoácidos y un peso molecular de 427 kDa, y se encuentra en el músculo liso y estriado y el encéfalo. Se codifica



Fig. 18-4. Feto humano de 29 semanas del sexo masculino con síndrome de *prune belly*. Obsérvese la flacidez y abultamiento de la pared abdominal. Internamente tenía hidronefrosis y obstrucción uretral completa.

en un gen situado en el brazo corto del cromosoma X; forma parte de la estructura del citoesqueleto celular y mantiene la comunicación entre este y la matriz extracelular.

Artrogriposis congénita múltiple

Se describe como una patología no progresiva en la que hay limitación para el movimiento y contracturas de las articulaciones. Se desconoce su etiología, aunque las restricciones de los movimientos del feto a consecuencia de tumores uterinos, bridas amnióticas, malformaciones uterinas, oligohidramnios, etcétera, podrían tener un papel importante en su desarrollo.

MORFOGÉNESIS MUSCULAR

La morfología final que tendrán los músculos dependerá principalmente del tejido conectivo adyacente, aunque también serán importantes las interacciones con los tejidos que formarán los tendones, los huesos y los nervios (fig. 18-6).

Las células miogénicas de los músculos del tronco y de las extremidades migran desde el somite a su nivel correspondiente y se organizan en grupos y capas bien definidos. Al final de

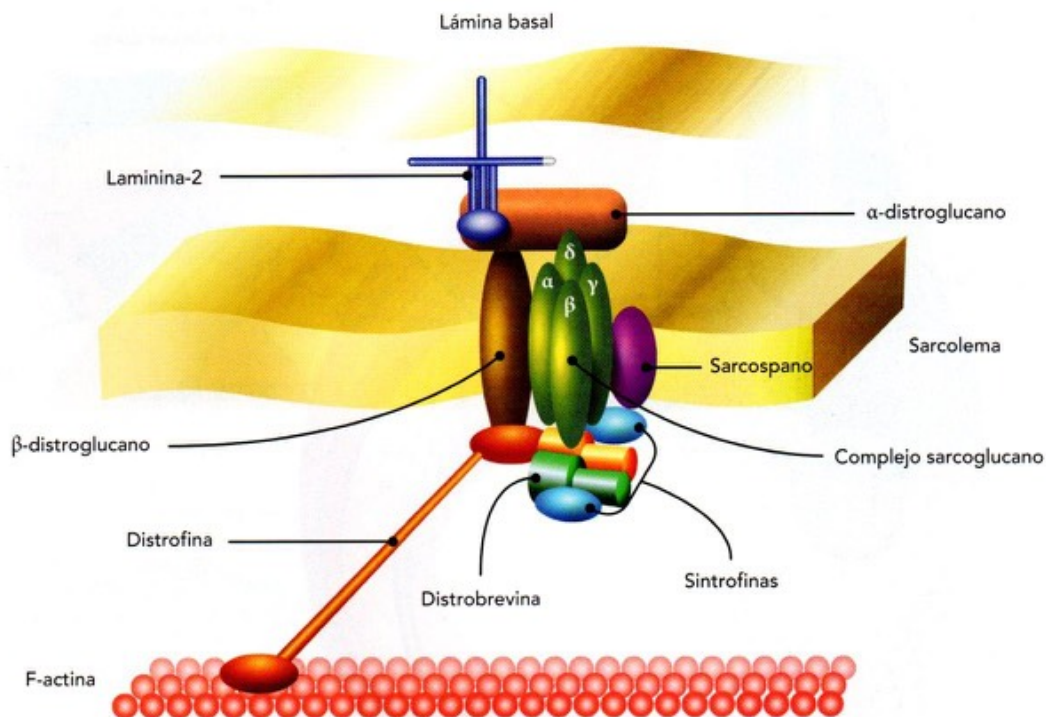


Fig. 18-5. Modelo estructural de la distrofina. Su función es mantener la integridad estructural del citoesqueleto celular. La distrofia muscular de Duchenne y la de Becker se relacionan con una mutación en el gen que codifica para esta proteína.

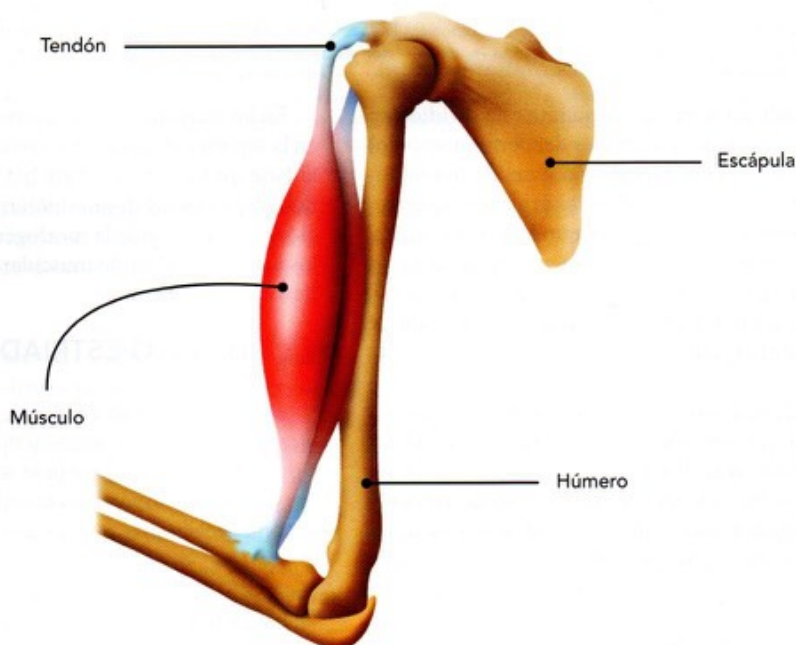


Fig. 18-6. La morfología final que tendrá un determinado músculo dependerá principalmente de su interacción con el tejido conectivo adyacente, aunque los tendones, huesos y nervios relacionados también son importantes durante esta etapa.

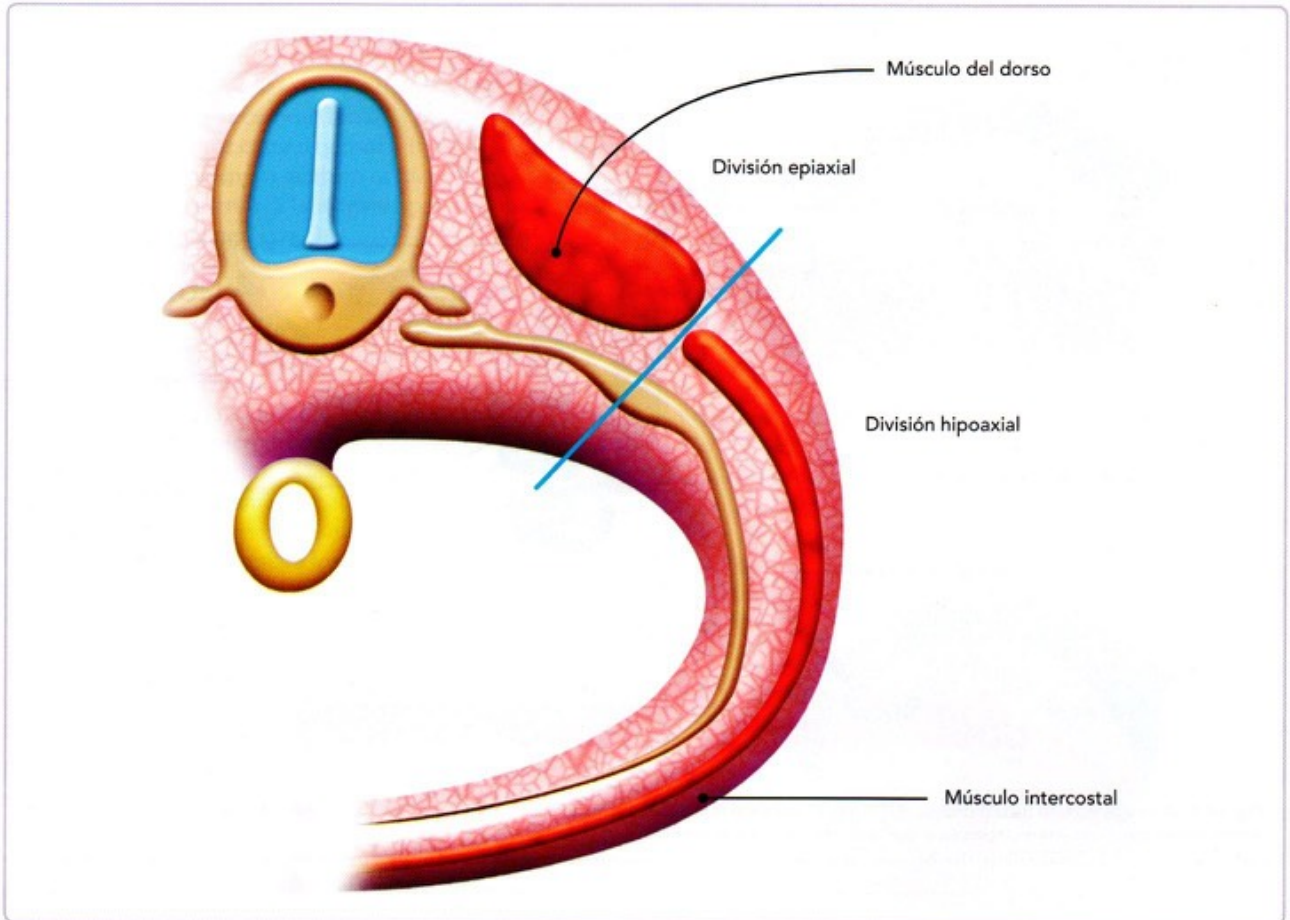


Fig. 18-7. Representación esquemática de la división epiaxial e hipoaxial (línea azul) que originará a los músculos extensores (p. ej., músculos extensores del cuello y de la columna vertebral) y flexores (p. ej., músculos flexores ventrales y laterales de la columna vertebral), respectivamente.

la quinta semana, cada miotomo de un somite está dividido en un **epímero** (de las células dorsomediales del dermomiotomo) y un **hipómero** (de las células dorsolaterales del dermomiotomo) (figs. 18-2 y 18-7). Los nervios de estos grupos musculares segmentarios también se dividen en un ramo primario dorsal y otro ventral. Los mioblastos de los epímeros darán origen a los músculos extensores del cuello y de la columna vertebral, mientras que los de los hipómeros originarán los músculos de las extremidades y de la pared corporal.

Los músculos hipoméricos a nivel cervical formarán los músculos escalenos, geniohioideos y prevertebrales, en el tórax y abdomen los intercostales externos, internos y profundos, en el abdomen los músculos oblicuo mayor, oblicuo menor y transverso del abdomen, a nivel lumbar el cuadrado lumbar, y a nivel sacrococcígeo el diafragma pelviano y el músculo estriado del ano.

De la musculatura de la cabeza, casi todos se originan del mesodermo paraaxial (somitómeros y somites), y su morfogénesis es controlada por el tejido conectivo proveniente de las células de las crestas neurales (cuadro 18-2).

En los miembros, los primeros esbozos musculares aparecen en la séptima semana como condensaciones de mesénquima en la base de los esbozos. Este mesénquima deriva de las células dorsolaterales del dermomiotomo. El tejido conectivo de la región es el que regula la morfogénesis del músculo. Al alargarse los miembros, el tejido muscular se divide en dos componentes: flexor y extensor.

3 MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO

El músculo estriado cardíaco se originará de la hoja esplácnica del mesodermo lateral y desde el principio tiene la capacidad de contraerse de forma espontánea. La frecuencia y ritmo de su contracción será coordinada por un grupo de células superespecializadas que constituyen el sistema de conducción del corazón.

Las células musculares cardíacas únicamente se encuentran en el corazón y derivan del **mesodermo esplácnico (esplacno-pleura)**. A diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, el *Myo-D* y otros factores de diferenciación se expresan tardíamente. Una característica importante de las células car-

díacas es que desde una etapa temprana del desarrollo presentarán automatismo, es decir, capacidad para poder contraerse espontáneamente. Desde los primeros mioblastos cardíacos se puede observar una gran cantidad de miofibrillas en su citoplasma, lo que les permite desde estas etapas iniciales contraerse enérgicamente. No obstante la presencia de las miofibrillas, los miocitos cardíacos se pueden dividir por mitosis, a pesar de su avanzado grado de diferenciación; para lograr esto, los miocitos cardíacos desensamblan parcialmente los filamentos contráctiles durante la mitosis.

A diferencia de lo que ocurre en la musculatura esquelética, los miocitos cardíacos no se fusionan entre sí, sino que permanecen como células individuales, aunque a veces se pueden ver vinculadas. En vez de fusionarse, los miocitos cardíacos mantienen un contacto estructural y funcional íntimo mediante discos intercalares con uniones de tipo hendidura que permiten la libre difusión de iones de una célula a otra a lo largo de la fibra; al ramificarse las fibras, también forman uniones firmes que las conectan mecánicamente mediante discos intercalares. Entre las células miocárdicas se forman uniones tipo desmosomas y el número de mitocondrias es mucho mayor que en las células de músculo esquelético.

Un aspecto interesante durante el desarrollo del músculo cardíaco es aquel en que un grupo de células tomará una vía di-

ferente durante su diferenciación. Las células, siendo ya células musculares cardíacas, incrementarán su tamaño, el número de miofibrillas disminuirá y en su lugar aumentará la cantidad de glucógeno en su citoplasma. Estas células terminarán por diferenciarse en el **sistema de conducción del corazón**, el cual marcará la frecuencia y el ritmo de las contracciones cardíacas (fig. 18-8).

4 MÚSCULO LISO

Casi todo el músculo liso se origina del **mesodermo espláncnico**, aunque en algunas regiones puede originarse del **mesodermo** o del **ectodermo**.

La musculatura lisa del tubo digestivo y respiratorio se originará del **mesodermo espláncnico** y los músculos de los vasos sanguíneos y piloerectores se diferenciarán a partir del **mesodermo local** (mesénquima). El músculo dilatador y esfínter de la pupila y los músculos de las glándulas mamarias y sudoríparas provienen del **ectodermo**. La miocardina, un factor de respuesta al suero presente solo en el músculo liso y cardíaco, tendrá un efecto coactivador en la diferenciación de las células mesenquimatosas a músculo liso.

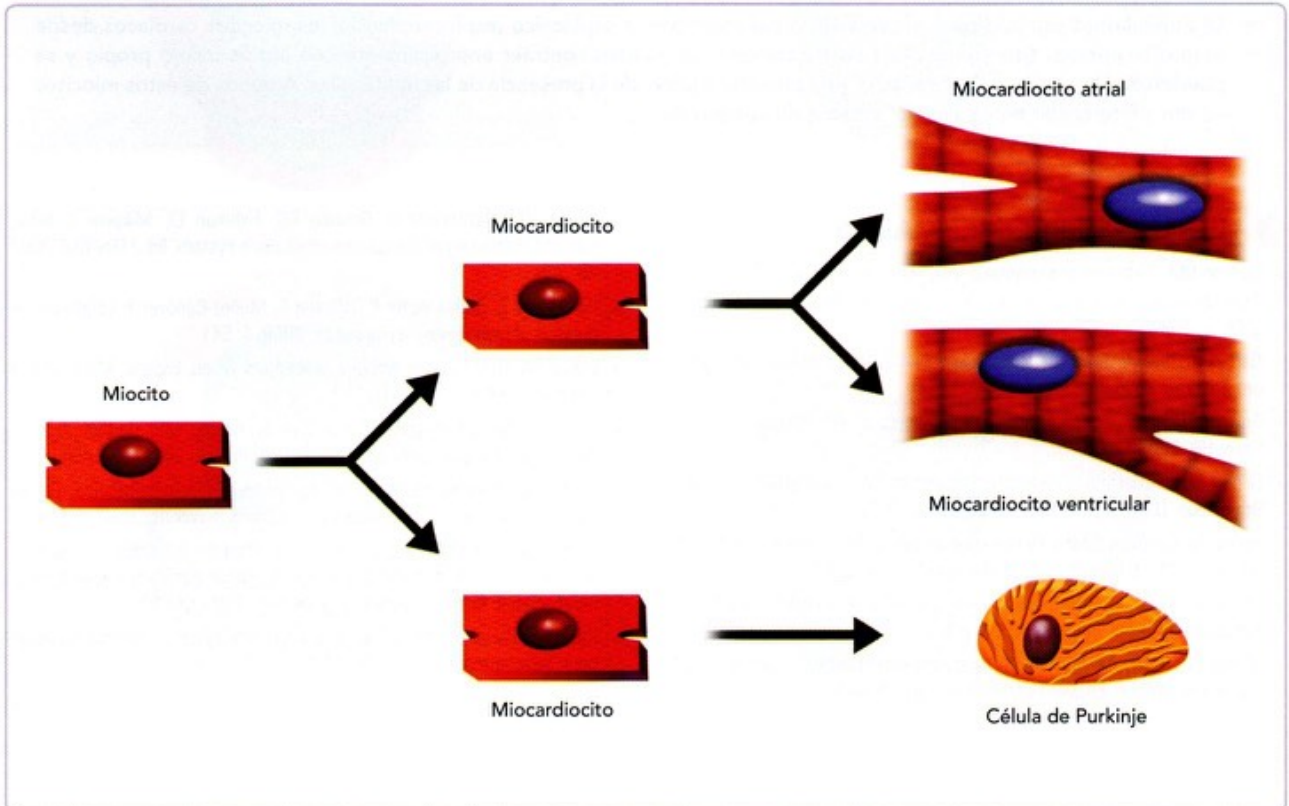


Fig. 18-8. El sistema de conducción del corazón se originará a partir de células del mesodermo lateral (hoja espláncnica), al igual que el miocardio.

5 RESUMEN

- El sistema muscular está compuesto por músculo estriado esquelético, músculo estriado cardíaco y músculo liso, cada uno con características específicas que los distingue entre sí.
- Casi todo el músculo esquelético se origina de los somítómeros o de los somites (mesodermo paraaxial). Excepción a este origen son los músculos de las fosas orbitarias y los músculos de los arcos faríngeos.
- Para la diferenciación del músculo esquelético es importantísima la expresión de los genes *Myo-D* y *Myf-5*, entre otros, que se expresan cuando las células miogénicas se encuentran aún en el dermomiótomo.
- La célula muscular más primitiva es la célula mesenquimática o miogénica, que después de varias mitosis se convierte en un mioblasto posmitótico en el que se detienen las divisiones celulares. Estos mioblastos comienzan a sintetizar actina y miosina y se fusionan con otros mioblastos para formar un miotubo. Los miotubos comienzan a sintetizar otras proteínas, formar miofibrillas y migrar sus núcleos hacia la periferia, y se transforman en una fibra muscular que ya no tiene capacidad de dividirse.
- Algunos mioblastos persisten para formar células satélites a partir de las cuales se pueden desarrollar nuevas fibras musculares.
- La morfología del músculo está determinada por el tejido conectivo que lo rodea durante su desarrollo, más que por las características propias del mioblasto.
- La musculatura del tronco se divide en epimérica e hipomérica, mientras que la de los miembros lo hace a partir de un componente flexor y otro extensor.
- La musculatura estriada cardíaca se origina del mesodermo esplácnico (esplancopleura); los miocitos cardíacos desde etapas tempranas (principios de la cuarta semana) se pueden contraer enérgicamente con automatismo propio y se pueden dividir por mitosis durante la vida prenatal a pesar de la presencia de las miofibrillas. Algunos de estos miocitos se van a diferenciar en células del sistema de conducción.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Sistemas tegumentario, esquelético y muscular. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 175.
- Games J, Palacios JL. Introducción a la pediatría. 7ª ed. México, D.F.: Méndez Editores; 2006.
- Gartner LP, Hiatt JL. Texto Atlas de histología. 3ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill; 2008.
- Gilbert SF. Paraxial and intermediate mesoderm. En: Developmental biology, 9th edition. USA: Sinauer Associates; 2010.
- Guízar JJ. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3a ed. México, D.F.: El Manual Moderno; 2001.
- Moore KL, Persaud TVN. Sistema muscular. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008. p 357.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomía con orientación clínica. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2010.
- Pennisi DJ, Rentschler S, Gourdie RG, Fishman GI, Mikawa T. Induction and patterning of the cardiac conduction system. Int J Dev Biol. 2002; 46: 765.
- Perdiguero E, Sousa-Victor P, Ballestar E, Muñoz-Cánoves P. Epigenetic regulation of myogenesis. Epigenetics. 2009; 4: 541.
- Pierce BA. Genética. Un enfoque conceptual. 3ª ed. España: Médica Panamericana; 2009.
- Ronchetti MP, Slavsky A, Leal J, Díaz S, Alonso MB, Garrido J, et al. Duchenne muscular dystrophy. Arch Argent Pediatr. 2011; 109: 453.
- Sadler TW. Sistema muscular. En: Langman. Embriología médica. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 145.
- Starkey JD, Yamamoto M, Yamamoto S, Goldhamer DJ. Skeletal muscle satellite cells are committed to myogenesis and do not spontaneously adopt nonmyogenic fates. J Histochem Cytochem. 2011; 59: 33.
- Kardon G. Development of the musculoskeletal system: meeting the neighbors. Development. 2011; 138: 2855.

7 CASO CLÍNICO 18-1 (VÉASE SITIO WEB)



Paciente preescolar del sexo masculino de 4 años de edad que no presenta antecedentes heredofamiliares de importancia para su padecimiento actual. Producto de la gesta I, obtenido a través de parto eutócico a las 39 semanas de gestación, con peso y talla de acuerdo a su edad gestacional. Apgar 9/10. Comenzó a deambular a los 15 meses de edad. Cuenta con esquema de vacunación completo de acuerdo a su edad.

Padecimiento actual. Lo inició hace aproximadamente 5 meses, al notar la mamá que el niño presenta caídas repetitivas de su propia altura sin causa aparente, las cuales han sido más frecuentes en el último mes. Además, ha notado dificultad del niño para poder incorporarse al estar sentado en el suelo.

Exploración física. Peso de 17 kg, talla de 99 cm, perímetro cefálico de 50 cm, frecuencia cardíaca de 89 lpm, frecuencia respiratoria de 21 por minuto, temperatura de 36,3 °C, tensión arterial de 90/60 mm Hg. Cabeza, cuello, tórax, área cardíaca y abdomen sin alteraciones. Genitales también sin alteraciones. Extremidades superiores eutróficas. Marcha con base de sustentación amplia. Extremidades inferiores con reflejos rotulianos disminuidos y pseudohipertrofia bilateral a nivel de los músculos geminos. Signo de Gower positivo. Contractura bilateral de ambos talones. Resto de la exploración física sin alteraciones.

Estudios paraclínicos. Creatina-fosfoquinasa (CPK) total de 180 U/mL a expensas de la fracción MB, alaninoaminotransferasa (ALT) de 70 U/L y aspartatoaminotransferasa (AST) de 90 U/L. Reporte del estudio histopatológico en biopsia de músculo gastrocnemio, con aumento en el tamaño de las fibras musculares, áreas focales de necrosis y proliferación de tejido conectivo.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico en este paciente?
2. ¿Cuál es la alteración genética que subyace a esta patología?
3. ¿La elevación de qué enzima(s) permite confirmar el diagnóstico?

8 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. Da origen a la musculatura esquelética:
 - A. Mesodermo intermedio
 - B. Mesodermo axial
 - C. Mesodermo esplácnico
 - D. Mesodermo somítico
- () 2. Células que favorecen la regeneración del músculo ante una lesión:
 - A. Satélites
 - B. Miógenas
 - C. Somíticas
 - D. De la cresta neural
- () 3. El origen del músculo cardíaco es:
 - A. Mesodermo paraaxial
 - B. Mesodermo intermedio
 - C. Esplacnopleura
 - D. Somatopleura
- () 4. Por la fusión de los mioblastos posmitóticos se forman:
 - A. Los miotomos
 - B. Las células miogénicas
 - C. Los miotubos
 - D. Las fibras musculares
- () 5. Son músculos derivados de las masas primitivas epiaxiales:
 - A. Extensores del cuello
 - B. Flexores del tronco
 - C. Flexores de los miembros
 - D. Aductores de los miembros
6. Son factores de transcripción que propician la diferenciación inicial del músculo esquelético: _____
_____ y _____
7. Las células que darán origen al sistema de conducción del corazón derivan del mesodermo: _____

8. El músculo constrictor de la pupila se origina de: _____
9. En la histogénesis del músculo esquelético, ¿cómo se llama la célula mononucleada que ya no se puede dividir? _____

10. Indica el orden correcto de las estructuras en la diferenciación del músculo esquelético: () miotubo, () miofibrilla,
() mioblasto, () célula miogénica.

CAPÍTULO

19

DESARROLLO DE LOS MIEMBROS

Manuel Arteaga Martínez, Isabel García Peláez,
Laura G. Flores Peña y Adolfo Leyva Rendón

OBJETIVOS

- Describir las etapas principales del desarrollo de los miembros superiores e inferiores y el momento en el que ocurren.
- Conocer los diferentes factores que regulan el crecimiento de los miembros, sus ejes y la diferenciación de las diferentes estructuras que los integran.
- Caracterizar algunas patologías congénitas de los miembros, identificando sus manifestaciones clínicas y relacionándolas con los procesos del desarrollo embrionario de los que podrían originarse.

CONTENIDO

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 312 | 3 RESUMEN 325 |
| 2 FORMACIÓN DE LOS MIEMBROS 312 | 4 LECTURAS RECOMENDADAS 325 |
| Etapas en la formación de los miembros 314 | 5 CASO CLÍNICO 326 |
| Formación y liberación de los dedos 316 | 6 AUTOEVALUACIÓN 328 |
| Rotación de los miembros 316 | |
| Esqueleto y articulaciones de los miembros 317 | |
| Músculos de los miembros 318 | |
| Inervación y vascularización de los miembros 318 | |

1 INTRODUCCIÓN

Los miembros o extremidades son estructuras pares que surgen de las paredes del cuerpo y cuya finalidad es realizar funciones mecánicas diversas que les permiten una amplia variedad de movimientos. Tenemos dos miembros superiores y dos miembros inferiores. Los **miembros superiores** se proyectan lateralmente desde el tórax, al cual están unidos en su porción superior y lateral a través de la denominada *cintura escapular*; están constituidos morfológicamente por tres segmentos –brazo, antebrazo y mano– que, articulados entre sí, le dan movimiento y fuerza y le permiten realizar múltiples funciones necesarias para nuestra vida cotidiana. Los **miembros inferiores**, por su parte, surgen de la parte baja del cuerpo, al cual están unidos por la llamada *cintura pélvica*, estando muy próximos entre sí en su origen; están constituidos también por tres segmentos –muslo, pierna y pie– que, articulados entre sí, le dan la fuerza suficiente para sostener el peso de todo el resto del cuerpo en bipedestación, y la movilidad necesaria para permitir el desplazamiento o deambulación que tenemos los seres humanos. Para poder realizar todas estas funciones, los miembros están conformados por un esqueleto óseo complejo con múltiples articulaciones entre sus elementos, una gran cantidad de músculos que les dan la fuerza y el movimiento, vasos sanguíneos que llevan el oxígeno y los nutrientes a todas las células del miembro, y terminaciones nerviosas que los conectan con el sistema nervioso central, lo que permite que su función sea controlada en forma consciente y voluntaria; todos estos elementos están incluidos en un tejido conjuntivo y cubiertos por la piel.

Los miembros se forman fundamentalmente durante la etapa embrionaria somítica, es decir, entre la cuarta y la octava semana, y continuarán su desarrollo durante toda la etapa fetal, preparándose para asumir su función en la vida posnatal. Cuando el niño nace, si bien ya tiene totalmente conformados sus miembros, estos aún necesitan un mayor grado de maduración y control de su función por parte del sistema nervioso central. Su morfogénesis obedece a un proceso complejo y aún no bien conocido que determina el lugar y el momento en el que se formarán sus diferentes componentes y segmentos, y cómo estos interactuarán unos con otros para coordinar su desarrollo. Durante su morfogénesis, los miembros superiores e inferiores pasan por las mismas etapas, pero estas no ocurren al mismo tiempo, ya que los miembros superiores normalmente van uno o dos días por delante en su desarrollo respecto de los miembros inferiores. Por tal motivo en este capítulo se tratarán de manera simultánea, resaltando solo aquellos momentos o situaciones específicos que sean diferentes y que lo ameriten para entender su morfología o función definitiva.

2 FORMACIÓN DE LOS MIEMBROS

Los miembros pasan por tres etapas o fases: brote o yema, aleta corta y pala o remo. Esta última se continúa con la liberación de los dedos y la rotación del miembro. Para el buen de-

sarrollo de los miembros existe una interacción recíproca entre el ectodermo y el mesodermo, donde el ectodermo controla el crecimiento y el mesodermo la morfogénesis.

Los miembros comienzan su desarrollo en la cuarta semana, cuando un grupo de células mesenquimáticas procedentes de la hoja somática del mesodermo lateral se condensan en la porción ventrolateral del cuerpo del embrión y comienzan a expresar **factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) 8 y 10 y ácido retinoico**. Estas células mesodérmicas se ubican debajo de una banda de ectodermo engrosado, la **cresta ectodérmica apical**, formando entre ambas los primordios de los miembros. Una vez que se han expresado estos genes, el propio mesodermo de la yema del miembro comienza a expresar factores de transcripción que determinan si esa extremidad será superior (anterior) o inferior (posterior); entre los factores que se expresan parecen ser determinantes el **Tbx-5**, que solo se expresa en los miembros superiores, y el **Tbx-4** y **Pitx-1**, que únicamente se expresan en los miembros inferiores. Se desconoce qué es lo que hace que estos factores se manifiesten solo en esas regiones, y tampoco se sabe cómo controlan la diferenciación diferencial de los miembros. Muchos otros genes han sido implicados en la organización de los diferentes ejes de los miembros, cuya revisión exhaustiva queda fuera de los alcances de este libro.

A partir de ese momento se desarrolla un primordio interactivo mesodermo-ectodérmico en el que el **mesodermo** actúa como el **inductor primario** y el **ectodermo** como el **inductor secundario**. Ello se ha podido demostrar mediante experimentos de supresión y trasplante del mesodermo o del ectodermo de esa región del primordio:

- Si se quita el mesodermo y se deja el ectodermo, *el miembro no se forma*.
- Si se trasplanta ese mesodermo a otra región, *se forma un miembro supernumerario*.
- Si se quita el ectodermo y el mesodermo se cubre con ectodermo de otra región, *el miembro sí se forma*.
- Si se trasplanta el fragmento del ectodermo que se quitó en otra región del embrión, *no se forma miembro supernumerario*.

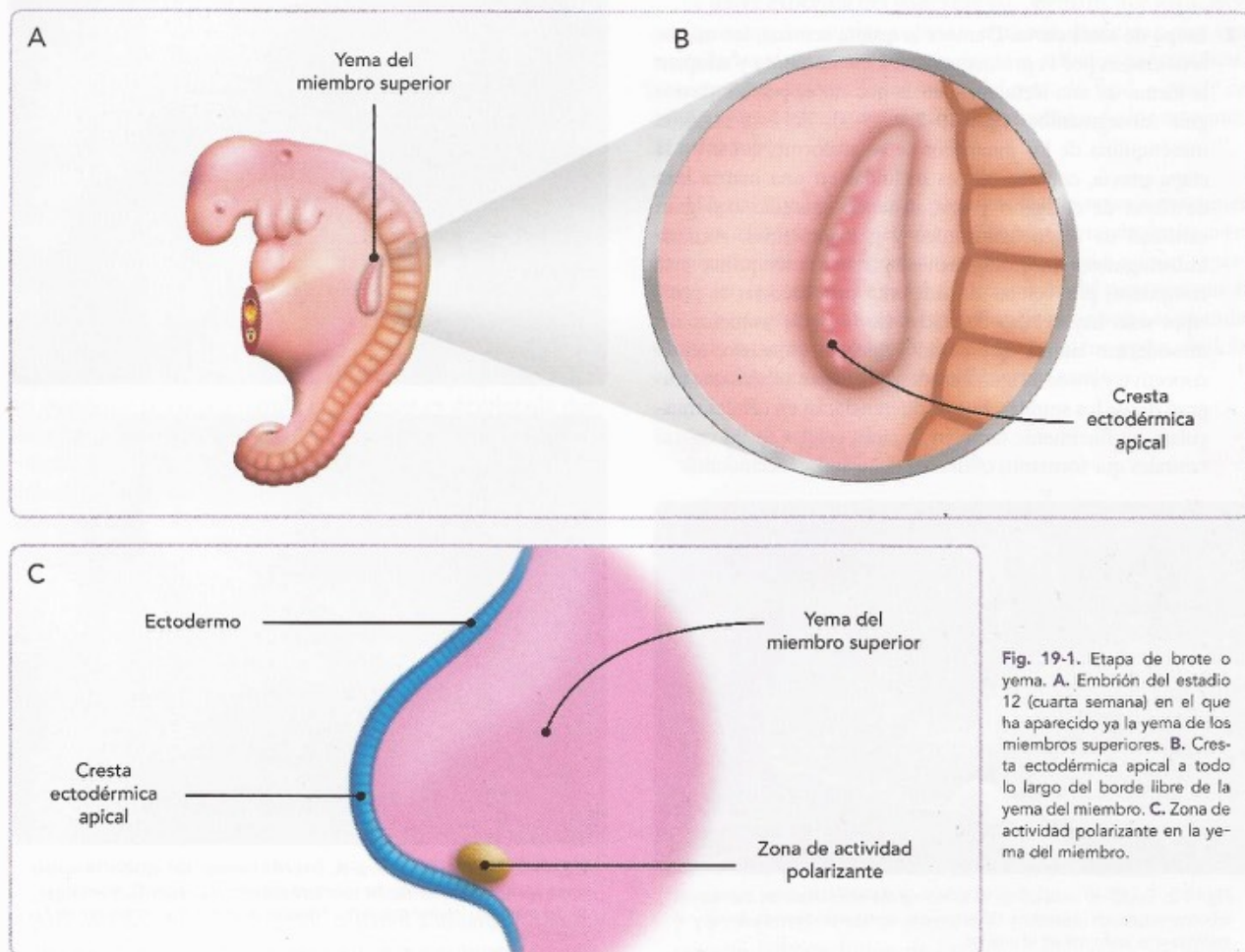
Como antes fuera mencionado, la **cresta ectodérmica apical** es un engrosamiento ectodérmico que se forma a lo largo del borde libre del primordio de los miembros (fig. 19-1B); debajo de esta cresta se observa un mesénquima uniforme de origen mesodérmico. Existen evidencias de que la cresta ectodérmica apical interactúa con el mesénquima subyacente, actuando como centro organizador del eje próximo-distal del miembro y constituyendo el principal promotor del **crecimiento del miembro**, mientras que el **mesénquima** es el que regula la **morfogénesis del miembro**. Al parecer es el ectodermo lateral del miembro el que induce la formación de la cresta

ectodérmica apical, mediante la señal de activación dada por FGF-8, y una vez que se forma la cresta, esta comienza a producir FGF-2 y FGF-4. La cresta ectodérmica apical forma un epitelio multiestratificado con numerosas uniones comunicantes y desmosomas, que va aumentando su espesor alcanzando su máximo hacia el día 33, a partir del cual comienza a decrecer coincidiendo con la remodelación del extremo distal del miembro para formar la mano o el pie. Una lámina basal se interpone entre este epitelio y el mesodermo subyacente. En la actualidad se sabe que para el desarrollo de la cresta ectodérmica apical es indispensable la participación de una pequeña zona del mesodermo conocida como **zona de actividad polarizante** (ZAP).

La ZAP es una pequeña región ubicada en la parte caudal del primordio del miembro encargada de mantener la **estructura y función de la cresta ectodérmica apical** (fig. 19-1C). Esta zona actúa como un centro emisor de señales a través del **Sonic Hedgehog (Shh)**, y determina la organización del miembro en su eje anteroposterior. Si no se forma la zona de actividad polarizante o si la Shh no se expresa, entonces la cresta ectodérmica apical involuciona y deja de crecer el miembro.

La cresta ectodérmica apical, para poder ejercer su función como organizador del eje proximodistal, envía señales moleculares al mesénquima, el cual queda justo por debajo de ella formando la llamada **zona de progreso**, cuyas células se dividen muy activamente sin diferenciarse en ninguna estirpe celular. Conforme crece el miembro, las células de esta zona de progreso que quedan en posición más proximal van dejando de recibir las señales moleculares de la cresta ectodérmica (debido a la distancia entre ambas estructuras), lo que determina que esas células comiencen a diferenciarse para formar los cartílagos que darán origen al esqueleto del miembro. Las células de la zona de progreso, mientras están bajo la influencia de la cresta ectodérmica apical, expresan el gen *Msx-1*, el cual deja de expresarse en cuanto estas células ya no reciben la influencia molecular de la cresta.

Durante su formación, los miembros pasan por varias etapas, y como ya fue mencionado, los miembros superiores van ligeramente más adelantados en su formación que los inferiores, cuya morfología es uno de los criterios que se consideran para identificar el estadio del desarrollo de un embrión (véase Cap. 10, fig. 10-7).



coluria. Su reparación quirúrgica suele ser muy compleja o imposible, y en las formas más graves su única solución podría ser un trasplante hepático.

PÁNCREAS

El páncreas se desarrolla principalmente a partir de células endodérmicas que se originan en la parte caudal del intestino anterior, aunque también participa el mesodermo esplácnico. Inicia su desarrollo en la quinta semana a partir de dos brotes o yemas que derivan de la porción caudal del intestino anterior a nivel del duodeno. Estas yemas surgen de las caras opuestas de la pared del duodeno: la **yema pancreática dorsal**, que es la primera en aparecer y que se proyecta hacia el mesenterio dorsal, y la **yema pancreática ventral**, muy próxima a la entrada del colédoco, que se introduce en el mesenterio ventral (fig. 20-19A,B). Se considera que la formación de la yema dorsal se debe a la inducción de la notocorda que secreta FGF-2 y activa, las cuales reprimen la expresión de *Sonic hedgehog* en el endodermo del intestino anterior. Con respecto a la yema ventral, se piensa que la inducción viene directamente del mesodermo esplácnico del mesenterio ventral. De la yema dorsal surge la parte superior de la **cabeza del páncreas**, su **cuello**, su **cuerpo** y su **cola**, todos ellos incluidos entre las dos capas del mesenterio dorsal. La yema pancreática ventral puede estar formada por una yema o dos (derecha e izquierda), o incluso por múltiples primordios, y da lugar al **proceso unciforme** y a la parte inferior de la **cabeza del páncreas**.

Cuando el duodeno gira hacia la derecha y adquiere la forma de "C", la yema pancreática ventral se desplaza hacia la derecha junto con el conducto colédoco y la yema dorsal se traslada hacia la izquierda, adquiriendo una posición oblicua. Como consecuencia del crecimiento y alargamiento del conducto colédoco y el crecimiento diferencial de la pared ventral del duodeno, la yema ventral del páncreas es desplazada dorsalmente, situándose por debajo y por detrás de la yema pancreática dorsal (fig. 20-19C,D). Finalmente, durante la séptima semana las dos yemas se fusionan entre sí para conformar el parénquima del páncreas definitivo y los conductos pancreáticos (fig. 20-19E,F).

El **conducto pancreático principal** se forma en su porción proximal de la yema ventral y en su porción distal de la yema dorsal; este conducto, junto con el colédoco, se introduce en el duodeno, en la papila o carúncula duodenal mayor. La porción proximal del conducto de la yema dorsal se puede obliterar y desaparecer o puede persistir como un **conducto pancreático accesorio**; cuando existe, se abre en la papila duodenal menor. Los dos conductos pueden comunicarse entre sí.

Inicialmente, el páncreas es un órgano intraperitoneal. Cuando el estómago, el duodeno y el mesenterio ventral rotan, el páncreas se sitúa a lo largo de la pared abdominal dorsal y se fija a ella, adquiriendo su posición retroperitoneal definiti-

va por medio de dos fascias: la retroduodenopancreática y la retropancreática o fascia de Toldt, que fija el cuerpo y parte de la cola.

El parénquima de las **yemas pancreáticas** forma una red de túbulos y las células endocrinas y exocrinas se desarrollan a partir de su endodermo. El crecimiento y diferenciación del páncreas requiere del mesénquima que lo rodea, que es el encargado de formar tejido conjuntivo, los tabiques interlobulares y los vasos sanguíneos.

La **parte endocrina del páncreas** está formada por los islotes pancreáticos o de Langerhans, que aparecen a las 12 semanas. Se desarrollan a partir de células que se separan de los túbulos y se distribuyen entre los ácinos; estos están compuestos por células B o beta que secretan insulina al principio del período fetal (décima semana). Finalmente, las células beta son rodeadas por las células A o alfa que secretan el glucagón, el cual se ha detectado en el plasma fetal a las 15 semanas. También hay células D o delta que secretan somatostatina y células F que secretan polipéptido pancreático.

La **parte exocrina del páncreas** está formada por los ácinos pancreáticos, los cuales secretan enzimas digestivas que son trasladadas al duodeno a través de los conductos pancreáticos. Se empieza a desarrollar al inicio del período fetal, a partir de células que se encuentran agrupadas alrededor de los extremos de estos tubos.

Al igual que el hígado, el páncreas puede tener variaciones en su morfología o puede haber tejido accesorio pancreático en las paredes del estómago o del duodeno que no causan repercusión en la función. La patología congénita del páncreas que sí puede ocasionar problemas en la vida de la persona es cuando el tejido pancreático rodea totalmente al duodeno provocándole obstrucción a este último (véase **Páncreas anular**).



PÁNCREAS ANULAR

Es una anomalía congénita poco frecuente en la que el páncreas rodea totalmente al duodeno y puede causarle obstrucción parcial o total, sobre todo si el tejido pancreático está inflamado (fig. 20-20). Se mencionan tres teorías para explicarla: la primera dice que la yema pancreática ventral puede ser bilobulada (derecha e izquierda) y que estas yemas migran en dirección opuesta alrededor de la segunda porción del duodeno; la segunda refiere que ocurre una fijación temprana de la yema pancreática ventral a la pared del duodeno, seguido de la fusión con la yema pancreática dorsal; y la tercera afirma que puede haber una fusión del tejido pancreático aberrante al duodeno. Esta patología puede producir una obstrucción completa o parcial del duodeno y con frecuencia se acompaña de atresia duodenal. En caso de falta de fusión de los brotes pancreáticos dorsal

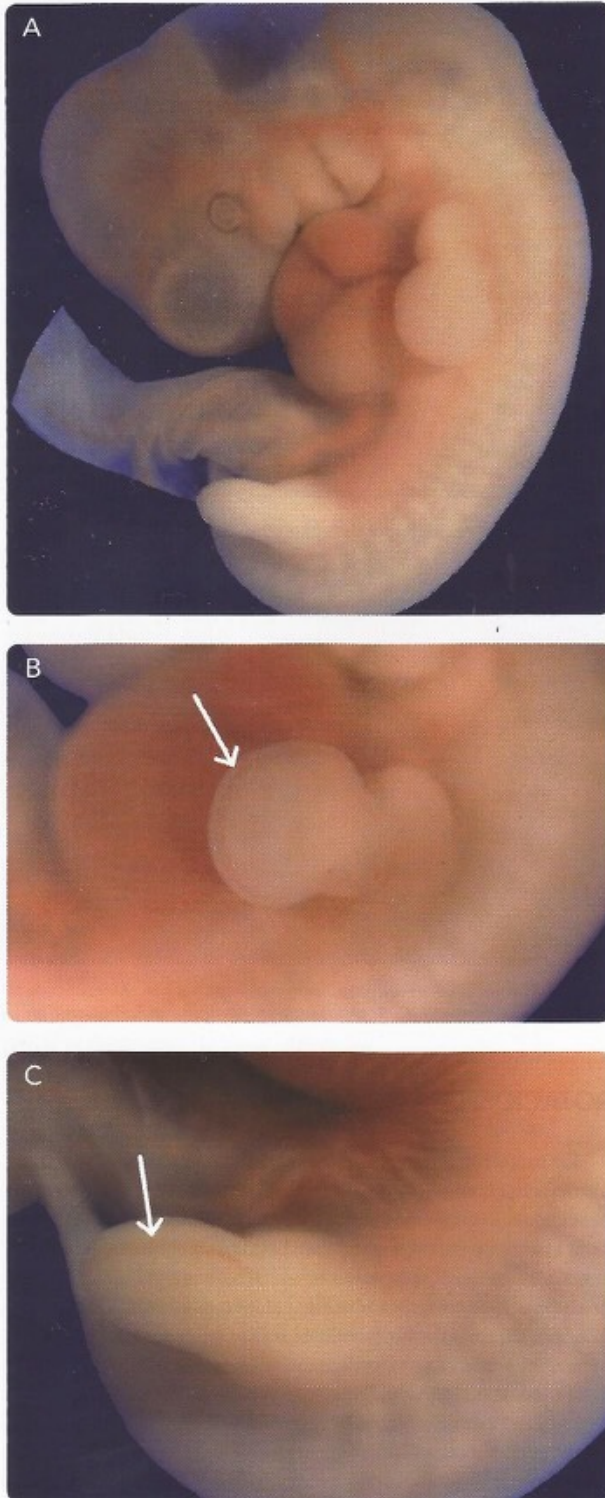


Fig. 19-4. Etapa de pala o remo. A. Embrión humano del estadio 16 (sexta semana). B. Acercamiento del miembro superior izquierdo. C. Acercamiento del miembro inferior izquierdo. Nótense la posición y morfología de los miembros; en el miembro superior se distingue con toda claridad la placa de la mano y en ambos la cresta ectodérmica apical (flechas).

3. **Etapa de pala o remo.** Ocurre durante el final de la quinta semana y el transcurso de la sexta. Durante esta etapa, el miembro se aplanan en su extremo distal formando la placa de la mano y del pie, con lo que ya es posible distinguir **dos porciones** en el miembro: la **proximal**, de forma cilíndrica y estrecha, unida al cuerpo del embrión, y la distal, aplanada y ancha en sentido cefalocaudal (fig. 19-4). Al finalizar la sexta semana, en el estadio 17 (días 41 a 43), en la **placa de la mano** comienzan a observarse muescas en el borde libre de la placa y unas leves condensaciones de mesénquima en dirección proximodistal (fig. 19-5); las condensaciones reciben el nombre de **radiaciones digitales**, y se van a ir haciendo cada vez más aparentes durante la séptima semana, indicando el número y posición de los futuros dedos (figs. 19-6 y 19-7). El tejido que queda interpuesto entre las radiaciones digitales se llama **membrana interdigital**, y en los humanos tendrá que desaparecer para permitir que los dedos queden separados unos de otros. También hacia la mitad de la séptima semana es posible ya distinguir en los miembros superiores los tres segmentos que lo integran: brazo, antebrazo y mano (fig. 19-7), y al final de esa misma semana los tres segmentos que componen el miembro inferior: muslo, pierna y pie (fig. 19-8).



Fig. 19-5. Etapa de pala o remo. Embrión humano del estadio 17 (sexta semana). Obsérvense las muescas que han aparecido en el borde libre de la placa de la mano.

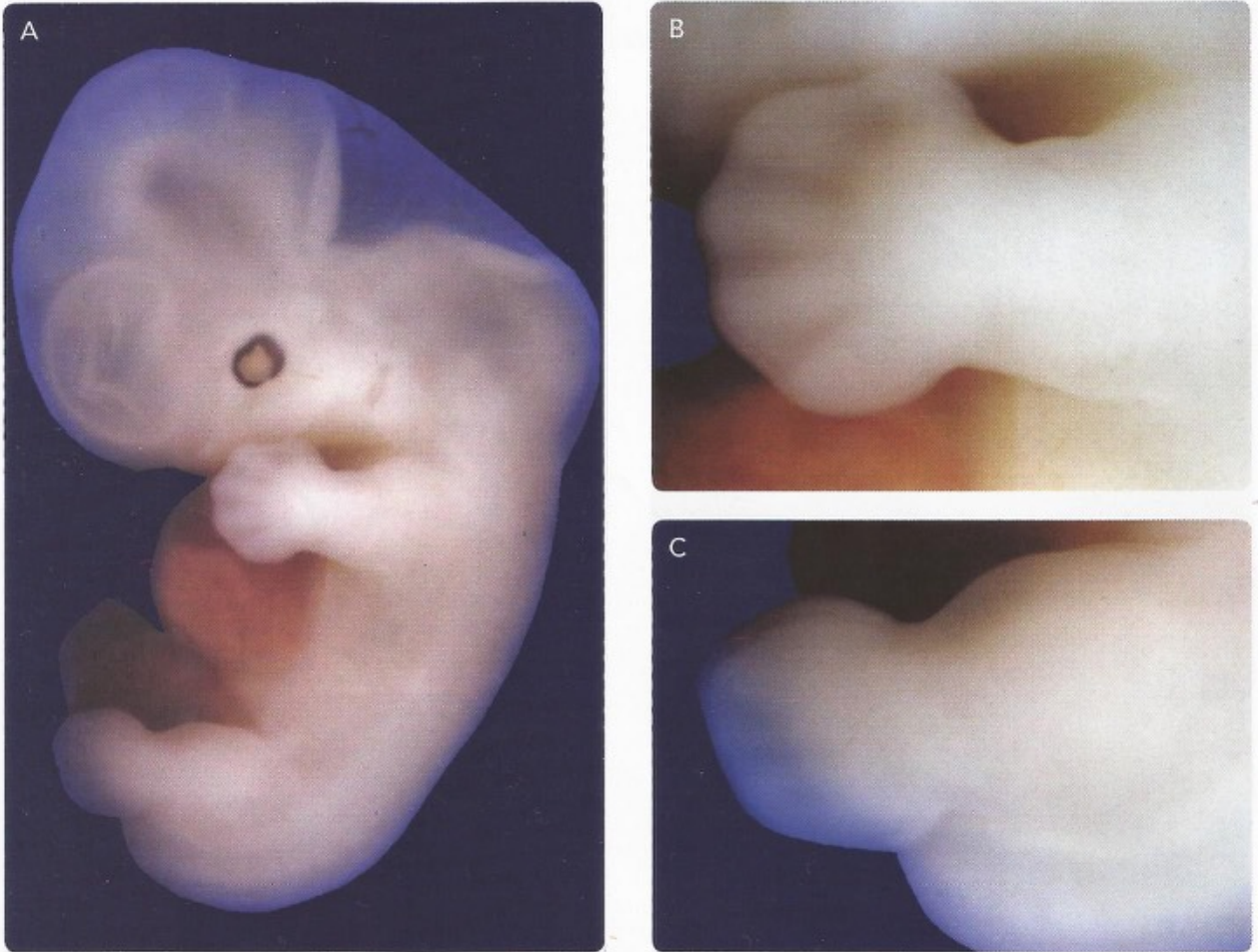


Fig. 19-6. Radiaciones digitales. A. Embrión humano del estadio 18 (séptima semana). B. Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que se ve con toda claridad la presencia de las radiaciones digitales en la placa de la mano y entre ellas la membrana interdigital. C. Acercamiento del miembro inferior izquierdo en el que apenas comienzan a formarse las radiaciones digitales.

FORMACIÓN Y LIBERACIÓN DE LOS DEDOS

En la séptima semana, a partir del estadio 19, comienza un proceso de muerte celular programada en la membrana interdigital que está entre las radiaciones digitales de la mano, iniciándose la separación de los dedos (fig. 19-8); lo mismo ocurre, a partir del estadio 20, en la membrana interdigital que une los dedos del pie (fig. 19-9). Este proceso de muerte celular va esculpiendo la cresta ectodérmica apical y modelando los dedos de la mano y del pie. En este proceso de muerte celular se ha visto que se activan diferentes genes, tales como *BMP-2*, *BMP-4*, *BMP-7*, *Msx-1* y un receptor de ácido retinoico. La total liberación de los dedos ocurre hasta la octava semana, en las manos en el estadio 21 (días 52 a 53) y en los pies en el estadio 22 (días 54 a 55). Si no ocurre de manera adecuada este proceso de muerte celular, los dedos quedarán unidos parcial o totalmente por una membrana delgada dando lugar a una sindactilia (ver *Alteraciones de los miembros*).

ROTACIÓN DE LOS MIEMBROS

Tanto los miembros superiores como los inferiores al principio se proyectan hacia adelante a partir de las paredes laterales del cuerpo. Los **miembros superiores**, hacia la mitad de la séptima semana y una vez que ya se distinguen el brazo, antebrazo y mano, comienzan a rotar hacia afuera de tal manera que lo que originalmente era el borde cefálico de la placa de la mano quedará finalmente formando el borde externo o lateral de la mano, y lo que era el borde caudal dará lugar al borde interno o medial de la mano. Esta rotación también determina que lo que era la cara interna de la placa de la mano quede finalmente como la cara ventral o anterior de la mano (comúnmente llamada la "palma de la mano"), y que la cara externa de la placa quede como la cara dorsal o posterior de la mano; este giro también determina que la flexión del antebrazo con el brazo se realice hacia adelante y que el codo quede hacia atrás (figs. 19-7 a 19-10). Mientras esto ocurre, los **miembros inferiores** 1 o 2 días más tarde también empezarán a rotar pero en direc-

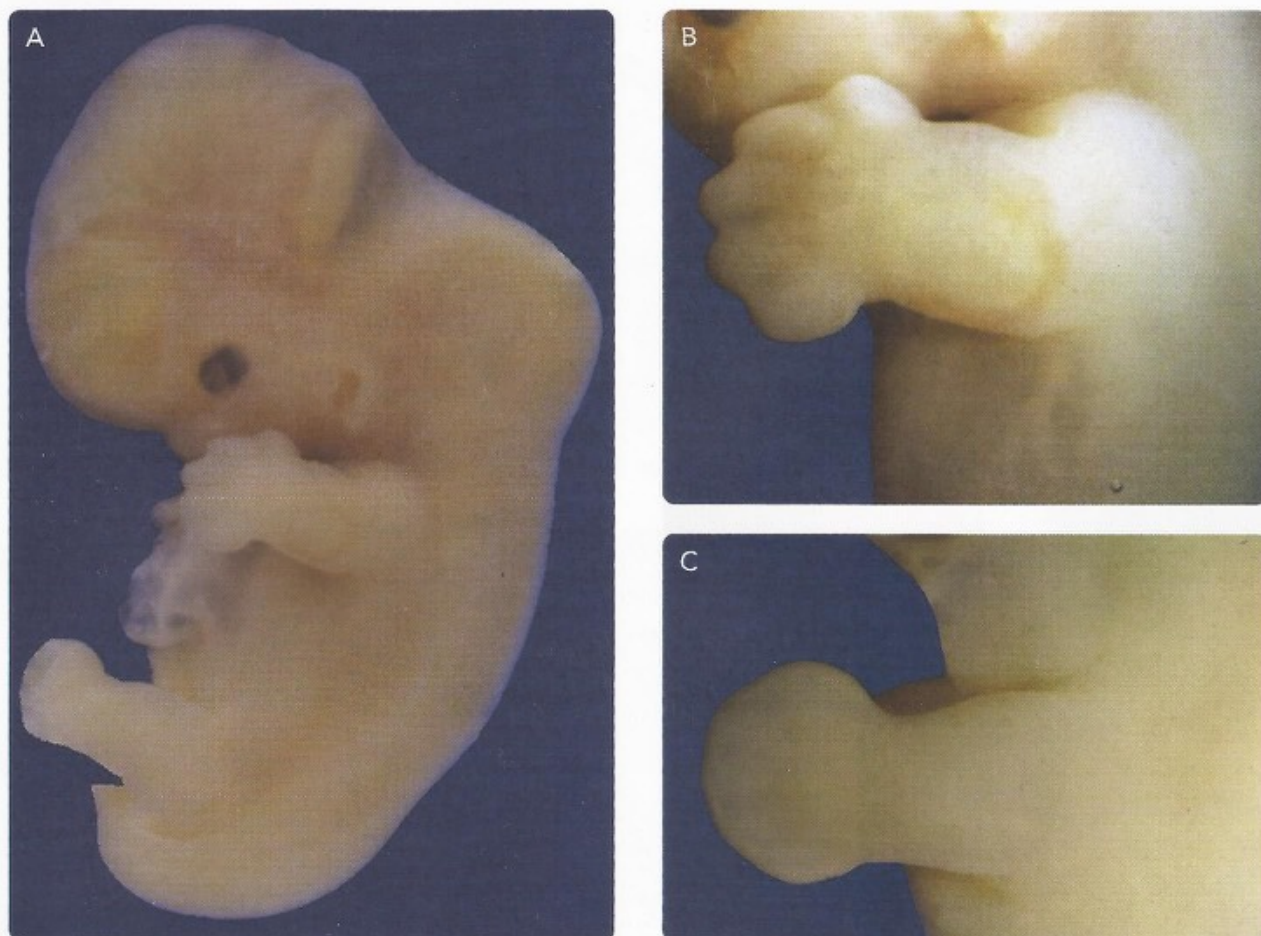


Fig. 19-7. Radiaciones digitales. A. Embrión humano del estadio 19 (séptima semana). B. Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que se insinúan ya los tres segmentos del miembro superior: brazo, antebrazo y mano, y en esta última muy marcadas y prominentes las radiaciones digitales y entre ellas la membrana interdigital. C. Acercamiento del miembro inferior izquierdo que muestra ya las radiaciones digitales.

ción inversa, es decir, hacia adentro, lo que determinará que lo que era el borde cefálico de la placa del pie quede formando el borde interno o medial del pie, y lo que era el borde caudal dé lugar al borde externo o lateral del pie; asimismo, que lo que era la cara interna de la placa del pie quede finalmente formando la planta del pie, y la cara externa de la placa quede como el dorso del pie. Este giro también será responsable de que la flexión de la pierna con el muslo se realice hacia atrás y que la rodilla quede hacia adelante (figs. 19-8 a 19-10).

ESQUELETO Y ARTICULACIONES DE LOS MIEMBROS

El **esqueleto** de los miembros es el encargado de brindar soporte e inserción a los músculos y tendones responsables de dar movimiento a los miembros, y está compuesto por diferentes huesos en cada segmento del miembro que son equivalentes en los superiores y en los inferiores. De todos los tejidos que componen los miembros, el esqueleto es el primero en mostrar signos de diferenciación, los cuales comienzan en la cuarta

semana (véase Cap. 17). Todos los huesos que forman el esqueleto apendicular se desarrollan a partir de moldes cartilaginosos y, por lo tanto, su **osificación** será **endocondral** (fig. 19-11), a excepción de las clavículas, que tienen osificación intramembranosa y que forman parte de la cintura escapular. La osificación de los huesos largos que integran el esqueleto de los miembros empieza en la octava semana formando los **centros de osificación primarios** a nivel de la diáfisis, y será hasta la vida posnatal cuando aparezca la mayoría de los **centros de osificación secundarios** en las epífisis de los huesos. Mientras no se osifiquen y se unan los centros primarios y secundarios, queda entre ellos una banda de cartílago activo, la **placa de crecimiento**, la cual permitirá el crecimiento del hueso durante la infancia y la adolescencia.

Las **articulaciones** del esqueleto de los miembros se producirán por **división transversal de los moldes precartilaginosos**, y no por aposición de dos elementos cartilaginosos separados. Su primera manifestación es la aparición de acúmulos celulares densos dispuestos transversalmente en el molde pre-

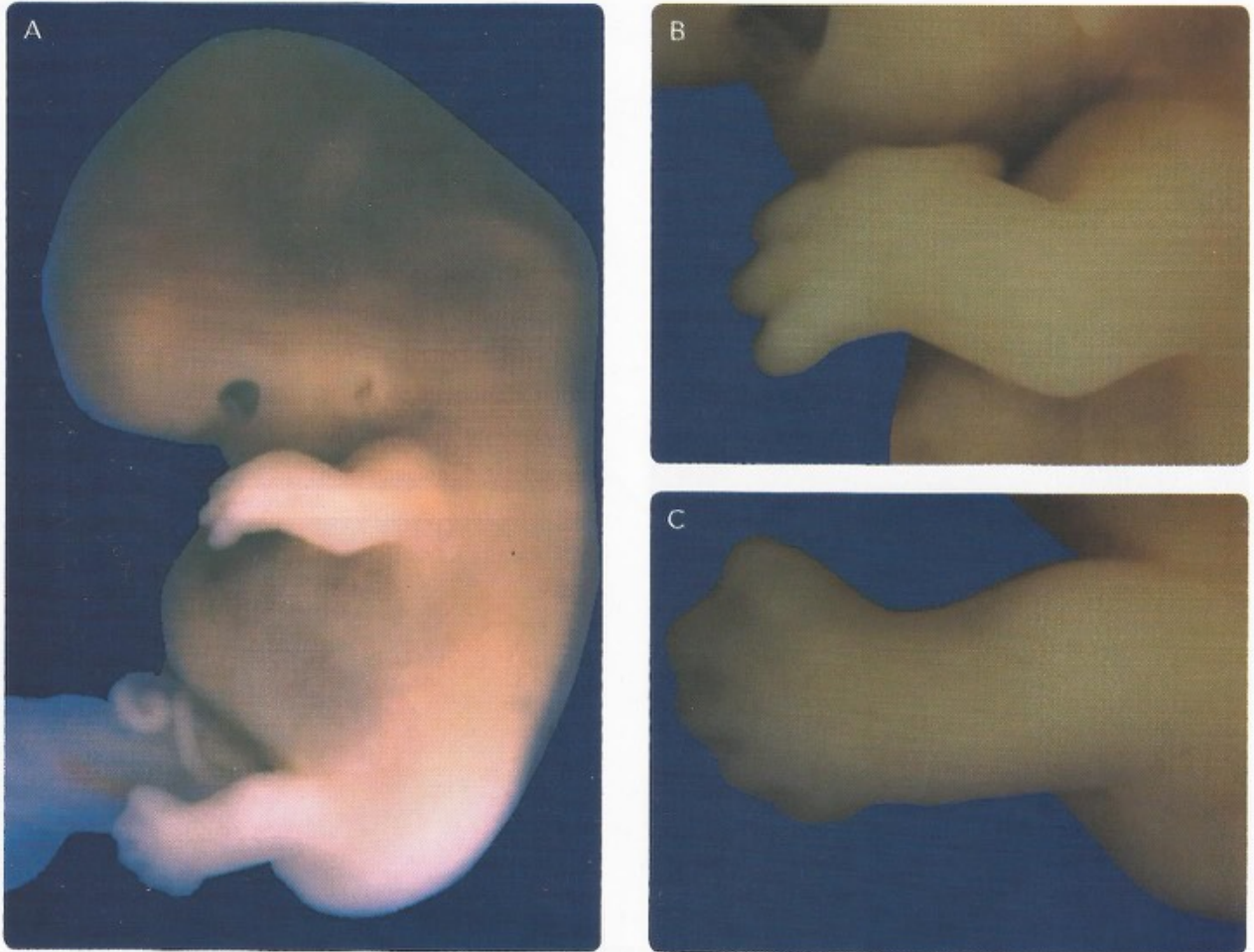


Fig. 19-8. Inicio de la liberación de los dedos de la mano. A. Embrión humano del estadio 20 (séptima semana). B. Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que se distinguen con claridad brazo, antebrazo y mano, y en esta última los dedos han comenzado a separarse debido a la muerte celular fisiológica de la membrana interdigital. C. Acercamiento del miembro inferior izquierdo que muestra las radiaciones digitales y las muescas en el borde libre. Nótese que tanto los miembros superiores como los inferiores han comenzado a rotar en sentido inverso unos de los otros.

cartilaginosa; la condensación va seguida de muerte celular y cambios en la matriz extracelular. A ambos lados de la zona de necrosis se forma un cartilago articular, y entre ellos una hendidura llena de líquido. Algunas condensaciones adicionales de células mesenquimáticas darán lugar a la cápsula articular, los ligamentos y los tendones.

MÚSCULOS DE LOS MIEMBROS

La musculatura de los miembros deriva de las **células pre-miogenéticas del dermomiótomo** del somite, que migran a esta zona por la acción de un factor de dispersión secretado por las células mesenquimáticas proximales de la futura extremidad. Las células pre-miogenéticas, indistinguibles morfológicamente en un principio de las otras células de la región, comienzan a expresar *Pax-3* y a diseminarse por todo el miembro; esta migración de las células pre-miogenéticas se mantiene al mismo ritmo conforme se incrementa la longitud del miembro.

Poco después de que se forman las condensaciones del cartilago que originará los huesos de los miembros, las células mio-génicas se agrupan y forman dos masas musculares comunes: la precursora de los **músculos flexores** y la precursora de los **músculos extensores**. Los componentes tendinosos y el tejido conectivo del músculo derivarán del mesodermo de la extremidad.

INERVACIÓN Y VASCULARIZACIÓN DE LOS MIEMBROS

La **inervación** de los miembros proviene de axones motores originados en la médula espinal, los cuales llegan a la yema de los miembros en la quinta semana y se van introduciendo en las masas musculares primitivas. Aparentemente, la entrada y distribución de las fibras nerviosas es guiada por señales locales de las células mesenquimáticas de la región. Se ha visto que los axones sensitivos entran a la extremidad después que los motores, a los que utilizan como guía. De igual forma, llegan células

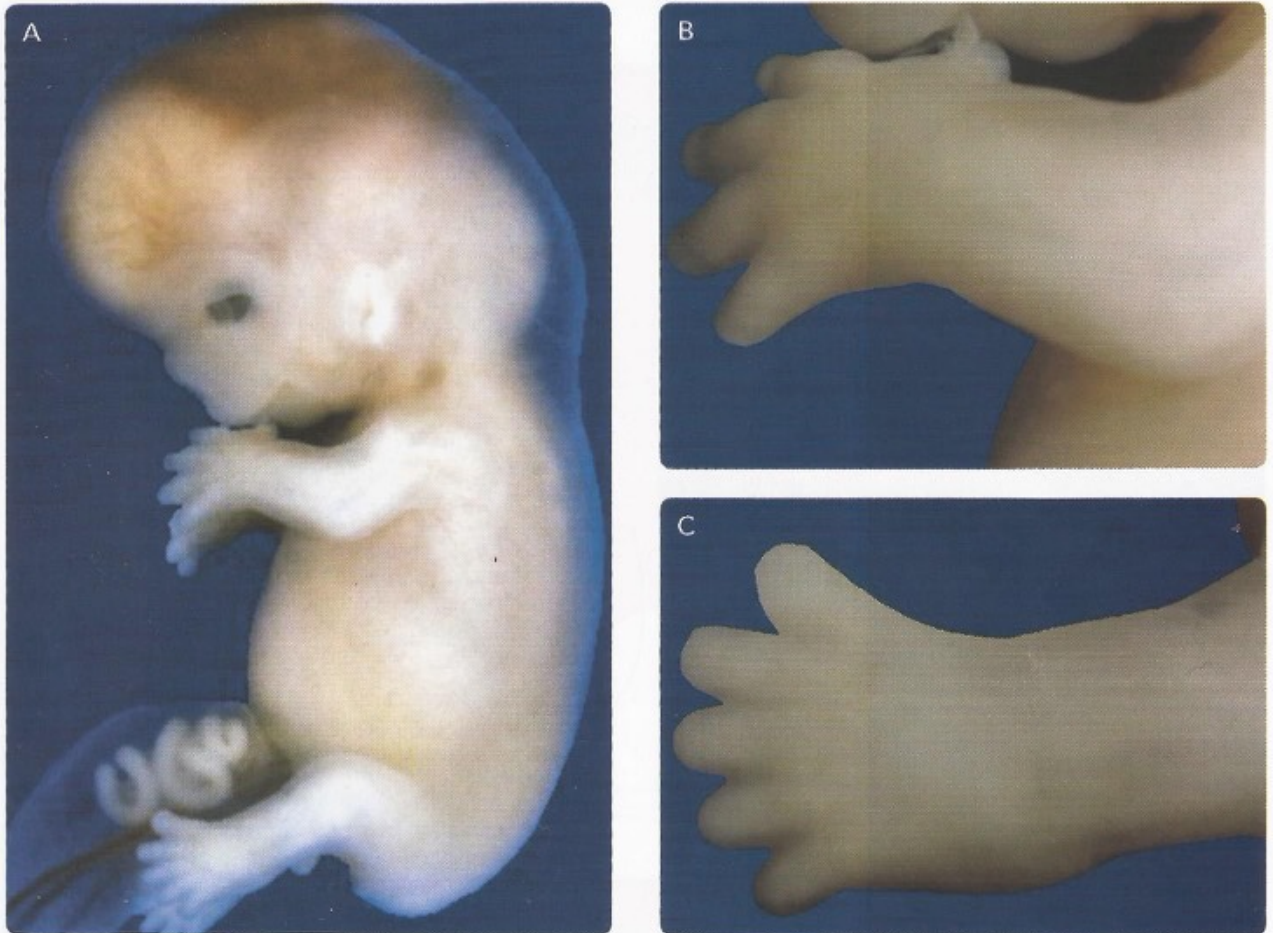


Fig. 19-9. Liberación de los dedos de la mano y del pie. A. Embrión humano del estadio 22 (octava semana). B. Acercamiento del miembro superior izquierdo en el que los dedos se han separado casi por completo. C. Acercamiento del miembro inferior izquierdo que muestra los dedos del pie casi libres. La rotación de los miembros ya es clara.

de las crestas neurales que penetran a la extremidad y que dan origen a las células de Schwann, que proveerán el recubrimiento de mielina a todas las fibras nerviosas.

La **vascularización** de los miembros se realiza por ramas arteriales segmentarias que surgen desde la aorta, por ramas venosas que desembocan en las venas cardinales, y de los angioblastos del mesodermo local.



ALTERACIONES DE LOS MIEMBROS

Las alteraciones de los miembros son muy comunes, presentándose en aproximadamente 6 de cada 10 000 recién nacidos vivos, y son un poco más frecuentes las que afectan a los miembros superiores. Se asocian con frecuencia a alteraciones de otros sistemas y pueden ser de origen cromosómico (como en la trisomía 18), por mutación de genes (braquidactilia y osteogénesis imperfecta), teratogénico (talidomida), multifactoriales

(luxación congénita de cadera), por alteraciones vasculares o isquémicas o por alteraciones mecánicas (oligohidramnios y bridas amnióticas). A continuación se señalan solo algunas que, por su frecuencia o importancia, ameritan una breve descripción, pero el lector debe estar consciente de que existen muchas más de las que aquí se describen, como alteraciones aisladas o como parte de síndromes o complejos polimalformativos.

Amelia-meromelia

La ausencia completa de una extremidad se denomina **amelia**, y la parcial **meromelia**. Puede comprometer uno o más miembros. La amelia se debe a la falta de desarrollo de la yema del miembro, mientras que la meromelia se origina por la interrupción o alteración de la diferenciación o crecimiento del miembro una vez que ya se había formado el primordio. Si faltan los huesos largos de los miembros, pero sí están presentes las manos o los pies rudimentarios unidos directamente al tronco, entonces se denomina **focomelia**.

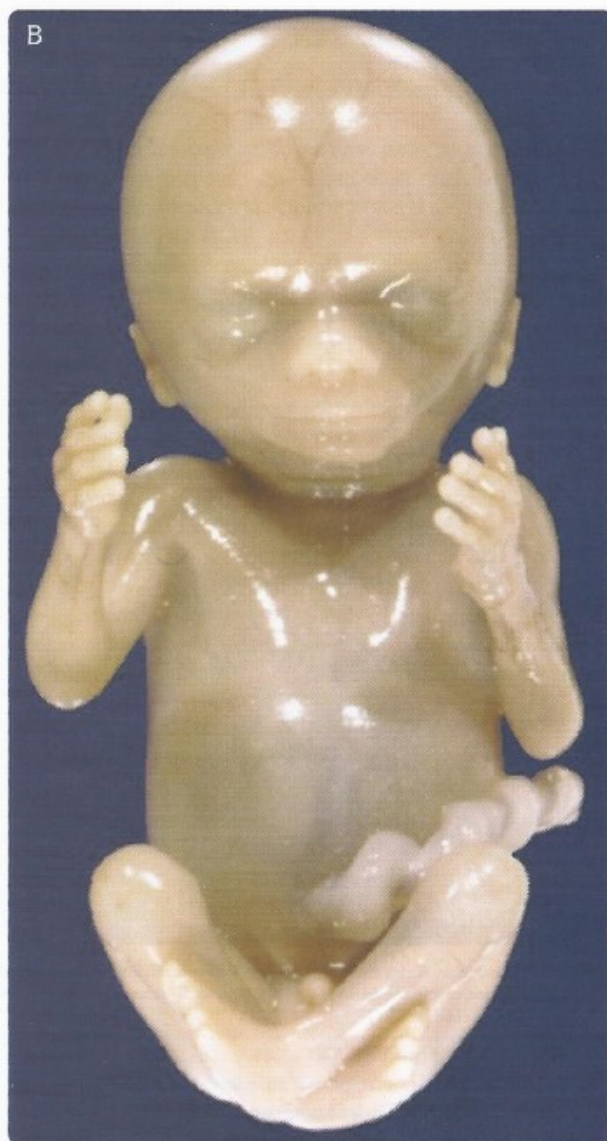


Fig. 19-10. Fetos humanos en una vista ventral. A. Feto de 10 semanas. B. Feto de 13 semanas. La rotación de los miembros ha terminado, llevando a los codos a su posición normal dorsal (posterior) y a las rodillas a su ubicación normal ventral (anterior).

Polidactilia-oligodactilia-sindactilia

Bajo estos términos se engloban aquellos casos en los que hay mayor o menor número de dedos en las manos o los pies.

Se llama **polidactilia** cuando existen más de cinco dedos en las manos o los pies; se debe al desarrollo de una o más radiaciones digitales adicionales en los miembros. En ocasiones el dedo adicional no tiene un desarrollo muscular adecuado y es un dedo inútil. Con frecuencia es bilateral y raramente en los cuatro miembros (fig. 19-12). Puede ser hereditaria de tipo dominante.

Por el contrario, se denomina **oligodactilia** cuando faltan uno o más dedos, es decir, existen en uno o más miembros menos de cinco dedos (fig. 19-13). Cuando falta el dedo pulgar se designa como **ectrodactilia**. Generalmente es unilateral y debida a bridas amnióticas.

La fusión anormal de los dedos se denomina **sindactilia**. Es una alteración frecuente y se presenta en 1 de cada 2 000 recién nacidos vivos. Se produce por la persistencia del mesénquima que se encuentra entre las radiaciones digitales. En ocasiones los huesos se fusionan, mientras que en la mayoría de los casos solo hay fusión de los tejidos blandos. Cuando solo compromete la piel, se le llama **sindactilia cutánea**.

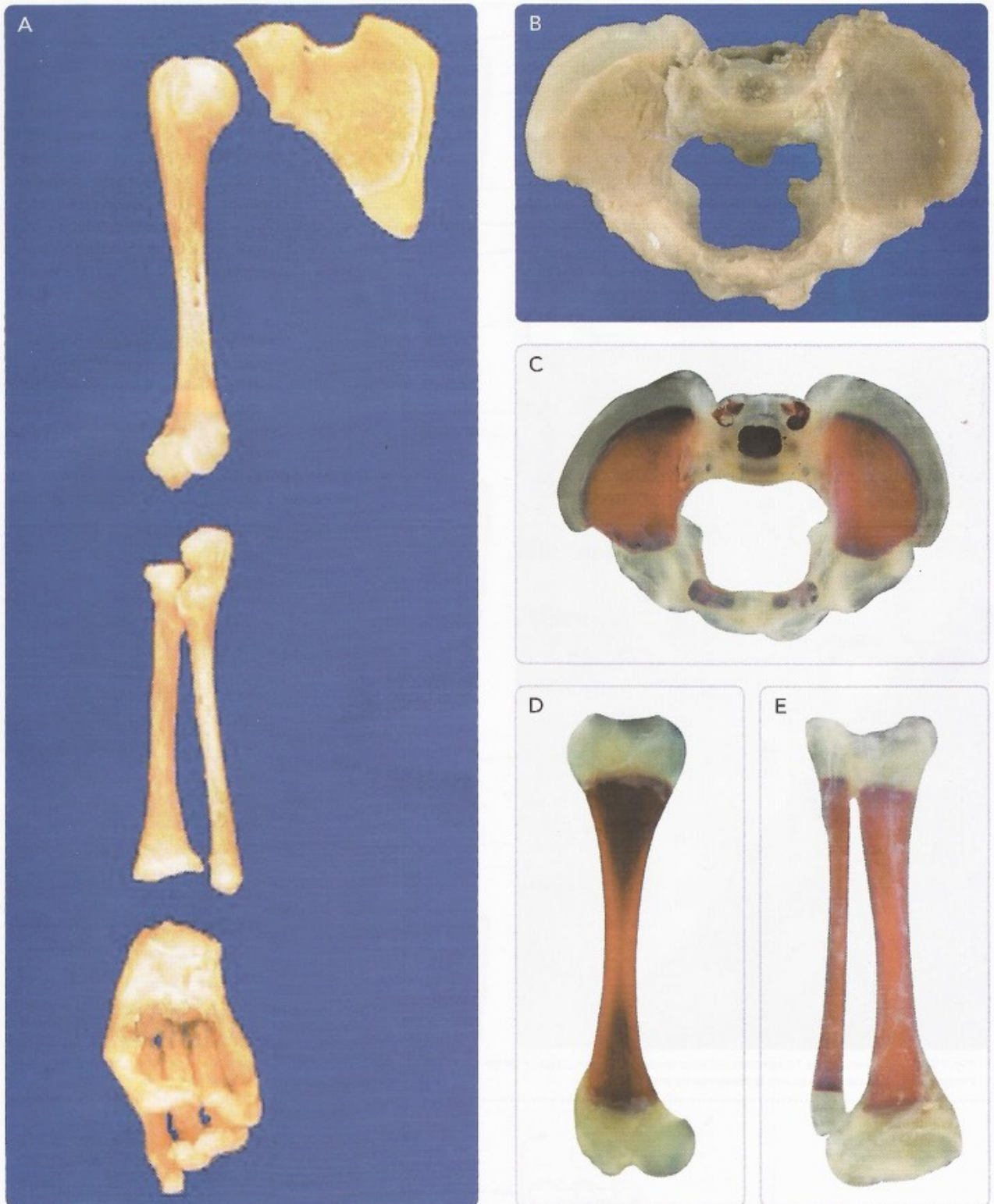


Fig. 19-11. Esqueleto fetal de 28 semanas. A. Esqueleto del miembro superior derecho. B. Pelvis vista desde arriba. C. La misma pelvis a la que se le realizó proceso de transparentación y tinción con rojo de alizarina. D. Fémur. E. Tibia y fibula. Las dos últimas también con la técnica de transparentación y tinción con rojo de alizarina.



Fig. 19-12. Feto humano de 14 semanas del sexo masculino con polidactilia de las cuatro extremidades. A. Mano izquierda. B. Mano derecha. C. Pie derecho. D. Pie izquierdo. Nótese en las cuatro la presencia de seis dedos.

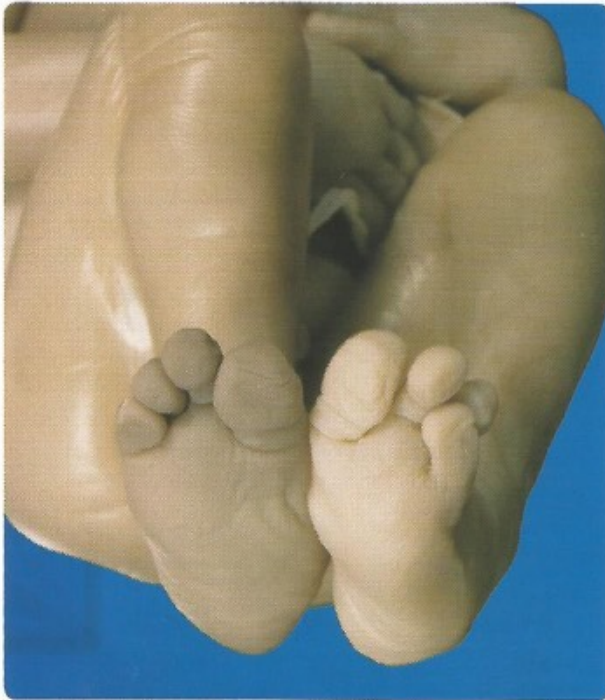


Fig. 19-13. Feto humano de 19 semanas del sexo masculino con oligodactilia en los dos pies. Obsérvense la presencia de solo cuatro dedos en cada pie.

Mano o pie hendido

También se conocen como anomalías en “pinza de langosta”. Se deben a la falta de desarrollo de una o más radiaciones digitales centrales, lo que produce que la mano o el pie se dividan en dos partes que se oponen entre sí, como las pinzas de la langosta. Los dedos restantes pueden estar parcial o totalmente fusionados.

Pie equinovaro

También llamado “pie zambo”, es muy frecuente, presentándose en 1 de cada 1 000 recién nacidos vivos;

es más común en varones. Se caracteriza por que la planta del pie está girada hacia la línea media y el pie se invierte (en aducción y flexión). En la mayoría de los casos es hereditario con patrón de herencia multifactorial.

Luxación congénita de cadera

Anomalia frecuente que afecta la articulación coxofemoral y se presenta en 1 de cada 1 500 recién nacidos vivos; es más común en mujeres. Lo habitual es que la luxación se detecte hasta después del nacimiento, pero la alteración estaba ya presente in utero. Tiene un patrón de herencia multifactorial y se considera que pueden ser dos los principales factores de riesgo: el desarrollo anormal del acetábulo y de la cabeza del fémur y la laxitud articular generalizada. Su detección temprana es muy importante, ya que de ello depende evitar una discapacidad permanente con medidas ortopédicas sencillas o pequeñas cirugías.

Acondroplasia

Es la forma más común de enanismo. Se presenta en 1 de cada 15 000 a 40 000 recién nacidos vivos. Las extremidades son cortas debido a una alteración de las placas de crecimiento durante la vida prenatal. El tronco suele ser corto y la cabeza alargada, con frente abultada y nariz aplanada. Es un trastorno hereditario autosómico dominante debido en el 80% de los casos a una mutación puntual del gen *FGFR3* (receptor del factor 3 de crecimiento de fibroblastos) localizado en 4p16.3. Las mutaciones de novo ocurren en la línea germinal paterna y se incrementan con la edad paterna avanzada; el 98% de los pacientes presentan cambio de una glicina por una arginina en la posición 380 del receptor.

Displasia tanatofórica

Constituye el tipo más frecuente de displasia esquelética letal y se presenta en 1 de cada 20 000 recién nacidos vivos. Los afectados suelen morir antes de nacer o pocos minutos después del nacimiento por insuficiencia respiratoria (fig. 19-14).



Fig. 19-14. Feto humano de 14 semanas del sexo masculino con displasia tanatofórica. A. Vista anterior del feto. B. Radiografía post mortem en proyección anteroposterior. C. Vista lateral izquierda del feto. D. Fémur izquierdo aislado. Nótese las alteraciones externas del feto y la morfología del fémur (en B y D) en forma de auricular de teléfono.

3 RESUMEN

- Los miembros comienzan a formarse en la cuarta semana, cuando aparece un brote o yema constituido por una condensación de células mesenquimáticas del mesodermo somático lateral cubiertas por una banda de ectodermo engrosado, la cresta ectodérmica apical.
- Estas células mesenquimáticas comienzan a expresar varios genes que controlarán el desarrollo del miembro. Entre ellos destacan *Tbx-5*, que solo se expresa en los miembros superiores, y *Tbx-4* y *Pitx-1*, que solo lo hacen en los inferiores.
- La cresta ectodérmica apical es el centro organizador del eje proximodistal del miembro y el principal promotor del crecimiento del miembro. El mesénquima subyacente será el que controle la morfogénesis del miembro.
- Además de la cresta ectodérmica apical, se forman otras dos zonas importantes que regulan de una u otra manera el desarrollo del miembro: la zona de actividad polarizante y la zona de progreso.
- La zona de actividad polarizante está situada en la parte caudal y proximal del primordio, determina la organización del eje anteroposterior del miembro y, a través de *Shh*, mantendrá la estructura y función de la cresta ectodérmica apical.
- La zona de progreso estará ubicada justo por debajo de la cresta ectodérmica apical, y será la encargada del crecimiento del miembro y de la formación de los cartílagos precursores del esqueleto del miembro.
- Durante su morfogénesis los miembros pasan por tres etapas: de brote o yema, de aleta corta y de pala o remo. Los miembros superiores van 1 o 2 días adelantados en su desarrollo respecto de los inferiores.
- Para la formación y liberación de los dedos es necesaria la condensación del mesénquima para formar las radiaciones digitales, así como la muerte celular fisiológica en la membrana interdigital (tejido que une las radiaciones digitales).
- Al final de la etapa embrionaria e inicio de la fetal, los miembros rotan en diferentes sentidos y producen cambios en la posición espacial de sus segmentos que determinan que la flexión del brazo y antebrazo se haga hacia adelante, mientras que la del muslo y la pierna se haga hacia atrás.

4 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Desarrollo de las extremidades. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 213.
- Gilbert SF. Development of the tetrapod limb. En: Developmental biology. 9th ed. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. 2010.
- Guizar JJ. Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3ª ed. México: El Manual Moderno; 2001.
- Harfe BD. Keeping up with the zone of polarizing activity: New roles for an old signaling center. *Dev Dyn*. 2011; 240: 915.
- Moore KL, Persaud TVN. Extremidades. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008. p. 364.
- Sadler TW. Extremidades. En: Langman. Embriología médica. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 151.
- Van der Harten HJ. The skeletal system. En: Keeling JW. Fetal and neonatal pathology. Oxford: Springer-Verlag; 1987. p. 529.
- Wang CK, Tsugane MH, Scranton V, Kosher RA, Pierro LJ, Upholt WB, Dealy CN. Pleiotropic patterning response to activation of *Shh* signaling in the limb apical ectodermal ridge. *Dev Dyn*. 2011; 240: 1289.
- Winter RM. Limb defects. En: The malformed fetus and stillbirth. New York: John Wiley & Sons; 1988. p. 166.
- Yang SS, Gilbert-Barness E. Skeletal system. En: Gilbert-Barness E. Potter's Pathology of the fetus and infant. Vol 2. St. Louis, Missouri: Mosby; 1997. p. 1423.
- Zeller R, López-Ríos J, Zúñiga A. Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nat Rev Genet*. 2009; 10: 845.

5 CASO CLÍNICO 19-1 (VÉASE SITIO WEB)



Autores: Laura Gabriela Flores Peña y Aurora Ibarra Arce

Displasia esquelética

Paciente masculino de 8 años de edad, producto de la primera gesta, de madre de 30 años y padre de 45 años (al momento del nacimiento del paciente), sanos. Tres medios hermanos por rama paterna sanos. No hay antecedentes de malformaciones y otras enfermedades en la familia.

Antecedentes perinatales. Producto de embarazo normoevolutivo, con control prenatal regular, con ultrasonidos prenatales mensuales en los cuales se detectó a las 10 semanas de gestación retraso del crecimiento, y a las 26 semanas producto del sexo masculino con macrocefalia y acortamiento rizomélico de las cuatro extremidades. Se obtuvo en parto eutócico, con un peso al nacimiento de 2 900 g, talla de 44 cm y Apgar de 7/9.

Padecimiento actual. Lo inicia desde antes del nacimiento con retraso del crecimiento intrauterino, macrocefalia y acortamiento rizomélico de las cuatro extremidades.

Exploración física. Talla de 95 cm, peso de 37 kg. Signos vitales: temperatura 36 °C, frecuencia cardíaca 80 por minuto, frecuencia respiratoria 28 por minuto y tensión arterial 100/80 mm Hg.

Paciente masculino íntegro, desproporcionado en la talla a expensas de segmento inferior corto, macrocefalia, con desproporción cráneo-cara, frente prominente e hipoplasia mediofacial (fig. 19-15). Paladar íntegro, pabellones auriculares bien conformados e implantados. Tórax largo, con ruidos cardíacos rítmicos y sin agregados. Abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, no se palpan visceromegalias. Dorso con hiperlordosis lumbar. Extremidades torácicas y pélvicas con acortamiento rizomélico, limitación en la extensión de los codos, manos pequeñas, con braquidactilia y tridente. Hipotonía generalizada.

Estudios de laboratorio y gabinete. Electrolitos séricos normales.

Se le realizó **estudio radiológico esquelético** completo, encontrándose en cráneo desproporción craneofacial, base pequeña y agujero magno estrecho y piriforme. En columna vertebral: cuerpos vertebrales pequeños y estrechamiento entre los espacios intervertebrales en región lumbar (fig. 19-16A). En pelvis: arcos ilíacos cuadrados y acetábulo aplanado y estrecho. En extremidades: huesos largos acortados y anchos con metáfisis ensanchadas y aplanadas (fig. 19-16B); metacarpo y metatarso pequeños; falanges cortas y anchas; aumento de la distancia entre el tercer y cuarto dedo (tridente).

En el **estudio molecular** se reportó: mutación G1138A en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3).

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿Entre los antecedentes familiares del paciente hay alguno(s) que tengan que ver con el padecimiento de este niño?
3. ¿Se pudo haber hecho el diagnóstico del padecimiento desde la etapa prenatal?
4. ¿Cuáles de los exámenes de laboratorio son determinantes para el diagnóstico de esta patología?

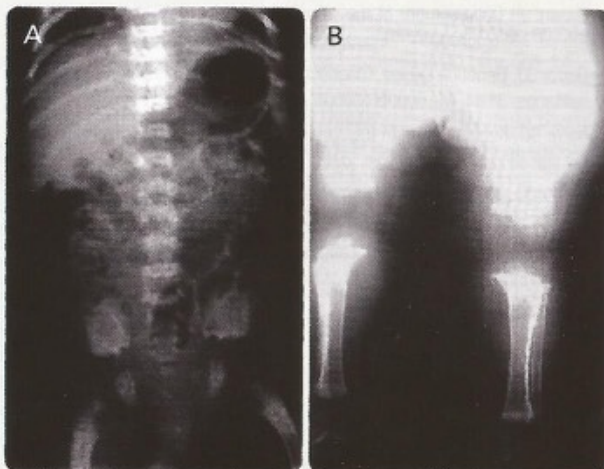


Fig. 19-16. A. Columna vertebral y cintura pélvica. B. Miembros inferiores.



Fig. 19-15. A,B. Imagen de cuerpo completo. C,D. Acercamiento de la cabeza.

6 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. La principal función de la cresta ectodérmica apical es:
 - A. Estimular el crecimiento de la yema del miembro
 - B. Establecer el eje anteroposterior
 - C. Atraer los plexos capilares hacia la yema
 - D. Establecer el eje dorsoventral
 - () 2. El tejido conjuntivo del miembro deriva de:
 - A. El mesodermo paraaxial
 - B. La cresta neural
 - C. El mesodermo lateral
 - D. El mesodermo somítico
 - () 3. En el miembro en desarrollo, el producto génico Sonic hedgehog (Shh) se origina en la:
 - A. Zona de progreso
 - B. Zona de actividad polarizante
 - C. Cresta ectodérmica apical
 - D. Membrana interdigital
 - () 4. La sindactilia es una alteración ocasionada por:
 - A. Persistencia de la membrana interdigital
 - B. Ausencia de uno o más dedos
 - C. Acortamiento de los dedos
 - D. Ausencia de una parte del miembro
 - () 5. En los miembros, los derivados del mesodermo somítico son:
 - A. Esqueleto
 - B. Músculos
 - C. Nervios
 - D. Cartílagos
6. Tipo de osificación de los huesos largos: _____
7. La ausencia de uno o más miembros se denomina _____
8. En la inducción mesodermo-ectodérmica del desarrollo de las extremidades, se considera al _____ como el inductor secundario y al _____ como el inductor primario.
9. En la innervación de la extremidad, las primeras fibras nerviosas que llegan son las _____ y provienen de _____
10. Pequeña región situada en posición posterocaudal en la extremidad en desarrollo, importante para la organización del eje anteroposterior mediante Shh: _____



CAPÍTULO 20

DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO

Dora Virginia Chávez Corral

OBJETIVOS

- Conocer los cambios y transformaciones del sistema digestivo durante su organogénesis, así como la de sus órganos anexos.
- Integrar el conocimiento del desarrollo normal del sistema digestivo con las alteraciones congénitas conocidas, de modo que permita identificar y explicar el mecanismo de producción de dichas alteraciones.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 330
- 2 INTESTINO PRIMITIVO EMBRIONARIO | 330
- 3 TUBO DIGESTIVO | 332
 - Esófago | 332
 - Estómago | 335
 - Duodeno | 337
 - Yeyuno e íleon | 337
 - Colon ascendente, ciego y apéndice vermiforme | 341
 - Intestino posterior | 347
- 4 GLÁNDULAS ANEXAS | 349
 - Hígado y vías biliares | 349
 - Páncreas | 351
- 5 BAZO | 354
- 6 RESUMEN | 356
- 7 LECTURAS RECOMENDADAS | 357
- 8 CASO CLÍNICO | 358
- 9 AUTOEVALUACIÓN | 359

1 INTRODUCCIÓN

El **sistema digestivo** es un conjunto de órganos complejo y bien organizado que anatómicamente está conformado por: boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Tiene además dos glándulas anexas que le ayudan a realizar sus funciones y que son además de gran importancia para todo el organismo: hígado y páncreas. Lleva a cabo muchas funciones importantes incluyendo la digestión, es decir, la transformación de los alimentos para que puedan ser absorbidos y utilizados por las células del organismo. Sus diferentes segmentos se distribuyen en el interior del cuerpo, comenzando por la boca y la faringe, que están a nivel de la cabeza, le sigue el esófago a nivel del cuello y tórax, y finalmente el resto de ellos, incluyendo las glándulas anexas, alojados en el abdomen y la pelvis. También tiene una función endocrina e inmunitaria. Con excepción de las glándulas anexas, el resto de los componentes del sistema digestivo tienen una forma tubular, por lo que comúnmente se les designa en forma genérica como el **tubo digestivo**. A lo largo de todo el tubo digestivo, la pared tiene cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Si bien estas capas recubren todo el tubo digestivo, existen variaciones en los diferentes segmentos que lo integran. En la cavidad abdominal, la mayor parte de los órganos del tubo digestivo están recubiertos externamente por una capa serosa transparente, el peritoneo, que los mantiene en su lugar, les permite moverse y evita que se adhieran entre sí.

De las capas internas que forman el tubo digestivo, la **mucosa** deriva del **endodermo**, mientras que la **submucosa** y la **muscular** derivan del **mesodermo esplácnico**. Entre el endodermo y el mesodermo van a ocurrir importantes interacciones para la diferenciación de las diferentes capas, además de favorecer la formación de vasos sanguíneos y la llegada de células de la cresta neural para formar el sistema nervioso autónomo del intestino. Durante algunas fases del desarrollo del tubo digestivo, el epitelio endodérmico de recubrimiento interno prolifera y ocluye su luz en forma transitoria, para finalmente, después de algunos días, recanalizarse y permitir nuevamente la continuidad de la luz a todo lo largo del tubo digestivo.

Con respecto al **peritoneo**, que forma la capa externa del tubo digestivo, se origina del **mesodermo**. En gran parte de su trayecto el tubo digestivo y sus órganos anexas quedan suspendidos en la cavidad abdominal por una delgada capa de tejido denominado **mesenterio**, que se origina de la capa visceral del **mesodermo lateral**. Este mesenterio se une a las paredes dorsal y ventral del cuerpo y también se le llama *meso ventral* y *dorsal*; en otras palabras, el mesenterio adquiere su nombre según el órgano que va a cubrir. Cuando las hojas del mesenterio se separan para rodear un órgano, se denominan simplemente **peritoneo**, y ese órgano es **intraperitoneal**; por el contrario, si un órgano es desplazado junto con su peritoneo hacia la pared de la cavidad abdominal, se hace **retroperitoneal**, y la adhesión de estos peritoneos forma una **fascia**. Hacia la quinta semana del desarrollo desaparece la mayor parte del mesente-

rio ventral, quedando únicamente en la parte terminal del esófago, el estómago y la parte superior del duodeno. El mesenterio dorsal persiste en su totalidad.

El sistema digestivo comienza a desarrollarse en la etapa embrionaria, durante la cuarta semana, y su morfogénesis principal concluirá alrededor de la décima semana, aunque todavía tendrá cambios importantes durante la etapa fetal que lo preparan para asumir sus funciones después del nacimiento. Dada su complejidad y la gran cantidad de órganos que integran el sistema digestivo, no sorprende saber que sus alteraciones congénitas son de las más frecuentes y de las más variadas que podemos encontrar en los recién nacidos, e incluso algunas de ellas pueden llegar a pasar inadvertidas durante muchos años o incluso toda la vida si no repercuten de manera importante en la función que tiene el órgano afectado.

En este capítulo comenzaremos por una breve reseña de la formación del intestino primitivo embrionario (véase Cap. 10), seguiremos con la descripción de los diferentes órganos del tubo digestivo siguiendo una secuencia cefalocaudal y finalmente concluiremos con la formación de las glándulas anexas y del bazo.

2 INTestino PRIMITIVO EMBRIONARIO

El intestino primitivo embrionario se forma durante la cuarta semana como consecuencia del plegamiento o tubulación que el embrión sufre en ese momento, y que determina que el endodermo intraembrionario y parte del techo del saco vitelino queden incluidos dentro del cuerpo del embrión. Comienza a nivel cefálico, a partir de la membrana bucofaríngea, y termina a nivel caudal, en la membrana cloacal.

Al final de la tercera semana han quedado formadas, reorganizadas y determinadas las tres capas germinativas (endodermo, mesodermo y ectodermo) y principia el plegamiento ventral del embrión. En la cuarta semana, durante el plegamiento cefálico y caudal, el techo del saco vitelino queda incluido dentro del embrión formando el **intestino primitivo**, con un revestimiento interno dado por las células del **endodermo**, rodeadas de células del mesodermo. El intestino primitivo se divide en tres porciones: el **intestino anterior**, el **intestino medio** y el **intestino posterior o caudal** (fig. 20-1). Los intestinos anterior y posterior forman los extremos del intestino embrionario y terminan en fondo de saco ciego, el intestino anterior en la **membrana bucofaríngea** y el intestino caudal en la **membrana cloacal**. El intestino medio mantiene su contacto con lo que queda del saco vitelino a través de una porción que cada vez se va a hacer más estrecha, el **pedículo onfalomesentérico o vitelino**. Así pues, podemos considerar que el tubo digestivo se extiende a todo lo largo del intestino primitivo embrionario, desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal. La membrana bucofaríngea cubre al **estomodeo** (boca primitiva) y la membrana cloacal al **proctodeo** (fosa anal); a nivel de estas dos membranas, el endodermo que recubre el interior del intestino primitivo se continúa directamente con el ectodermo

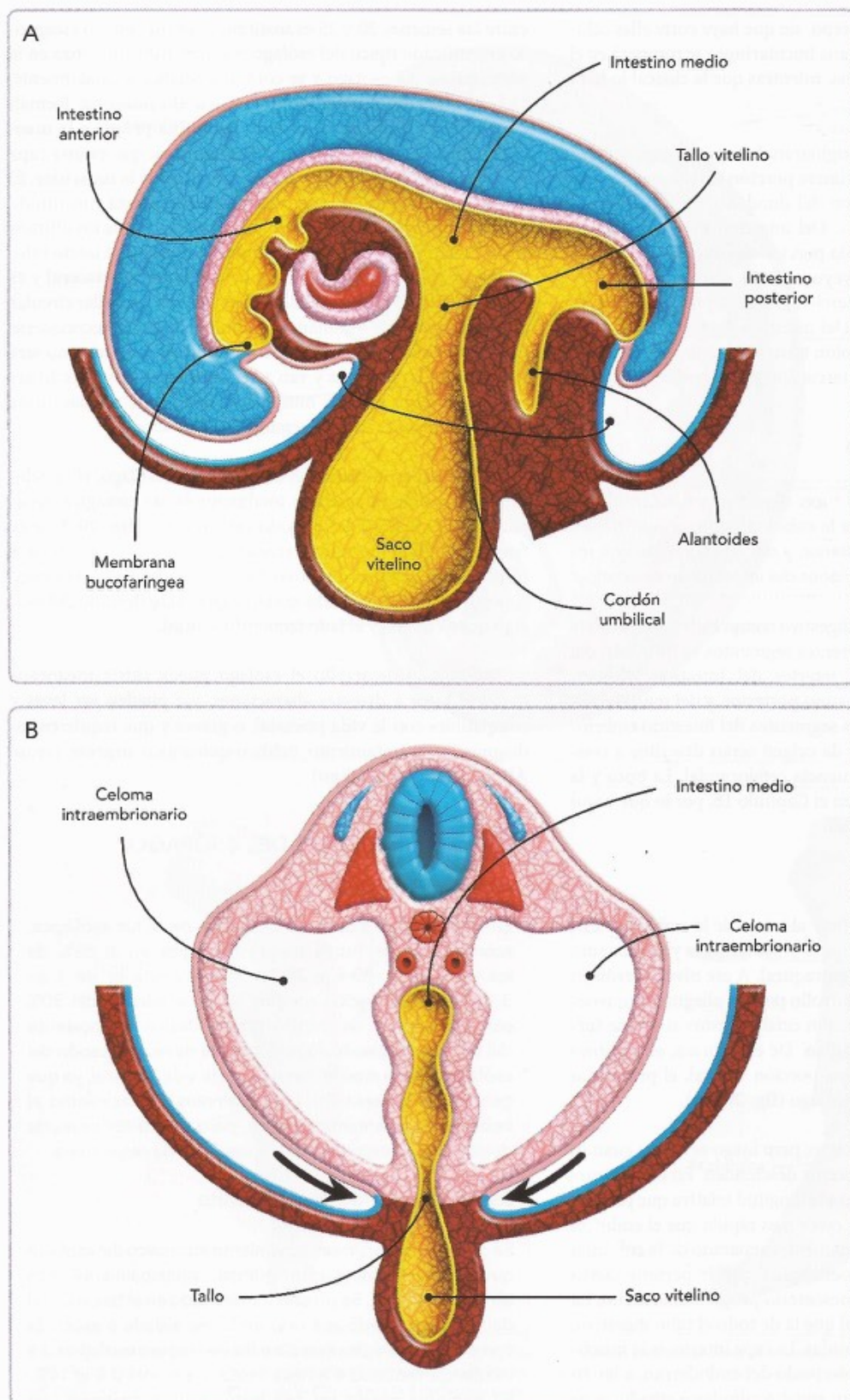


Fig. 20-1. Formación del intestino primitivo embrionario. **A.** Corte sagital del embrión al final de la etapa de flexión (cuarta semana), que muestra el intestino primitivo con sus tres porciones: intestino anterior, medio y posterior; nótese su relación con el pedículo del tallo vitelino, el cordón umbilical, la membrana bucofaringea y la alantoides. **B.** Corte transversal del embrión a nivel del tallo vitelino; obsérvese como está quedando atrapado el techo del saco vitelino por los pliegues laterales del embrión, rodeado del celoma intraembrionario.

que recubre el exterior del cuerpo, sin que haya entre ellas células mesodérmicas. La membrana bucofaringea se romperá en el transcurso de la cuarta semana, mientras que la cloacal lo hará a principios de la séptima.

Del intestino anterior se originarán: faringe, esófago, esbozo laringotraqueal, estómago, primera porción del duodeno, parte craneal de la segunda porción del duodeno, hígado, vesícula biliar, vías biliares y páncreas. Del intestino medio se formarán: parte caudal de la segunda porción del duodeno, tercera y cuarta porción del duodeno, yeyuno, ileon, ciego, apéndice vermiforme, colon ascendente, tercio derecho o proximal y tercio medio del colon transversal. Del intestino posterior derivarán: tercio distal o izquierdo del colon transversal, colon descendente, colon sigmoideos, recto y tercio interno y tercio medio del conducto anal.

3 TUBO DIGESTIVO

Todos los segmentos del tubo digestivo se desarrollan a partir de la cuarta semana de la cubierta endodérmica del intestino anterior, medio y posterior, y del mesénquima que rodea a cada una de estas porciones del intestino embrionario.

Anatómicamente, el tubo digestivo comprende desde la boca hasta el orificio anal. Sus diferentes segmentos se formarán del endodermo que recubre el interior del intestino anterior, del intestino medio y del intestino posterior, y del mesodermo que rodea a cada uno de estos segmentos del intestino embrionario. Los órganos a los que da origen serán descritos a continuación, siguiendo una secuencia cefalocaudal. La boca y la faringe ya fueron estudiadas en el Capítulo 16, por lo que ya no serán abordadas en este capítulo.

ESÓFAGO

El esófago se puede identificar al inicio de la embriogénesis (cuarta semana), caudal a la cuarta bolsa faríngea y por lo tanto al origen del divertículo laringotraqueal. A ese nivel, el esófago se separa de la tráquea en desarrollo por los pliegues traqueoesofágicos que crecen en dirección cefálica; estos al unirse forman el **tabique traqueoesofágico**. De esta forma, el intestino anterior queda dividido en una porción ventral, el primordio respiratorio, y otra dorsal, el esófago (fig. 20-2A).

Al principio el esófago es corto, pero luego se alarga cuando el corazón y los pulmones crecen y descienden. En el transcurso de la séptima semana alcanza la longitud relativa que presentará en la edad adulta, ya que crece más rápido que el embrión (fig. 20-2B,C). El esófago se encuentra separado de la columna vertebral por el espacio retroesofágico, que le permite cierto desplazamiento, y no posee mesenterio propiamente dicho. La estructura del esófago, al igual que la de todo el tubo digestivo, se organiza en capas bien definidas. La capa interna es la **mucosa**, que consta de un epitelio derivado del endodermo; a las 10 semanas, este epitelio forma un epitelio cilíndrico ciliado, pero

entre las semanas 20 y 25 es sustituido por un epitelio escamoso estratificado típico del esófago maduro. Esto comienza en la parte media del esófago y se continúa cefálica y caudalmente. Del **mesodermo esplácnico** que rodea al esófago se forman las siguientes capas de la mucosa: la **lámina propia** y la **muscular de la mucosa**, así como la **submucosa**, que es una capa gruesa de tejido conjuntivo denso, y finalmente la **muscular**. El esófago, en sus dos terceras partes superiores, está constituido por **músculo estriado** derivado del mesénquima de los últimos arcos faríngeos y es innervado por el nervio vago; su tercio inferior es de **músculo liso** derivado del **mesodermo visceral** y es innervado por el plexo visceral. La capa interna muscular circular está presente a las 8 semanas, y también pueden reconocerse las neuronas del plexo mientérico, aunque su pico máximo será hasta las 16-20 semanas y van a ser constantes hasta las 30 semanas. La capa externa muscular longitudinal se manifiesta aproximadamente a las 13 semanas de gestación.

En las etapas iniciales del desarrollo del esófago, el epitelio prolifera y oblitera parcial o totalmente la luz esofágica, recanalizándose al final del período embrionario (fig. 20-3); este fenómeno de obliteración-recanalización ocurrirá también a otros niveles del tubo digestivo. Durante su descenso el esófago rota 90° en sentido horario, con lo cual el lado derecho del esófago queda dorsal y el lado izquierdo ventral.

Durante su desarrollo el esófago puede sufrir trastornos que dan lugar a diversas alteraciones que pueden ser leves y compatibles con la vida posnatal, o graves y que requieren un diagnóstico y tratamiento médico-quirúrgico urgente (véase **Alteraciones del esófago**).



ALTERACIONES DEL ESÓFAGO

Atresia esofágica

En esta entidad existe oclusión total de la luz esofágica, acompañada de fístula traqueoesofágica en el 85% de los casos (figs. 20-4 y 20-5). Su frecuencia es de 1 en 3 000 a 4 500 recién nacidos vivos; alrededor del 30% son prematuros. Se origina por la desviación posterior del tabique traqueoesofágico o la falta de recanalización del esófago. Puede manifestarse desde la vida prenatal, ya que generalmente cursa con polihidramnios. Al nacimiento el bebé está aparentemente sano, pero desde sus primeras degluciones presenta vómito e insuficiencia respiratoria.

Estenosis esofágica congénita

Se caracteriza por un estrechamiento intrínseco del esófago que afecta la deglución normal, principalmente con alimentos sólidos. Se presenta sobre todo en el tercio distal del esófago. Puede aparecer en forma aislada o asociada con atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica. La incidencia asociada a atresia esofágica es del 0,4 al 14%. Su etiología puede ser por restos traqueofaríngeos, un

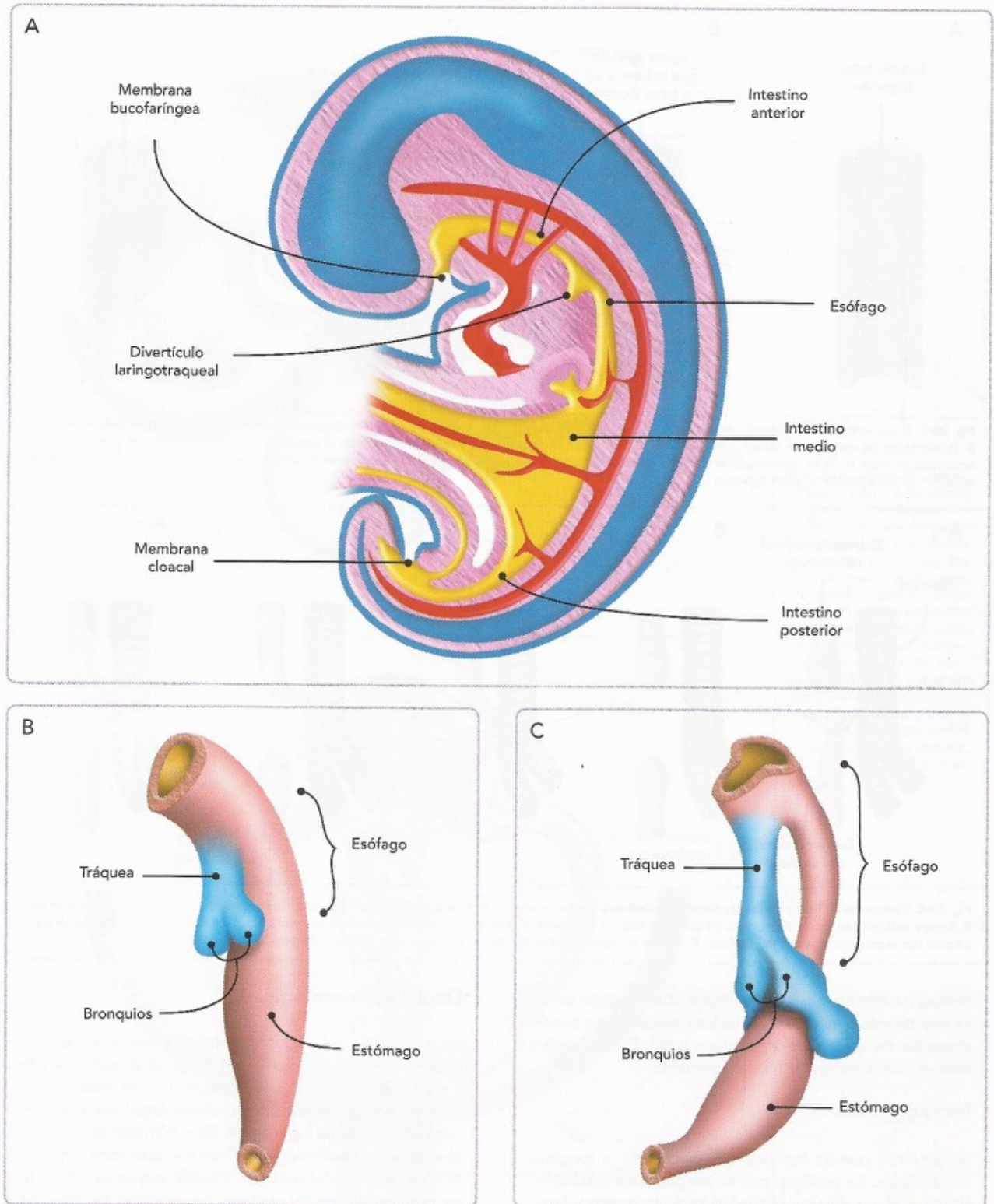
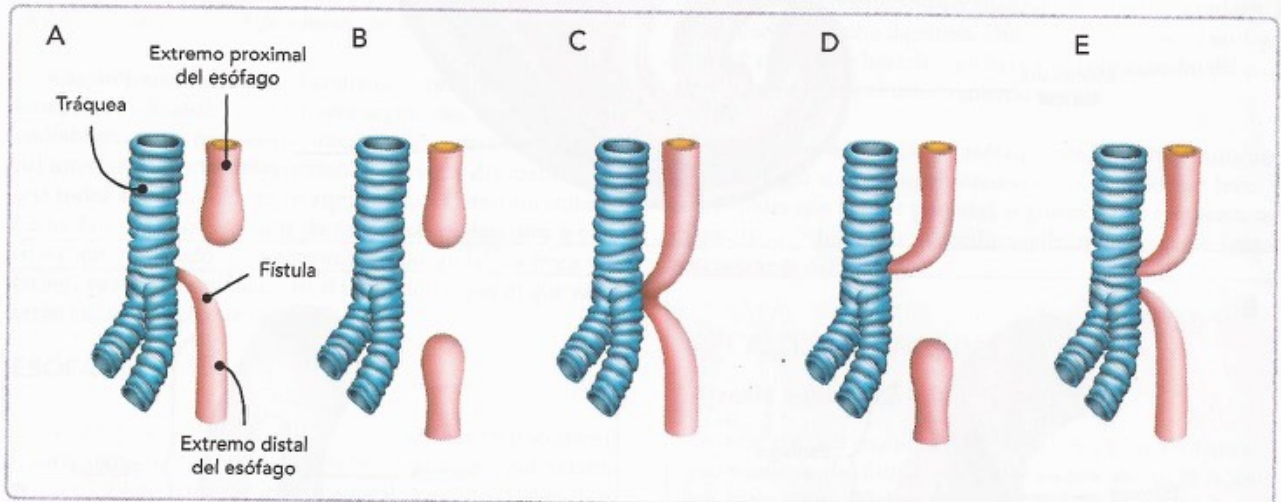
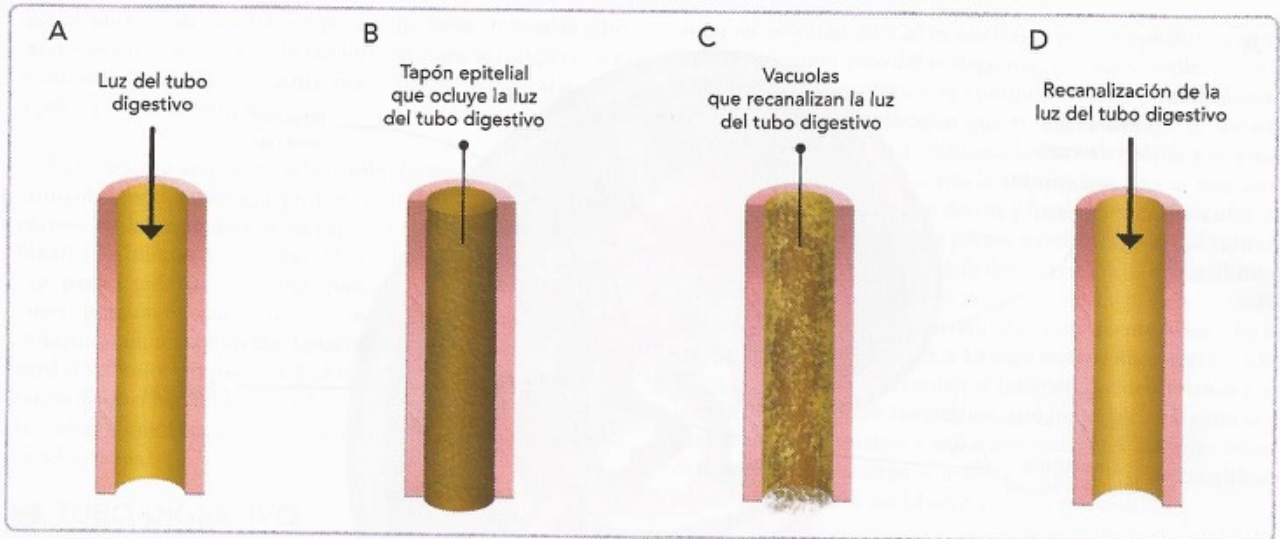


Fig. 20-2. Formación del esófago. A. Corte sagital de un embrión de la cuarta semana que muestra el intestino embrionario desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal. Nótese la región que corresponde al esófago, inmediatamente por abajo del origen del divertículo laringotraqueal. B, C. Elongación del esófago en sentido caudal y su relación con la tráquea y los bronquios en formación.



diafragma membranoso o hipertrofia fibromuscular en un segmento más o menos largo. La sintomatología se puede presentar de los 2 a los 6 meses de edad. El diagnóstico solo se puede confirmar histológicamente.

Esófago corto

Se presenta cuando hay una disminución en la longitud del esófago. Se produce por el alargamiento insuficiente del esófago durante el desarrollo embrionario y fetal, y puede dar lugar a una hernia del hiato esofágico en la infancia o la vida adulta. La sintomatología que causa es la propia de la hernia del hiato.

Duplicación esofágica

La duplicación del esófago se define como una estructura doble, parcial o completa, de longitud variable, debida a trastornos durante la vacuolización que se lleva a cabo mientras ocurre la recanalización del esófago, que en vez de originar un tubo da lugar a dos. Generalmente se ubica en el mediastino posterior, y el 60% de los casos comprometen al tercio inferior del esófago. Ocupan menos del 20% de las malformaciones del esófago. Los síntomas se detectan durante la infancia, ya que los pacientes presentan datos de compresión extrínseca, como disfagia, náuseas, vómitos o sangrado del tubo digestivo.

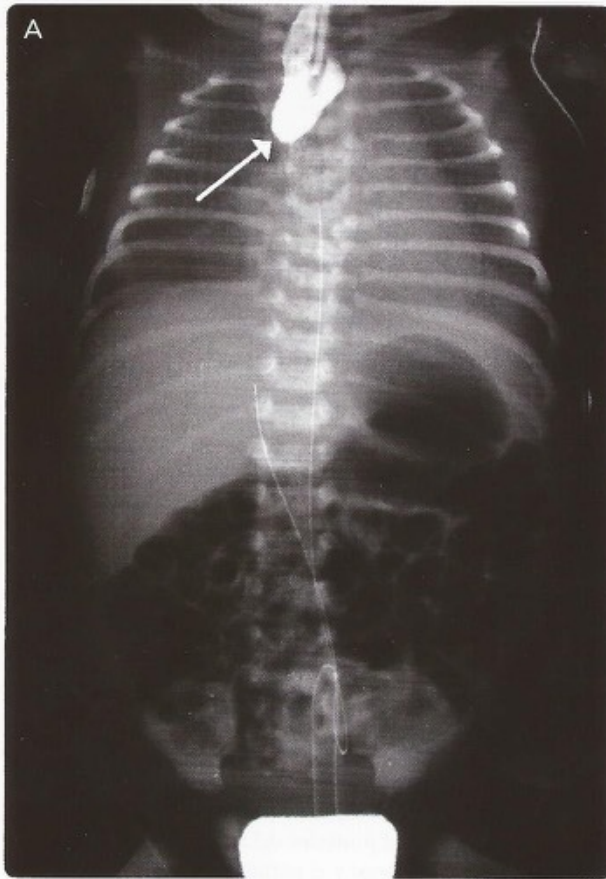


Fig. 20-5. Atresia esofágica. A. Radiografía A-P de un niño con atresia esofágica; se ha inyectado medio de contraste en el esófago, el cual termina en fondo de saco. B. Bloque toracoabdominal visto desde atrás; nótese la discontinuidad que muestra el esófago con el estómago.

Acalasia

Es la ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico y la disfunción del esfínter esofágico inferior, causando una obstrucción funcional en la unión gastroesofágica. Se presenta hasta la edad adulta, entre los 25 y 60 años. Las personas afectadas carecen de células ganglionares inhibitorias, antiadrenérgicas y anticolinérgicas, que deben estar presentes en el plexo intramural del esófago, causando un desequilibrio en la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria. No existe tratamiento que normalice la función esofágica, solo se dispone de alternativas terapéuticas paliativas que se basan en la parálisis o destrucción (química, farmacológica o física) de las fibras musculares del esfínter esofágico inferior.

ESTÓMAGO

Inicia su desarrollo a la cuarta semana, al mismo tiempo que el esófago. Se origina a partir del intestino anterior y del mesénquima esplácnico circundante. Se observa como una **dilatación** fusiforme en la porción caudal del **intestino anterior**, unido a la pared dorsal de la cavidad abdominal por el

mesenterio o **mesogastrio dorsal**, y a la pared ventral por el mesenterio o **mesogastrio ventral**. El descenso del estómago a su posición subdiafragmática se debe al crecimiento longitudinal del esófago. El desarrollo morfológico e histológico del estómago se completa al nacimiento.

Durante la quinta semana el estómago tiene un crecimiento asimétrico de sus paredes: crece más lento en su borde ventral para formar la **curvatura menor**, y en su borde dorsal forma la **curvatura mayor** por un crecimiento más rápido. La diferencia en el crecimiento de sus bordes y el desarrollo del hígado y de los órganos vecinos determinan algunos cambios de posición que condicionan su forma característica. Para empezar tiene una rotación de 90° en su eje longitudinal y en sentido de las manecillas del reloj, lo cual determina que la curvatura mayor se sitúe del lado izquierdo y la menor del lado derecho (fig. 20-6). Esta rotación afecta todas las estructuras del intestino anterior y es responsable de sus relaciones anatómicas definitivas. Con esta rotación, el nervio vago derecho se ubica dorsal e inerva la curvatura menor, mientras que el izquierdo queda ventral e inerva la curvatura mayor. Además, los extremos craneal y caudal del estómago se desplazan de la línea media, quedando el craneal hacia la izquierda y el caudal a la

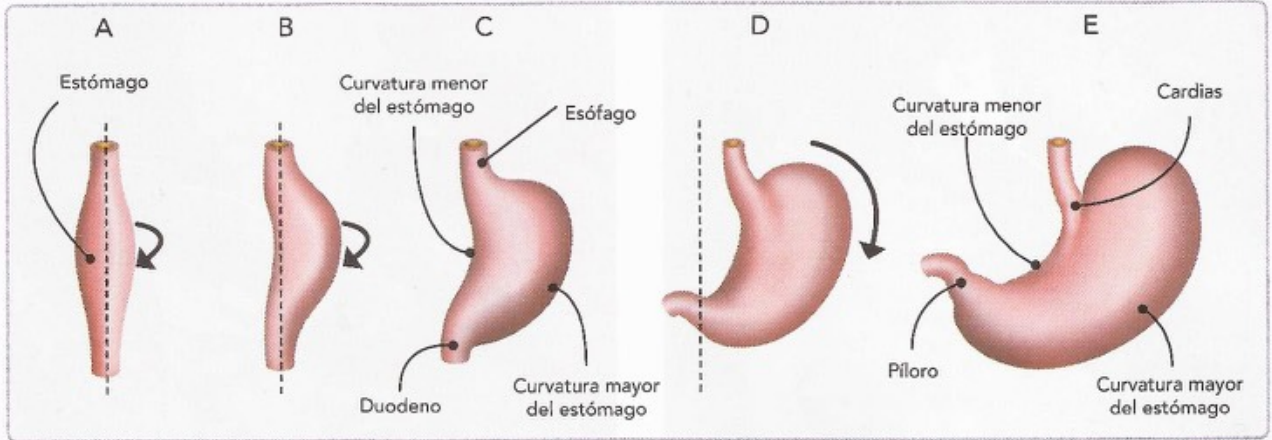


Fig. 20-6. Desarrollo y rotación del estómago. A. El estómago es simétrico y localizado en la línea media. B. El estómago ha rotado hacia la izquierda y su porción posteroizquierda está creciendo más que la anteroderecha. C. Se han formado ya la curvatura mayor y la curvatura menor del estómago. D. Los extremos cefálico y caudal del estómago (cardias y píloro) comienzan a acercarse entre sí y a separarse de la línea media. E. El estómago ha alcanzado su forma y posición definitivas.

derecha, y mientras ocurre esta rotación hay un descenso de su extremo craneal y un ascenso del caudal que llevan al cardias y al píloro casi a la misma altura. Así, el estómago toma su posición final, en dirección oblicua, de tal modo que la curvatura mayor queda mirando hacia abajo y a la izquierda y la menor hacia arriba y a la derecha.

En la mucosa del estómago, las células epiteliales de las fosas gástricas dan origen a las células madre, las cuales se dividen y forman poblaciones de células que se desplazan hacia el fondo gástrico y hacia el píloro. Al formarse las glándulas gástricas (10-12 semanas), estarán constituidas ya por las células mucosas parietales principales y las endocrinas del estómago definitivo; todas derivan de las células madre excepto las endocrinas. Entre las semanas 15 y 17, las glándulas gástricas representan las del adulto. Las células parietales de la mucosa gástrica empiezan a secretar ácido clorhídrico poco antes del nacimiento.

Rotación del estómago y formación del omento mayor y menor

El estómago primitivo se localiza en la línea media y está unido a la pared dorsal por el **mesogastrio dorsal**, cuyas dos hojas se separan para rodear el estómago, y ya por delante de él se unen nuevamente para formar el **mesogastrio ventral** (fig. 20-7A,B). Estas hojas se vuelven a separar para envolver al hígado, donde le conforman su **cápsula hepática**, y se vuelven a unir para terminar produciendo el **ligamento falciforme** que se fija a la pared ventral del cuerpo. A las porciones del mesogastrio ventral que unen al estómago y la parte superior del duodeno con el hígado también se les llama **ligamento gastrophépico** y **ligamento hepatoduodenal**, respectivamente, y ambos dan lugar al **omento** o **epiplón menor**. Por el borde libre del ligamento falciforme va la vena umbilical; después del nacimiento, al obliterarse la vena umbilical, forma el ligamento redondo del hígado. El borde libre del ligamento hepatoduodenal contiene el conducto biliar o colédoco, la vena porta y la arteria hepática.

Al rotar el estómago sobre su eje longitudinal, se desplaza y se alarga el mesogastrio dorsal hacia la izquierda, originando un espacio detrás del estómago llamado **bolsa omental** o **epiploica** (transcavidad de los epiplones o saco peritoneal menor) (fig. 20-7C,D). Con esta rotación, el mesogastrio ventral también es desplazado, pero hacia la derecha. A la cuarta semana aparece el primordio del bazo entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. La rotación del estómago y del mesogastrio dorsal se lleva el bazo de la línea media dorsal hacia la izquierda y se fusiona con el peritoneo de la pared posterior del abdomen. La hoja posterior del mesogastrio dorsal y el peritoneo situado a lo largo de esta línea de fusión se degeneran, quedando el bazo en posición intraperitoneal; se fija a la pared del cuerpo, a nivel del riñón izquierdo, por el **ligamento esplenorrenal** o **lienorrenal**, y al estómago mediante el **ligamento gastroesplénico** o **gastrolienial**.

La rotación del estómago alrededor de su eje anteroposterior hace que el mesogastrio dorsal se desplace hacia abajo, y este continúa creciendo en esta dirección como delantal haciendo más grande la bolsa omental y formando un saco de doble hoja que se extiende por encima del colon transversal y las asas de intestino delgado. Este delantal es el **omento** o **epiplón mayor** (fig. 20-7E,F); más adelante sus capas se fusionan y constituyen una hoja única. A nivel del colon transversal estas hojas quedan separadas y la hoja ventral se continúa con la curvatura mayor del estómago formando el **ligamento gastrocólico**, y la dorsal se une al mesocolon transversal.

El estómago durante su desarrollo también puede presentar alteraciones, algunas sin mayor repercusión funcional, como las rotaciones anormales, que pueden llevar al estómago en dirección opuesta y determinar que las curvaturas mayor y menor queden a la inversa de lo descrito. Otras, por el contrario, sí producen trastornos importantes que se manifiestan desde el período neonatal temprano y que ameritan manejo médico-quirúrgico urgente (véase **Estenosis pilórica**).



ESTENOSIS PILÓRICA

También es conocida como hipertrofia congénita del píloro. Es causada por un estrechamiento o estenosis del conducto pilórico que provoca obstrucción al paso de los alimentos del estómago hacia el duodeno (fig. 20-8). El estrechamiento es ocasionado por una hipertrofia muscular a nivel del píloro, fundamentalmente de la capa de fibras musculares circulares. Su incidencia es de 1 a 8 de cada 1 000 recién nacidos vivos y es mucho más común en el sexo masculino, donde se presenta en 1 de cada 150 nacimientos. Su etiología es desconocida. Hay una innervación anormal del músculo. Sus principales manifestaciones son la distensión gástrica y vómito "en proyectil", sin contenido biliar; además, generalmente se acompañan de dolor abdominal y pérdida de peso, asociados a buen apetito y constipación. Se manifiesta durante la tercera y cuarta semana después del nacimiento. Su tratamiento es quirúrgico.

DUODENO

Comienza su desarrollo a principios de la cuarta semana, a partir de la parte terminal del intestino anterior, la porción inicial del intestino medio y el mesénquima esplácnico circundante. En la unión del intestino anterior y medio se ubica la desembocadura del conducto colédoco. Como el intestino anterior es irrigado por la **arteria celiaca** y el intestino medio por la **arteria mesentérica superior**, recibe ramas de las dos arterias (fig. 20-9). Al principio el duodeno se localiza en la línea media, pero debido a su rápido crecimiento y a la rotación del estómago, forma una **asa en forma de "C"** que se proyecta ventralmente; esta rotación, junto con el crecimiento de la cabeza del páncreas, hace que el duodeno se desplace hacia el lado derecho y hacia atrás en la cavidad abdominal (fig. 20-10). Durante la quinta y sexta semana las células de su epitelio de recubrimiento interno proliferan hasta obliterar la luz del duodeno, el cual finalmente se recanaliza al final del período embrionario o inicio del fetal.

La primera y la segunda porción (superior y descendente) del duodeno y la cabeza del páncreas son desplazadas contra la pared corporal dorsal del cuerpo. Así, la superficie derecha del mesoduodeno dorsal se fusiona con el peritoneo adyacente, quedando fijos el duodeno y la cabeza del páncreas en posición retroperitoneal, por la **fascia retroduodenopancreática** (antiguamente llamada "fascia de Treitz"). El mesoduodeno dorsal solo queda en la región del píloro, y esta es la única porción que sigue siendo intraperitoneal. Después de que desaparece el mesenterio del colon ascendente, el mesenterio del intestino delgado adquiere forma de abanico en una nueva línea de unión que pasa por el ángulo duodenoyeyunal hasta el orificio ileal.

Las alteraciones del desarrollo del duodeno pueden ser debidas a una rotación incompleta o inversa, que muchas veces no

tienen repercusiones importantes y pueden pasar inadvertidas durante toda la vida del individuo, o pueden ser debidas a problemas en su proceso de recanalización, las cuales sí pueden producir manifestaciones importantes, incluso en la etapa neonatal (véase **Obstrucciones del duodeno**).



OBSTRUCCIONES DEL DUODENO

Las obstrucciones intestinales congénitas son raras, pudiendo presentarse en 1 de cada 6 000 a 10 000 recién nacidos vivos. Pueden ser clasificadas como intrínsecas (atresia y estenosis) o extrínsecas (malrotación, páncreas anular, duplicaciones y, rara vez, una vena porta preduodenal).

Estenosis duodenal

Es una obstrucción incompleta del duodeno que disminuye la luz y, por lo tanto, obstaculiza el paso de los alimentos por esta zona (fig. 20-11A). Puede ser leve o tan grave que semeje a la atresia duodenal. Se debe a la recanalización incompleta de la luz del duodeno. La mayoría de los casos se localizan en la tercera y cuarta porción del duodeno. Dependiendo de la gravedad de la estenosis, el diagnóstico en ocasiones se retrasa hasta que los niños empiezan a ingerir alimentos sólidos.

Atresia duodenal

Se debe a la oclusión total de la luz del duodeno (fig. 20-11B). Es más frecuente que la estenosis y entre el 20 y 30% de los casos están asociados a síndrome de Down, a parto prematuro o ambos. Lo más frecuente es que se produzca por la falta de recanalización del duodeno y la mayoría afecta a la segunda y tercera porción del duodeno, localizándose distales a la desembocadura del colédoco. Generalmente durante la gestación de estos niños hay polihidramnios, por lo que puede ser diagnosticada desde la etapa prenatal. Una vez que el niño nace, presenta distensión abdominal y vómitos, con presencia de bilis a las pocas horas del nacimiento.

YEYUNO E ÍLEON

El yeyuno es continuación del duodeno y se inicia en la flexura duodenoyeyunal, y a su vez se continúa con el íleon, el cual termina en la unión ileocecal (unión de la porción terminal del íleon y el ciego). En conjunto, el yeyuno y el íleon miden aproximadamente de 6 a 7 m de largo y de 2 a 4 cm de diámetro; es un poco más corto el yeyuno que el íleon y no existe una línea de demarcación clara entre ellos, pero sí tienen características diferentes que son relevantes, sobre todo desde el punto de vista quirúrgico. Estas dos porciones del tubo digestivo se originan del intestino medio y del mesodermo que lo rodea.

El intestino medio no solo da origen al yeyuno y al íleon,

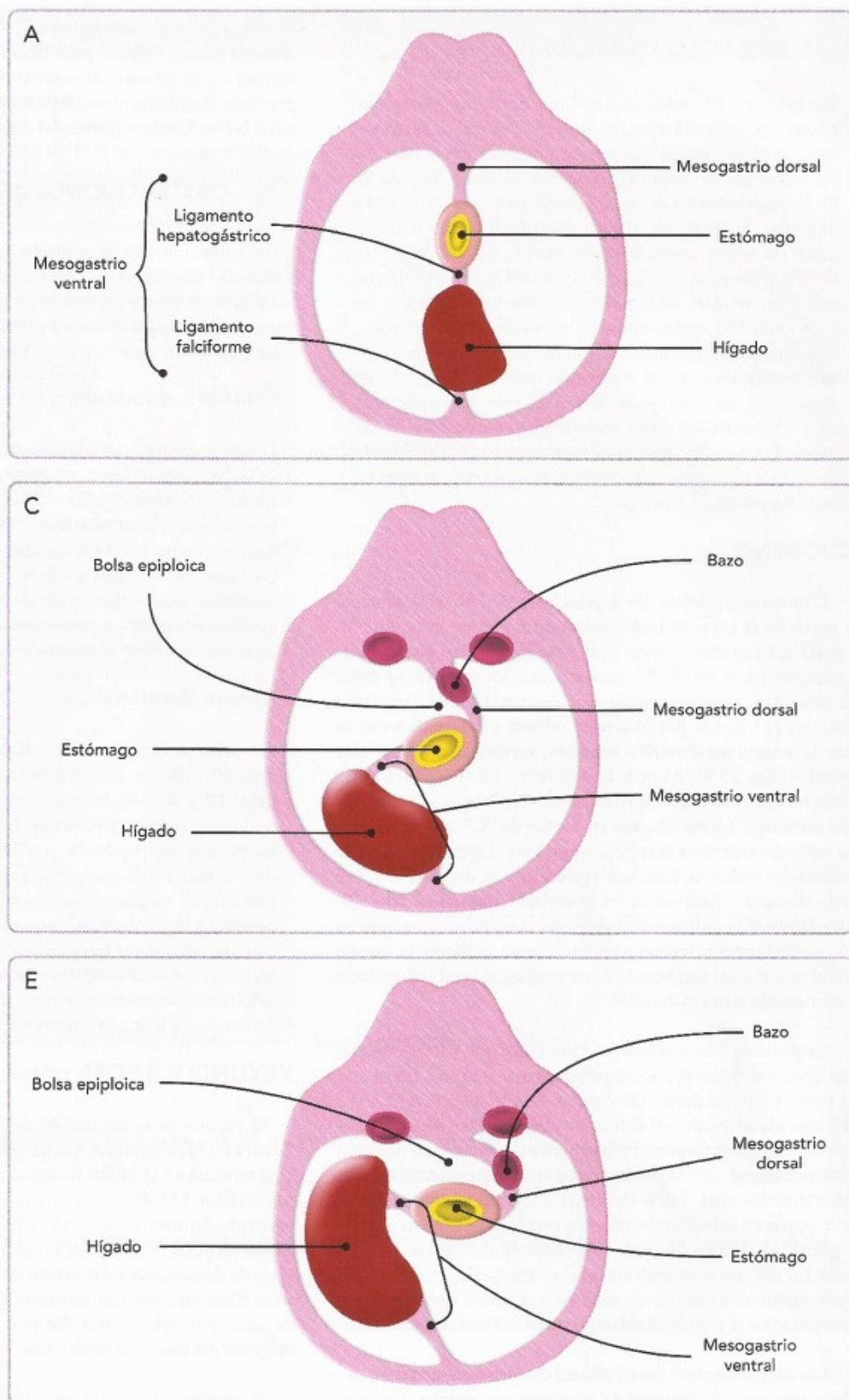
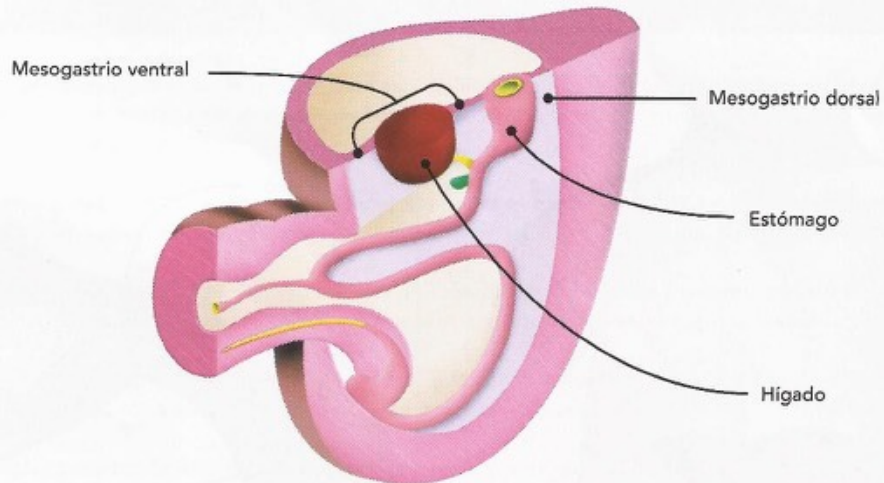
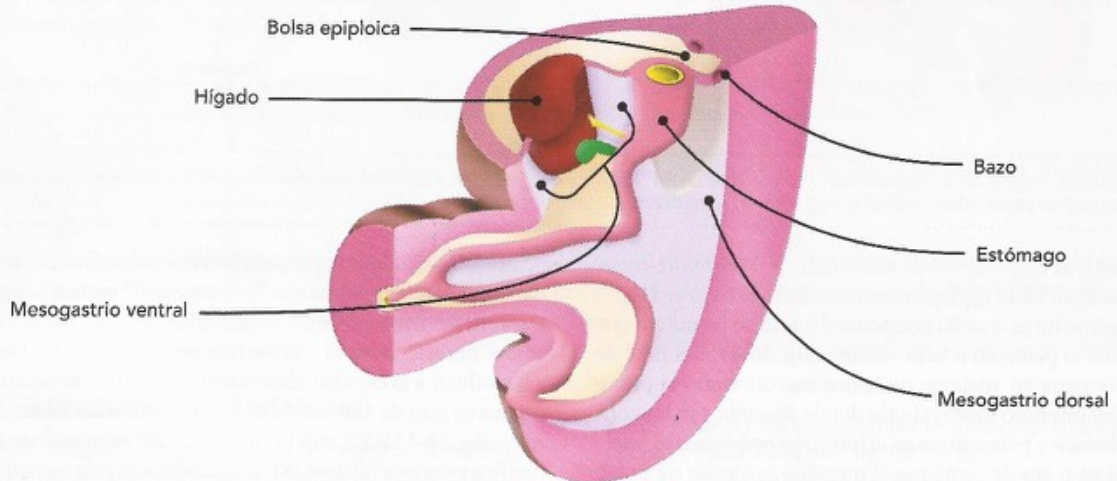


Fig. 20-7. Desarrollo y rotación del estómago; corte transversal (A,C,E) y oblicua sagital izquierda (B,D,F). A,B. El estómago está en la línea media y en el mesogastrio ventral se está formando el hígado. C,D. El estómago ha rotado hacia la izquierda, arrastrando consigo al mesogastrio dorsal que está formando la bolsa epiploica; el mesogastrio ventral se ha desplazado a la derecha llevando al hígado hacia su posición definitiva. E,F. Ha terminado la rotación y se ha alargado la bolsa epiploica.

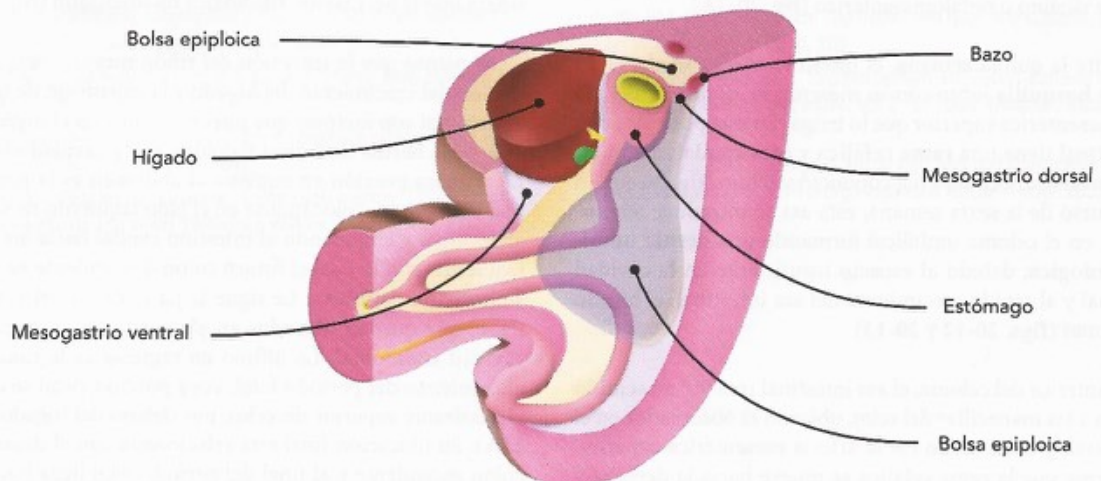
B



D



F



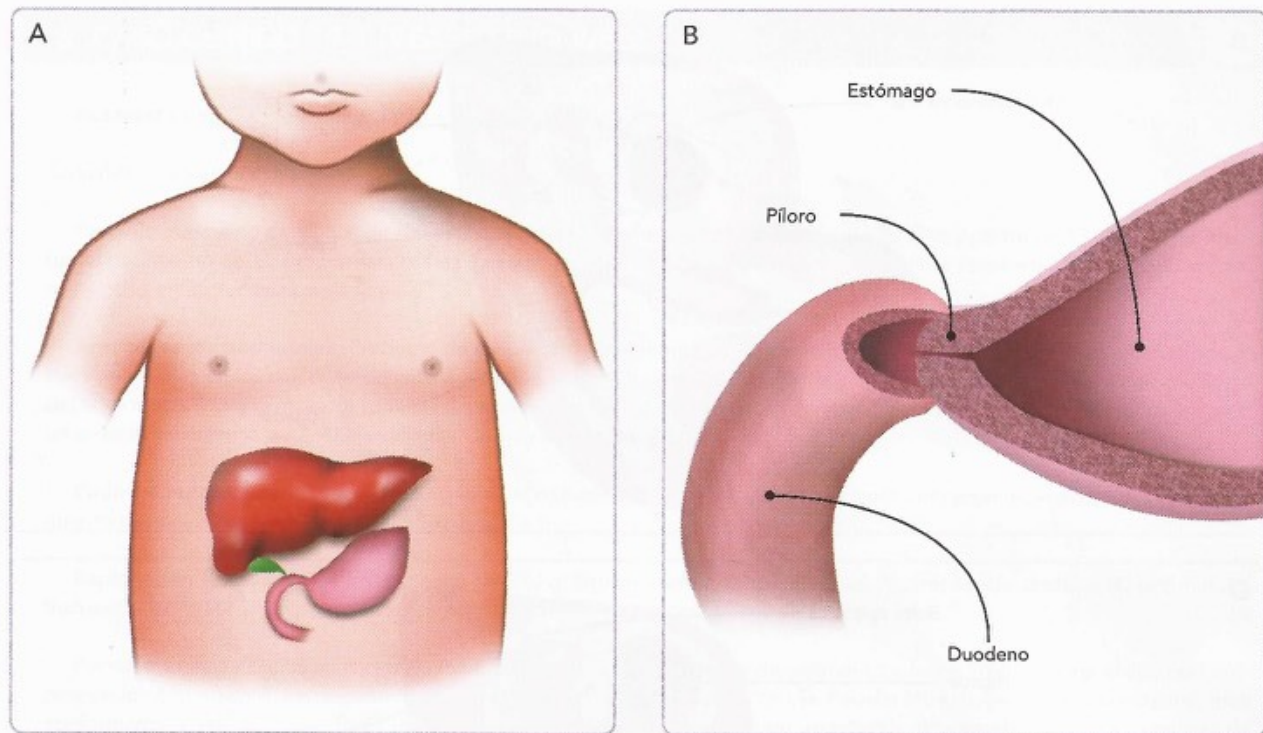


Fig. 20-8. Hipertrofia pilórica. A. Esquema del bebé con la ubicación anatómica de la lesión en el píloro. B. Acercamiento de la lesión que muestra el estrechamiento de la luz del píloro debido a la hipertrofia de sus fibras musculares.

sino también al ciego, el colon ascendente y a parte del colon transverso. Concluido el plegamiento o tubulación del embrión, el intestino medio es aquella porción del intestino primitivo que queda frente al pedículo o tallo vitelino (fig. 20-1). Del final de la cuarta semana en adelante podemos marcar como el punto de inicio del intestino medio al sitio donde desembocan los conductos colédoco y pancreático en el intestino embrionario, y termina en el sitio donde comienza el intestino posterior o caudal. Durante la cuarta semana, su mesenterio dorsal es corto y lo fija a la pared dorsal; ventralmente, está unido al saco vitelino por el conducto vitelino u onfalomesentérico (fig. 20-2A).

Durante la quinta semana, el intestino medio se alarga en forma de **horquilla** junto con su mesenterio, donde se aloja la arteria mesentérica superior que lo irriga. En esta posición, esta asa intestinal tiene una **rama cefálica** y **otra caudal**, delimitadas por la desembocadura del conducto vitelino (fig. 20-9). En el transcurso de la sexta semana, esta asa se introduce temporalmente en el celoma umbilical formando una **hernia umbilical fisiológica**, debido al espacio insuficiente en la cavidad abdominal y al rápido crecimiento del asa intestinal, el hígado y los riñones (figs. 20-12 y 20-13).

En el interior del celoma, el asa intestinal rota 90° en sentido contrario a las manecillas del reloj, ubicado el observador en el lado ventral, y tiene como eje la arteria mesentérica superior, de tal forma que la rama cefálica se mueve hacia la derecha y la rama caudal hacia la izquierda (fig. 20-12A). La rama cefá-

lica se convertirá en la porción distal del duodeno, el yeyuno y parte del íleon, mientras que la rama caudal formará la porción restante del íleon, el ciego, el apéndice vermiforme y parte del colon. Entre la novena y la décima semana, estas ramas se van a introducir a la cavidad abdominal, y mientras lo hacen tienen un nuevo giro de 180° en sentido contrario a las manecillas del reloj (fig. 20-12B,C); con los primeros 90° se introduce la rama cefálica y con los últimos 90° se introduce la rama caudal, completando en total un giro de 270° respecto de su posición original en la quinta semana. Cuando este proceso termina, se considera que la herniación fisiológica ha finalizado (fig. 20-14).

Se piensa que la regresión del riñón mesonéfrico, la disminución del crecimiento del hígado y la expansión de la cavidad abdominal son factores que pueden influir en el ingreso de las asas de la hernia umbilical fisiológica a la cavidad abdominal. La primera porción en regresar al abdomen es la parte proximal del yeyuno, colocándose en el lado izquierdo de la cavidad abdominal y empujando al intestino caudal hacia arriba y a la izquierda, con lo cual el futuro colon descendente va tomando su posición definitiva. Le sigue la parte distal del yeyuno y el íleon, que quedan ubicados en el centro y a la derecha de la cavidad abdominal. Lo último en regresar es la rama caudal, al comienzo del período fetal, cuya porción cecal se coloca en el cuadrante superior derecho, por debajo del hígado (fig. 20-14A). Su ubicación final está relacionada con el desarrollo del colon ascendente y al final del período fetal llega hasta la fosa ilíaca derecha (fig. 20-14B).

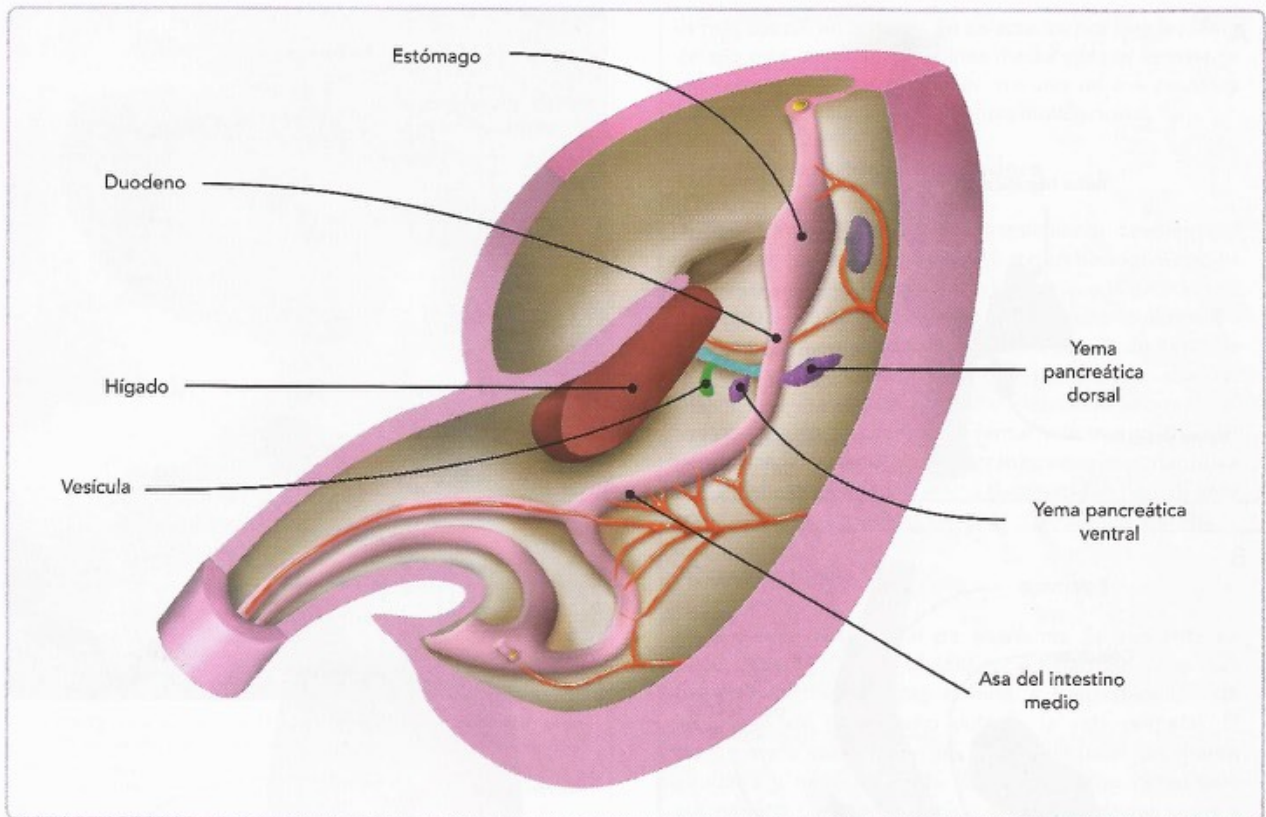


Fig. 20-9. Desarrollo del duodeno. Se está comenzando a formar el asa del intestino medio. Nótese la continuidad del duodeno con el estómago, con el intestino medio y con los esbozos del hígado y del páncreas.

La organogénesis del intestino delgado se completa a las 13 semanas de gestación. A las 22 semanas, las células epiteliales de absorción se asemejan a las del intestino adulto. La diferenciación epitelial del intestino medio ocurre entre la séptima y décima semana siguiendo un patrón cefalocaudal. La interacción entre el epitelio endodérmico y el mesodermo esplácnico da origen a las vellosidades intestinales. El epitelio de la mucosa y la submucosa intestinal se pliega formando vellosidades; la mucosa tiene un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades en su borde apical. En la base de las vellosidades desembocan las criptas o glándulas de Lieberkuhn. Las criptas primero aparecen como cordones de células epiteliales sólidos, y a las 12 semanas muestran un pequeño lumen revestido por células cilíndricas simples indiferenciadas que darán origen a las cuatro principales células epiteliales de la mucosa: de absorción, caliciformes, de Paneth y las endocrinas. Al madurar las células epiteliales de las criptas, migran hasta las vellosidades.

COLON ASCENDENTE, CIEGO Y APÉNDICE VERMIFORME

Comienzan su desarrollo en la sexta semana a partir de la rama caudal del intestino medio. En esta, el primordio del ciego se ve como una dilatación en su borde antimesentérico. El ingreso del intestino medio a la cavidad abdominal y los giros

que experimenta son esenciales para la ubicación definitiva de estas estructuras, aunque cuando concluye la introducción de las asas intestinales, alrededor de la semana 10 u 11, el colon ascendente es muy corto, lo que deja al ciego y al primordio del apéndice en la parte superior derecha del abdomen, y será hasta las siguientes semanas cuando el colon incremente su longitud y desplace caudalmente al ciego y al apéndice (fig. 20-14). El diámetro del colon es muy estrecho en el período fetal, ya que su desarrollo esencial ocurre en el período posnatal. Antes de la semana 10 se insinúan ya las *teniae coli* o bandas colónicas y las haustras del colon, pero se observan con toda claridad al término del embarazo.

A la quinta semana, el intestino medio está suspendido de la pared abdominal dorsal por un mesenterio corto y se comunica con el saco vitelino a través del conducto vitelino o umbilical. El mesenterio del intestino medio experimenta cambios profundos con la rotación del intestino al introducirse al abdomen. Cuando la rama caudal se desplaza a la derecha en la cavidad abdominal, el mesenterio dorsal también rota alrededor de la arteria mesentérica superior, y al colocarse en su lugar definitivo los ángulos cólicos derecho e izquierdo, sus mesenterios se adhieren contra el peritoneo de la pared abdominal posterior. Así, colon ascendente y descendente quedan en posición retroperitoneal. El ciego, el apéndice y el colon sigmoide conservan

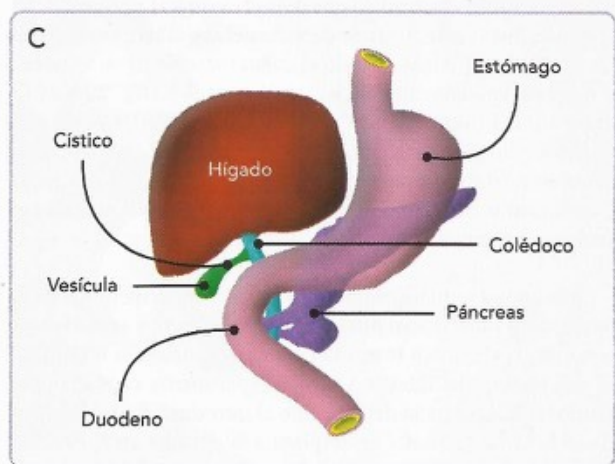
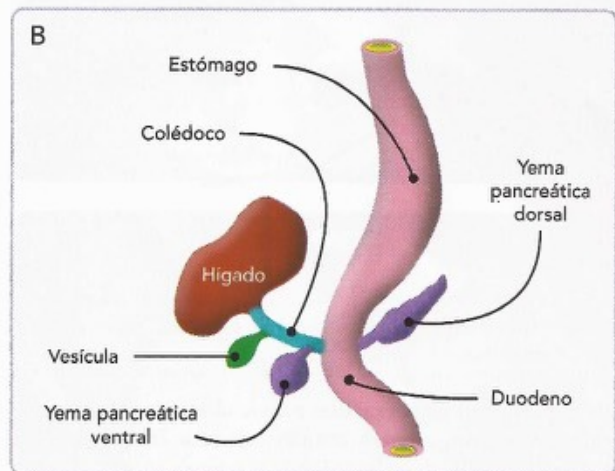
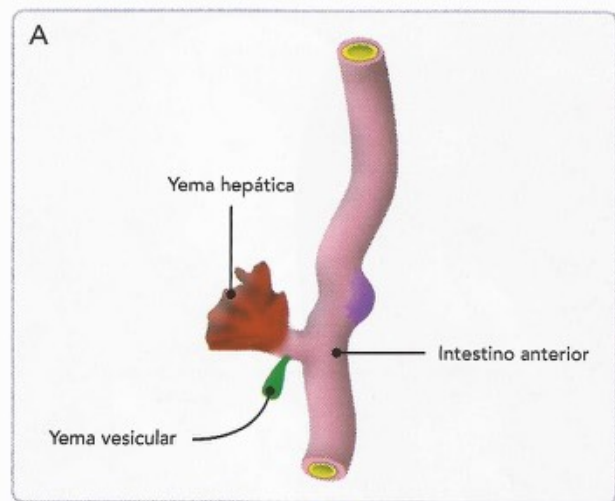


Fig. 20-10. Desarrollo del duodeno. A. De esta región del intestino anterior surgen las yemas del hígado y de la vesícula. B. El duodeno ha girado hacia la derecha; han comenzado a desarrollarse las yemas pancreáticas dorsal y ventral. C. El duodeno ha terminado su giro y adopta la forma de una "C"; el colédoco y la yema pancreática ventral se han desplazado hacia atrás, y esta última se está fusionando con la yema pancreática dorsal.

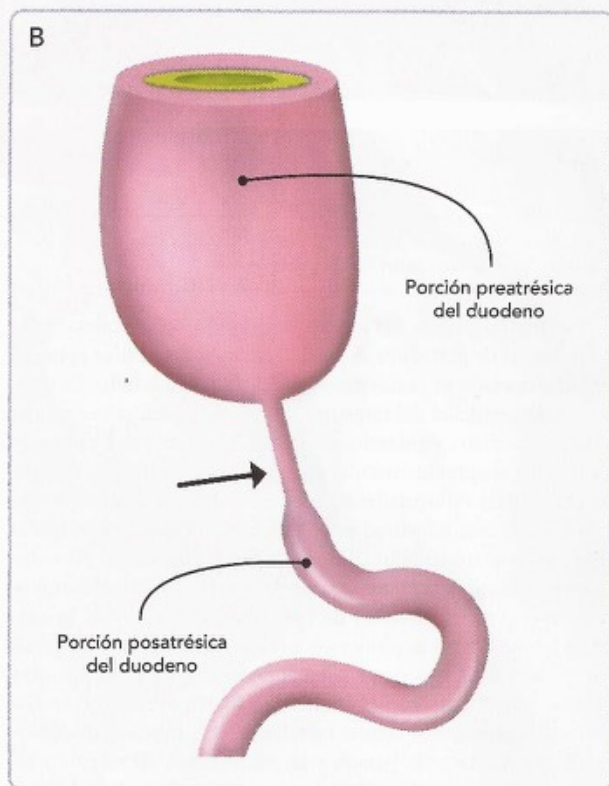
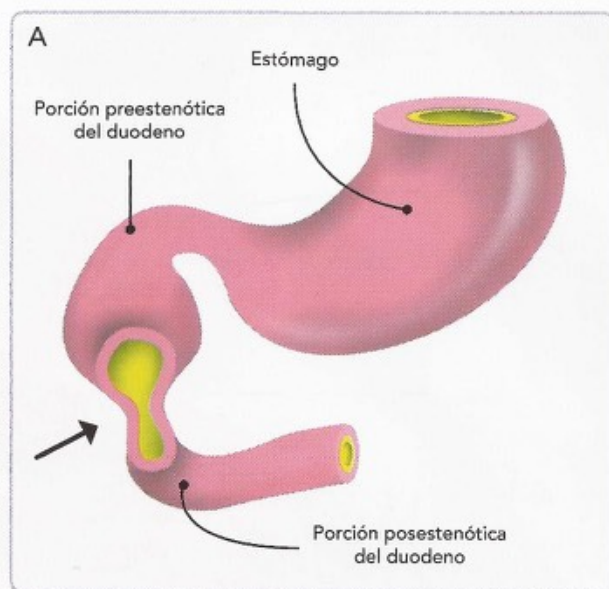


Fig. 20-11. Estenosis y atresia duodenal. A. Estenosis. B. Atresia.

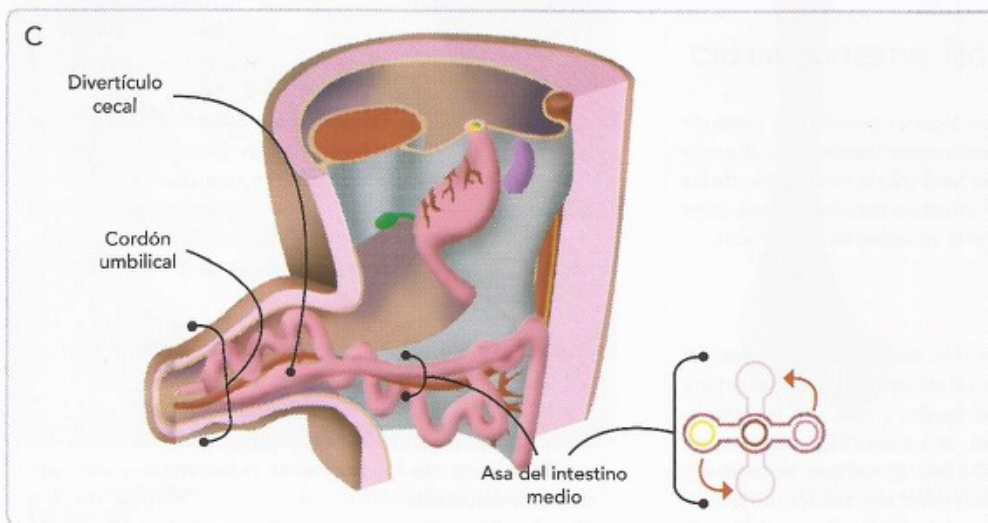
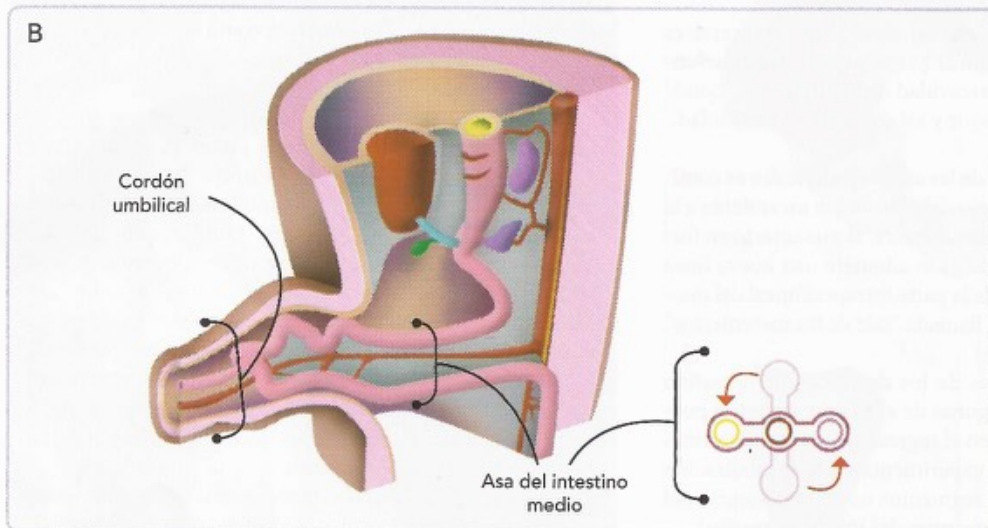
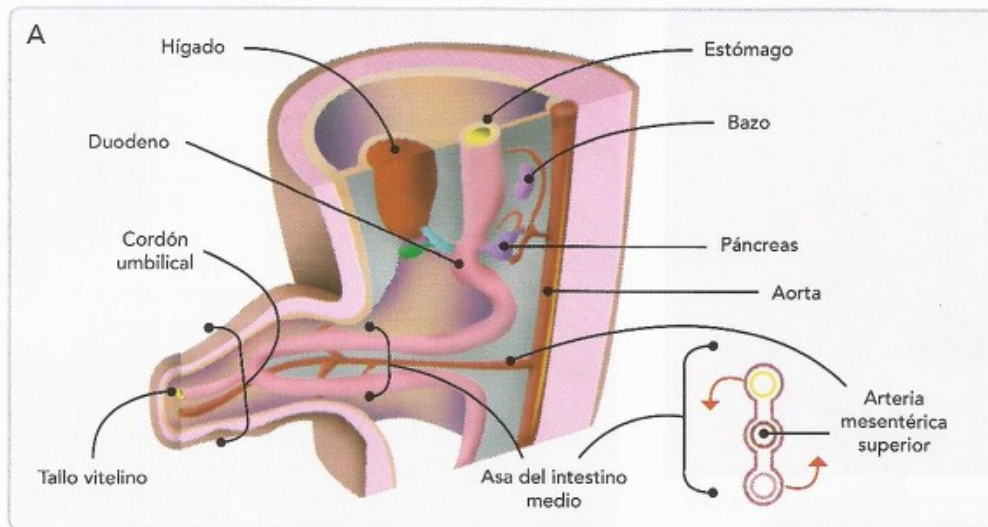


Fig. 20-12. Desarrollo del intestino medio. Vista oblicua sagital izquierda. **A.** Se ha formado el asa del intestino medio que se está introduciendo a la base del cordón umbilical; nótese la posición de sus ramas cefálica y caudal y su relación con el tallo vitelino. **B.** En la rama cefálica del asa del intestino medio se están formando las asas del yeyuno y del íleon y comienza a rotar 90° hacia la derecha. **C.** Ha comenzado la reducción de la hernia intestinal fisiológica al ingresar las asas del yeyuno y del íleon a la cavidad abdominal; durante este ingreso a la cavidad, las ramas del intestino medio tienen un nuevo giro de otros 90° en la misma dirección.



Fig. 20-13. Embrión humano del final de la octava semana que muestra aún las asas intestinales en formación en la base del cordón umbilical.

libres sus mesenterios. El destino del mesocolon transverso es diferente, ya que se fusiona con la pared posterior del mesenterio que forma parte de la trascavidad de los epiplones, donde se continúa con el omento mayor y así conserva su movilidad.

Al principio el mesenterio de las asas yeyunoileales es continuo. Al fusionarse el mesenterio del mesocolon ascendente a la pared abdominal posterior y desaparecer, el mesenterio en forma de abanico del intestino delgado adquiere una nueva línea de unión que se extiende desde la parte intraperitoneal del duodeno hasta la unión ileocecal, llamada "raíz de los mesenterios".

Las alteraciones congénitas de los derivados del intestino medio son muy variadas y algunas de ellas muy graves, y pueden ser debidas a problemas en el ingreso de las asas intestinales al abdomen, en el giro que experimentan, a la recanalización incompleta en alguno de sus segmentos o a la persistencia del pedículo vitelino (véase **Alteraciones del intestino medio**).

ALTERACIONES DEL INTESTINO MEDIO

Son muy frecuentes, aunque algunas pueden no producir compromiso al tubo digestivo y pasar inadvertidas durante toda la vida de la persona. Se hará solo la descripción de las alteraciones congénitas del intestino más frecuentes, pero hay que tener en cuenta que la variedad es muy amplia.

Onfalocele

Es una herniación de contenido abdominal por fallas del intestino para introducirse en el abdomen. La zona afectada tiene ausencia de músculos, fascias y piel, y la herniación está cubierta por una membrana traslúcida, avascular de amnios y peritoneo (fig. 20-15A). El defecto es central y se localiza en la base de inserción del cordón umbilical. El contenido más frecuente del onfalocele es el hígado

y le sigue el intestino delgado. Cuando contiene hígado, se cree que se debe a una falla en la migración de los pliegues laterales al cerrarse la pared anterior del cuerpo. El onfalocele que contiene intestino sin hígado se debe a la persistencia del tallo corporal primitivo después de las 12 semanas. Su incidencia es de 1 por cada 5 000 a 10 000 recién nacidos vivos. Frecuentemente se acompaña de otras anomalías del tubo digestivo, como atresias intestinales, fijación anormal del intestino, malrotación, etcétera. También puede asociarse a cardiopatías congénitas y defectos del tubo neural.

Hernia umbilical

Consiste en una herniación de parte del contenido abdominal a través de un defecto a nivel del ombligo, pero a diferencia del onfalocele, las vísceras herniadas están cubiertas por tejido subcutáneo y piel. Puede tener un diámetro de varios centímetros. La hernia umbilical se hace más aparente cuando el niño realiza esfuerzos como llorar o defecar.

Gastrosquisis

Es un defecto paraumbilical de la pared abdominal, con el intestino delgado herniado flotando libremente hacia la cavidad amniótica; el cordón umbilical se encuentra con su inserción normal (fig. 20-15B). El defecto la mayoría de la veces se sitúa del lado derecho, aunque puede encontrarse en cualquier otro cuadrante y suele ser pequeño (< 2 cm), afectando todo el grosor de la pared abdominal. En consecuencia, no hay membranas limitantes. El defecto se puede explicar por varias teorías: falla del mesodermo de esa área, rotura del amnios en el anillo umbilical; involución anormal de la vena umbilical derecha que provoca un área debilitada que se puede romper, o interrupción de la arteria onfalomesentérica a este nivel, lo que causa isquemia y daño en la pared abdominal. Todos los casos de gastrosquisis tienen malrotación o no tienen rotación de las asas intestinales. El orificio por donde se salen las asas puede ser muy pequeño, lo cual puede provocar compresión o torsión de sus vasos resultando posteriormente en una estenosis o atresia del intestino herniado. La incidencia de gastrosquisis parece ir aumentando a nivel mundial, ya que ocurren cerca de 3-4 casos por cada 10 000 recién nacidos, aunque existen diferencias regionales. Entre el 10 y el 20% de los recién nacidos con gastrosquisis se asocian con otra anomalía, como estenosis o atresia intestinal.

Divertículo ileal (también llamado divertículo de Meckel)

Tiene varias presentaciones y puede ser mal diagnosticado. Es una de las anomalías más comunes del conducto onfalomesentérico, con una prevalencia de 2 a 3%; de ellos, solo son sintomáticos del 4 al 6%. Es de

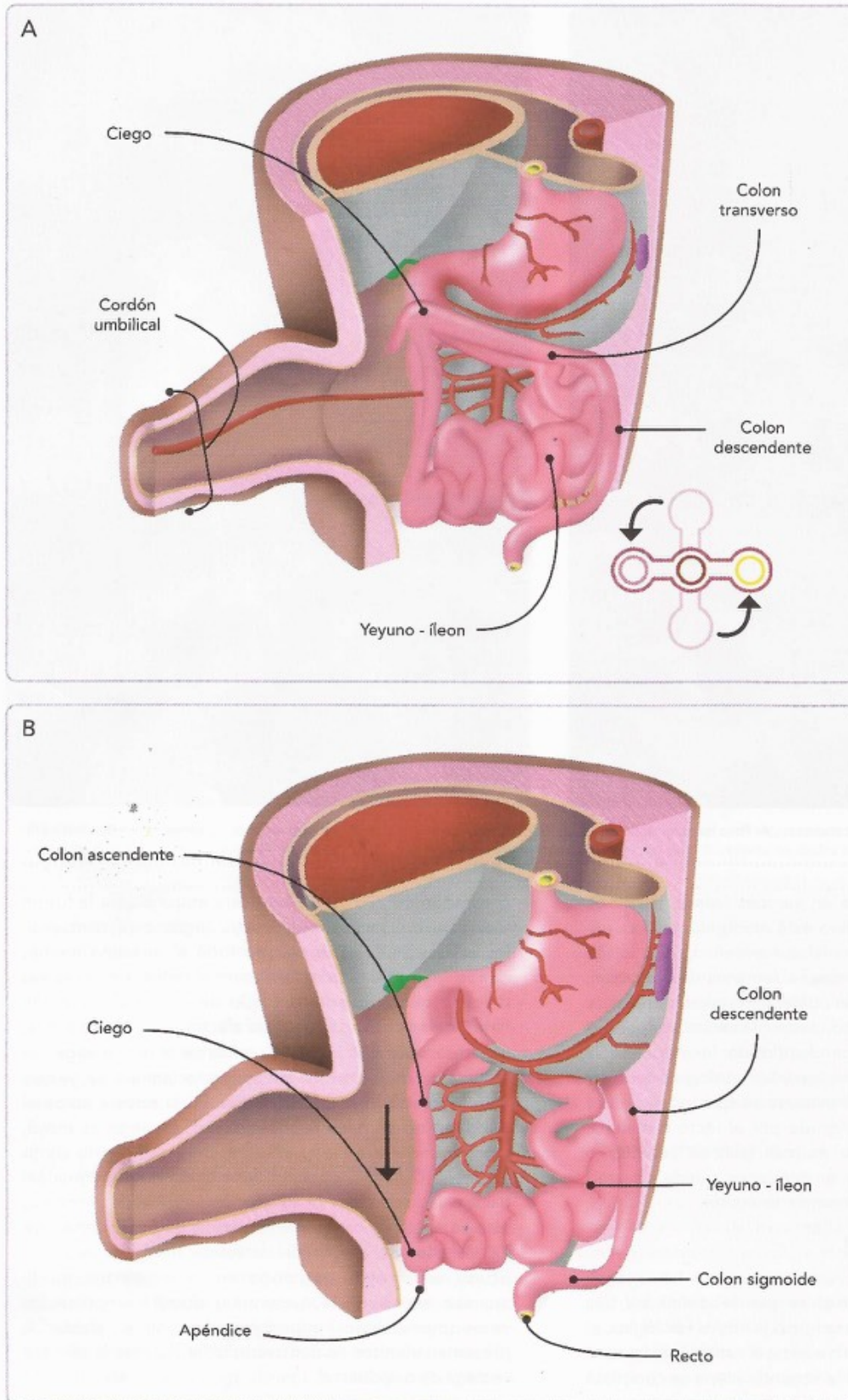


Fig. 20-14. Reducción de la hernia intestinal fisiológica. **A.** Tanto la rama cefálica como la caudal del asa del intestino medio se han introducido ya en la cavidad abdominal; durante este último movimiento han rotado otros 90° , con lo que completan un giro de 270° respecto de su posición original; el ciego y el primordio del apéndice vermiforme están ubicados en este momento en el cuadrante superoderecho del abdomen. **B.** El colon descendente se ha alargado y ha desplazado al ciego hasta su posición definitiva en el cuadrante inferior derecho.



Fig. 20-15. Defectos de cierre del abdomen. A. Feto humano de 12 semanas de gestación con onfalocele. B. Feto humano de 13 semanas del sexo femenino con gastrosquisis.

3 a 5 veces más frecuente en varones (véase fig. 12-6). Normalmente el saco vitelino está unido al intestino primitivo por el conducto onfalomesentérico, el cual se oblitera entre la quinta y novena semanas de gestación; se produce este defecto si la obliteración no es completa y persiste parte de dicho conducto. Diversas variedades se pueden presentar dependiendo de la etapa en la que se detenga la involución. Su sintomatología puede ser muy variada, pero lo más frecuente es que los pacientes padezcan episodios de sangrado por el recto o melena; también pueden presentar mucosa gástrica ectópica o bandas adhesivas al íleon y, en ocasiones, puede inflamarse y simular un cuadro de apendicitis aguda.

Malrotación intestinal

La rotación intestinal normal se puede dividir en tres etapas. En la primera etapa se forma la hernia fisiológica, el intestino tiene su primer giro e inicia el retorno de las asas a la cavidad abdominal; en la segunda etapa se completa

la rotación de 270° ; y en la tercera etapa ocurre la fusión y anclaje del mesenterio dorsal. Según este concepto, los casos con fallas involucran todo el intestino medio, dando lugar a una posición anormal grave y el intestino delgado puede quedar del lado derecho y el colon del lado izquierdo. Si solo resultara afectada la primera etapa, se presentaría onfalocele. Cuando se altera la segunda etapa, no ocurre rotación o es una rotación inversa, ya que falló la rotación hacia la izquierda. En la tercera etapa el duodeno no se hace retroperitoneal, el ciego es móvil, y no se encuentra fijo el intestino delgado, dando como resultado una mala posición de la unión duodenoyeyunal hacia el lado derecho. En la rotación anormal del intestino, este se enrolla y comprime los vasos, pudiendo provocar un **vólvulo**. El vólvulo del intestino medio o ileocecal ocurre con mayor frecuencia en el recién nacido. Si aparece alrededor, el mesenterio dorsal comprime los vasos mesentéricos superiores. Los niños afectados presentan vómitos de contenido biliar durante la primera semana de nacidos.

Atresia y estenosis intestinal

La atresia intestinal se refiere a la obstrucción completa de la luz del intestino y la estenosis es el bloqueo parcial. Ocurre un caso por cada 4 000 a 5 000 nacimientos, y en cuanto al sexo no existen diferencias. Se debe a una recanalización defectuosa de la luz intestinal o a una disrupción vascular que origina necrosis y fibrosis de un segmento intestinal. No hay dificultad para diagnosticar la atresia intestinal, pero sí la estenosis. El síndrome de obstrucción intestinal se caracteriza por interferencia con el flujo de gases, líquidos y sólidos. Se diagnostica clínicamente y la obstrucción se localiza con técnicas de imagen. Cuando es una obstrucción incompleta, el vómito, la distensión abdominal y el estreñimiento aparecen poco tiempo después del nacimiento, retrasándose su diagnóstico.

INTESTINO POSTERIOR

En la cuarta semana, el intestino posterior o caudal se inicia inmediatamente después de la implantación del conducto vitelino y termina en fondo de saco en la membrana cloacal. Las porciones del tubo digestivo que se originan de esta porción del intestino embrionario comprenden de la tercera parte izquierda del colon transversal hasta el orificio anal, es decir, el **tercio distal del colon transversal**, el **colon descendente**, el **colon sigmoideo**, el **recto** y termina en la **parte superior del conducto anal**. Además, contribuirá al desarrollo de la **vejiga urinaria** y de la **uretra**. Todos los derivados del intestino caudal reciben irrigación de la arteria mesentérica inferior.

El colon descendente se hace retroperitoneal cuando su mesenterio se fusiona con el peritoneo de la pared posterior y desaparece, mientras que el mesenterio del colon sigmoideo se conserva, pero es corto. El colon del feto a las 9 a 10 semanas tiene un epitelio estratificado primitivo muy similar al del intestino delgado. Hay una conversión de este epitelio a vellosidades con criptas en desarrollo (12-14 semanas), y finalmente ocurre una remodelación del epitelio (30 semanas) en la cual las vellosidades desaparecen y se establecen las criptas de tipo adulto.

El intestino posterior o caudal desde etapas muy tempranas del desarrollo, y como consecuencia del proceso de plegamiento o tubulación del embrión, está conectado con la **alantoides** (véase Cap. 10); termina en un fondo de saco ciego a nivel de la **membrana cloacal**, cerca del extremo caudal del embrión. A esta porción terminal del intestino embrionario se le denomina **cloaca**, la cual se divide en dos porciones: una dorsal, el conducto anorrectal, y la otra ventral, el seno urogenital.

Cloaca

La cloaca es la porción terminal del intestino posterior; su cavidad está recubierta por un epitelio de células de origen endodérmico y está rodeada por mesénquima de origen mesodérmico. Termina en la **membrana cloacal**, constituida por

endodermo de la cloaca y ectodermo del **proctodeo** o fovea anal. A la cloaca llega la **alantoides** en su porción ventral. En el ángulo formado entre la alantoides y la pared del intestino posterior, el mesénquima prolifera de manera importante dando lugar a la formación de una cuña de tejido mesodérmico llamada **tabique uorrectal**. A medida que el embrión crece y el plegamiento caudal continúa, el tabique uorrectal se hace más grande creciendo en sentido caudal y dirigiéndose hacia la membrana cloacal, y de esta forma va separando a la cloaca en dos porciones: una dorsal o posterior, el **conducto anorrectal**, y la otra ventral o anterior, el **seno urogenital**. El tabique uorrectal continúa creciendo hasta llegar a la membrana cloacal, con la que se fusiona. Como consecuencia de esta fusión, la membrana cloacal se divide en una **membrana anal** (dorsal) y una **membrana urogenital** (ventral). El área de fusión del tabique uorrectal con la membrana cloacal da lugar al cuerpo perineal o centro tendinoso del perineo (fig. 20-16).

Conducto anal

La membrana anal internamente está revestida de endodermo y se localiza en una depresión llamada **fosa anal**, que por fuera está recubierta por ectodermo. Al final de la etapa embrionaria o principios de la etapa fetal, la membrana anal se rompe por muerte celular fisiológica, lo que permite la comunicación del recto con el exterior a través de un conducto de alrededor de 30-35 mm llamado **conducto anal**.

Los dos tercios superiores del conducto anal se originan del recto y son irrigados por la arteria rectal superior, mientras que el tercio inferior se forma de la fosa anal y es irrigado por las arterias rectales inferiores, ramas de las arterias pudendas internas. La unión entre la región ectodérmica y endodérmica del conducto anal está señalada por la **línea pectínea**, línea irregular localizada en el límite inferior de las válvulas anales, sitio donde estaba la membrana anal. Aproximadamente 2 cm por arriba del ano se aprecia la **línea anocutánea** o **línea blanca**; a este nivel, el epitelio anal deja de ser cilíndrico y pasa a ser escamoso estratificado. El epitelio del ano es queratinizado y se continúa con la piel que rodea al ano. Las capas externas del conducto anal se originan del mesénquima circundante.

Las diferencias en cuanto a irrigación sanguínea, inervación y drenaje venoso y linfático del conducto anal son clínicamente importantes, por ejemplo, si se piensa en metástasis de células cancerosas. Las características de los carcinomas son diferentes en las dos partes. Los tumores de la parte superior son indolores y se originan del epitelio cilíndrico, mientras que los del tercio inferior son dolorosos y derivan del epitelio escamoso estratificado.

Las patologías congénitas de las estructuras que surgen del intestino posterior son también muy variadas y pueden afectar o comprometer exclusivamente al tubo digestivo (véase **Alteraciones del intestino posterior**) o a la vejiga y la uretra, que serán tratadas en un capítulo subsecuente en este libro.

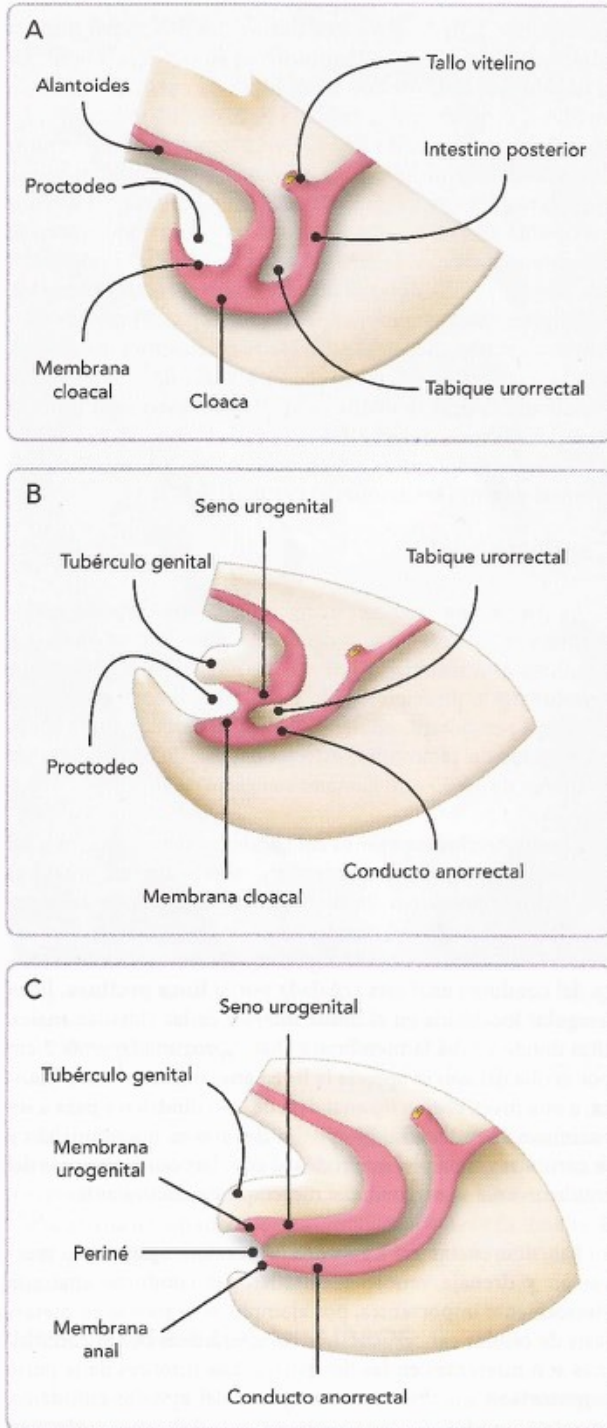


Fig. 20-16. Tabicación de la cloaca. **A.** Se ha comenzado a formar el tabique urorectal que dividirá la cloaca. **B.** El tabique urorectal ha crecido en dirección a la membrana cloacal y el proctodeo, dividiendo a la cloaca en una porción ventral, el seno urogenital, y una porción dorsal, el conducto anorrectal. **C.** El tabique urorectal ha alcanzado y se ha fusionado con la membrana cloacal, separando totalmente al seno urogenital del conducto anorrectal, así como a la membrana cloacal en una membrana urogenital y una membrana anal.

ALTERACIONES DEL INTESTINO POSTERIOR

Las alteraciones del intestino posterior pueden ser debidas a trastornos en su inervación, al desarrollo defectuoso del conducto anorrectal o a la falta de comunicación del recto con el exterior.

Megacolon congénito

También llamado *enfermedad de Hirschsprung*. Es multifactorial, se presenta en 1 de cada 5 000 nacimientos y es mucho más frecuente en varones (4:1). Se caracteriza por la ausencia de células ganglionares parasimpáticas en el plexo mientérico, en todo o parte del colon, lo que produce falta de peristaltismo del colon e impide la progresión del contenido intestinal y, consecuentemente, dilatación del colon por acumulación de su contenido (fig. 20-17). El trastorno es causado por el fracaso en la migración de las células de la cresta neural o una penetración inadecuada a una lámina basal engrosada, por lo que no pueden colonizar el intestino normalmente. Representa la forma más común de obstrucción intesti-

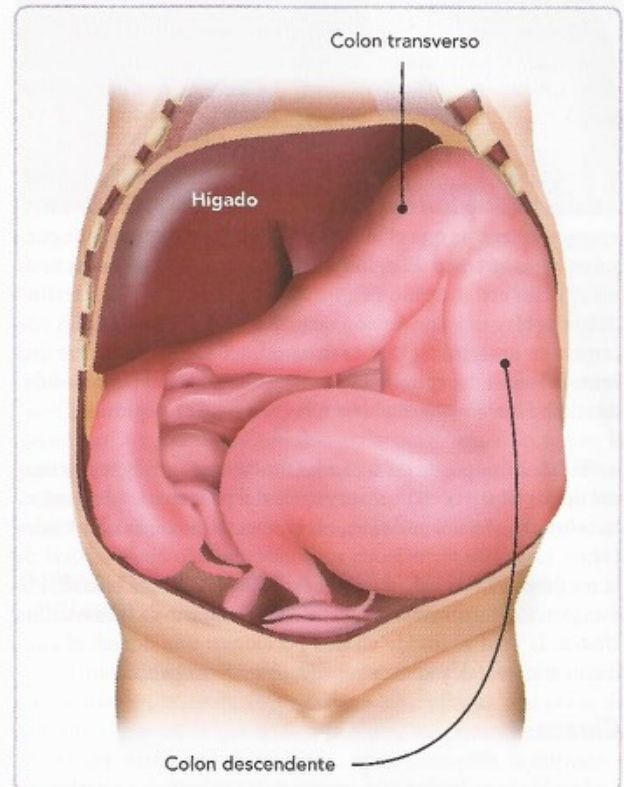


Fig. 20-17. Megacolon congénito. Nótese el enorme tamaño del colon transverso y descendente debido al peristaltismo defectuoso que tienen por la deficiencia del plexo mientérico.

nal congénita. Presenta manifestaciones con diferentes grados de severidad. Lo más frecuente es que el recién nacido presente obstrucción intestinal dentro de las primeras 24 horas. También se puede manifestar durante el primer año de vida con estreñimiento, distensión abdominal, obstrucción intestinal y, por lo tanto, retraso del crecimiento. El diagnóstico temprano es importante para prevenir complicaciones como la enterocolitis y la rotura del colon.

Malformaciones anorrectales

Son muy variadas pero poco frecuentes, presentándose en 1 de cada 2 500 a 5 000 recién nacidos vivos. No tienen predilección por sexo. Pueden afectar el ano, la parte distal del recto y los tractos genital y urinario, con diferentes grados de severidad que van desde una **estenosis anal leve** y la **persistencia de la membrana anal** hasta la **atresia anal**, con o sin fístula hacia una **cloaca persistente** o **extrofia cloacal**. Son ocasionadas por alteraciones en la formación del tabique uorrectal, de la cloaca o de ambos. Si la cloaca es muy pequeña o el tabique no crece lo suficiente, el conducto anorrectal se desplaza hacia el seno urogenital. Con ello el recto se puede abrir en la uretra ocasionando una **fístula rectouretral** o **rectovaginal**. Las malformaciones anorrectales se asocian frecuentemente con malformaciones extraanales (sistema urogenital, cardiovascular, gastrointestinal y del sistema nervioso).

4 GLÁNDULAS ANEXAS

Las glándulas anexas del sistema digestivo son el hígado y el páncreas, cuyos primordios se originan como evaginaciones del endodermo del intestino anterior, y que se introducen en el mesénquima que los rodea, que será el responsable de completar el desarrollo de estas glándulas.

HÍGADO Y VÍAS BILIARES

Comienzan a desarrollarse a principios de la cuarta semana y se forman a partir del endodermo del intestino anterior y del mesodermo esplácnico del tabique transversal. En este momento, de la pared ventral de la porción distal del intestino anterior surge una pequeña evaginación, la **yema o divertículo hepático**, que se va a dirigir e introducir conforme progresa su desarrollo en el mesogastrio ventral y en el tabique transversal (conformado por mesodermo esplácnico); este divertículo es el precursor del hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares (fig. 20-2A). Actualmente se considera que la formación del divertículo hepático se debe a la inducción de: a) el mesodermo esplácnico que rodea al intestino anterior –**mesodermo esplácnico hepatocardiaco**– a través de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) 1, 2 y 3, y b) el **mesodermo esplácnico del tabique transversal** a través de proteína morfogenética ósea (BMP) 2, 4 y 7.

En el interior del mesogastrio ventral, el divertículo hepático crece y se divide en dos porciones: una craneal, más grande, el **primordio hepático**, y la otra caudal, más pequeña, el **primordio vesicular** (fig. 20-10). Del primordio hepático se formarán el hígado, los conductos hepáticos y el colédoco. Del primordio vesicular surgirán la vesícula biliar y el conducto cístico. Cuando el endodermo de la yema hepática empieza a crecer y penetra en el tabique transversal, sus células son bipotenciales y se conocen como **hepatoblastos**; las células que quedan junto a la vena porta se convierten en células epiteliales de los **conductos biliares intrahepáticos**, mientras que el resto de los hepatoblastos se diferenciarán en **hepatocitos** para dar lugar a los cordones hepáticos. Los hepatoblastos se anastomosan alrededor de los espacios formados por las venas vitelinas y umbilicales, para crear los **sinusoides hepáticos**. Los conductos biliares extrahepáticos, la vesícula biliar y los conductos cístico, hepático y biliar común se desarrollan por separado y después se anastomosan. El mesénquima del tabique transversal se diferencia en endotelio de los sinusoides, tejido conectivo del hígado y vesícula, músculo liso de la vesícula y conductos biliares y vasos sanguíneos.

Entre la quinta y la décima semana, el hígado crece mucho y ocupa la mayor parte de la cavidad abdominal. Durante gran parte del desarrollo, los lóbulos derecho e izquierdo del hígado son de similar tamaño y se ubican en la línea media (fig. 20-10B,C). Los giros que presentan el estómago y el duodeno en estas semanas inducen al hígado a desplazarse hacia la derecha, quedando situado finalmente en el hipocondrio derecho (fig. 20-18).

Durante gran parte de la etapa embrionaria y fetal, el hígado tiene una importante función hematopoyética, la cual se inicia en la sexta semana y confiere al hígado un color rojo brillante en esta etapa. El gran tamaño del hígado durante la etapa embrionaria y parte de la fetal es consecuencia de esta función hematopoyética; de hecho, al principio de la etapa fetal, el peso del hígado corresponde casi al 10% del peso total del feto. La hematopoyesis en el hígado disminuye considerablemente entre las semanas 18 y 20, pero continúa hasta el nacimiento.

La superficie del hígado está recubierta por el peritoneo visceral, excepto en la superficie craneal, que será el **área desnuda del hígado**. En esta región solo está en contacto con el tabique transversal, que en esta parte formará el tendón central del diafragma.

Con respecto a la **vesícula biliar**, se desarrolla de la parte caudal del divertículo hepático, y el **conducto cístico** del tallo que une a la vesícula con el conducto hepático. El tallo que conecta los conductos hepático y cístico con el duodeno se convierte en el conducto **colédoco**. Al principio este conducto está unido a la cara ventral del duodeno, y cuando el duodeno crece y gira, la entrada del conducto colédoco se desplaza hacia la cara dorsal (fig. 20-10B,C).



Fig. 20-18. Desarrollo del hígado. A. Bloque visceral de un feto de 17 semanas del sexo femenino. B. Bloque visceral de un feto de 20 semanas del sexo femenino. Vista anterior. Nótese en ambos el enorme tamaño del hígado en relación con las otras vísceras que se ven (pulmones, corazón, intestinos, etc.) y la simetría de sus lóbulos, más marcada en "A".

Los hepatocitos ejercen múltiples funciones, incluyendo el metabolismo de diversas moléculas de la dieta, la desintoxicación de compuestos, almacenan glucógeno y secretan la bilis y grandes cantidades de proteínas séricas en la sangre. La bilis la producen mediante la degradación de la hemoglobina y la almacenan en la vesícula biliar. Después de la semana 13, la bilis puede llegar al duodeno, lo que le dará un color verde y oscuro al meconio.

Las alteraciones en la morfología del hígado son frecuentes, sobre todo en la formación de sus lóbulos o sus conductos, pero generalmente no tienen importancia funcional, aunque sí quirúrgica en un momento dado. Por el contrario, existen otras anomalías raras pero de gran importancia para el funcionamiento no solo del sistema digestivo, sino de todo el organismo (véase **Atresia de vías biliares**).



ATRESIA DE VÍAS BILIARES

La atresia de vías biliares es una anomalía grave que involucra fundamentalmente los conductos biliares extrahepáticos. Su etiología no es clara y se piensa que puede ser producida por problemas en la recanalización de los conductos biliares o en la formación misma de los conductos, o por infecciones (virales, sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, etcétera) o reacciones inmunitarias durante la vida fetal. Cualquiera que sea la causa, los conductos se fibrosan impidiendo el paso de la bilis hacia el intestino. Su incidencia a nivel mundial es de 1 por cada 9 000 a 15 000 recién nacidos vivos. Se puede presentar en forma aislada o asociada a otras malformaciones extrahepáticas. Se manifiesta con ictericia tardía 2 semanas después del nacimiento, por lo cual ya no se considera como fisiológica, así como con acolia y

coluria. Su reparación quirúrgica suele ser muy compleja o imposible, y en las formas más graves su única solución podría ser un trasplante hepático.

PÁNCREAS

El páncreas se desarrolla principalmente a partir de células endodérmicas que se originan en la parte caudal del intestino anterior, aunque también participa el mesodermo esplácnico. Inicia su desarrollo en la quinta semana a partir de dos brotes o yemas que derivan de la porción caudal del intestino anterior a nivel del duodeno. Estas yemas surgen de las caras opuestas de la pared del duodeno: la **yema pancreática dorsal**, que es la primera en aparecer y que se proyecta hacia el mesenterio dorsal, y la **yema pancreática ventral**, muy próxima a la entrada del colédoco, que se introduce en el mesenterio ventral (fig. 20-19A,B). Se considera que la formación de la yema dorsal se debe a la inducción de la notocorda que secreta FGF-2 y activina, las cuales reprimen la expresión de *Sonic hedgehog* en el endodermo del intestino anterior. Con respecto a la yema ventral, se piensa que la inducción viene directamente del mesodermo esplácnico del mesenterio ventral. De la yema dorsal surge la parte superior de la **cabeza del páncreas**, su **cuello**, su **cuerpo** y su **cola**, todos ellos incluidos entre las dos capas del mesenterio dorsal. La yema pancreática ventral puede estar formada por una yema o dos (derecha e izquierda), o incluso por múltiples primordios, y da lugar al **proceso unciforme** y a la parte inferior de la **cabeza del páncreas**.

Cuando el duodeno gira hacia la derecha y adquiere la forma de "C", la yema pancreática ventral se desplaza hacia la derecha junto con el conducto colédoco y la yema dorsal se traslada hacia la izquierda, adquiriendo una posición oblicua. Como consecuencia del crecimiento y alargamiento del conducto colédoco y el crecimiento diferencial de la pared ventral del duodeno, la yema ventral del páncreas es desplazada dorsalmente, situándose por debajo y por detrás de la yema pancreática dorsal (fig. 20-19C,D). Finalmente, durante la séptima semana las dos yemas se fusionan entre sí para conformar el parénquima del páncreas definitivo y los conductos pancreáticos (fig. 20-19E,F).

El **conducto pancreático principal** se forma en su porción proximal de la yema ventral y en su porción distal de la yema dorsal; este conducto, junto con el colédoco, se introduce en el duodeno, en la papila o carúncula duodenal mayor. La porción proximal del conducto de la yema dorsal se puede obliterar y desaparecer o puede persistir como un **conducto pancreático accesorio**; cuando existe, se abre en la papila duodenal menor. Los dos conductos pueden comunicarse entre sí.

Inicialmente, el páncreas es un órgano intraperitoneal. Cuando el estómago, el duodeno y el mesenterio ventral rotan, el páncreas se sitúa a lo largo de la pared abdominal dorsal y se fija a ella, adquiriendo su posición retroperitoneal definitiva

va por medio de dos fascias: la retroduodenopancreática y la retropancreática o fascia de Toldt, que fija el cuerpo y parte de la cola.

El parénquima de las **yemas pancreáticas** forma una red de túbulos y las células endocrinas y exocrinas se desarrollan a partir de su endodermo. El crecimiento y diferenciación del páncreas requiere del mesénquima que lo rodea, que es el encargado de formar tejido conjuntivo, los tabiques interlobulARES y los vasos sanguíneos.

La **parte endocrina del páncreas** está formada por los islotes pancreáticos o de Langerhans, que aparecen a las 12 semanas. Se desarrollan a partir de células que se separan de los túbulos y se distribuyen entre los ácinos; estos están compuestos por células B o beta que secretan insulina al principio del periodo fetal (décima semana). Finalmente, las células beta son rodeadas por las células A o alfa que secretan el glucagón, el cual se ha detectado en el plasma fetal a las 15 semanas. También hay células D o delta que secretan somatostatina y células F que secretan polipéptido pancreático.

La **parte exocrina del páncreas** está formada por los ácinos pancreáticos, los cuales secretan enzimas digestivas que son trasladadas al duodeno a través de los conductos pancreáticos. Se empieza a desarrollar al inicio del periodo fetal, a partir de células que se encuentran agrupadas alrededor de los extremos de estos tubos.

Al igual que el hígado, el páncreas puede tener variaciones en su morfología o puede haber tejido accesorio pancreático en las paredes del estómago o del duodeno que no causan repercusión en la función. La patología congénita del páncreas que sí puede ocasionar problemas en la vida de la persona es cuando el tejido pancreático rodea totalmente al duodeno provocándole obstrucción a este último (véase **Páncreas anular**).



PÁNCREAS ANULAR

Es una anomalía congénita poco frecuente en la que el páncreas rodea totalmente al duodeno y puede causarle obstrucción parcial o total, sobre todo si el tejido pancreático está inflamado (fig. 20-20). Se mencionan tres teorías para explicarla: la primera dice que la yema pancreática ventral puede ser bilobulada (derecha e izquierda) y que estas yemas migran en dirección opuesta alrededor de la segunda porción del duodeno; la segunda refiere que ocurre una fijación temprana de la yema pancreática ventral a la pared del duodeno, seguido de la fusión con la yema pancreática dorsal; y la tercera afirma que puede haber una fusión del tejido pancreático aberrante al duodeno. Esta patología puede producir una obstrucción completa o parcial del duodeno y con frecuencia se acompaña de atresia duodenal. En caso de falta de fusión de los brotes pancreáticos dorsal

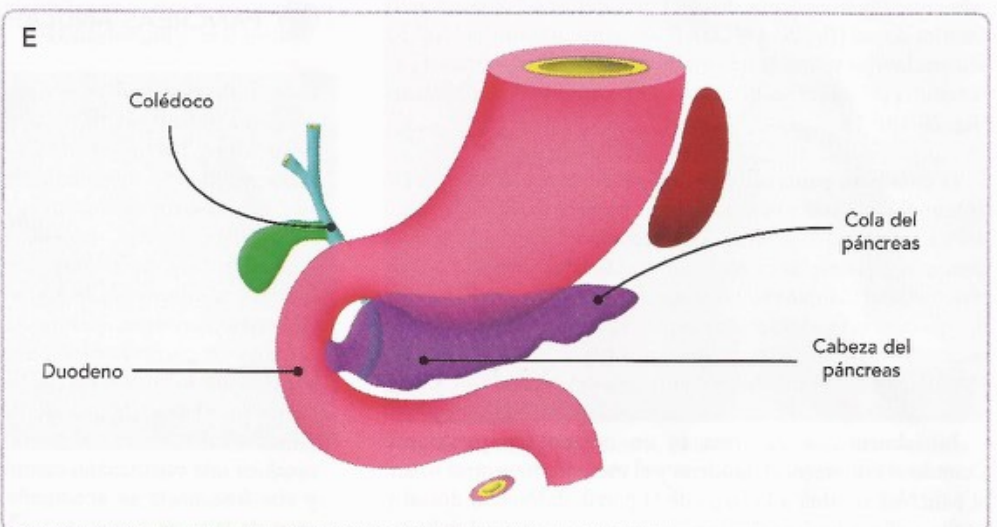
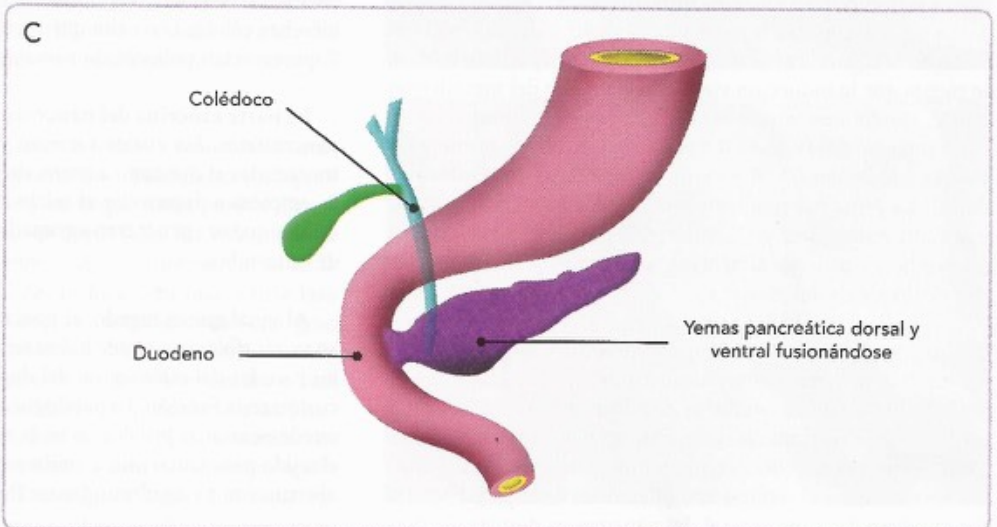
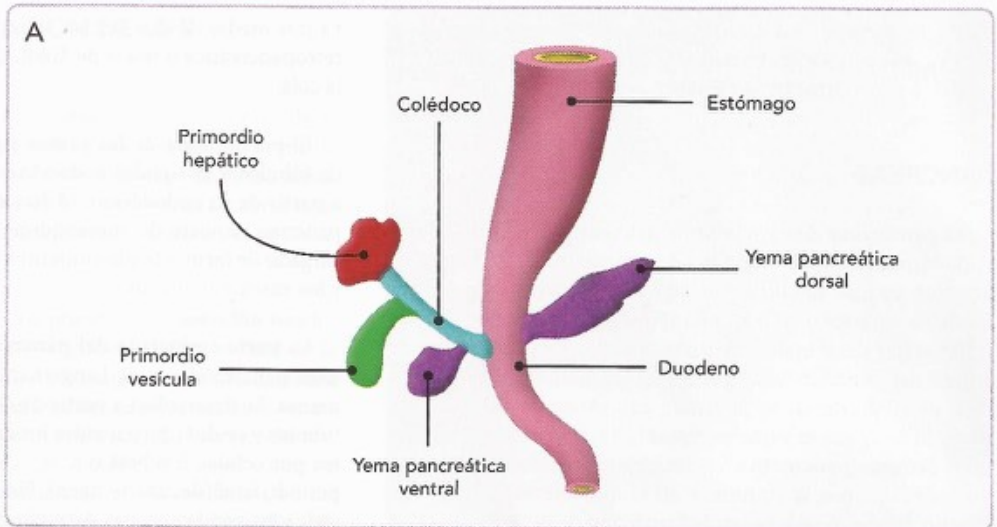
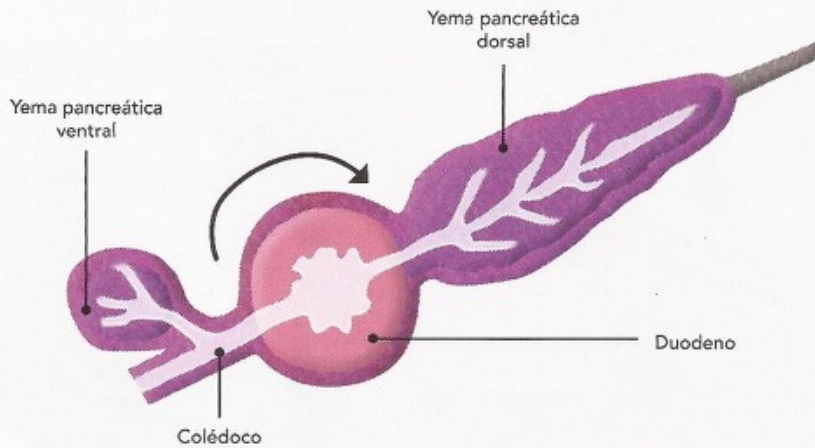
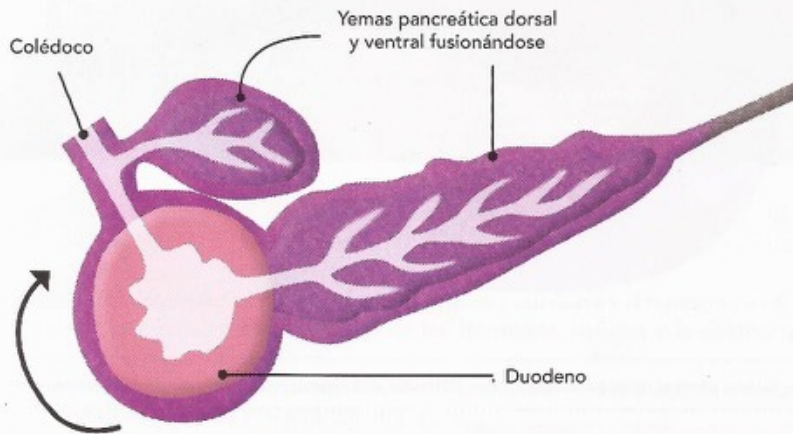


Fig. 20-19. Desarrollo del páncreas. A,B. Se han formado las yemas pancreáticas ventral y dorsal en los bordes ventral y dorsal del duodeno, respectivamente. C,D. Conforme el duodeno está rotando, la yema pancreática ventral se está desplazando hacia atrás hasta contactar con la yema pancreática dorsal. E,F. Las yemas pancreáticas se han fusionado para formar el páncreas definitivo.

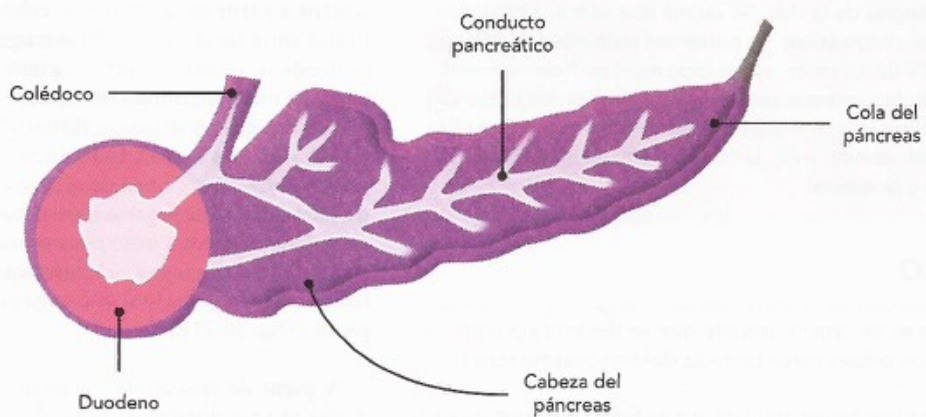
B



D



F



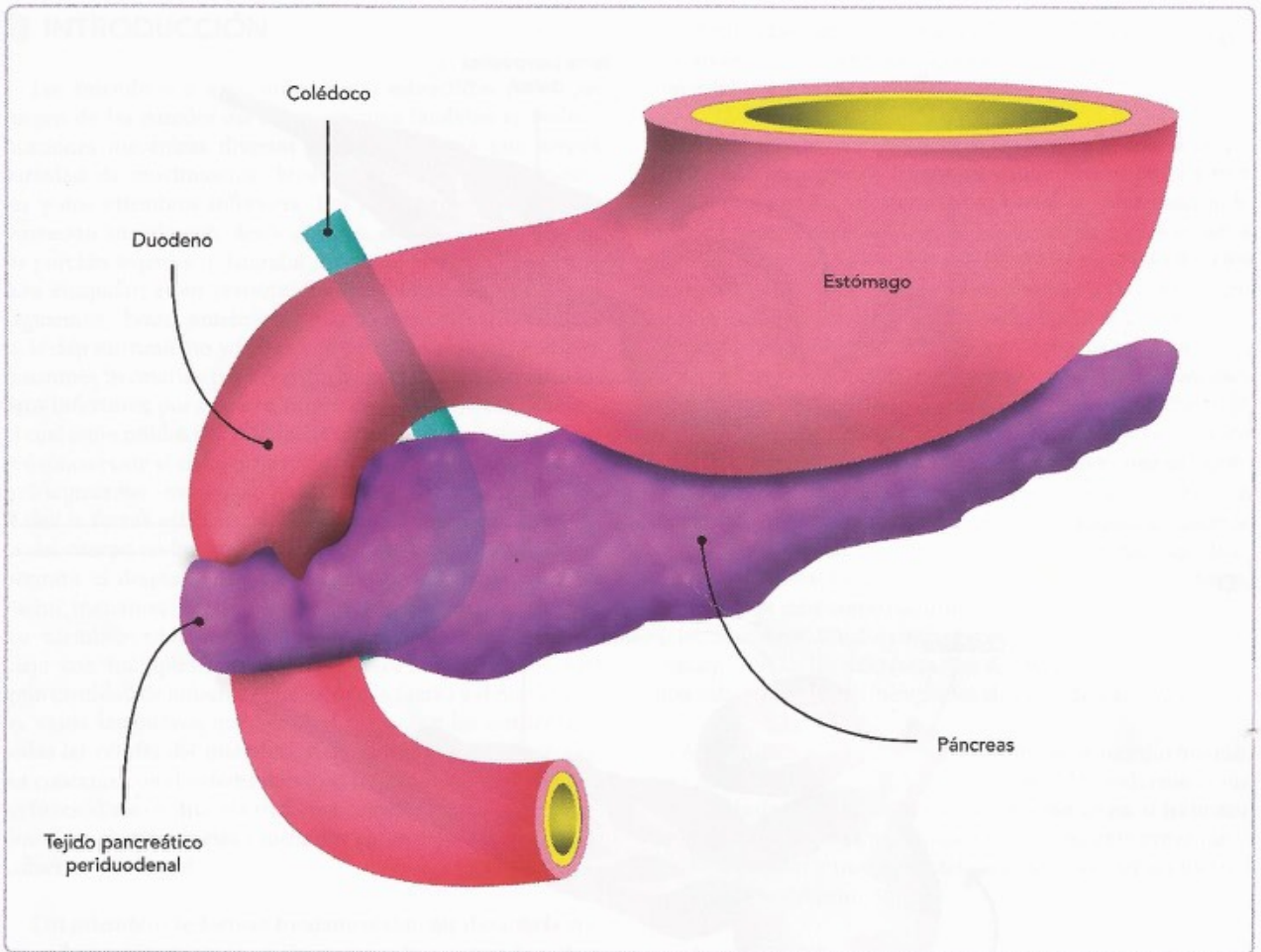


Fig. 20-20. Páncreas anular. Nótese cómo el tejido pancreático rodea y estrecha al duodeno, dificultando consecuentemente el tránsito en su interior.

y ventral, sus conductos quedan aislados. Los procesos que involucran alteraciones en la yema pancreática ventral se relacionan con alteraciones de las vías biliares. Es una anomalía congénita que puede producir síntomas en etapas tardías de la vida. Se estima que solo el 33% de los casos son sintomáticos. Se presentan en la edad pediátrica en el 50% de los casos, sobre todo en el período neonatal. En los adultos aparecen entre los 20 y 50 años; los síntomas se manifiestan como pancreatitis recurrentes, estenosis duodenal donde está la corona circular o ulceración gástrica o duodenal.

5 BAZO

El bazo es un órgano linfóide que se desarrolla a partir de un grupo de células mesodérmicas del mesogastrio dorsal.

El bazo es un órgano linfóide que no forma parte del sistema digestivo, pero debido a que se desarrolla a partir de células mesenquimatosas localizadas en el mesogastrio dorsal, es con-

veniente hacer su descripción junto con los componentes del tubo digestivo.

Este órgano comienza su desarrollo entre la cuarta y quinta semana a partir de un grupo de **células mesenquimáticas** situadas entre las dos capas del **mesogastrio dorsal**, muy cerca de donde se formará la curvatura mayor del estómago (fig. 20-21A). Su morfología final la adquiere hasta el período fetal. Se ha descrito que en su desarrollo participan varios genes, como *Nkx-2*, *Hox-11* y *Bapx-1*. La rotación del estómago y del mesogastrio dorsal va a ir situando al bazo cada vez más a la izquierda, para finalmente pegarse al peritoneo de la pared abdominal en su lado izquierdo, justo por encima del riñón izquierdo, al cual está unido a través del ligamento esplenorrenal; el bazo también quedará unido al estómago por el ligamento gastroesplénico (fig. 20-21B,C).

A partir de esas células mesenquimáticas del mesogastrio dorsal se va a diferenciar todo el tejido conectivo, los vasos sanguíneos y las células reticulares del bazo, mientras que las células linfoides que hay en su interior se originan de las células

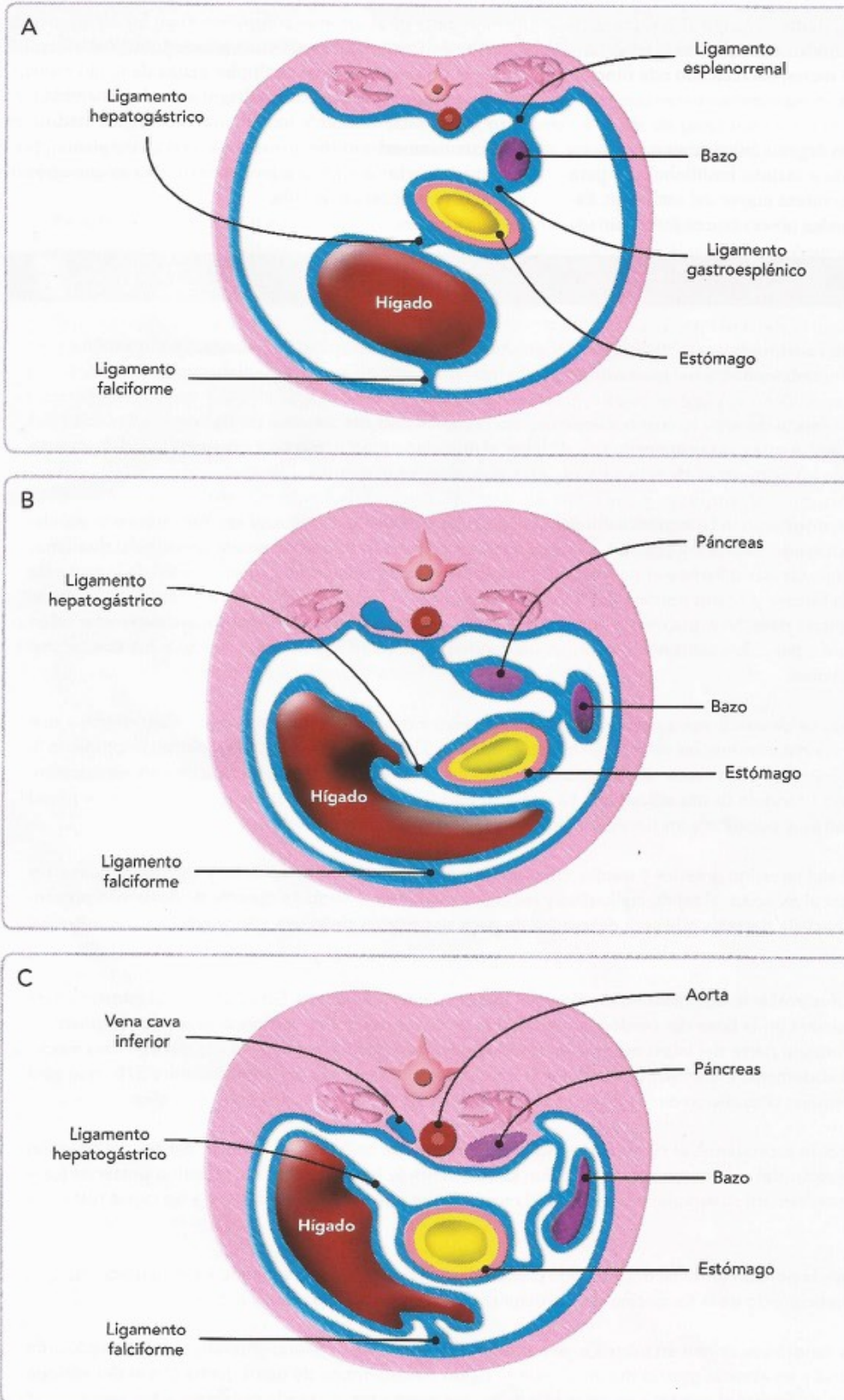


Fig. 20-21. Formación del bazo. A. El primordio del bazo se ha formado en el espesor del mesogastrio dorsal, que está empezando a ser desplazado hacia la izquierda debido a la rotación del estómago. B. El bazo ha alcanzado el lado izquierdo del abdomen, y está unido al páncreas y al estómago por ligamentos. C. Ubicación final del bazo manteniendo su posición intraperitoneal, no así la del páncreas, que se vuelve retroperitoneal.

hematopoyéticas que migraron desde el hígado. El bazo funciona como un órgano hematopoyético durante la vida fetal, fundamentalmente entre los 3 y 5 meses, decreciendo esta función conforme avanza el desarrollo.

Normalmente el bazo es un órgano único; sin embargo, en ocasiones puede ser bilobulado e incluso multilobulado, pero siempre relacionado con la curvatura mayor del estómago. Estas lobulaciones anormales pueden observarse en forma aislada

o como parte de síndromes complejos como los síndromes de **levoisomerismo** (heterotaxia visceral con poliesplenía), en los cuales la presencia de estas múltiples masas de tejido esplénico son un signo cardinal para el diagnóstico de esa entidad. El bazo puede estar ausente o muy hipoplásico en los síndromes de **dextroisomerismo** (heterotaxia visceral con asplenia), predisponiendo a estos niños a infecciones frecuentes que agravan aún más su pronóstico de vida.

6 RESUMEN

- El sistema digestivo está constituido anatómicamente por el tubo digestivo y dos glándulas anexas. Se desarrolla a partir del intestino primitivo embrionario y del mesodermo que lo rodea, a partir de la cuarta semana.
- El intestino primitivo se forma durante la cuarta semana como consecuencia del proceso de flexión o tubulación del embrión. Este proceso, entre otras cosas importantes, da lugar al intestino anterior, medio y posterior (caudal), a partir de los cuales se formarán los primordios de todos los órganos que integran el sistema digestivo.
- Del intestino anterior se originarán la faringe, el esófago, el esbozo laringotraqueal (que a su vez formará parte del sistema respiratorio), el estómago, la primera porción del duodeno, la porción craneal de la segunda porción del duodeno, el hígado, la vesícula biliar, las vías biliares y el páncreas. Del intestino medio provendrán la parte caudal de la segunda porción del duodeno, la tercera y cuarta porción del duodeno, el yeyuno, el íleon, el ciego, el apéndice vermiforme, el colon ascendente y el tercio derecho o proximal y tercio medio del colon transversal. Del intestino posterior derivarán el tercio distal o izquierdo del colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoideos, el recto y los dos tercios superiores del conducto anal.
- El esófago y el estómago se desarrollarán a partir del intestino anterior y del mesénquima de origen mesodérmico que los rodea. Del endodermo del intestino anterior se formarán el epitelio y las glándulas, y del mesodermo circundante la musculatura, el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos. Durante su desarrollo presentarán un giro de aproximadamente 90° en sentido horario (viéndolo desde arriba) que llevará a su pared izquierda original hacia adelante, y a su pared derecha original hacia atrás, y con ellas a los nervios vagos correspondientes que los inervan.
- El duodeno se formará del intestino anterior y medio, cuyo endodermo conformará su epitelio, y del mesénquima circundante, que dará lugar al músculo, el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos. También durante su desarrollo presentará una flexión y giro hacia la derecha que será determinante para su posición definitiva y su trayecto intraperitoneal o extraperitoneal.
- El yeyuno y el íleon se desarrollarán del intestino medio y del mesénquima circundante. Esta porción del intestino dará lugar a un asa que se alojará en la base del cordón umbilical, una de cuyas porciones conforma estos dos segmentos, mientras que el resto formará parte del intestino grueso. Hacia la novena o décima semana, el asa del intestino medio se meterá a la cavidad abdominal, experimentando durante este proceso un giro de aproximadamente 270° que será determinante para la peculiar disposición de los órganos abdominales y de los mesenterios que los cubren.
- El intestino grueso, el colon ascendente, el ciego y parte del colon transversal se formarán también del asa del intestino medio, mientras que el resto del colon transversal y el colon descendente lo harán a partir del intestino posterior (caudal), cuyo endodermo conformará su epitelio y glándulas. El mesénquima que lo rodea dará lugar a las capas restantes de estos órganos.
- La cloaca, que constituye la porción terminal del intestino posterior, se dividirá en dos porciones: el seno urogenital y el conducto anorrectal, participando en la formación de estructuras de los sistemas digestivo y urogenital.
- El hígado y el páncreas tendrán su origen en brotes o yemas del endodermo del intestino anterior, que se introducirán en el mesogastrio ventral y en el mesogastrio dorsal, donde el tejido mesodérmico de estos, junto con el del tabique transversal, se encargará de formar el estroma de estas glándulas, sus conductos, su tejido conectivo y sus vasos.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

- Boybeyi O, Karnak I, Ekin S, Ciftci AO, Akçören Z, Tanyel FC, et al. Late-onset hypertrophic pyloric stenosis: definition of diagnostic criteria and algorithm for the management. *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 1777.
- Carlson BM. Sistemas digestivo y respiratorio y cavidades corporales. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009. p. 361.
- Emanuel PG, García GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. *Radiographics.* 1995; 15: 517.
- Godlewski G, Gaubert J, Cristol-Gaubert R, Radi M, Baecker V, Travo P, et al. Moving and fusion of the pancreatic buds in the rat embryos during the embryonic period (Carnegie stages 13-17) by a three-dimensional computer-assisted reconstruction. *Surg Radiol Anat.* 2011; 33: 659.
- Ibrahim AH, Al Malki TA, Hamza AF, Bahnassy AF. Congenital esophageal stenosis associated with esophageal atresia: new concepts. *Pediatr Surg Int.* 2007; 23: 533.
- Kawahara H, Imura K, Yagi M, Kubota A. Clinical characteristics of congenital esophageal stenosis distal to associated esophageal atresia. *Surgery.* 2001; 129: 29.
- Kelly D, Coutts AGP. Development of digestive and immunological function in neonates: role of early nutrition. *Liv Prod Sci.* 2000; 66: 161.
- Kshirsagar AY, Sulhyan SR, Vasisth G, Nikam YP. Duodenal stenosis in a child. *Afr J Paediatr Surg.* 2011; 8: 92.
- Larsen WJ. Desarrollo del aparato digestivo. En: *Embriología humana*. 3a ed. Madrid: Elsevier Science-Churchill Livingstone; 2003. p. 235.
- Le Boulanger N, Garabédian EN. Laryngo-tracheo-oesophageal clefts. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 81.
- Lee JS, Ward WO, Knapp G, Ren H, Vallanat B, Abbott B, et al. Transcriptional ontogeny of the developing liver. *BMC Genomics.* 2012; 13: 33.
- Lemaigre F, Zaret KS. Liver development update: new embryo models, cell lineage control, and morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev.* 2004; 14: 582.
- Malas MA, Aslankoc R, Ungör B, Sulak O, Candir O. The development of jejunum and ileum during the fetal period. *Early Hum Dev.* 2003; 74: 109.
- Ménard D. Functional development of the human gastrointestinal tract: hormone- and growth factor-mediated regulatory mechanisms. *Can J Gastroenterol.* 2004; 18: 39.
- Mirza B, Ijaz L, Saleem M, Sharif M, Sheikh A. Anorectal malformations in neonates. *Afr J Paediatr Surg.* 2011; 8: 151.
- Montgomery R, Mulberg AE, Grand RJ. Development of the human gastrointestinal tract: Twenty years of progress. *Gastroenterology.* 1999; 116: 702.
- Moore KL, Persaud TVN. Aparato digestivo. En: *Embriología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008. p. 211.
- Murphy SG, Yazbeck S, Russo P. Isolated congenital esophageal stenosis. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1238.
- Park HW, Chae YM, Shin TS. Morphogenic development of the pancreas in the staged human embryo. *Yonsei Med J.* 1992; 33: 104.
- Pinheiro PF, Simões E, Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 3662.
- Radi M, Gaubert J, Cristol-Gaubert R, Baecker V, Travo P, Prudhomme M, et al. A 3D reconstruction of pancreas development in the human embryos during embryonic period (Carnegie stages 15-23). *Surg Radiol Anat.* 2010; 32: 11.
- Sadler TW. Aparato digestivo. En: *Langman. Embriología médica* 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 208.
- Shaoul R, Enav B, Steiner Z, Mogilner J, Jaffe M. Clinical presentation of pyloric stenosis: the change is in our hands. *Isr Med Assoc J.* 2004; 6: 134.
- Sözen S, Güzel K. Intestinal malrotation in an adult: case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012; 18: 280.
- Stein BA, Buchan AMJ, Morris J, Polak JM. The ontogeny of regulatory peptide-containing cells in the human fetal stomach: An immunocytochemical study. *J Histochem Cytochem.* 1983; 31: 1117.

8 CASO CLÍNICO 20-1 (VÉASE SITIO WEB)



Recién nacida del sexo femenino de 14 días de vida. Producto de la primera gesta, obtenida por cesárea.
(Cortesía del Dr. Samuel Paul Gallegos Serrano, a quien se agradece su colaboración)

Madre de 18 años de edad, sin antecedentes de importancia; refiere tabaquismo ocasional que suspendió antes del embarazo. Desconoce fecha de última menstruación. Control prenatal regular desde el tercer mes (10 consultas); consumió ácido fólico y sulfato ferroso.

Antecedentes perinatales. Inició trabajo de parto espontáneamente; se realiza amniorrexia reportando líquido meconial (++). Se realizó ultrasonido por desconocer la edad gestacional, encontrándose evidencias de riñones poliquísticos y defecto de cierre de la pared abdominal. Por lo anterior se decide realizar operación cesárea.

Se obtuvo producto único vivo del sexo femenino con salida de intestinos de la cavidad abdominal, que no estaban cubiertos por ninguna membrana. Apgar 8/8 y Silverman 0/0/2. Peso: 2 400 g. Talla: 44 cm. Perímetro cefálico: 33 cm. Perímetro torácico: 29 cm. Perímetro abdominal: 28 cm. Segmento inferior: 19 cm. Pie: 7,5 cm.

Padecimiento actual. Lo inició desde la vida prenatal, evidenciándose por ecografía durante el trabajo de parto un defecto de cierre de la pared abdominal.

Exploración física. Al momento del nacimiento presentó abdomen en bota con defecto de pared abdominal, paraumbilical del lado derecho, con eventración intestinal. Se interconsulta a cirugía pediátrica, que refiere defecto de pared de 3,5 cm de diámetro, teniendo solo expuesto asas de intestino delgado, sin malformaciones agregadas aparentemente; se cubren las asas intestinales con bolsa de polietileno y con gasas con iodine, se deja sonda nasogástrica a derivación y se inicia tratamiento antimicrobiano.

Es intervenida quirúrgicamente durante su primer día de vida posnatal, realizándosele plastia de la pared. El informe quirúrgico señala que el diámetro del defecto era de 4 cm y que las asas que estaban eventradas a través del defecto eran de colon, íleon y yeyuno, con presencia de serositis y malrotación. Durante el primer día posoperatorio no se ausculta peristalsis. Al segundo día posoperatorio ya hay peristalsis y evacúa por primera vez. Dos semanas después de la operación se encuentra estable, con peso de 2 520 g y con tendencia a la mejoría.

Con respecto al caso:

1. ¿Cuál sería el diagnóstico? ¿Por qué?
2. ¿En qué momento del desarrollo ocurrió el trastorno que dio lugar al defecto?
3. ¿Cuáles son las hipótesis que existen para explicar este tipo de defectos?
4. ¿El manejo médico-quirúrgico fue adecuado?

9 AUTOEVALUACIÓN



- () 1. ¿Qué le sucede al mesogastrio cuando el estómago rota?
- A. El dorsal es llevado hacia el lado izquierdo para formar la bolsa epiploica
 - B. El ventral no se mueve porque contiene al hígado
 - C. El dorsal es llevado hacia el lado derecho para formar la bolsa epiploica
 - D. El ventral es llevado hacia la izquierda y forma el omento o epiplón menor
- () 2. ¿Qué derivados se forman en el hígado a partir del endodermo?
- A. Los cordones epiteliales
 - B. El tejido hematopoyético
 - C. Los hematíes
 - D. Los cordones hepáticos
- () 3. El siguiente es un derivado del mesenterio que degeneró en su mayor parte y se localiza entre el hígado y la pared anterior del abdomen:
- A. Epiplón menor
 - B. Epiplón gastrohepático
 - C. Epiplón duodenohepático
 - D. Ligamento falciforme
- () 4. La rotación que tiene el intestino medio dentro de la hernia umbilical fisiológica es de:
- A. 90° en dirección de las manecillas del reloj
 - B. 90° en sentido contrario a las manecillas del reloj
 - C. 180° en dirección de las manecillas del reloj
 - D. 180° en sentido contrario a las manecillas del reloj
- () 5. Cuando los derivados de la rama caudal del intestino medio ingresan a la cavidad peritoneal, ¿dónde se colocan?
- A. El yeyuno e íleon en el lado izquierdo del abdomen
 - B. El ciego y el apéndice debajo del hígado
 - C. El ciego y el apéndice en la fosa ilíaca derecha
 - D. El colon ascendente en su posición definitiva
6. El músculo estriado que forma la capa muscular externa del tercio superior del esófago deriva del _____
7. Hacia la sexta semana, el crecimiento del estómago se lleva a cabo con mayor rapidez en la región _____
8. El páncreas definitivo está conformado por dos esbozos. ¿Qué forma el esbozo dorsal? _____
9. Cuando no hay una recanalización del esófago al final del período embrionario, ¿qué antecedente puede tener la madre en el curso de su embarazo? _____
10. La deficiencia del plexo nervioso autónomo del colon da lugar a la enfermedad conocida como _____

CAPÍTULO

21

DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Ma. Guadalupe Treviño Alanís,
Sergio Salazar Marioni y Teresa Fortoul van der Goes

OBJETIVOS

- Describir el desarrollo de las vías respiratorias altas y bajas.
- Reconocer los cambios morfológicos pulmonares y relacionarlos con la edad gestacional.
- Identificar y comprender la causa de la patología respiratoria en el recién nacido y en el adulto para la toma de decisiones en el tratamiento.

CONTENIDO

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 362 | Etapasacilar 369 |
| 2 CONSTITUCIÓN MORFOLÓGICA DEFINITIVA DEL SISTEMA RESPIRATORIO 362 | Etapasacilar 369 |
| 3 MORFOGÉNESIS DEL SISTEMA RESPIRATORIO 362 | 5 RESUMEN 372 |
| Nariz y cavidad nasal 362 | 6 LECTURAS RECOMENDADAS 374 |
| Laringe y epiglotis 363 | 7 CASOS CLÍNICOS 374 |
| Tráquea, bronquios y pulmones 364 | 8 AUTOEVALUACIÓN 376 |
| 4 MADURACIÓN PULMONAR 368 | |
| Etapasacilar 368 | |
| Etapasacilar 368 | |

1 INTRODUCCIÓN

Los pulmones, como órganos centrales del sistema respiratorio, se encargan de la **oxigenación** de la sangre a través de la **membrana alveolocapilar**. La *respiración* se define como el transporte de oxígeno al interior de los tejidos y del dióxido de carbono en dirección opuesta. Esta función es vital y el organismo se prepara para ello durante toda la gestación. Es de esperar que cualquier alteración del desarrollo pulmonar se manifieste en problemas graves en el momento del nacimiento o en la etapa perinatal.

Entender el origen de las anomalías congénitas y la patología del sistema respiratorio es el fundamento para conocer el desarrollo embrionario normal del pulmón. Las causas más comunes de insuficiencia respiratoria, que se traduce como hipoxia en el recién nacido, son la prematuridad y la diabetes mellitus materna; sin embargo, el conocimiento del desarrollo embrionario también debe considerarse en la fisiopatología de las enfermedades adquiridas; por ejemplo, en el adulto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una disminución en la superficie alveolocapilar que limita el intercambio gaseoso. Uno de los factores de riesgo para que esto ocurra es el antecedente de hábito tabáquico positivo, y los componentes del humo del tabaco son los causantes del daño. Por otro lado, un factor genético asociado en la EPOC es la deficiencia de α_1 -antitripsina (α_1 -AT) o inhibidor de la proteasa (α_1 -PI); esta deficiencia suele asociarse con anomalías congénitas pulmonares o presentarse sola, como una causa rara de enfisema pulmonar.

2 CONSTITUCIÓN MORFOLÓGICA DEFINITIVA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Morfológicamente, el sistema respiratorio se divide en vías respiratorias superiores (constituidas por la nariz, las cavidades nasales, los senos paranasales y la faringe) y vías respiratorias inferiores (conformadas por la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos).

El sistema respiratorio es responsable del intercambio gaseoso, esto es, capta el oxígeno (O_2) y elimina el dióxido de carbono (CO_2). Está constituido por las vías respiratorias superiores, que incluyen la **nariz**, las cavidades nasales, los senos paranasales y la **faringe**, y las vías respiratorias inferiores, integradas por la **laringe**, la **tráquea**, los **bronquios**, los **bronquiolos** y los **alvéolos**, y estos tres últimos constituyen el **pulmón**.

El aire ingresa al organismo por las fosas nasales, pasa por la faringe y llega finalmente a la laringe. La laringe se conecta con la tráquea, que se bifurca en dos bronquios principales, a su vez divididos en tres bronquios secundarios en el pulmón derecho y dos bronquios secundarios en el izquierdo. Los bronquios secundarios o lobulares se sumergen en el tejido pulmonar, donde funcionan como un túnel hacia los alvéolos. Los

bronquios secundarios se ramifican con el estímulo del factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF-10) en bronquios segmentarios, posteriormente en bronquiolos terminales, luego en bronquiolos respiratorios y, finalmente, terminan en los alvéolos. El tejido de sostén, originado del mesodermo esplácnico, recubre todas las estructuras anatómicas a partir de los bronquios lobulares.

Los dos pulmones, órganos de consistencia esponjosa, se localizan en la caja torácica. Están formados por células derivadas del endodermo y del mesodermo. Los **pulmones** están cubiertos por la **pleura visceral** y la **pleura parietal**, y entre estas existe un espacio denominado **cavidad interpleural** que contiene **líquido pleural**. El intercambio gaseoso ocurre entre la membrana alveolocapilar, constituida por la pared alveolar y la pared del capilar pulmonar.

3 MORFOGÉNESIS DEL SISTEMA RESPIRATORIO

El sistema respiratorio inicia su desarrollo en la cuarta semana y lo concluye hasta la infancia. La nariz y la cavidad nasal surgen del proceso frontonasal medial. La laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones se forman a partir del primordio respiratorio que se origina como una evaginación del intestino anterior.

El sistema respiratorio comienza su desarrollo a la mitad de la cuarta semana, cuando en el piso del intestino anterior aparece la **hendidura laringotraqueal**, que se localiza en la línea media a la altura de la III, IV y VI bolsas faríngeas (**fig. 21-1**). El epitelio que reviste la hendidura laringotraqueal se divide en tres porciones: cefálica, media y caudal. La porción cefálica da lugar al epitelio que revestirá a la faringe; la porción media al epitelio que revestirá a la laringe; y la porción caudal presenta una evaginación que forma el **esbozo respiratorio**. El esbozo respiratorio, en su porción cefálica, se alarga y se diferencia en la tráquea, los bronquios y los bronquiolos, mientras que en su porción caudal da lugar a los alvéolos. El ácido retinoico desempeña un papel muy importante en el aspecto y localización del esbozo respiratorio. Se reporta que la deficiencia de vitamina A produce malformaciones graves del pulmón, que incluyen fístula traqueoesofágica, hipoplasia pulmonar y agenesia del pulmón izquierdo. Este compuesto regula la expresión del *Fgf10* y la formación del intestino anterior.

NARIZ Y CAVIDAD NASAL

La **nariz** se desarrolla de la porción lateral de la prominencia frontonasal, a partir de la cuarta semana (véase Cap. 16). El mesénquima de esta prominencia frontonasal se origina fundamentalmente de las crestas neurales, y durante su desarrollo existe una importante interacción ectodermo-mesénquima. La primera manifestación de la nariz son dos engrosamientos ovales bilaterales del ectodermo superficial, las **placodas nasales**, en las porciones ventrolaterales de la prominencia frontonasal.

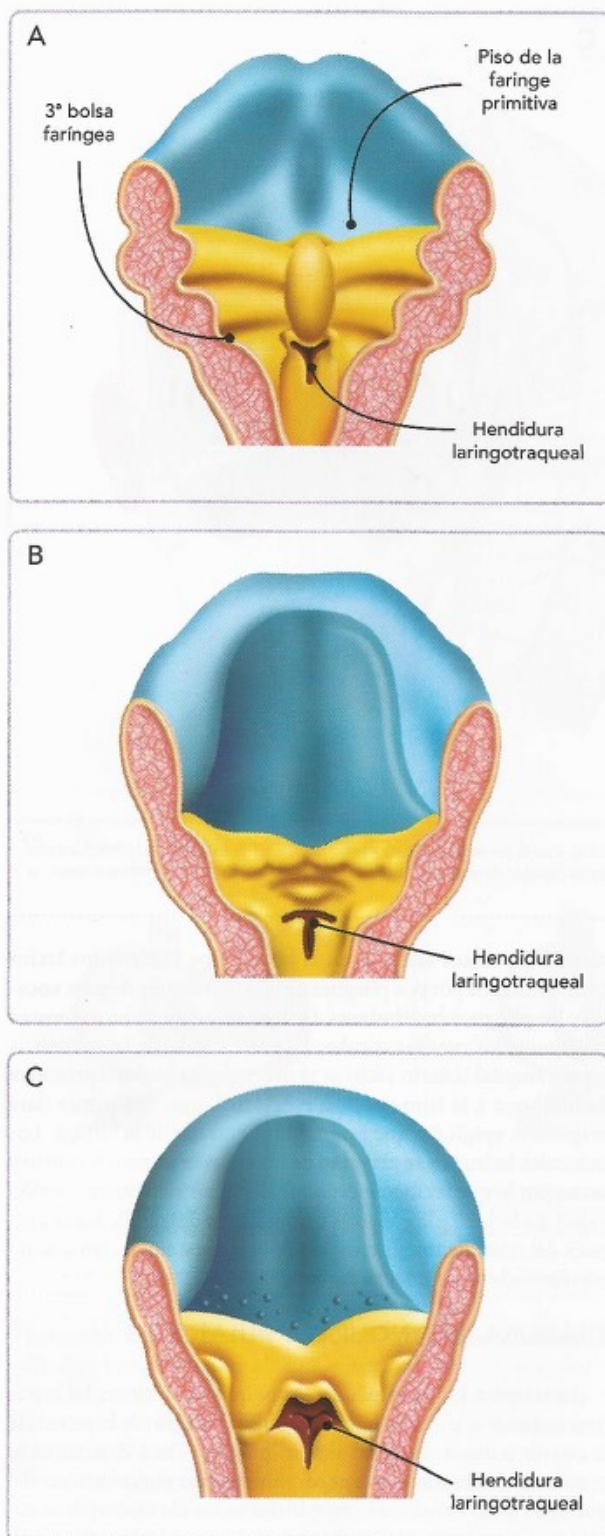


Fig. 21-1. Desarrollo de la hendidura laríngea, a nivel de las bolsas faríngeas III, IV y VI. A. Sexta semana. B. Octava semana. C. Décima segunda semana.

Al principio las placodas nasales son convexas, pero casi de inmediato comienzan a deprimirse en el centro, transformándose en unas estructuras cóncavas, las **fóveas nasales**. El mesénquima de los bordes de las fóveas nasales prolifera formando unas elevaciones en forma de herradura, cuyas ramas o astas constituyen las **prominencias nasales medial y lateral**, y entre ellas el **saco nasal primitivo**. Hacia el final de la quinta semana empiezan a migrar los procesos maxilares hacia la línea media, lo cual mueve también a las prominencias nasales mediales y laterales en esa misma dirección. En este momento, las prominencias nasales laterales están separadas de los procesos maxilares por una hendidura, el **surco nasolagrimal**; sin embargo, al final de la sexta semana se establece una continuidad entre estas estructuras. Entre la séptima y la décima semana, las prominencias nasales mediales se fusionan entre sí para formar el **segmento intermaxilar**, el cual dará lugar a varias estructuras de la cara. Las prominencias nasales laterales darán origen finalmente a las alas de la nariz, mientras que de las nasales mediales surgirán la punta de la nariz y el tabique nasal.

Conforme se desarrollan las prominencias nasales, las **fóveas nasales** se profundizan y forman los **sacos nasales primitivos**, los cuales crecen dorsalmente por debajo del prosencéfalo, aumentando su profundidad debido al crecimiento de las prominencias nasales y a su penetración en el mesénquima distal. Finalmente, los sacos nasales se unen entre sí y forman la **cavidad nasal primitiva** (fig. 21-2), cuyo fondo está constituido por una membrana, la **membrana buconasal** o **membrana de las coanas**. La membrana buconasal comienza a romperse durante la sexta semana, lo que permitirá la comunicación de la cavidad nasal con la cavidad bucal a través de las **coanas primitivas**, justo detrás del **paladar primario**. Entre tanto, las prominencias nasales mediales se están fusionando para dar lugar al tabique nasal y de manera simultánea se están desarrollando los procesos palatinos de las prominencias maxilares para formar el paladar secundario, el cual se fusiona con el paladar primario y con el tabique nasal, desplazando hacia atrás a las coanas primitivas para conformar las **coanas definitivas** a nivel de la nasofaringe. En las paredes laterales de la cavidad nasal se desarrollan también durante estas semanas los **cornetes superior, medio e inferior**, y el epitelio ectodérmico en el techo de la cavidad nasal comienza a especializarse para formar el **epitelio olfatorio**.

LARINGE Y EPIGLOTIS

La laringe y la epiglotis comienzan a formarse en la cuarta semana. En este momento, el primordio del sistema respiratorio está constituido por una evaginación medial de la pared ventral del extremo caudal de la faringe primitiva (caudal a las cuartas bolsas faríngeas): la **hendidura laringotraqueal**. El endodermo que recubre la hendidura laringotraqueal dará origen al epitelio y las glándulas de la laringe, tráquea y bronquios y al epitelio pulmonar. El mesodermo esplácnico que rodea la hendidura originará el tejido conjuntivo, el cartílago y el músculo liso de estas estructuras.

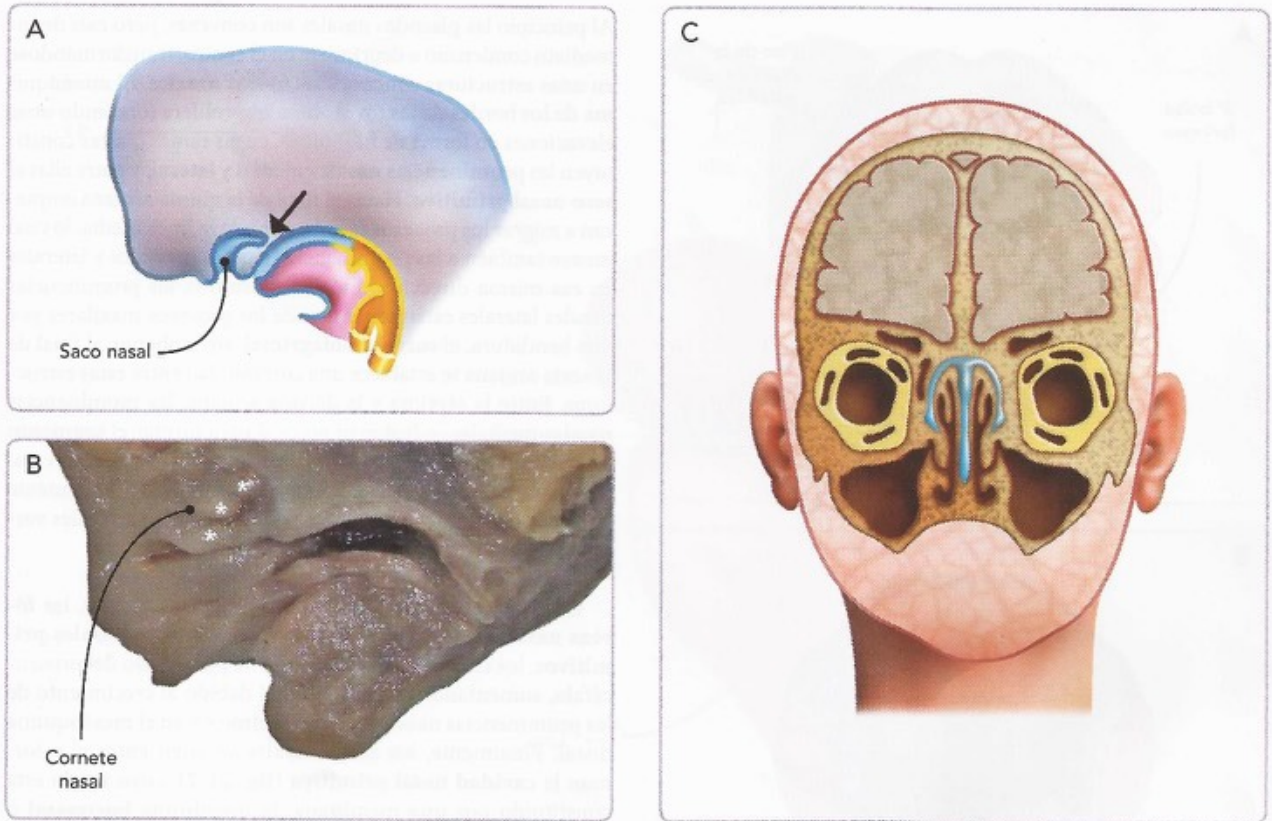


Fig. 21-2. Desarrollo de las fosas nasales. A. Saco y membrana coanal (cabeza de flecha), cuarta semana. B. Corte medio sagital de la cabeza de un feto humano de 14 semanas: se observan la cavidad nasal y los cornetes (*). C. Esquema de un corte coronal donde se identifica la posición anatómica del tabique nasal, la cavidad nasal y los cornetes.

Al final de la cuarta semana, la hendidura laringotraqueal se profundiza para formar el **divertículo laringotraqueal**, el cual se alarga y se ensancha en su extremo distal para formar la **yema broncopulmonar**. Conforme se elonga el divertículo laringotraqueal, a los lados se forman dos pliegues o rebordes longitudinales que se profundizan y aproximan entre sí hasta fusionarse y formar el **tabique traqueoesofágico**, el cual separa el tubo laringotraqueal del intestino anterior.

El **epitelio de la laringe** se forma a partir del endodermo del tubo laringotraqueal y los **cartilagos de la laringe** se originan del mesénquima de los cuarto y sexto arcos faríngeos (a su vez derivados de las células de la cresta neural). A los lados de la hendidura laringotraqueal, el mesénquima protruye formando dos elevaciones, las **tumefacciones o engrosamientos aritenoides**, convirtiendo la hendidura original en un orificio en forma de "T", la **glotis primitiva**. El epitelio laríngeo prolifera y oblitera temporalmente la luz de la laringe (octava semana) (véase Cap. 16).

Una vez que se forman la glotis primitiva y los engrosamientos aritenoides, la hendidura laringotraqueal comienza la recanalización entre la novena y décima semana del desarrollo (fig. 21-1). Durante el tiempo de la recanalización laríngea apa-

recen dos recesos laterales en la laringe, los **ventrículos laríngeos**, limitados por dos pliegues de la mucosa, los **pliegues vocales** y los **pliegues vestibulares**. De los pliegues vocales se forman finalmente las cuerdas vocales. La parte caudal de la eminencia hipobranquial (cuarto arco) se proyecta hacia la glotis primitiva dando lugar a la **tumefacción epiglótica**, que finalmente dará origen a la **epiglotis**, que resguarda la entrada de la laringe. Los músculos laríngeos se originan de los arcos branquiales cuarto y sexto, por lo que reciben inervación del X nervio craneal (nervio vago). La laringe y la epiglotis continúan su desarrollo hasta después del nacimiento. El tamaño de la laringe del recién nacido corresponde a una tercera parte de la del adulto.

TRÁQUEA, BRONQUIOS Y PULMONES

La tráquea, los bronquios y los pulmones derivan del intestino anterior a nivel de la cuarta bolsa faríngea. A la mitad de la cuarta semana, el factor de crecimiento Tbx4 determina la presencia de un surco que separa un esbozo endodérmico del intestino anterior, el cual crece inmerso en el mesénquima esplácnico. Este surco recibe el nombre de **surco laringotraqueal**, y el esbozo endodérmico forma el primordio de la tráquea, los bronquios y los pulmones (fig. 21-3). Mientras que el esbozo respiratorio crece longitudinalmente, interactúa con el mes-

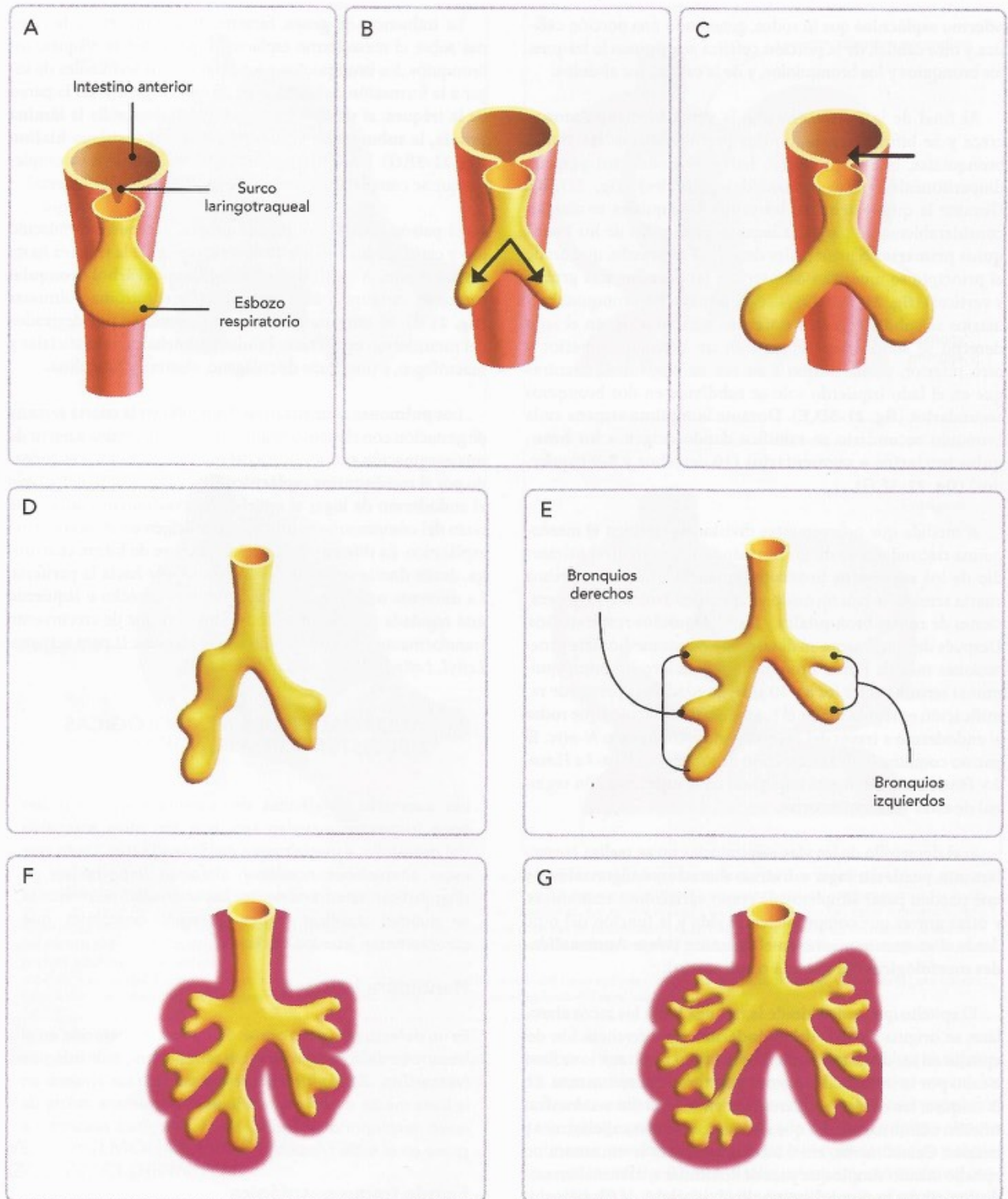


Fig. 21-3. Desarrollo de tráquea, bronquios y pulmones. A. Vista ventral del intestino anterior, esbozo respiratorio y surco laringotraqueal. B. Bifurcación del esbozo respiratorio (flecha). C. Bifurcación del esbozo respiratorio y separación del intestino anterior (cabeza de flecha). D,E. Formación de tres bronquios derechos y dos izquierdos. F,G. Divisiones dicotómicas de los bronquios desarrollados del endodermo y rodeadas por el mesodermo espláncico (en amarillo se muestra el tejido de origen endodérmico y en rojo el tejido originado del mesodermo espláncico).

odermo esplácnico que lo rodea, generando una porción cefálica y otra caudal; de la porción cefálica se originan la tráquea, los bronquios y los bronquiolos, y de la caudal, los alvéolos.

Al final de la cuarta semana, la **yema broncopulmonar** crece y se bifurca formando dos protuberancias: las yemas bronquiales, que se proyectan hacia los conductos pericardioperitoneales (futuras cavidades pleurales) (fig. 21-3B). Durante la quinta semana, las yemas bronquiales se alargan considerablemente para dar lugar al primordio de los **bronquios primarios** o principales derecho e izquierdo, que desde el principio se muestran asimétricos (el derecho más grueso y vertical) (fig. 21-3C). En la sexta semana los bronquios primarios se subdividen en **bronquios secundarios**; en el lado derecho se subdividen primero en un bronquio superior y otro inferior, y este último a su vez en otros dos, mientras que en el lado izquierdo solo se subdivide en dos bronquios secundarios (fig. 21-3D,E). Durante la séptima semana cada bronquio secundario se ramifica dando origen a los **bronquios terciarios o segmentarios** (10 derechos y 8-9 izquierdos) (fig. 21-3F,G).

A medida que ocurren estas divisiones, también el mesénquima circundante se divide, formando en conjunto el primordio de los **segmentos broncopulmonares**. Hacia la vigésima cuarta semana se han formado ya aproximadamente 17 generaciones de **ramas bronquiales** y los **bronquiolos respiratorios**. Después del nacimiento se desarrollan en promedio siete generaciones más de ramas bronquiales. El desarrollo broncopulmonar termina entre los 8 y 10 años de edad. Este patrón de ramificación es regulado por el mesoderma esplácnico que rodea al endoderma a través del FGF-10 y el protooncogén *N-myc*. El patrón combinado de la expresión de los genes *Hoxa-3* a *Hoxa-5* y *Hoxb-3* a *Hoxb-6* está implicado en la especificación regional de estas vías respiratorias.

Si el desarrollo de las vías respiratorias no se realiza correctamente, puede dar lugar a diversas alteraciones, algunas leves y que pueden pasar simplemente como variaciones anatómicas, y otras graves que comprometen la vida y la función del niño desde el momento mismo en el que nace (véase **Anormalidades morfológicas del sistema respiratorio**).

El epitelio que reviste desde la tráquea hasta los sacos alveolares se origina a partir del **endoderma**. La diferenciación del epitelio en los distintos segmentos del tubo respiratorio se lleva a cabo por la influencia de genes y factores de crecimiento. En la tráquea, las células se diferencian en un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que alterna con células caliciformes y basales. Caudalmente, en el tubo respiratorio se encuentra un epitelio ciliado simple que pasa de columnar a cúbico alternando con células bronquiolares no ciliadas (células de Clara) en los bronquiolos terminales. El epitelio que se vuelve cúbico en los bronquiolos respiratorios se continúa en los sacos alveolares que están tapizados por **neumocitos tipo I** (células epiteliales escamosas) y **tipo II** (células epiteliales cúbicas).

La influencia de genes, factores de crecimiento y hormonas sobre el mesoderma esplácnico que rodea la tráquea, los bronquios, los bronquiolos y los bronquiolos terminales da lugar a la formación de las paredes de estos órganos. En la pared de la tráquea, el **mesoderma esplácnico** desarrolla la **lámina propia**, la **submucosa**, el **músculo liso** y el **cartilago hialino** (fig. 21-3F,G). Este cartilago está en forma de anillos incompletos que se completan con músculo liso hacia la región dorsal.

El patrón de epitelio, lámina propia, submucosa, músculo liso y cartilago hialino puede observarse desde la tráquea hasta los bronquios. A partir de los **bronquiolos**, el **árbol bronquial** carece de cartilago y está protegido por el estroma pulmonar (fig. 21-4). El estroma pulmonar se constituye por derivados del mesoderma esplácnico: células endoteliales, intersticiales y macrófagos, y por fibras de colágeno, elastina y reticulina.

Los **pulmones** comienzan su desarrollo en la cuarta semana de gestación con el esbozo respiratorio, que se origina a partir de una evaginación endodérmica del intestino anterior y es rodeado por el **mesénquima esplácnico** (fig. 21-3F,G). Mientras que el endoderma da lugar al epitelio de revestimiento interno, el resto del componente pulmonar tiene origen en el mesoderma esplácnico. La diferenciación celular ocurre de forma centrífuga, desde donde se forma el hilio pulmonar hacia la periferia. La diferente morfología de los pulmones derecho e izquierdo está regulada por los genes asociados al factor de crecimiento transformante β (Tgf- β), como son el receptor II para activina, *LeftyI*, *Lefty II*, *Nodal* y *Pitx2* (fig. 21-5).



ANORMALIDADES MORFOLÓGICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Las anomalías congénitas del sistema respiratorio son poco frecuentes y suelen asociarse con otras anomalías del desarrollo, especialmente cardiovasculares. Dado que estas alteraciones ocasionan síntomas importantes, se diagnostican tempranamente. Las anomalías respiratorias se pueden clasificar según la región anatómica que comprometen (cuadro 21-1).

Hendidura laríngea

Es un defecto raro pero grave. Se debe a la alteración en el desarrollo de la parte rostral del tabique traqueoesofágico (véase Cap. 20). La hendidura consiste en un agujero en la línea media dorsal de la laringe que ocasiona desde un ruido respiratorio (estridor) hasta dificultad respiratoria grave en el recién nacido.

Fístula traqueoesofágica

Este defecto se debe a la alteración en el desarrollo del tabique traqueoesofágico que permite la comunicación de la tráquea con el esófago. En el 80% de los casos se asocia

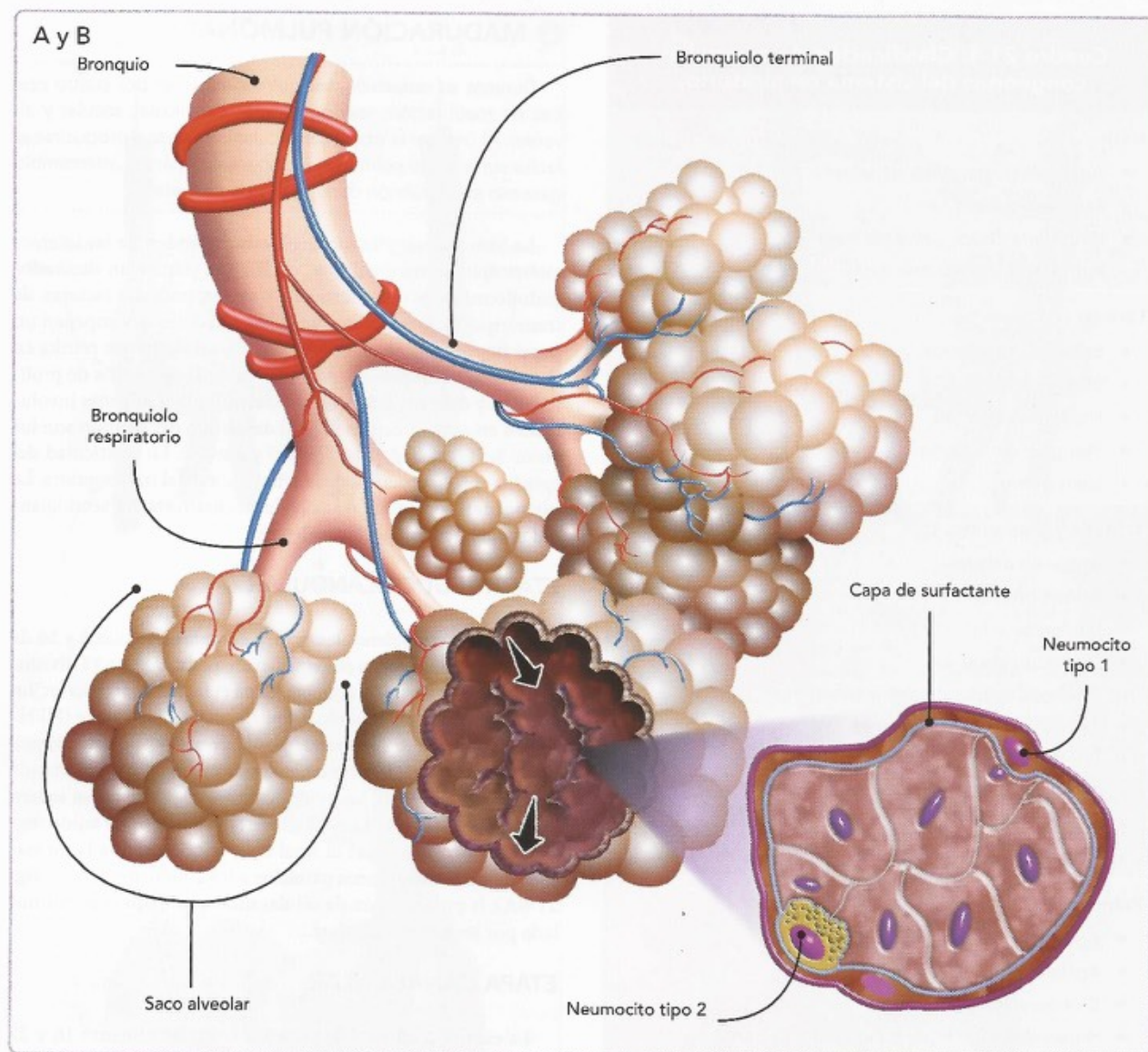


Fig. 21-4. Vías respiratorias inferiores. A. Vista panorámica donde se observan los bronquios, bronquiolos y sacos alveolares. Se aprecian los sacos alveolares y los conductos alveolares (flechas). B. Esquema donde se visualiza la estructura interna del alvéolo.

con defectos del esófago. Los recién nacidos con fístula traqueoesofágica tienen riesgo de broncoaspirar y morir, por lo que su diagnóstico y tratamiento son urgentes.

Anormalidades o variantes anatómicas en la lobulación del pulmón

Debido a la complejidad de la morfogénesis macroscópica de los pulmones, puede presentarse la lobulación anormal de uno o ambos pulmones o la inversión o duplicación en la lobulación de los pulmones, como ocurre en el situs inversus y en el situs isomérico. Para el clínico es importante

tomar en cuenta la posibilidad de estas variantes a la hora de realizar alguna broncoscopia u otros procedimientos de imagenología.

Agenesia pulmonar

Es un problema congénito raro, con una incidencia estimada de 1 por 10 000 a 15 000 autopsias. Es causada por la alteración del FGF-10 o de las moléculas involucradas en la ramificación de las yemas pulmonares (etapa canalicular del desarrollo). Puede ser unilateral o bilateral, esta última incompatible con la vida posnatal.

Cuadro 21-1. Clasificación de anomalías congénitas del sistema respiratorio.

Nariz

- Agenesia o hipoplasia de la nariz
- Atresia de las coanas
- Hendidura, fisura o muesca nasal
- Perforación del tabique nasal

Laringe

- Estenosis subglótica
- Estridor laríngeo
- Hipoplasia laríngea
- Pterigion de la laringe
- Laringoceles

Tráquea y bronquios

- Agenesia traqueal
- Atresia bronquial
- Broncomalacia
- Dilatación traqueal
- Estenosis congénita de los bronquios
- Estenosis traqueal congénita
- Fístula traqueoesofágica
- Traqueobronquiomegalia
- Traqueoceles
- Traqueomalacia

Pulmón

- Agenesia
- Aplasia
- Bronquiectasia
- Hiperinsuflación lobar congénita
- Hipoplasia y displasia pulmonar
- Enfisema congénito lobular
- Fístula arteriovenosa pulmonar
- Lóbulo pulmonar supernumerario
- Pulmón accesorio o secuestro pulmonar
- Pulmón ectópico
- Quiste pulmonar

Otras anomalías

- Anomalía de la pleura
- Hernia diafragmática congénita
- Quiste congénito del mediastino
- Otras malformaciones del sistema respiratorio no especificadas

4 MADURACIÓN PULMONAR

Durante su desarrollo, los pulmones pasan por cuatro etapas de maduración: seudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. Al finalizar la etapa canalicular comienza a producirse el factor surfactante pulmonar, indispensable para el intercambio gaseoso en el pulmón durante la vida posnatal.

La histogénesis y la morfogénesis dependen de las interacciones epitelio-mesénquima, en las que participan derivados endodérmicos y mesodérmicos que responden a factores de transcripción. Los factores morfogenéticos desempeñan un papel importante en el contacto célula-célula, lo que resulta en la activación o represión de los genes en los procesos de proliferación y diferenciación celular del pulmón. Los genes involucrados en estos procesos para el desarrollo del pulmón son los *Hoxa-5*, *Hoxb-3*, *Hoxb-4*, *Hoxb-5* y *Hoxb-6*. La plasticidad del epitelio es consecuencia de la señalización del mesénquima. La **histogénesis** del pulmón se divide en cuatro etapas: seudoglandular, canalicular, sacular y alveolar.

ETAPA SEUDOGLANDULAR

La etapa seudoglandular ocurre entre las semanas 5 y 16 de gestación. Durante esta etapa se llevan a cabo de 12 a 13 divisiones de las vías aéreas, y aquí participa el factor de transcripción conocido como *factor nuclear homólogo-4 del hepatocito* (HNF-4). Este período se caracteriza por la presencia de túbulos respiratorios cubiertos internamente por un epitelio columnar de origen endodérmico, los cuales en un corte transversal tienen apariencia glandular. Los túbulos están rodeados de tejido mesenquimático que hacia el final del período origina la formación de vasos sanguíneos paralelos a los conductos aéreos (fig. 21-6A); la proliferación de células mesenquimáticas es estimulada por los genes *Hedgehog*.

ETAPA CANALICULAR

La etapa canalicular se presenta entre las semanas 16 y 27 de gestación. En esta etapa hay un importante crecimiento de los túbulos respiratorios, donde pueden observarse ya los bronquios y bronquiolos terminales, rodeados por un mesénquima muy vascularizado. Hacia la semana 24, cada bronquiolo terminal se divide para formar dos o más bronquiolos respiratorios, que a su vez pueden dar origen ya a algunos sacos terminales o alvéolos primitivos. Los bronquiolos terminales y los incipientes alvéolos primitivos están tapizados por células cúbicas, precursoras de los neumocitos, y al hacer contacto con los vasos capilares forman una **membrana alveolocapilar** y comienza la producción del **factor surfactante pulmonar** al final de la etapa; durante esta participan los siguientes factores de transcripción: HNF-4, factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y factor nuclear 3-α de los hepatocitos (HNF3-α). En este período se pasa de un pulmón incompatible con la vida a uno potencialmente viable (fig. 21-6B).



Fig. 21-5. Pulmones de un feto humano de 21 semanas. Vista posterior. Pulmón derecho con tres lóbulos e izquierdo con dos.

ETAPA SACULAR

La etapa sacular o de saco terminal (fig. 21-6C) comprende de la semana 26 al término de la gestación. Se caracteriza por el importante incremento de sacos terminales y el adelgazamiento de su epitelio, el cual está formado por células planas y cúbicas, separadas entre sí por medio de **tabiques**. Las células planas y cúbicas se han diferenciado a partir de las células columnares de origen endodérmico, y son las precursoras de los neumocitos. Los primeros neumocitos en diferenciarse son los **neumocitos tipo II**, que a su vez dan origen a los **neumocitos tipo I**. Los neumocitos tipo II se distinguen por que parte de sus organelos citoplasmáticos son los **cuerpos lamelares**, que al final de la etapa aumentan en tamaño y número, y que participan en la síntesis y secreción del **factor surfactante pulmonar**; los factores de transcripción que participan son: TTF-1 y HNF-3 β . Los neumocitos tipo I se adelgazan y participan en el desarrollo de la **membrana alveolocapilar**. Al momento del nacimiento, la membrana alveolocapilar ya permite el intercambio gaseoso y está formada por el neumocito tipo I, la lámina basal del alvéolo, la del capilar y la célula endotelial (fig. 21-7).

ETAPA ALVEOLAR

Por último, en la etapa alveolar o posnatal (fig. 21-6D) ocurre la formación de las **bolsas alveolares o alvéolos definitivos**, período que se extiende por varios años de la vida posnatal. Los alvéolos constan de paredes lisas revestidas por **neumocitos tipo I y tipo II**. Una vez concluido el desarrollo de los pulmones, estos se componen de lobulillos pulmonares, considerados como la unidad estructural básica del pulmón. Los lobulillos

pulmonares están formados por el bronquiolo respiratorio, el conducto alveolar y el saco alveolar (fig. 21-4B).

Los bronquiolos terminales se dividen para formar los bronquiolos respiratorios, compuestos por células cúbicas ciliadas que alternan con células no ciliadas (llamadas *células de Clara* o *epiteliales secretoras bronquiolares*). Además, la pared bronquiolar está integrada por músculo liso, fibras elásticas, fibras de colágeno y fibras reticulares.

El conducto alveolar tiene una pared delgada compuesta por epitelio plano, escaso músculo liso y fibras reticulares, elásticas y de colágeno. Estos conductos terminan en un número variable de sacos alveolares, que son estructuras con una pared delgada cubierta por un epitelio plano soportado por las fibras anteriormente mencionadas (fig. 21-4).

El **alvéolo** es el fondo de saco terminal de las ramificaciones bronquiales y está formado por una pared fina tapizada de neumocitos tipo I y tipo II; el TTF-1 y la BMP-4 participan en esta etapa. Los alvéolos adyacentes forman una pared llamada **tabique interalveolar** (fig. 21-8A), donde se localizan: 1) los neumocitos tipo I, 2) los neumocitos tipo II, 3) las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos y 4) las células intersticiales. El alvéolo tiene un diámetro de 0,3 mm al nacimiento y existen entre 20 y 50 millones de ellos; en la vida adulta se tienen entre 300 y 800 millones, con una superficie de intercambio gaseoso de aproximadamente 75 m².

En la etapa prenatal, toda la vía respiratoria está llena de un líquido producido por las células epiteliales y de líquido amniótico.

Conc

Conc

Fig. 22-13. Histología del cono de corazones de embriones de pollo, vista derecha. **A.** Etapa de asa. Se pueden observar con claridad el endocardio formando la capa interna del tubo cardíaco, el miocardio constituyendo la capa externa y entre ellas la gelatina cardíaca. **B.** Etapa de pos-asa. La gelatina cardíaca ha cambiado radicalmente su aspecto, habiéndose poblado de células mesenquimáticas provenientes de la capa del endocardio.

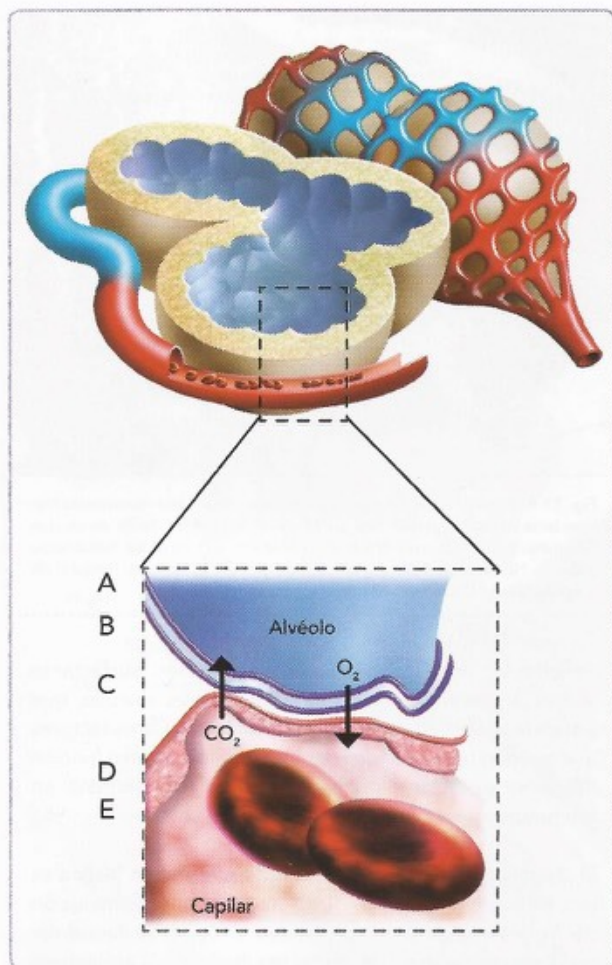


Fig. 21-7. Representación del intercambio gaseoso en la membrana alveolocapilar.

A = epitelio alveolar (neumocito tipo I); B = membrana basal alveolar; C = intersticio; D = membrana basal capilar; E = endotelio capilar.

en los **cuerpos lamelares**. En el humano, el factor comienza a producirse entre las semanas 24 y 28. En la semana 35 se han alcanzado niveles suficientes del surfactante y este comienza a secretarse por exocitosis; una vez que se ha secretado, se distribuye sobre la superficie de los alvéolos para reducir la tensión superficial y facilitar la expansión alveolar, lo que a su vez favorece el intercambio de gases. Se compone en un 90% de lípidos (de los cuales entre el 80 y 90% son fosfolípidos) y un 10% de proteínas (llamadas A, B, C y D). Para este proceso se involucra el TTF-1 y el gen de la proteína B del surfactante (*SP-B*). La deficiencia del factor surfactante pulmonar generalmente ocurre en niños prematuros y en los hijos de madre diabética, dando lugar a una patología grave desde el momento del nacimiento conocida como enfermedad por membrana hialina (véase **Enfermedad por membrana hialina**).

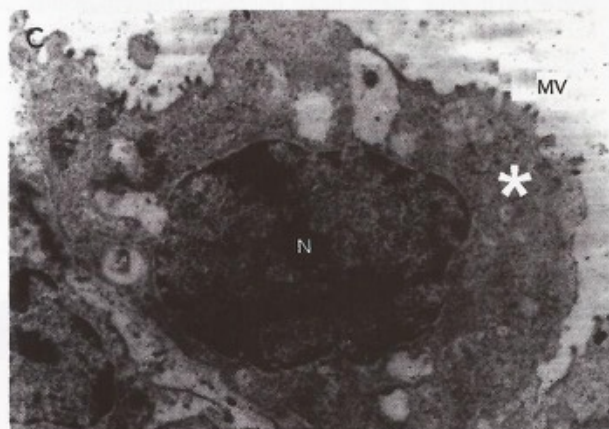
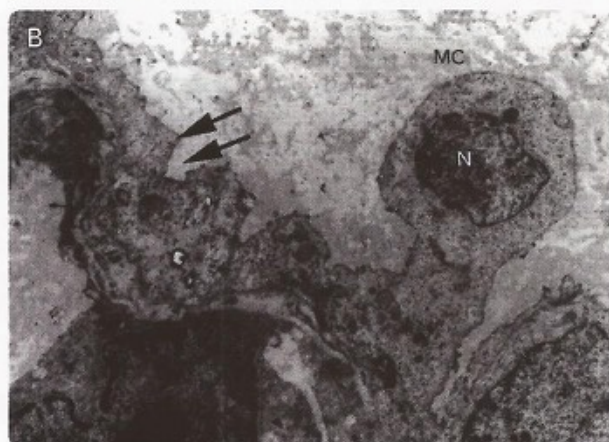
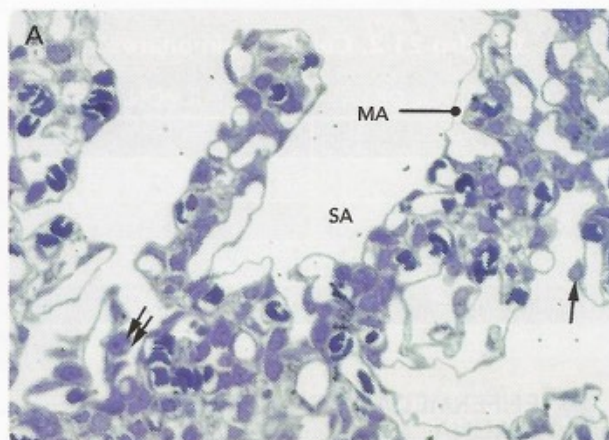


Fig. 21-8. Micrografía de pulmón de rata. Histogénesis del pulmón. A. Feto de 21 días, mostrando los sacos alveolares. Procesado en resina, secciones semifinas coloreado con azul de toluidina. 100 \times . Nótese los sacos separados por tabiques donde se localizan los neumocitos tipo I (flecha) y tipo II (doble flecha), vasos sanguíneos y membrana alveolocapilar. B. Feto de 21 días. Microscopía electrónica de transmisión que muestra la ultraestructura del neumocito tipo I. 14 000 \times . Obsérvense el núcleo, la membrana celular y las prolongaciones citoplasmáticas (doble flecha). C. Feto de 21 días. Microscopía electrónica de transmisión que permite ver la ultraestructura del neumocito tipo II. 14 000 \times . Nótese el núcleo, la membrana celular con microvellosidades y el citoplasma (*).

Cuadro 21-2. Células pulmonares.

PORCENTAJE DE LAS CÉLULAS PULMONARES

Célula	Porcentaje (%)
Endotelial	42
Intersticial	35
Neumocito II	15
Neumocito I	9



ENFERMEDAD POR MEMBRANA HIALINA

La enfermedad por membrana hialina o **síndrome de dificultad respiratoria** tiene su origen en la deficiencia del factor surfactante pulmonar y es muy frecuente, sobre todo en los niños prematuros y en los hijos de madres diabéticas. El recién nacido que la presenta es incapaz de insuflar los alvéolos, lo que origina atelectasia progresiva que lleva a la hipoxemia. Otros problemas relacionados con la deficiencia del factor surfactante pulmonar son el daño al epitelio respiratorio (los neumocitos) y la inflamación pulmonar, que conducen al deterioro de la función respiratoria (fig. 21-9).

Los recién nacidos con este síndrome generalmente son prematuros y los primeros signos son la dificultad respiratoria y la cianosis. A la exploración física los niños presentan quejido, aleteo nasal, utilización de los músculos accesorios de la respiración, esfuerzo respiratorio, retracción esternal, subcostal e intercostal, taquipnea y ruidos respiratorios disminuidos. Si no se trata al neonato con factor surfactante exógeno durante los primeros 2 días de vida, empeorará progresivamente.

Los factores de riesgo para la enfermedad de membrana hialina son la prematuridad, la diabetes materna y la

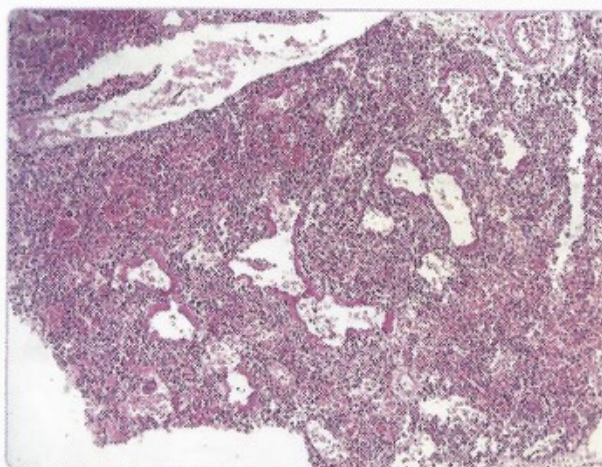


Fig. 21-9. Fotomicrografía de un caso de enfermedad por membranas hialinas (rosa brillante) fuertemente adheridas a las paredes de los conductos alveolares y bronquiolos respiratorios. Alvéolos con focos de hemorragia reciente. HE 10× (Cortesía del Dr. Guillermo Valero Elizondo, Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI, México, D.F.).

deficiencia de la proteína B del factor surfactante pulmonar; esta última ocasiona proteinosis alveolar, que simula la enfermedad de membrana hialina. Otros factores que pueden ocasionar deficiencia en la liberación o función del factor surfactante pulmonar son la asfisia perinatal en prematuros y las cesáreas sin trabajo de parto.

El diagnóstico de la enfermedad de membrana hialina es por radiografía de tórax, que muestra una disminución del volumen pulmonar y opacidad difusa reticulonodular con broncograma aéreo, como resultado de la atelectasia alveolar que contrasta con zonas aireadas; el edema pulmonar puede contribuir a la apariencia difusa.

Una de las complicaciones de la enfermedad de membrana hialina es la displasia broncopulmonar, que puede llevar a secuelas neurológicas.

5 RESUMEN

Véase figura 21-10.

- El desarrollo del sistema respiratorio inicia en la cuarta semana con la aparición del esbozo en la región ventral del intestino anterior.
- Del esbozo respiratorio se forma una porción recta que origina la tráquea y distalmente dos brotes, izquierdo y derecho, de los cuales se formarán desde los bronquios hasta los alvéolos.
- Etapas de la histogénesis del pulmón: pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar.

- El esbozo respiratorio está rodeado por el mesodermo esplácnico que desarrollará el tejido de sostén, por ejemplo, vasos sanguíneos, fibras y pleura.
- El epitelio: los neumocitos tipo I forman parte de la membrana alveolocapilar, y los de tipo II sintetizan y secretan el factor surfactante pulmonar.

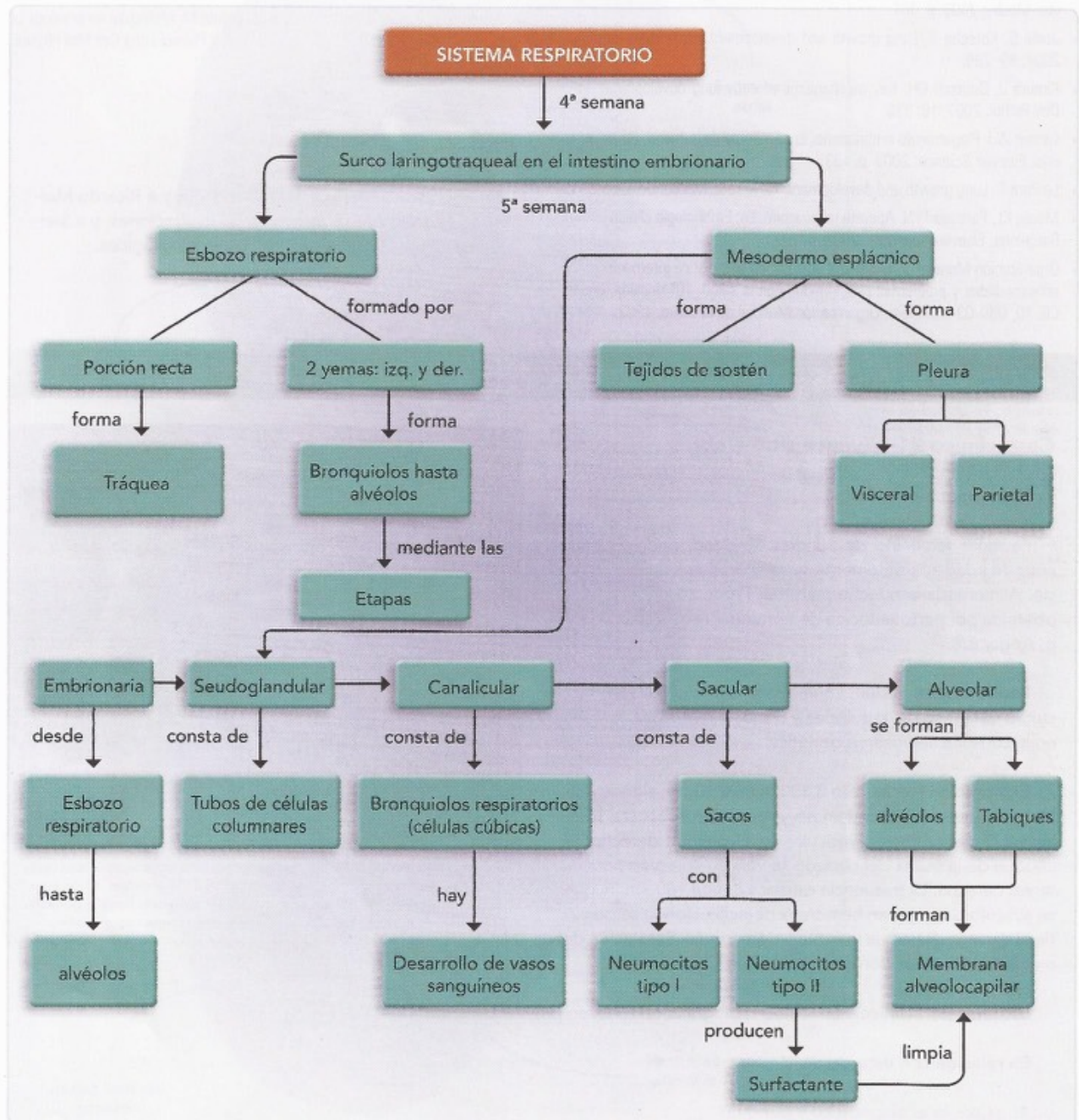


Fig. 21-10. Esquema resumen del desarrollo del sistema respiratorio.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Albertine KH. Anatomy of the lungs. Anatomy and development of the respiratory tract. Mason RJ, et al. (eds.) Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010.
- Bishop AE. Pulmonary epithelial stem cells. Cell Prolif. 2004; 37: 89.
- Carlson BM. Sistema digestivo y respiratorio y cavidades corporales. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2005. p. 361.
- Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. Early Hum Develop. 2007; 83: 789.
- Kimura J, Deutsch GH. Key mechanisms of early lung development. Ped Dev Pathol. 2007; 10: 335.
- Larsen WJ. Plegamiento embrionario. En: Embriología humana. 3a ed. Madrid: Elsevier Science; 2003. p. 133.
- Lenfant C. Lung growth and development. New York: Marcel Dekker; 1997.
- Moore KL, Persaud TVN. Aparato respiratorio. En: Embriología clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008. p. 197.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10ª revisión, anexo CIE-10, Q30-Q34. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.
- Pepicelli CV, Lewis PM, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates branching morphogenesis in the mammalian lung. Curr Biol. 1998; 8: 1083.
- Ross MH, Wojciech P. Histology. A text and atlas with correlated cell and molecular biology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006.
- Sadler TW. Sistema respiratorio. En: Langman. Embriología médica. 12ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 201.
- Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado K. The molecular basis of lung morphogenesis. Mech Develop. 2000; 92: 55.
- Warburton D, Zhao J, Berberich MA, Bernfield M. Molecular embryology of the lung: then, now, and in the future. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 1999; 276: L697.

Agradecimientos:

Se agradece a Marisol Garza Amparán y a Ricardo Martínez Herrera por su apoyo en las ilustraciones, y a Sanjuana Limón Herrada por los cortes histológicos.

7 CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 21-1 (véase sitio web)

Neumopatía congénita

Paciente femenino de 13 días de edad, padres de 28 años de edad aparentemente sanos y sin datos de importancia. Alimentada con leche materna. Producto de la gesta I obtenida por parto eutócico de término. Peso al nacer 3 200 g, Apgar 8/8.

Padecimiento actual. Lo inicia de forma súbita con dificultad para respirar, taquipnea y cianosis central. Al recibirla en la consulta se observó cianótica.

Exploración física. Peso 3 300 g; talla 50 cm, signos vitales: polipnea de 62 por minuto y retracción subcostal leve, ausencia del murmullo vesicular en el pulmón derecho, el choque de la punta del corazón se veía en la región paraesternal derecha. La frecuencia cardíaca era de 160 x min, que se auscultaba mejor en hemitórax derecho, donde se percucía el corazón. Resto de la exploración normal. Saturación de oxígeno 80%, retención importante de CO₂.

Estudios paraclínicos. Se realizó radiografía de tórax en proyección anteroposterior (fig. 21-11).

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿A qué factor o factores se atribuye esta patología?
3. ¿Cuál sería el pronóstico y el tratamiento en estos casos?



Fig. 21-11. Radiografía de tórax del caso clínico. Se observa opacidad completa del hemitórax derecho, con disminución de la amplitud de los espacios intercostales y desplazamiento del cardiomeastino hacia la derecha. El pulmón izquierdo se muestra hiperinsuflado en forma compensatoria.

Caso clínico 21-2 (véase sitio web)

Autores: Jessica J. Castillo Moreno y Jorge Adán Alegría Baños

Neumopatía congénita

Paciente del sexo femenino de 1 día de vida extrauterina. Madre de 22 años de edad, aparentemente sana. Producto de la gesta III obtenida por cesárea. La madre presentó infección de vías urinarias durante el embarazo, manejada con antibióticos orales no especificados.

Antecedentes perinatales. La madre acude al hospital a las 28 semanas de gestación, por presentar dolor cólico intermitente en hipogastrio de 7 días de evolución, acompañado de salida abundante de líquido claro transvaginal; se indicó reposo absoluto, antibioticoterapia y manejo con glucocorticoides. Se realizó cesárea obteniéndose producto único vivo del sexo femenino de 29 semanas de edad, en presentación pélvica y con escaso líquido amniótico. Peso al nacer 1 150 g, Apgar 4/7 y Silverman-Anderson 6.

Padecimiento actual. Comienza al nacimiento con flacidez y cianosis generalizada, dificultad respiratoria y bradicardia. Se realizaron maniobras de reanimación neonatal con administración de O_2 , con escasa mejoría. Se dio apoyo respiratorio con bolsa válvula mascarilla, mejorando la coloración y la frecuencia cardíaca (100 por minuto). Continuó con dificultad respiratoria importante e hipoventilación pulmonar, por lo que se le intubó y se ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Exploración física. Paciente con cánula orotraqueal, con aleteo nasal, disociación toracoabdominal, tiraje intercostal y quejido respiratorio (fig. 21-12). Temperatura $36.5^\circ C$, talla 35 cm, perímetro cefálico 26,5 cm, FC de 130 por minuto y FR de 45 por minuto. Campos pulmonares con hipoventilación generalizada y presencia de estertores finos bilaterales. Hipoactiva y con flacidez generalizada. Piel fina, lisa, con ligera cianosis periférica y discreta descamación superficial. Extremidades hipotróficas.

Estudios de laboratorio y gabinete. En la gasometría se encontró pH de 7,2, PCO_2 de 60 mm Hg, PO_2 de 45 mm Hg, SO_2 de 70% y HCO_3 de 12 mEq/L. La radiografía de tórax mostró campos pulmonares con infiltrado reticulogranuloso difuso (imagen en vidrio esmerilado) (fig. 21-13).

Evolución y tratamiento. Se instauró tratamiento con surfactante pulmonar respondiendo satisfactoriamente. Un día más tarde la paciente presentó mejoría ventilatoria, con calificación de SA de 1, por tiros intercostales. Los campos pulmonares se encontraron con adecuada ventilación, estertores crepitantes diseminados y saturación por arriba de 90%.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿Existen factores de riesgo para esta patología en este caso?
3. ¿Cuál sería la patogenia?
4. ¿Cuál sería el pronóstico y el tratamiento prenatal y posnatal?



Fig. 21-12. Fotografía de la paciente.

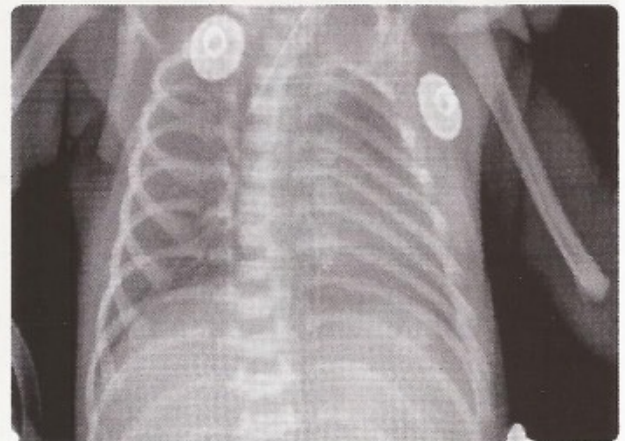


Fig. 21-13. Radiografía de tórax de la paciente que muestra imagen en "vidrio esmerilado".

**8 AUTOEVALUACIÓN**

Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. Estructura del sistema respiratorio que carece de cartílago:
A. Tráquea
B. Bronquios
C. Bronquiolos respiratorios
D. Laringe
- () 2. Célula donde se sintetiza el factor surfactante pulmonar:
A. Neumocito II
B. Macrófago
C. Neumocito I
D. De Clara
- () 3. Regulan el proceso de síntesis del factor surfactante pulmonar:
A. TTF-1 y HNF-3 β
B. FSH y LH
C. TSH y FSH
D. TTF-1 y FSH
- () 4. Factor de riesgo de la madre para producir la enfermedad de membrana hialina en su producto:
A. Desnutrición
B. Prematurez
C. Diabetes
D. Infecciones
- () 5. Origen germinativo de las fibras de colágeno, elastina y reticulina:
A. Endodermo
B. Mesodermo
C. Ectodermo
D. Cresta neural

6. La enfermedad de membranas hialinas se produce cuando no hay suficiente _____
7. En el pulmón, la formación de vasos sanguíneos se inicia en la etapa _____
8. La etapa alveolar de la maduración pulmonar termina _____
9. La pleura parietal se origina a partir de _____
10. En el feto, los movimientos respiratorios comienzan en la semana _____

CAPÍTULO 22

DESARROLLO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Manuel Arteaga Martínez e Isabel García Peláez

OBJETIVOS

- Identificar e integrar los procesos que ocurren durante la formación del corazón y los grandes vasos, ubicando los cambios morfológicos y moleculares acontecidos que le permitan identificar los procesos y el momento en el que se pueden originar alteraciones.
- Comprender las repercusiones de las cardiopatías congénitas y el manejo médico-quirúrgico de los pacientes que las presentan.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 378
- 2 ETAPA PRECARDIOGÉNICA | 379
- 3 DESARROLLO DEL CORAZÓN EMBRIONARIO | 379
 - Etapa de pre-asa: formación del tubo cardíaco primitivo | 379
 - Etapa de asa: flexión del tubo cardíaco primitivo | 383
 - Etapa de pos-asa: esbozos septales y valvulares | 384
 - Cavidades cardíacas primitivas | 386
- 4 DESARROLLO DE LOS ATRIOS Y UNIONES VENOATRIALES | 389
 - Atrios primitivos | 390
 - Seno venoso: atrio derecho definitivo | 390
 - Vena pulmonar primitiva: atrio izquierdo definitivo | 395
 - Septación atrial: tabique interatrial definitivo | 398
- 5 UNIÓN ATRIOVENTRICULAR | 400
 - Canal atrioventricular | 400
 - Válvulas atrioventriculares | 402
- 6 SEGMENTO VENTRICULAR | 408
 - Porción trabeculada | 408
 - Porción de entrada ventricular | 408
 - Porción de salida o infundíbulo | 410
 - Septación ventricular | 412
- 7 UNIÓN VENTRICULOARTERIAL | 416
 - Tronco arterioso | 416
 - Válvulas semilunares aórtica y pulmonar | 417
- 8 SEGMENTO ARTERIAL: AORTA Y ARTERIA PULMONAR | 422
 - Saco aortopulmonar | 422
 - Arcos aórticos | 423
- 9 SUBSISTEMAS DEL CORAZÓN | 426
 - Sistema coronario | 427
 - Sistema de conducción | 428
- 10 CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA | 429
 - Cortocircuitos de la circulación fetoplacentaria | 434
 - Cambios circulatorios al nacimiento | 435
- 11 RESUMEN | 435
- 12 LECTURAS RECOMENDADAS | 436
- 13 CASO CLÍNICO | 437
- 14 AUTOEVALUACIÓN | 438

1 INTRODUCCIÓN

El corazón, órgano central del aparato circulatorio, es el encargado de impulsar la sangre a todo el cuerpo a través de los vasos sanguíneos. Esta importante función cardíaca comienza muy pronto en la vida prenatal y concluye cuando el organismo muere. Es fácil entender que una alteración del corazón traiga importantes trastornos a todos los tejidos del cuerpo que necesitan para su desarrollo de un adecuado aporte sanguíneo que les permita el intercambio de gases, nutrientes, metabolitos, etcétera. Las enfermedades adquiridas del corazón constituyen una de las principales causas de morbilidad en la población adulta, mientras que los defectos congénitos del corazón, o *cardiopatías congénitas*, pueden ser considerados, por su frecuencia y gravedad, como algunos de los más importantes errores de la morfogénesis en el humano (véase *Cardiopatías congénitas*).

El corazón es un músculo hueco que actúa como una bomba aspirante e impelente de la sangre. Su pared consta de tres capas principales: el **endocardio**, la capa interna, en contacto directo con la sangre; el **miocardio**, la capa intermedia, que es la capa muscular o contráctil; y el **epicardio**, o capa visceral del pericardio, la capa externa. Está situado en el tórax entre los pulmones y el esternón, justo encima del diafragma; está envuelto por una capa de tejido fibroso: el **pericardio parietal**, que lo separa de las estructuras vecinas, le sirve de protección y le ofrece libertad en sus movimientos de contracción y relajación.

En el humano, el corazón está formado por cuatro cavidades: dos **atrios** [en la clínica tradicionalmente conocidos como *aurículas*] (derecho e izquierdo) y dos **ventrículos** (derecho e izquierdo); los atrios y los ventrículos están separados por un **esqueleto fibroso** que sirve de inserción para las fibras miocárdicas atriales y ventriculares y que sostiene a las **válvulas atrioventriculares** que regulan el paso de la sangre de los atrios a los ventrículos: las válvulas **tricúspide** y **mitral**. Completan el esqueleto fibroso dos anillos más, que dan inserción a las válvulas que controlan el paso de la sangre de los ventrículos a las grandes arterias: las **válvulas pulmonar y aórtica**.

Separando las cavidades derechas de las izquierdas se encuentran tres tabiques o septos: el **tabique interatrial**, que separa a los atrios entre sí, el **tabique interventricular**, que divide al ventrículo derecho del ventrículo izquierdo, y el **tabique atrioventricular**, que separa el atrio derecho del ventrículo izquierdo. La finalidad de estos tres tabiques en conjunto es separar la sangre venosa o desoxigenada que circula por las cavidades derechas de la sangre arterial u oxigenada que va por las cavidades izquierdas.

Al corazón le llega la sangre a través de diversas grandes venas. Al atrio derecho desembocan la **vena cava superior** y la **vena cava inferior**, que transportan la sangre venosa o desoxigenada procedente de la mitad superior y de la mitad inferior del cuerpo, respectivamente; también a este atrio desemboca

el **seno coronario** con la sangre venosa que utilizó el corazón para su propia irrigación. A su vez, al atrio izquierdo desembocan cuatro **venas pulmonares**, que llevan la sangre arterial u oxigenada procedente de los pulmones, donde ha ocurrido su oxigenación.

Una vez que circula la sangre por las cavidades del corazón, sale de este a través de dos grandes arterias: el **tronco pulmonar**, que emerge del ventrículo derecho y que conduce la sangre venosa a su proceso de oxigenación en los pulmones; y la **aorta**, que surge del ventrículo izquierdo y que lleva la sangre arterial u oxigenada para su distribución a todo el cuerpo. A la entrada de estas dos grandes arterias se encuentran las válvulas arteriales pulmonar y aórtica, mencionadas antes, que permiten que la sangre pase de los ventrículos a las arterias y que impiden su retorno en dirección inversa.

Completan la arquitectura del corazón dos subsistemas: el sistema coronario y el sistema de conducción. El **sistema coronario** es el encargado de llevar la irrigación propia del corazón, iniciándose con la emergencia de las **arterias coronarias derecha e izquierda**, que surgen de la aorta a nivel de la válvula aórtica, y termina en el atrio derecho en el seno coronario, al cual desembocan las diferentes venas coronarias. El **sistema de conducción** es el encargado de llevar de manera eficiente y ordenada los impulsos eléctricos que producen la contracción del músculo cardíaco; los impulsos se generan en el **nodo sinusal** (o marcapasos del corazón), situado en la unión de la vena cava superior con el atrio derecho, y de ahí se propagan al **nodo atrioventricular**, al **haz penetrante atrioventricular** (haz de His), a las **ramas derecha e izquierda** y finalmente a las **fibras de Purkinje**.

En el hombre, la morfogénesis cardíaca ocurre entre la tercera y sexta semana del desarrollo intrauterino. El sistema cardiovascular es el primero en alcanzar una madurez funcional durante el desarrollo embrionario, madurez que continuará, en algunos aspectos, hasta después del nacimiento. Evoluciona fundamentalmente a partir de la lámina esplácnica del mesodermo lateral, y recibe una contribución importante de células de las crestas neurales y una importante inducción del endodermo en sus etapas iniciales. Aunque los eventos morfogenéticos que se describen en los diferentes apartados de este capítulo están íntimamente relacionados en el espacio y en el tiempo, para facilitar su comprensión, hasta donde ha sido posible, se describe separadamente el desarrollo embrionario de los diferentes segmentos y estructuras de unión del corazón, y se ha intentado dar una correlación cronológica de dichos eventos.



CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Se considera *cardiopatía congénita* a cualquier alteración morfológica o funcional del corazón o de los grandes vasos (arterias o venas) presente en el momento del nacimiento. Pueden manifestarse en el período neonatal o hacerlo meses o incluso años después del nacimiento.

La frecuencia estimada de las cardiopatías congénitas es de 8 por cada 1 000 recién nacidos vivos; de ellos, más o menos la mitad mueren durante el primer año si no son tratados, y la mayoría de estas muertes acontecen en el periodo del recién nacido. Aproximadamente tres cuartas partes o más de los niños que mueren son susceptibles de tratamiento quirúrgico correctivo o paliativo. En general se les considera como alteraciones de etiología multifactorial, y pueden presentarse como defectos aislados o asociándose a otros defectos –cardíacos o extracardíacos–, así como a alteraciones genéticas o cromosómicas, formando síndromes polimalformativos. De igual manera, las cardiopatías congénitas se han asociado a agentes teratogénicos como el virus de la rubéola, la ingesta de litio o la deficiencia de ácido fólico, entre otras. Mediante técnicas de diagnóstico prenatal pueden detectarse desde la etapa intrauterina, aunque su diagnóstico generalmente se hace después del nacimiento, incluso meses o años después de nacer. Son debidas a un trastorno en la morfogénesis del corazón, generalmente durante el periodo de organogénesis, comprometiendo la función del sistema cardiovascular –antes, durante o después del nacimiento–, por lo cual repercuten en el funcionamiento y desarrollo del resto del organismo. En México se calcula que, en todo el país, cada año nacen más de 20 000 niños con cardiopatía congénita, por lo que deben ser consideradas como un problema frecuente y grave de salud pública.

La mayoría de las cardiopatías congénitas se toleran bien durante la vida prenatal, pero cuando el feto se separa de la madre en el momento del nacimiento, pueden provocar alteraciones funcionales importantes para el recién nacido que alteren su desarrollo posnatal e incluso lo lleven a la muerte. Los rápidos avances de la cirugía cardiovascular permiten en la actualidad beneficiar a estos pacientes con cirugía paliativa, correctiva e incluso con trasplante cardíaco.

2 ETAPA PRECARDIOGÉNICA

Durante esta etapa se forman las áreas cardíacas, que se fusionan y constituyen la herradura cardiogénica. En estas áreas cardíacas se inicia la regulación molecular para la diferenciación de los miocardiocitos.

Se entiende por etapa precardiogénica a lo ocurrido durante el periodo de gastrulación (días 15 a 18 ± 1). En este periodo, el disco embrionario adopta una forma piriforme y está constituido ya por las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo; los futuros órganos están representados por grupos celulares, denominados *áreas*, con una ubicación topográfica específica en el ectodermo, mesodermo o endodermo, pero aún histológicamente semejantes entre sí. Las **áreas cardíacas** están ubicadas en el mesodermo y son dos, bilaterales y simétricas, situadas a ambos lados de la línea primitiva a nivel del nodo primitivo (fig. 22-1A). La inducción de las células precar-

díacas para que comiencen su diferenciación a células cardíacas se realiza a través de señales moleculares provenientes del endodermo a nivel cefálico, mediante proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2) y factor de crecimiento de fibroblastos 4 (FGF-4), que hacen que se expresen *Nkx2.5*, *Mef2* y *GATA-4* en el mesodermo de las áreas cardíacas, iniciándose la diferenciación de dichas células a miocardiocitos. En el periodo de gastrulación tardía, los extremos cefálicos de las áreas cardíacas se contactan entre sí adoptando la forma de una “U” invertida, constituyendo la llamada **herradura cardiogénica**, que queda situada cefálica respecto de la **membrana bucofaríngea** y los **pliegues neurales**, y caudal a una estrecha banda de mesodermo que recibe el nombre de **tabique transversal** (figs. 22-1B y 22-2).

3 DESARROLLO DEL CORAZÓN EMBRIONARIO

El corazón embrionario comienza su formación en la cuarta semana, en la que se fusionan los primordios mioendocárdicos y se forma el tubo cardíaco primitivo. Este tubo cardíaco primitivo se flexiona para ir situando a las cavidades primitivas del corazón en su posición definitiva. Finalmente, en el interior de estas cavidades se desarrollan primordios de los tabiques que separarán a las cavidades cardíacas definitivas.

ETAPA DE PRE-ASA: FORMACIÓN DEL TUBO CARDÍACO PRIMITIVO

Al terminar la gastrulación comienza el proceso de flexión o tubulación del embrión (día 18 ± 1), iniciándose la segmentación del mesodermo y el desarrollo del tubo neural, el intestino primitivo y las paredes del cuerpo (fig. 22-3). Durante este proceso, el embrión cambia su morfología piriforme trilaminar adoptando paulatinamente una forma tubular, alargada, en sentido cefalocaudal. El mesodermo forma la **notocorda** en la línea media, la cual se extiende desde el nodo primitivo a la membrana bucofaríngea; a ambos lados de la notocorda, el mesodermo comprende tres segmentos: el **mesodermo paraaxial**, que dará origen a los somites, el **mesodermo intermedio**, del cual deriva el sistema urogenital, y el **mesodermo lateral**. Este último se delamina formando dos hojas separadas por una cavidad denominada **celoma intraembrionario**; una de estas hojas se une al ectodermo (pared del cuerpo) constituyendo la **somatopleura** y la otra al endodermo (pared del intestino) formando la **esplanopleura** (fig. 22-3A). Las células precardiáceas o cardiogénicas, que durante el periodo de gastrulación formaban la herradura cardiogénica en el mesodermo, quedan ubicadas en la esplanopleura, constituyendo la **placa cardiogénica**. La placa cardiogénica se encuentra en posición cefálica respecto del pliegue cefálico, y limitada dorsalmente por el celoma intraembrionario, también en forma de “herradura”, y ventralmente por el endodermo del saco vitelino. Esta placa cardiogénica es la precursora del **manto mioendocárdico**, ya que de ella se van a diferenciar el miocardio y el endocardio. El endocardio se origina a partir de grupos de células de la pared

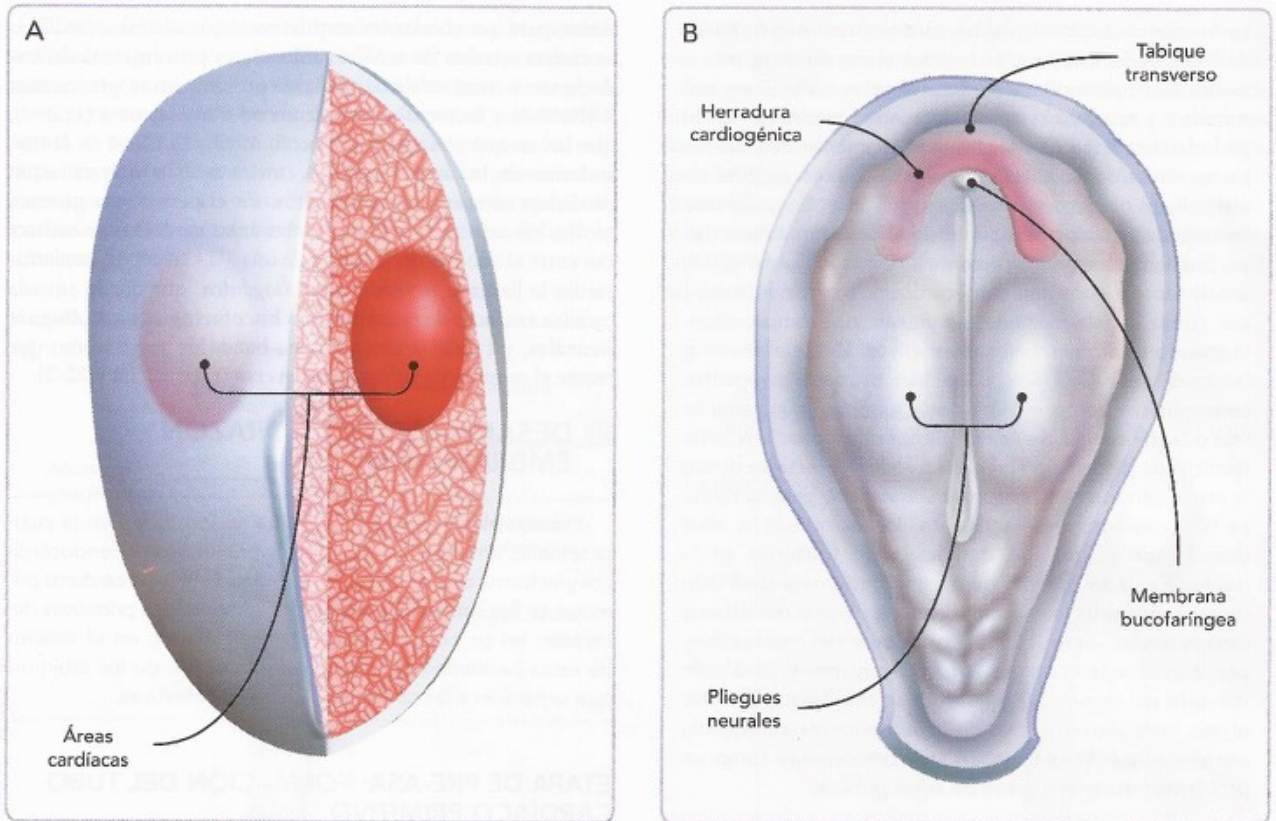


Fig. 22-1. Esquemas de embriones en etapa de disco embrionario trilaminar, en una vista dorsal. A. Embrión de 16 ± 1 días que muestra las áreas cardíacas en el mesodermo a ambos lados del nodo primitivo. B. Embrión de 18 ± 1 días que ilustra la ubicación de las células presuntivas cardíacas constituyendo la herradura cardiogénica.



Fig. 22-2. Diagrama del desarrollo de las áreas cardíacas.

ventral del manto, de la que provienen múltiples islotes sanguíneos que se unen y forman pequeños **acúmulos angiogénicos**, los cuales se cavitan e interconectan formando plexos extensos en ambas ramas de la herradura cardiogénica para finalmente constituir, a lo largo de ella, un **tubo endocárdico primitivo** en cada una de sus ramas. La esplacnopleura vecina a los tubos endocárdicos primitivos sufre un engrosamiento del cual se originarán los **primordios miocárdicos** (fig. 22-3B). En la placa cardiogénica no hay aún evidencia morfológica que indique el sitio de las futuras cavidades cardíacas primitivas.

Conforme progresa el proceso de tubulación embrionaria, los tubos endocárdicos primitivos y sus correspondientes primordios miocárdicos se van desplazando en dirección ventromedial (fig. 22-3), lo que va acercando entre sí a los tubos

endocárdicos y primordios miocárdicos, hasta que finalmente se fusionan, y constituyen un único **tubo mioendocárdico** o **tubo cardíaco primitivo** (día 22 ± 1) (fig. 22-3 C,D). El desplazamiento ventromedial de este tubo mioendocárdico, conjuntamente con el desarrollo del intestino anterior, lo sitúa por delante de la pared ventral del intestino anterior. El tubo cardíaco primitivo está formado por una luz central limitada por una delgada capa de **células endocárdicas**, una capa de dos o tres **células miocárdicas** de espesor que lo rodean ventrolateralmente; entre la capa de células endocárdicas y la capa de células miocárdicas queda una gruesa capa de material amorfo extracelular rica en mucopolisacáridos, colágena y glucoproteínas conocida con el nombre de **gelatina cardíaca** o **de Davis** (fig. 22-3D).

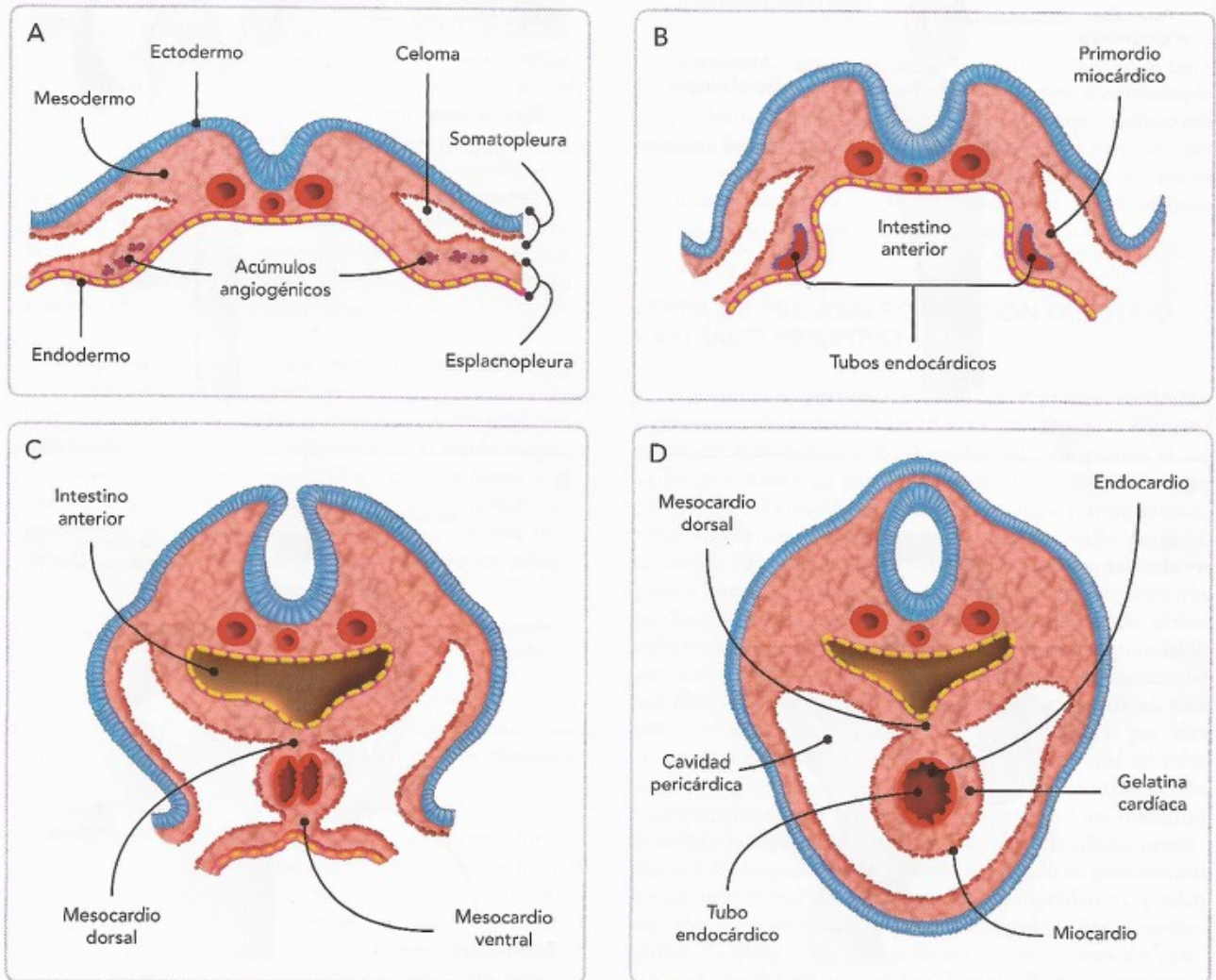


Fig. 22-3. Esquemas de cortes transversales del embrión durante el proceso de tubulación a nivel del tubo cardíaco primitivo. **A.** Embrión de 18 ± 1 días mostrando los primeros acúmulos angiogénicos en la capa de la esplacnopleura del mesodermo lateral. **B.** Embrión de 20 ± 1 días que exhibe un tubo endocárdico a cada lado, rodeado por células mesodérmicas constituyendo los primordios mioendocárdicos. **C,D.** Embriones de 22 ± 1 días que ilustran la fusión de los primordios mioendocárdicos rodeados por el celoma intraembrionario (**C**), constituyéndose así la cavidad pericárdica que aloja a un único tubo mioendocárdico (**D**), con una capa endocárdica interna, una capa miocárdica externa, y entre ellas una gruesa capa de gelatina cardíaca.

El tubo cardíaco primitivo queda incluido en la **cavidad pericárdica primitiva** (porción cefálica del celoma intraembrionario) y permanece unido al intestino anterior durante un corto período por una banda de mesodermo, el **mesocardio dorsal**, el cual finalmente terminará por desaparecer. En esta etapa las células miocárdicas del tubo cardíaco primitivo ya muestran miofibrillas en su citoplasma, que para este momento les dan actividad contráctil, aunque aún no se haya iniciado la circulación (día 22 ± 1).

También como consecuencia del proceso de tubulación, de manera simultánea a la formación del tubo cardíaco y la cavidad pericárdica primitiva, el desarrollo del pliegue cefálico en el extremo rostral del embrión determina que el conjunto formado por el **tabique transverso-tubo cardíaco-membrana bucofaringea-pliegues neurales** sufra un desplazamiento ventrocaudal con un giro de aproximadamente 180° , lo que invierte la secuencia rostrocaudal de esas estructuras alcanzando su posición anatómica definitiva que ya no perderán en el resto del desarrollo (fig. 22-4).

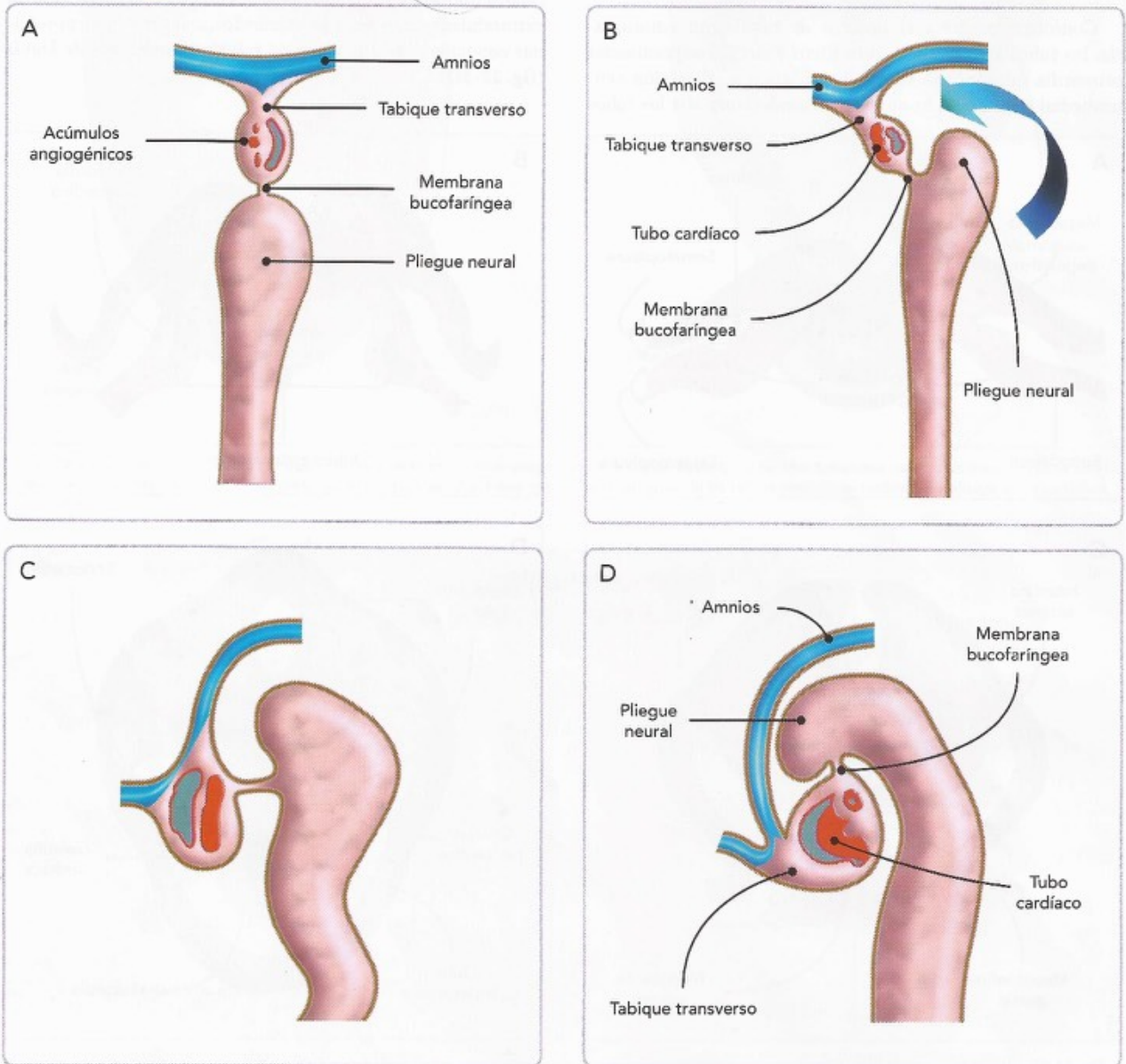


Fig. 22-4. Esquemas de cortes medios sagitales del embrión durante el proceso de tubulación, mostrando el desplazamiento del tubo cardíaco y de su cavidad pericárdica en dirección ventrocaudal. A. Embrión de 18 ± 1 días; nótese en secuencia rostrocaudal al tabique transverso, los acúmulos angiogénicos, la membrana bucofaringea y el pliegue neural. B. Embrión de 20 ± 1 días en el que se está formando el pliegue cefálico (flecha). C, D. Embriones de 22 ± 1 días mostrando ya el tubo cardíaco caudal a la membrana bucofaringea y cefálico al tabique transverso.

Al tubo cardíaco primitivo en esta etapa del desarrollo se le ha llamado **corazón en tubo recto** o en **etapa de pre-asa** (fig. 22-5A). Caudalmente, el tubo cardíaco primitivo está unido a las venas vitelinas (onfalomesentéricas), a las venas umbilicales (alantoideas) y a las venas cardinales comunes, y cranealmente, se continúa con el primer par de arcos aórticos. Casi inmediatamente el tubo cardíaco comienza a flexionarse hacia la derecha y adelante, dando lugar a la formación del **asa bulboventricular** (día 22 ± 1), adoptando el tubo cardíaco una forma de "S" (figs. 22-5B y 22-6); a esta etapa del desarrollo cardíaco se le conoce como **etapa de asa**.

ETAPA DE ASA: FLEXIÓN DEL TUBO CARDÍACO PRIMITIVO

En este período, el tubo cardíaco, originalmente casi recto y orientado rostrocaudalmente, sufre un proceso de torsión y rotación para formar el **asa bulboventricular** (día 22 ± 1) (figs. 22-5 a 22-7). La cara ventral del tubo cardíaco se abulta hacia afuera y rota hacia la derecha y adelante, confiriendo al corazón la forma de una "C", con su convexidad a la derecha y adelante, y su concavidad a la izquierda y atrás; describe un arco ventral que deja un espacio por detrás del tubo cardíaco entre la pared dorsal del asa bulboventricular y la pared ventral del intestino ante-

rior, a la que está unida por el mesocardio dorsal. La torsión del corazón aumenta progresivamente, acentuándose la forma de "C" y comenzando a romperse el mesocardio dorsal, lo cual libera la mayor parte del tubo cardíaco, que sufre una torsión sobre su propio eje. Las células endocárdicas se alinean perpendicularmente a la luz del corazón y hay importantes cambios en la composición y ultraestructura de la gelatina cardíaca.

El corazón en este período está constituido caudalmente por el segmento atrial, y cefálicamente por el asa bulboventricular (segmento ventricular); esta última está formada por dos ramas: una rama ascendente o **bulbo cardíaco** y una rama descendente o **ventrículo primitivo** (primordio de la porción trabeculada del ventrículo izquierdo más la porción de entrada de ambos ventrículos) (fig. 22-7 y cuadro 22-1).

El **bulbo cardíaco** a su vez está constituido por dos porciones: el **cono** o **porción distal**, que se continúa con los dos primeros pares de arcos aórticos (fig. 22-5B) y que finalmente dará origen a los infundíbulos ventriculares, y la **porción proximal**, que está conectada con la rama descendente del asa (fig. 22-7A) y que dará lugar a la porción trabeculada del ventrículo derecho (cuadro 22-1). Por su parte, el **ventrículo primitivo**, que dará origen a la porción trabeculada del ventrículo

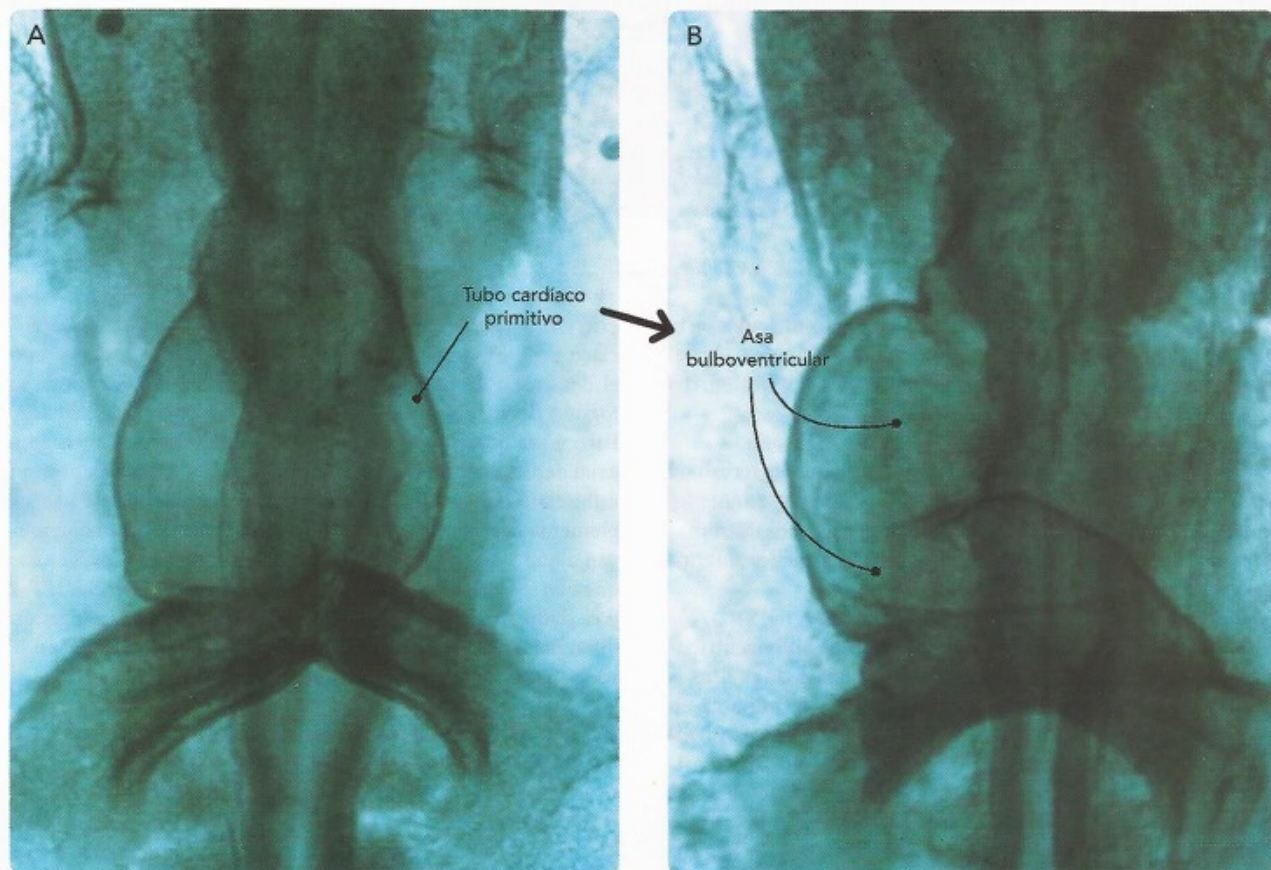


Fig. 22-5. Corazones de embriones de pollo, vista ventral. A. Etapa de pre-asa o de tubo recto. B. Etapa de asa bulboventricular.

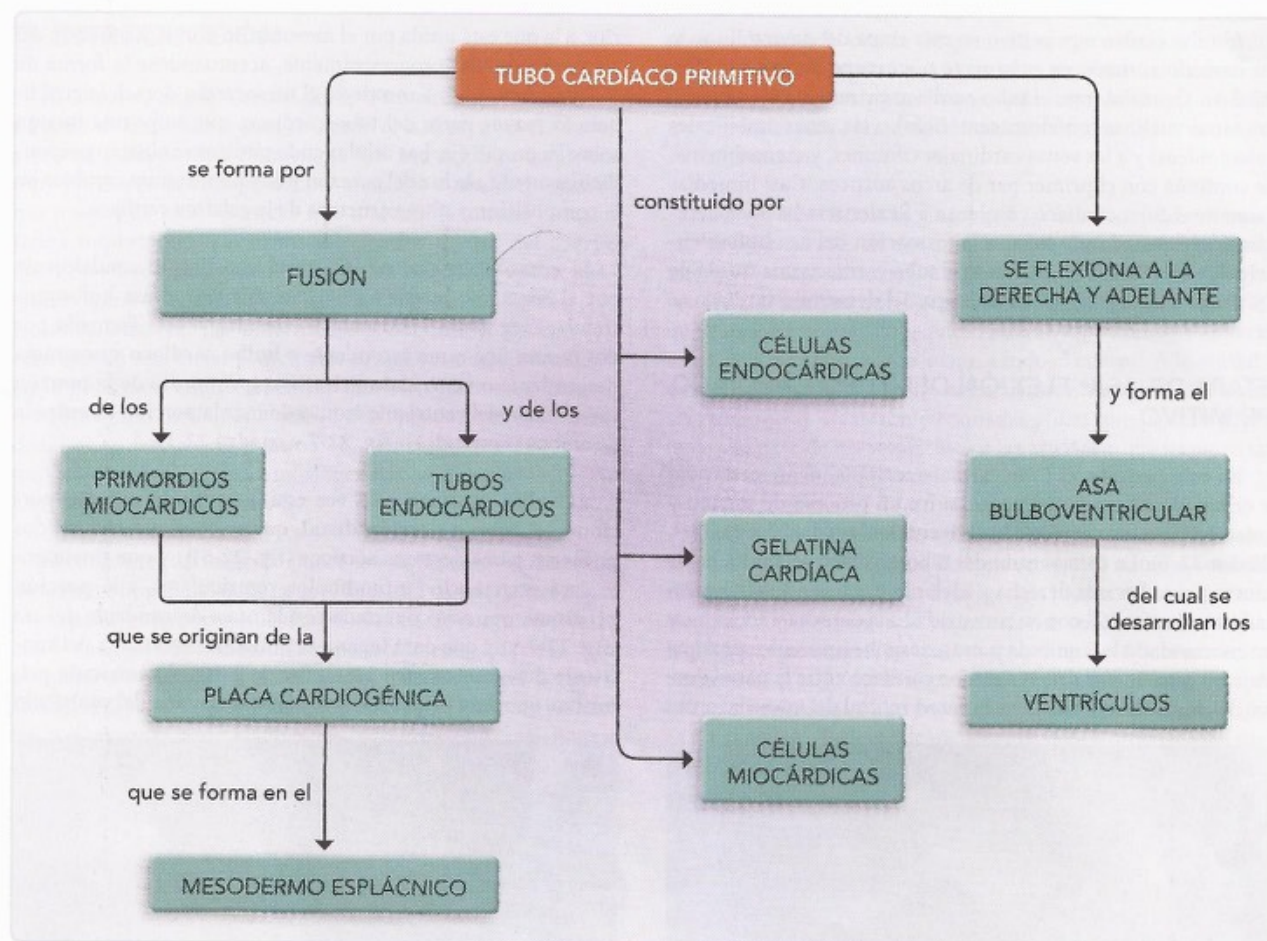


Fig. 22-6. Diagrama del desarrollo del tubo cardíaco primitivo.

izquierdo y a la porción de entrada de ambos ventrículos, está unido al segmento atrial por el **canal atrioventricular**, el cual externamente muestra dos surcos bien marcados (los surcos atrioventriculares derecho e izquierdo).

Caudal al segmento atrial se forma un pequeño receso, el **seno venoso**, al cual desembocan en pares las venas onfalomesentéricas (umbilicales), las venas vitelinas y las venas cardinales comunes, que a su vez reciben a las venas cardinales anteriores y posteriores (fig. 22-7).

Las causas que determinan la flexión del asa bulboventricular y su convexidad a la derecha han sido objeto de múltiples controversias, debido a que este proceso es determinante en la posición espacial de los ventrículos y en la conexión atrioventricular, además de ser el primer signo morfológico de asimetría bilateral en el embrión de los vertebrados. No obstante estos esfuerzos, los mecanismos que determinan el desarrollo del asa bulboventricular son aún desconocidos, pero se ha propuesto el índice de multiplicación celular en diferentes regiones del tubo cardíaco primitivo, la redistribución de las células en

este y/o la reordenación de las miofibrillas en la histodiferenciación de los miocitos. Los factores extrínsecos, tales como el desarrollo de la cavidad pericárdica, no son la causa de la torsión del asa, aunque sí pueden intervenir en su evolución. Parece ser que el control molecular que determina el sistema axial derecha-izquierda del cuerpo también regula la expresión asimétrica del gen BMP-4 en el tubo cardíaco, lo que probablemente desencadene una serie de mecanismos que contribuyan a que el tubo cardíaco se doble a la derecha; otros factores que han sido relacionados con este proceso son *Nkx2.5*, *MEF-2* y el ácido retinoico, y se ha encontrado también la expresión diferencial de *d-HAND* en la parte craneal y de *e-HAND* en la parte caudal del asa bulboventricular.

ETAPA DE POS-ASA: ESBOZOS SEPTALES Y VALVULARES

Durante este período, el tubo cardíaco (días 26 a 28 ± 1) sufre cambios importantes en su morfología externa e interna que determinan que las cavidades atriales y ventriculares queden ya ubicadas espacialmente en su posición definitiva (figs. 22-8 y 22-

Cuadro 22-1. Segmentos cardíacos definitivos y su origen embrionario.

Estructura anatómica		Estructuras embrionarias que participan
Atrios definitivos	Derecho	Atrio primitivo derecho + Seno venoso
	Izquierdo	Atrio primitivo izquierdo + Vena pulmonar primitiva
Válvulas atrioventriculares (tricúspide y mitral)		Canal atrioventricular + Ventrículo primitivo
Ventrículo derecho definitivo	Porción de entrada	Ventrículo primitivo
	Porción trabecular	Bulbo cardíaco (porción proximal)
	Porción de salida	Cono (porción distal del bulbo cardíaco) + Tronco arterioso
Ventrículo izquierdo definitivo	Porción de entrada	Ventrículo primitivo
	Porción trabecular	Ventrículo primitivo
	Porción de salida	Cono (porción distal del bulbo cardíaco) + Tronco arterioso
Válvulas ventriculoarteriales (aórtica y pulmonar)		Tronco arterioso
Aorta ascendente		Tronco arterioso + Saco aortopulmonar
Tronco pulmonar principal		

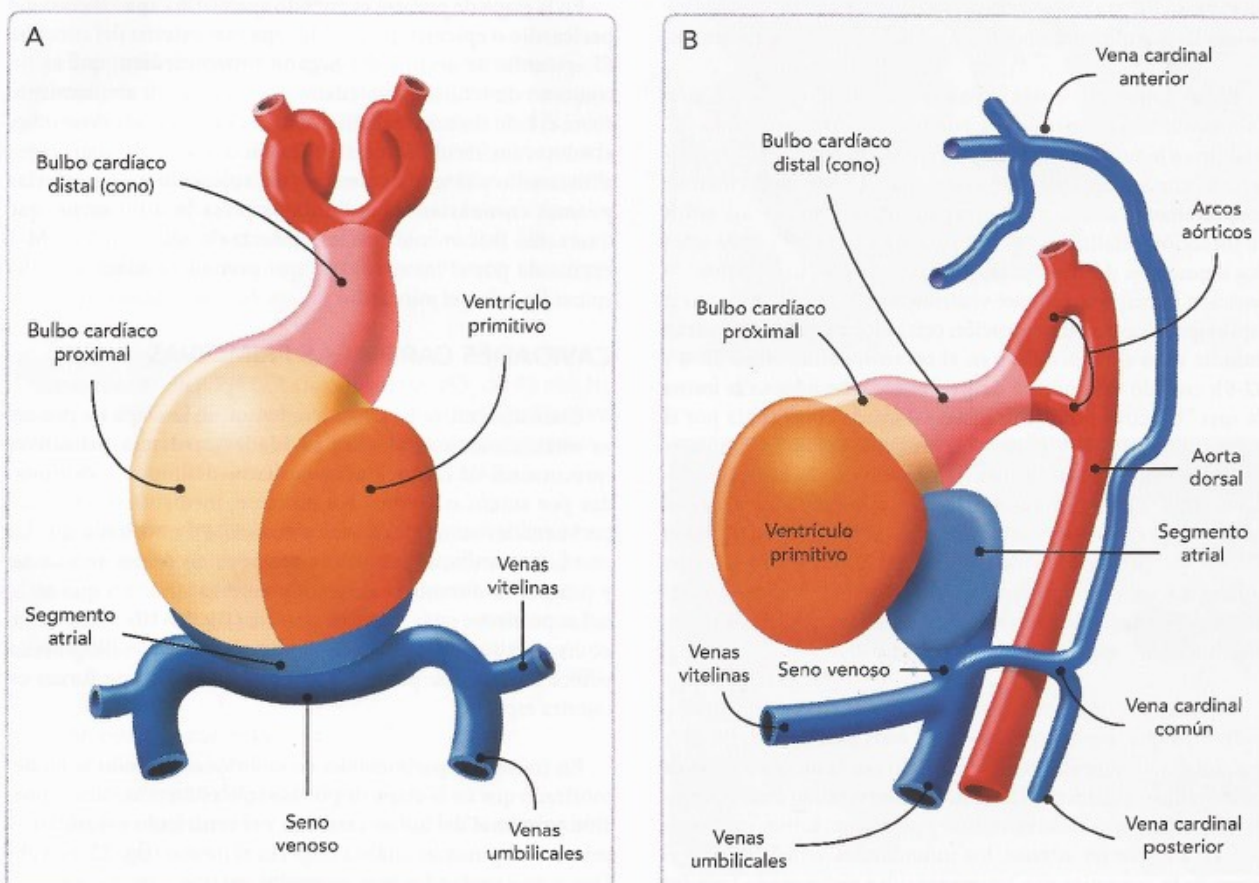


Fig. 22-7. Esquemas del corazón en etapa de asa bulboventricular (día 22 ± 1). **A.** Vista ventral que muestra al tubo cardíaco flexionado hacia la derecha y adelante, situándose el bulbo cardíaco proximal a la derecha del ventrículo primitivo. **B.** Vista lateral izquierda que permite ver los dos primeros arcos aórticos que conectan el cono con la aorta dorsal, y la llegada de las venas cardinales, vitelinas y umbilicales al seno venoso.

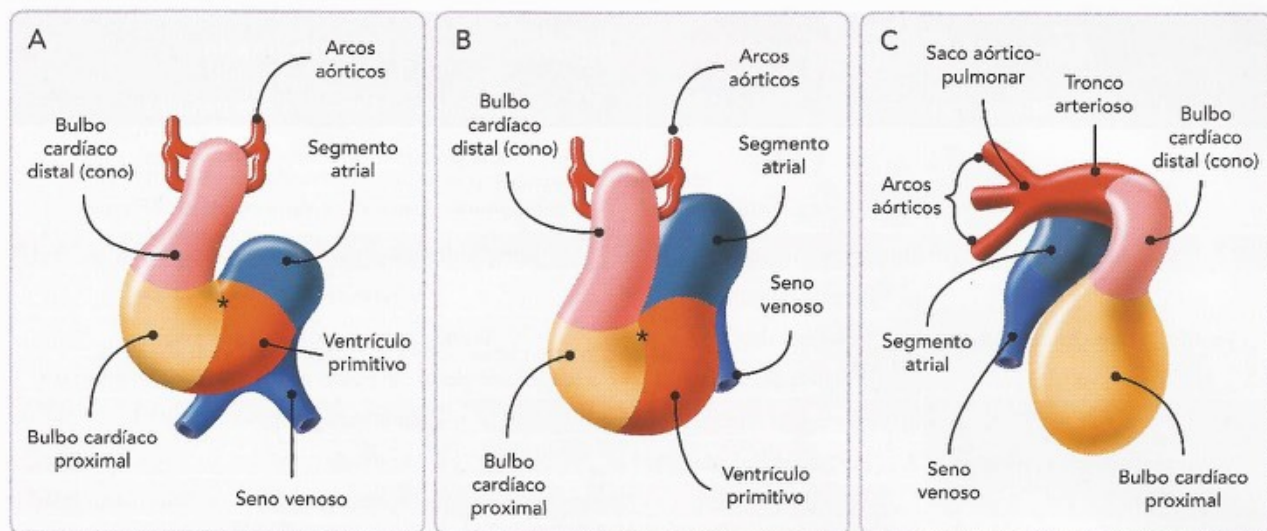


Fig. 22-8. Esquemas de corazones en etapa de pos-asa (días 26 a 28 \pm 1). A,B. Etapa de pos-asa temprana, vista ventral. Se ha iniciado el ascenso del seno venoso y los atrios primitivos, situándose cefálicos respecto del ventrículo primitivo. C. Etapa de pos-asa tardía, vista lateral derecha. En este momento ha aparecido el tronco arterioso.

9), y que se inicie el desarrollo de los tabiques que las separarán y de las válvulas que controlarán el paso de la sangre por el corazón.

El asa bulboventricular se va a ir acentuando cada vez más, adoptando el corazón en su conjunto la forma de una "S" cuando se le ve desde su aspecto ventral. El crecimiento en dirección caudal del bulbo cardíaco y del ventrículo primitivo, conjuntamente con la rápida expansión que sufren los atrios en dirección cefálica, cambia la relación que existía entre estos dos segmentos. Al principio de esta etapa, los atrios se sitúan en posición dorsal respecto del ventrículo primitivo, y al finalizar esta etapa, alcanzan una posición cefalodorsal que mantendrán durante todo el desarrollo y en el corazón adulto (figs. 22-8 y 22-9); cuando esto último ocurre, el corazón adopta la forma de una "U", cuya porción transversal queda constituida por el ventrículo primitivo y la porción proximal del bulbo cardíaco, y sus extremos por los atrios y la porción distal del bulbo cardíaco (figs. 22-8B,C y 22-9B). Debido a la rotación del asa, el surco prospectivo interventricular izquierdo queda en posición ventral, y el prospectivo interventricular derecho, dorsal; entre ambos surcos, y separando las paredes mediales del bulbo cardíaco y del ventrículo primitivo, se forma una cresta prominente denominada *espolón bulboventricular*.

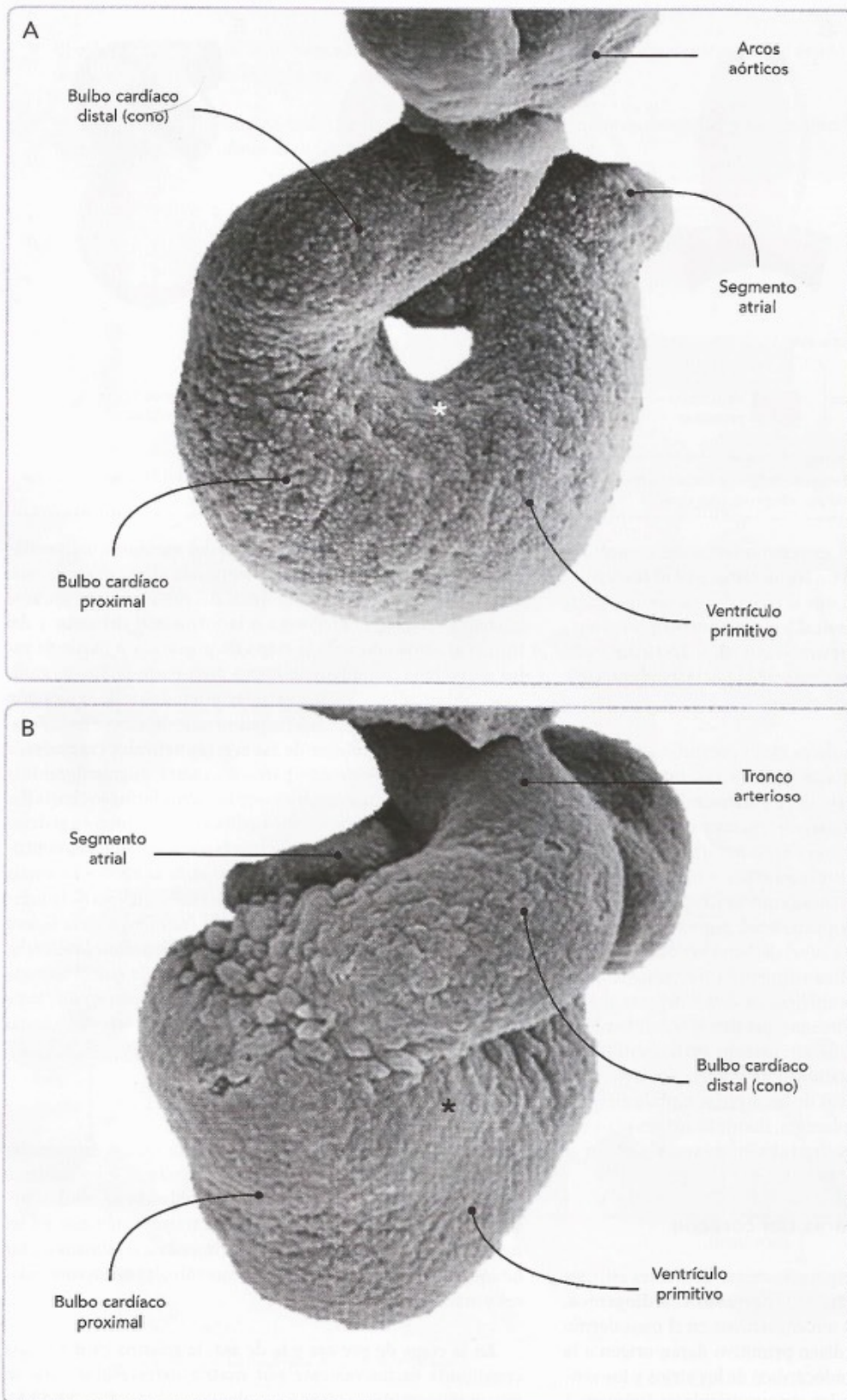
También durante esta etapa aparece, distal al cono, el **segmento troncal** que une al corazón con el **saco aórtico** (fig. 22-8C). Estos nuevos segmentos se desarrollarán por la incorporación de mesodermo esplácnico perifaríngeo, e intervendrán en el desarrollo de los anillos valvulares aórtico y pulmonar, la porción proximal de las grandes arterias, los infundíbulos ventriculares y el cierre de la comunicación interventricular embrionaria (cuadro 22-1). Los cambios morfológicos que sufren los diferentes segmentos del corazón durante la etapa de pos-asa serán tratados en detalle más adelante en diferentes apartados de este capítulo.

En la etapa de pos-asa es cuando aparece la **capa visceral del pericardio o epicardio**, que es la capa más externa del corazón. El epicardio se origina del **órgano proepicárdico**, que es un conjunto de células mesoteliales que forman un abultamiento sobre el lado derecho del seno venoso y que, deslizándose sobre el miocardio, recubren todo el corazón. Estas células dan origen al mesotelio y el tejido conectivo del **epicardio** y a las **arterias y venas coronarias**. El epicardio expresa la 4-integrina, que interactúa físicamente con la molécula de adhesión VCAM-1 expresada por el miocardio, lo que permite la adherencia del epicardio sobre el miocardio.

CAVIDADES CARDÍACAS PRIMITIVAS

Clásicamente, se ha considerado que en la etapa de pre-asa ya están presentes todas las **cavidades cardíacas primitivas** (precursoras de las cavidades cardíacas definitivas), delimitadas por surcos o crestas. No obstante, mediante técnicas experimentales en modelos biológicos se ha demostrado que las cavidades cardíacas primitivas aparecen en forma secuencial y progresiva durante el desarrollo embrionario, sin que estén todas presentes en la etapa de pre-asa (fig. 22-10). Si bien esto no ha sido demostrado en el hombre, la evidencia filogenética parece indicar que pudiera ocurrir también de esta forma en nuestra especie.

En trabajos experimentales en embriones de pollo se ha demostrado que en la etapa de pre-asa solo están presentes la **porción proximal del bulbo cardíaco** y el **ventrículo primitivo**, la primera en posición cefálica respecto al último (fig. 22-10A,B). Dos surcos profundos bien marcados separan estas dos regiones entre sí: los **surcos prospectivos interventriculares derecho e izquierdo**. En la etapa de asa aparecen dos nuevos segmentos del corazón: el **cono**, que constituye el extremo distal del asa



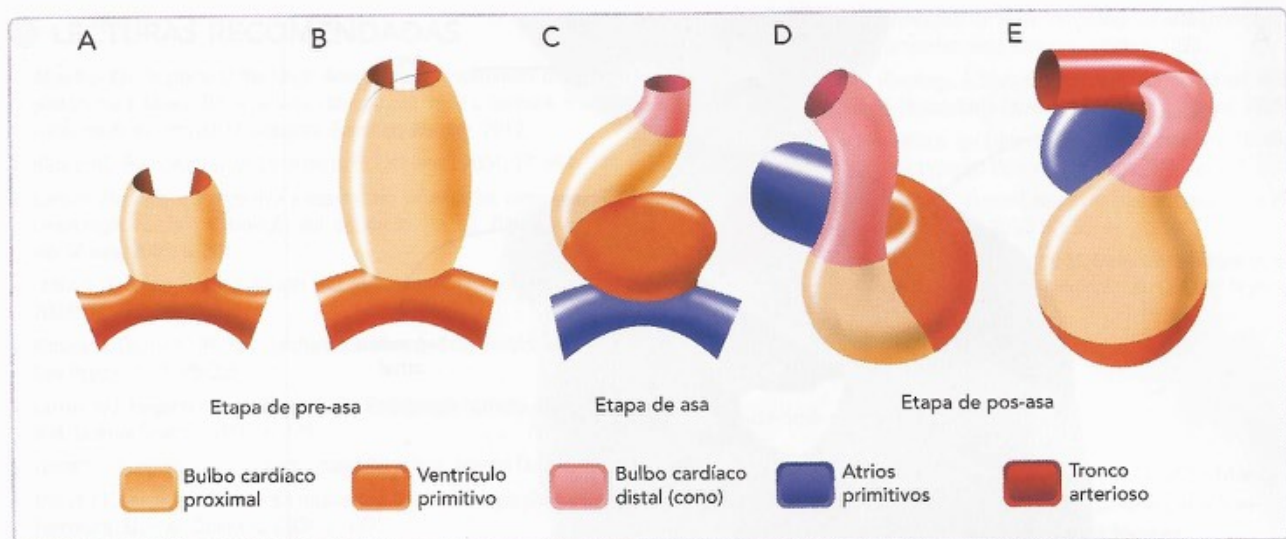


Fig. 22-10. Aparición secuencial de las cavidades cardíacas primitivas. A, B. Etapa de pre-asa, vista ventral. C. Etapa de asa, vista ventral. D. Etapa de pos-asa temprana, vista derecha. E. Etapa de pos-asa tardía, vista derecha.

bulboventricular y a la vez el extremo cefálico del corazón, y el **segmento atrial**, que forma un segmento caudal al asa bulboventricular (fig. 22-10C). Durante la etapa de pos-asa aparecen, distal al cono, el **segmento troncal** y el **saco aorticopulmonar**, que unen al corazón con los arcos aórticos (figs. 22-10D,E y 22-11). Estos nuevos segmentos se desarrollan por la incorporación de mesodermo espláncico perifaríngeo.

Al finalizar la cuarta semana ya están presentes en el corazón todas las cavidades cardíacas primitivas y totalmente establecida la circulación embrionaria y extraembrionaria (fig. 22-11). La circulación embrionaria se inicia en el tubo cardíaco primitivo, el cual bombea la sangre hacia los arcos aórticos y de estos a las aortas dorsales, distribuyéndose a todos los tejidos embrionarios; la circulación venosa embrionaria, a través de las venas cardinales anteriores y posteriores, regresa al tubo cardíaco desembocando en este a nivel del seno venoso. La circulación extraembrionaria vitelina comienza directamente de la aorta y lleva la sangre al saco vitelino, de donde regresa al embrión a través de dos venas vitelinas que desembocan también al seno venoso. Finalmente, la circulación extraembrionaria alantoidea o umbilical parte también de la aorta en su porción caudal y lleva la sangre a través de las arterias umbilicales por el cordón umbilical hacia la placenta, donde es oxigenada y regresa a través de la vena umbilical desembocando también al seno venoso.

Estirpes o linajes celulares del corazón

El corazón definitivo se origina de cuatro diferentes estirpes o linajes celulares: 1) las **células de la herradura cardiogénica**, que se forma a la mitad de la tercera semana en el mesodermo cuando se forma el tubo cardíaco primitivo darán origen a la mayor parte del manto mioendocárdico de los atrios y los ventrículos, así como a las válvulas atrioventriculares (número 1

en la figura 22-12A); 2) las **células del mesénquima perifaríngeo** (mesodermo paraaxial y lateral a la altura de la placoda ótica), que rodean al extremo distal del tubo cardíaco durante la cuarta semana, contribuyen a la formación del cono y del tronco arterioso durante la etapa de pos-asa, y a partir de estos segmentos primitivos se forma gran parte de los infundíbulos ventriculares, de las válvulas arteriales y de la porción proximal de la aorta y la arteria pulmonar (número 2 en la figura 22-12B); 3) las **células de las crestas neurales craneales**, a la altura de los tres primeros pares de somites, migran durante la cuarta y quinta semanas a través de los arcos faríngeos hasta llegar al extremo arterial del tubo cardíaco y participan en el desarrollo del tronco arterioso y del saco aorticopulmonar, contribuyendo en gran medida a la formación de la aorta y la arteria pulmonar, sus ramas, las válvulas arteriales e incluso de la parte distal de los infundíbulos ventriculares (número 3 en la figura 22-12B); y 4) las **células del órgano proepicárdico** (mesotelio dorsal del epitelio celómico) migran durante la quinta semana hasta alcanzar la superficie del corazón, lo rodean en forma de una capa o manto, y forman el pericardio y las arterias y venas coronarias (número 4 en la figura 22-12B).

Gelatina cardíaca

La gelatina cardíaca o de Davis es una matriz extracelular que se forma desde que inicia su desarrollo el tubo cardíaco primitivo y que paulatinamente se va poblando de células mesenquimatosas de origen endocárdico, transformándose en un mesénquima del que surgirán los primordios o esbozos de los tabiques internos del corazón y de sus válvulas atrioventriculares y arteriales (fig. 22-13).

En la etapa de pre-asa y la de asa, la gelatina cardíaca está constituida exclusivamente por **matriz extracelular**, rica en mucopolisacáridos, colágena y glucoproteínas (fig. 22-13A),

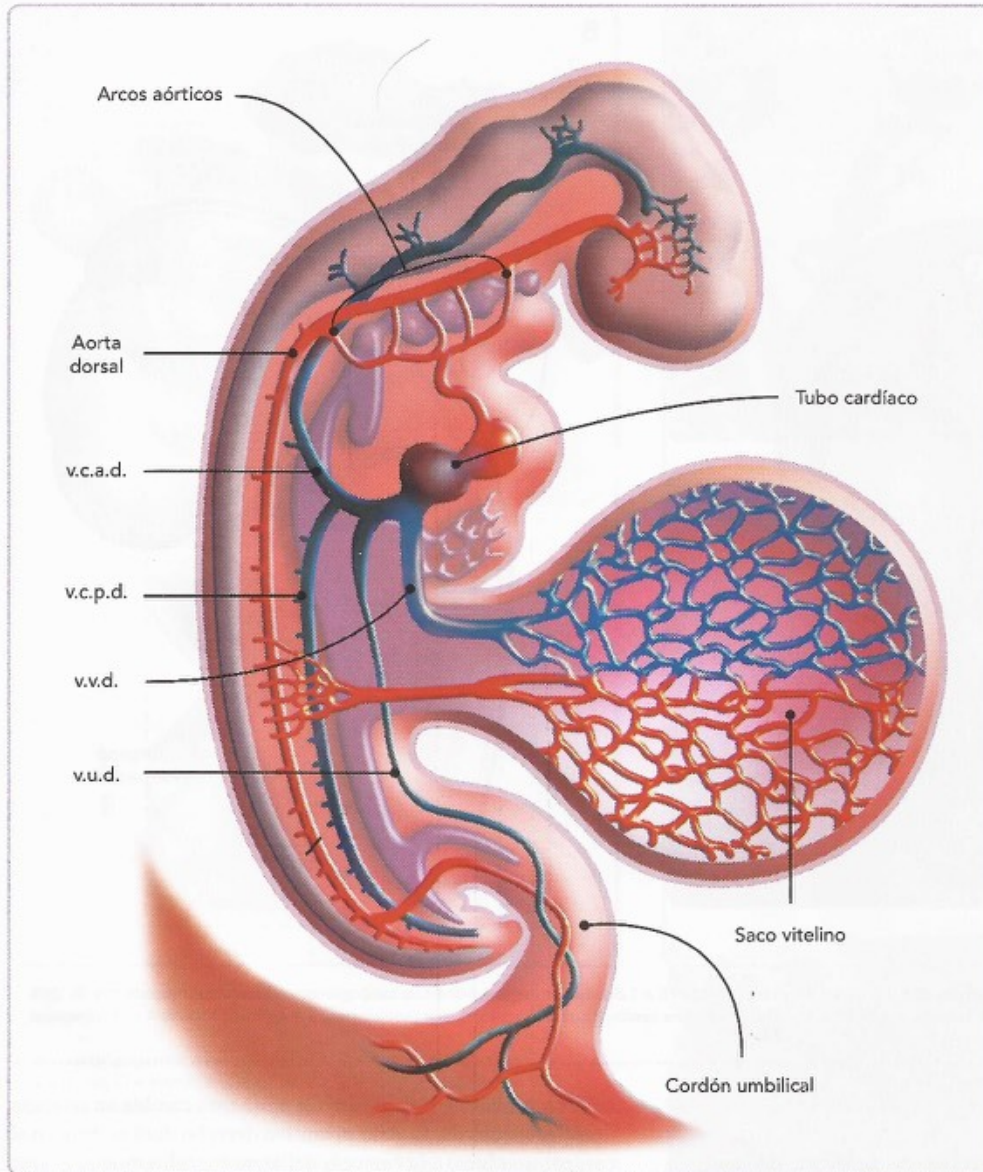


Fig. 22-11. Esquema de un embrión a finales de la cuarta semana (día 28 ± 1), vista derecha, mostrando la circulación embrionaria y extraembrionaria.

v.c.a.d. = vena cardinal anterior derecha; v.c.p.d. = vena cardinal posterior derecha; v.u.d. = vena umbilical derecha; v.v.d. = vena vitelina derecha.

y está distribuida uniformemente a lo largo de todo el tubo cardíaco. Al inicio de la etapa de pos-asa, la gelatina cardíaca se va poblando paulatinamente de **células mesenquimáticas**, las cuales se originan de la capa del endocardio, cuyas células pierden sus moléculas de adhesión celular y se introducen en la gelatina siguiendo señales moleculares provenientes de las células miocárdicas; durante la etapa de pos-asa, dichas células mesenquimáticas son muy abundantes, cambiando radicalmente el aspecto de la gelatina cardíaca, que se transforma en un mesénquima (fig. 22-13B).

Durante la etapa de pos-asa, la gelatina cardíaca se va remodelando a lo largo del tubo cardíaco, adelgazándose en algunas regiones y acumulándose en otras para dar lugar a los esbozos

de los tabiques o septos que separarán a las cavidades cardíacas y los sitios donde se formarán las válvulas atrioventriculares y arteriales del corazón (ver más adelante).

4 DESARROLLO DE LOS ATRIOS Y UNIONES VENOATRIALES

Los atrios definitivos son estructuras mixtas que se originan a partir de los atrios primitivos y de un componente venoso: el seno venoso en el atrio derecho y la vena pulmonar primitiva en el atrio izquierdo. Al principio forman una cavidad común que posteriormente es separada en dos compartimentos por el tabique interatrial.

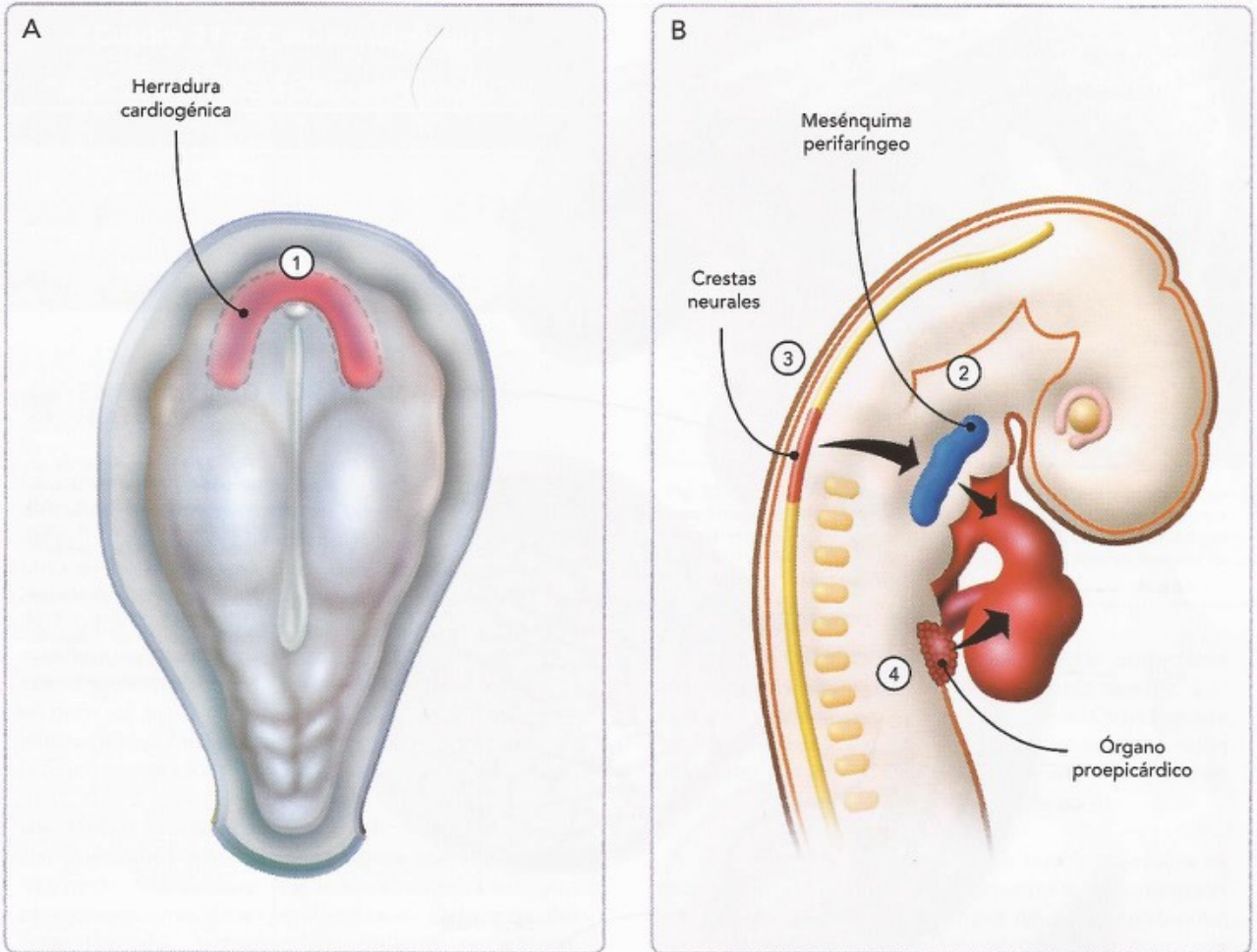


Fig. 22-12. Estirpes celulares del corazón. A. Vista dorsal de un embrión de 18 ± 1 días que muestra la herradura cardiogénica en la capa del mesodermo. B. Vista derecha de un embrión de la quinta semana. 1 = mesodermo de la herradura cardiogénica; 2 = mesénquima perifaríngeo; 3 = crestas neurales; 4 = mesénquima del órgano proepicárdico.

ATRIOS PRIMITIVOS

Los atrios primitivos aparecen en la etapa de asa (día 22 ± 1), situándose en posición caudal respecto de los ventrículos (figs. 22-7 y 22-10). Desde que aparecen, el **atrio primitivo derecho** está situado a la derecha y el **atrio primitivo izquierdo** a la izquierda. Ambas se continúan rostralmente con el ventrículo primitivo a través de un segmento denominado **canal atrioventricular**, y reciben en su porción dorsocaudal al **seno venoso**, que desemboca por un orificio único, el **orificio sinoatrial** (fig. 22-7B). En este momento aún no existe ningún esbozo de separación entre los atrios.

Durante la etapa de pos-asa temprana, el rápido crecimiento de los atrios primitivos, conjuntamente con el desarrollo del asa bulboventricular, sitúa a este segmento cardíaco en posición dorsal respecto del ventrículo primitivo. Más tarde, los atrios alcanzan una posición cefalodorsal, situación que mantendrán durante todo el desarrollo (figs. 22-8 y 22-9). El ascen-

so del segmento atrial en ningún momento cambia su relación derecha-izquierda. El atrio primitivo derecho dará origen, en el corazón maduro, a la orejuela del atrio derecho, mientras que el atrio primitivo izquierdo lo hará a la orejuela del atrio izquierdo.

SENO VENOSO: ATRIO DERECHO DEFINITIVO

En la etapa de asa (día 22 ± 1), los atrios primitivos derecho e izquierdo se expanden dorsocaudalmente para recibir un canal venoso extrapericárdico, los **senos venosos primitivos**, que a su vez reciben a las venas vitelinas, umbilicales y cardinales (fig. 22-7). En la etapa de pos-asa, los senos venosos se fusionan constituyendo un **seno venoso** único que, debido a los cambios de posición que experimentan los atrios, queda ubicado en posición dorsomedial respecto de estos últimos (día 24 ± 1) (fig. 22-8). El seno venoso tiene una forma ovoidea, aplanada en sentido ventrodorsal, y está constituido por una porción central, denominada **porción transversa**, y dos extremos o cuernos laterales,

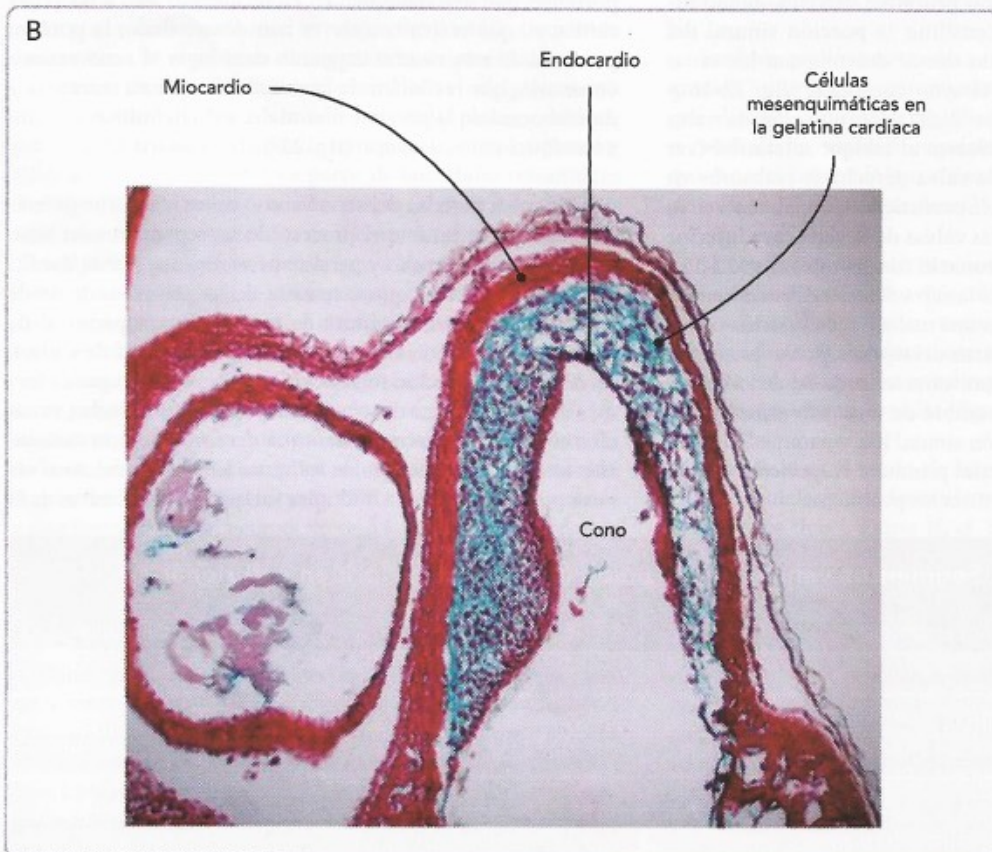
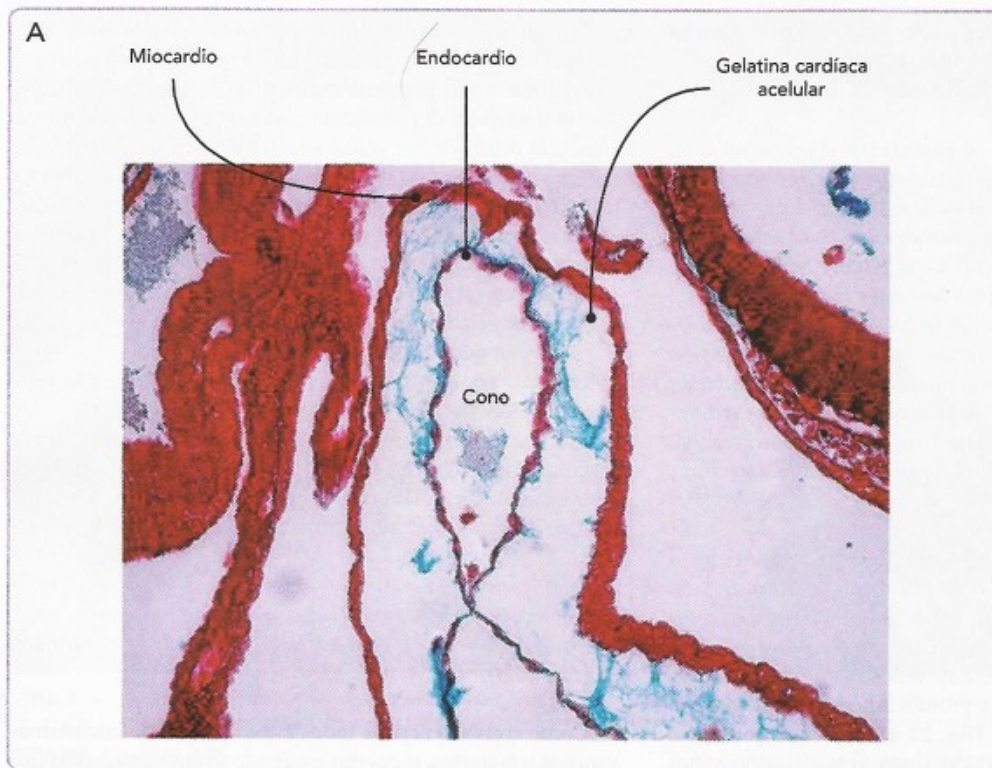


Fig. 22-13. Histología del cono de corazones de embriones de pollo, vista derecha. A. Etapa de asa. Se pueden observar con claridad el endocardio formando la capa interna del tubo cardíaco, el miocardio constituyendo la capa externa y entre ellas la gelatina cardíaca. B. Etapa de pos-asa. La gelatina cardíaca ha cambiado radicalmente su aspecto, habiéndose poblado de células mesenquimáticas provenientes de la capa del endocardio.

colocados horizontalmente y designados como **cuernos derecho e izquierdo**, región a donde desembocan en forma simétrica los sistemas venosos antes mencionados (fig. 22-14A).

El seno venoso inicialmente se conecta con el segmento atrial a través del **ostium sinoatrial**, situado en su porción transversa (fig. 22-14A). Externamente, el ostium sinoatrial muestra dos surcos, denominados **surcos sinoatriales derecho e izquierdo**, e internamente dos pliegues laterales que resguardan el orificio y que son designados como **valvas derecha e izquierda** del seno venoso (fig. 22-15B). A cada cuerno del seno venoso llegan las **venas vitelinas** (onfalomesentéricas), que llevan la circulación del saco vitelino y del intestino primitivo, las **venas umbilicales** (alantoideas), provenientes de la placenta, y las **venas cardinales comunes** (conductos de Cuvier), que reciben toda la sangre venosa del embrión a través de las **venas cardinales anteriores y posteriores** (fig. 22-14A).

Más tarde (día 28 ± 1), el surco sinoatrial izquierdo se profundiza, desplazando el ostium sinoatrial hacia la derecha, dando como resultado que la porción transversa del seno venoso quede conectada únicamente al atrio derecho (fig. 22-14B). Las valvas del seno venoso se unen en su extremo cefálico formando una protuberancia conocida con el nombre de **septum spurium** (fig. 22-15D). En el transcurso de los siguientes días, la **porción transversa** del seno venoso se irá incorporando al atrio primitivo derecho, dando lugar a su pared dorsal para constituir la **porción sinusal del atrio definitivo derecho**, sitio donde desembocan las venas cavas superior y inferior y el seno coronario (fig. 22-16 y cuadro 22-1). Cuando ocurre dicha incorporación, la valva izquierda del seno venoso refuerza al tabique interatrial (ver más adelante) mientras que la **valva derecha** se reabsorbe en su porción media y superior, solo persistiendo parcialmente en su parte media, donde formará las **valvas de la vena cava inferior** (de Fustaquio) y del **seno coronario** (de Tebesio) (fig. 22-15); en ocasiones, la reabsorción de la valva derecha del seno venoso es incompleta y persiste como una malla o red conocida con el nombre de **red de Chiari**. A partir del **septum spurium** se forma una estructura muscular gruesa, característica del atrio definitivo derecho, que recibe el nombre de **cresta terminal** y que marca el límite entre la porción sinusal lisa y paramedial, de la orejuela derecha o porción atrial primitiva en posición lateral, la cual está tapizada por los músculos pectíneos.

La formación de nuevos sistemas venosos determina una serie de cambios que rompen la simetría existente en un principio y que llevan a una preponderancia derecha (fig. 22-14B,C,D). Así, el desarrollo del **conducto venoso** producirá la obliteración progresiva de las venas vitelina izquierda y umbilicales derecha e izquierda, si bien esta última persiste en su porción infrahepática durante la vida fetal, obliterándose al nacimiento. El desarrollo del **sistema venoso subcardinal y supracardinal** determina, igualmente, la obliteración total de la vena cardinal posterior izquierda y parcial de la derecha; esta última finalmente dará origen a la vena ácigos. Estos cambios conducen a una preponderancia de la vena **vitelina derecha**, que, finalmente, va a constituir el **segmento suprahepático de la vena cava inferior** (fig. 22-14 y cuadro 22-2). Entre las venas cardinales anteriores se establece una anastomosis, la **anastomosis intercardinal** (fig. 22-14B), la cual aumenta progresivamente de tamaño, determinando la atrofia de la porción proximal de la vena cardinal anterior izquierda (ligamento de Marshall) (fig. 22-14C) y ganando preponderancia las venas cardinales anterior y común derechas, que finalmente van a conformar la **vena cava superior** (fig. 22-14D). La anastomosis intercardinal dará lugar a la **vena braquiocéflica o innominada** (fig. 22-14D).

Como consecuencia de todos estos cambios de los sistemas venosos tributarios, el cuerno izquierdo se queda sin venas importantes que desembocan en él, recibiendo solo a las venas cardíacas, que recientemente se han desarrollado; la porción proximal de este cuerno izquierdo dará lugar al **seno venoso coronario**, que recibirá toda la circulación venosa coronaria y desembocará en la porción sinusal del atrio definitivo derecho a través del seno coronario (fig. 22-14D y cuadro 22-2).

Si la valva derecha del seno venoso no se reabsorbe de manera adecuada durante el proceso de incorporación del seno venoso al atrio derecho y persiste parcialmente, puede dar lugar a una estructura que, a manera de red, se extiende desde el orificio de desembocadura de la vena cava superior al de la vena cava inferior, situación conocida como **red de Chiari**. La falta de reabsorción total de dicha valva derecha puede formar un seudotabique dentro del atrio definitivo derecho, situación conocida como **cor triatriatum derecho**. Por otro lado, las alteraciones del desarrollo de las venas tributarias del seno venoso pueden dar lugar a múltiples variaciones anatómicas en la

Cuadro 22-2. Segmentos venosos de la unión venoatrial y su origen embrionario.

Estructura anatómica	Estructuras vasculares embrionarias que participan
Vena cava superior	Vena cardinal común derecha + Vena cardinal anterior derecha
Vena cava inferior (porción suprahepática)	Vena vitelina derecha
Seno venoso coronario	Cuerno izquierdo del seno venoso
Vena ácigos	Vena cardinal posterior derecha
Venas pulmonares	Plexo venoso peripulmonar

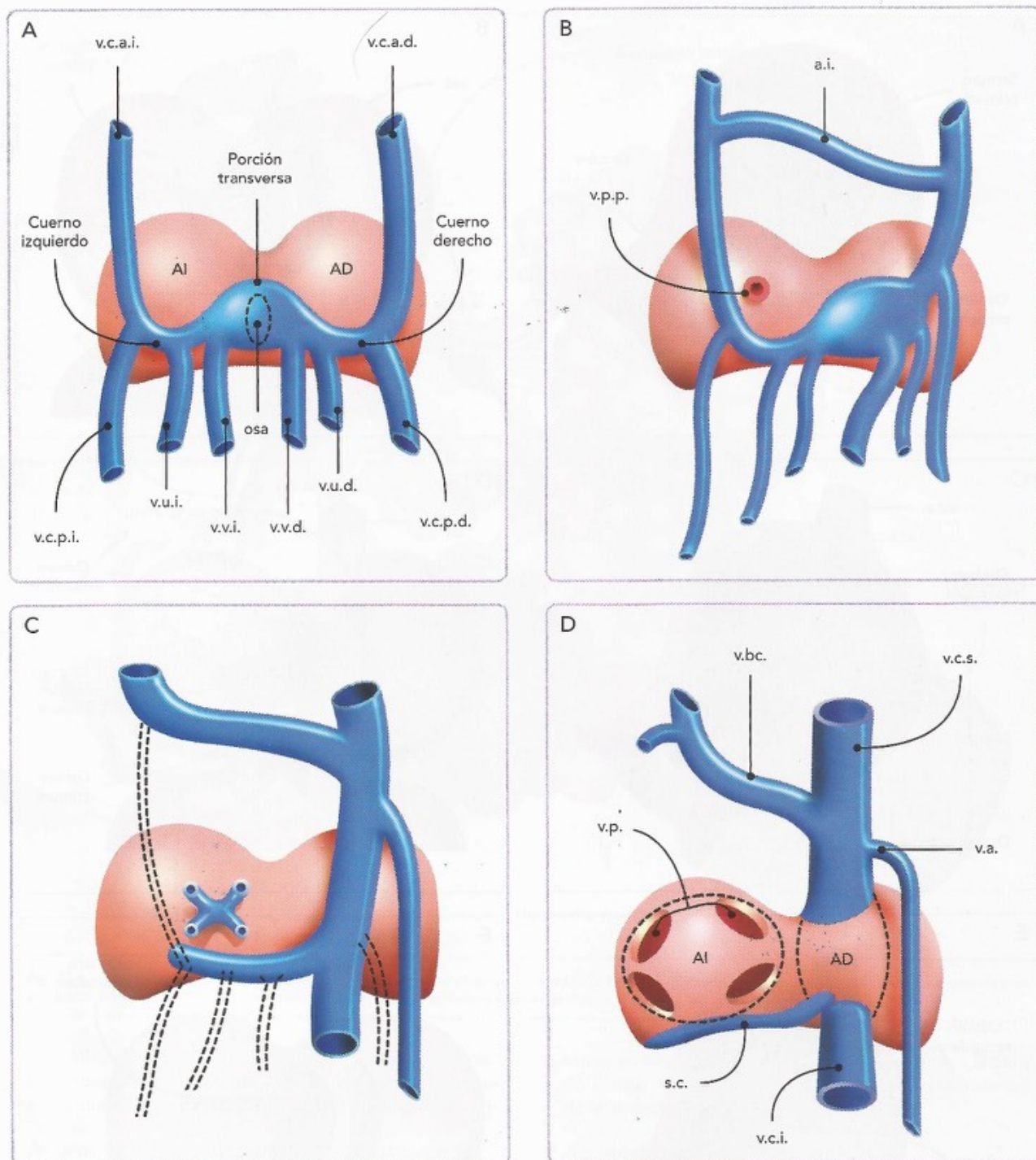
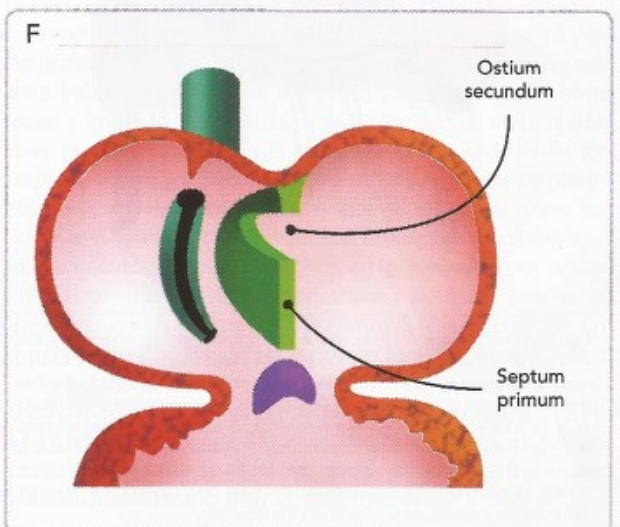
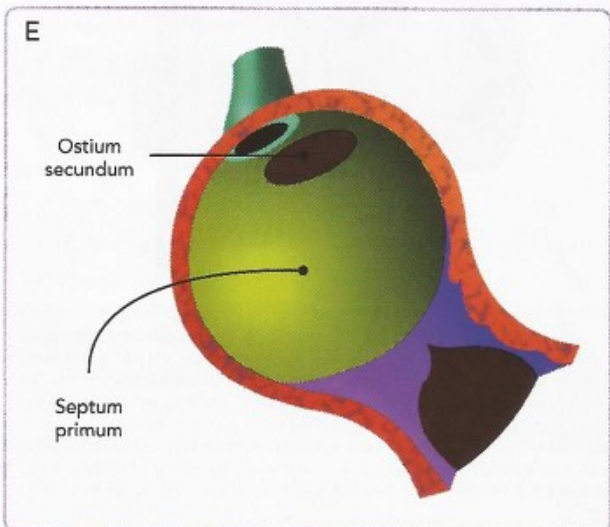
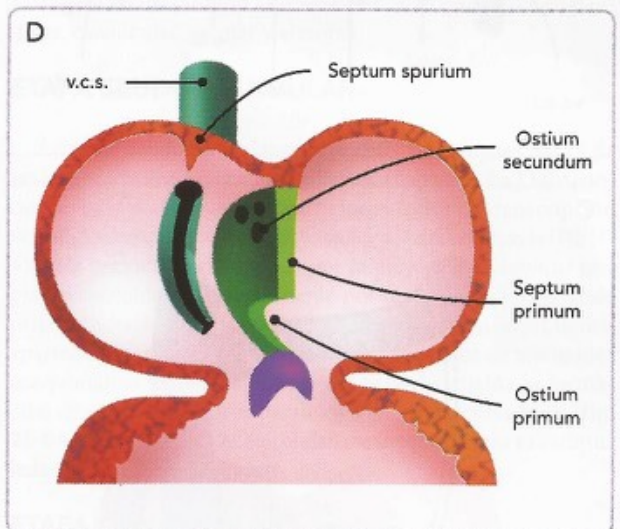
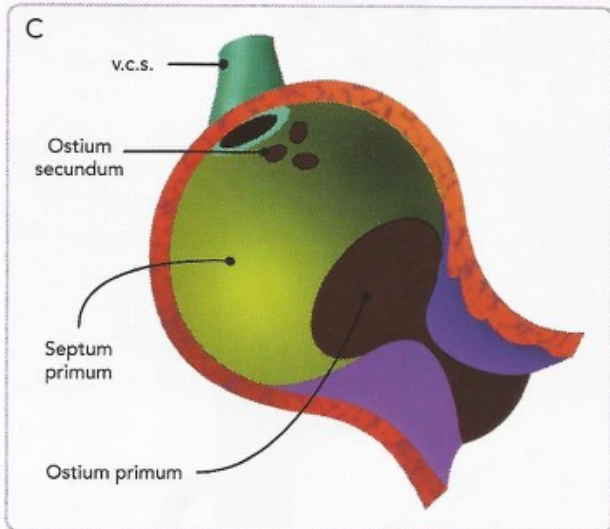
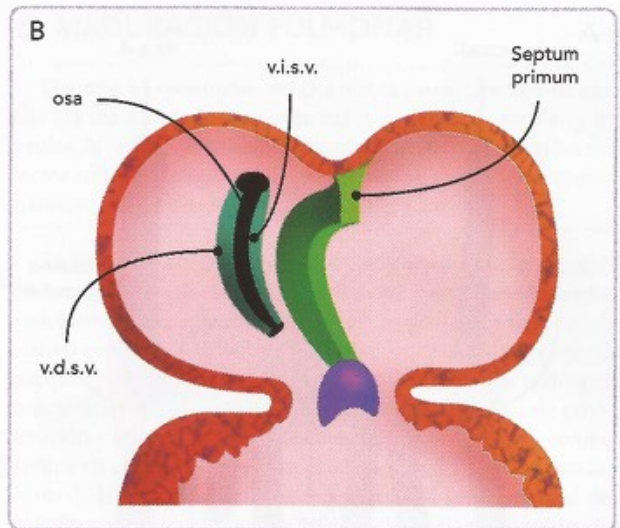
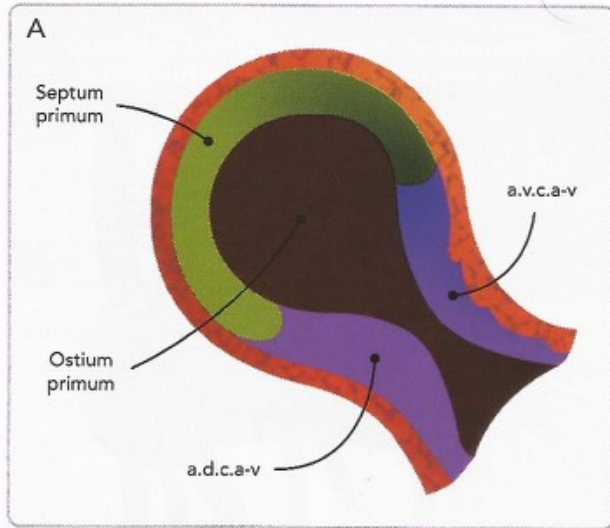


Fig. 22-14. Esquemas del desarrollo e incorporación del seno venoso al atrio derecho; vista dorsal del seno venoso y de los atrios. A. Embrión de 24 ± 1 días que muestra la simetría del seno venoso y de sus vasos tributarios. B. Embrión de 28 ± 1 días en donde comienza a perderse el patrón simétrico, a la vez que el seno venoso se desplaza hacia el atrio derecho y pierde su conexión con el izquierdo. C. Embrión de 36 ± 1 días que permite ver la obliteración de las venas tributarias del cuerno izquierdo y la vena umbilical derecha. D. La porción transversa del seno venoso se ha incorporado a la parte dorsal del atrio derecho y se han constituido ya la vena cava inferior, la vena cava superior, la vena álgos y la vena braquiocéfálica; en el atrio izquierdo se han formado las venas pulmonares.

AD = atrio derecho; AI = atrio izquierdo; a.i. = anastomosis intercardinal; osa = orificio sinoatrial; s.c. = seno coronario; v.a. = vena álgos; v.bc. = vena braquiocéfálica; v.c.a.d. = vena cardinal anterior derecha; v.c.i. = vena cava inferior; v.c.a.i. = vena cardinal anterior izquierda; v.c.p.d. = vena cardinal posterior derecha; v.c.p.i. = vena cardinal posterior izquierda; v.c.s. = vena cava superior; v.p. = venas pulmonares; v.u.d. = vena umbilical derecha; v.u.i. = vena umbilical izquierda; v.v.d. = vena vitelina derecha; v.v.i. = vena vitelina izquierda.



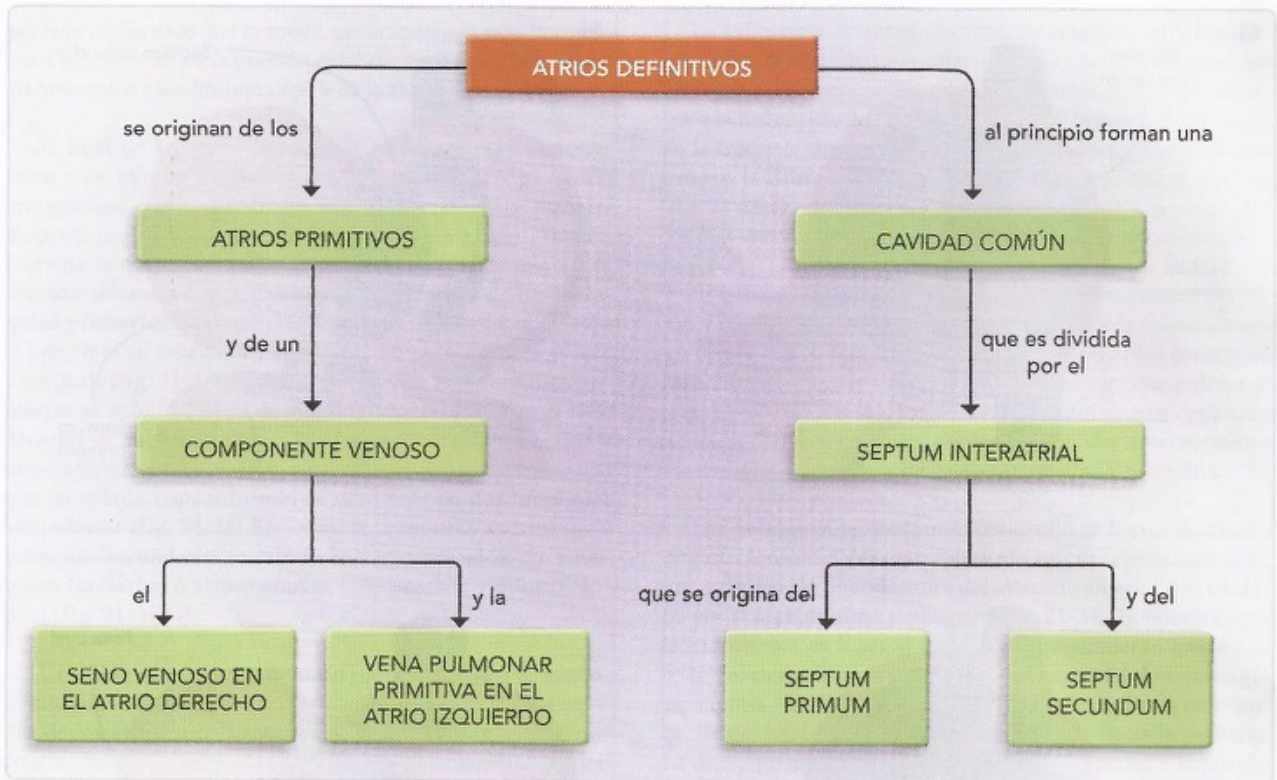


Fig. 22-16. Diagrama del desarrollo de los atrios definitivos.

do la conexión entre ambos sistemas (fig. 22-17C,D). Mientras esto ocurre, el plexo venoso pulmonar comienza a perder sus antiguas conexiones, manteniendo únicamente las de las pequeñas venas brónquicas. El plexo venoso pulmonar forma una rama pulmonar principal para cada pulmón, que a su vez se subdivide en dos ramas (fig. 22-17E). La vena pulmonar común y sus dos ramas son incorporadas paulatinamente a la pared dorsal del atrio izquierdo, de tal forma que se establece la conexión de las ramas pulmonares a través de cuatro orificios independientes (días 33-37 \pm 1) (fig. 22-17E,F y cuadro 22-2).

La incorporación de la **vena pulmonar primitiva** y sus dos ramas da origen a la **porción sinusal** del atrio izquierdo definitivo, mientras que el atrio primitivo izquierdo queda formando exclusivamente la **orejuela del atrio izquierdo**, muy pequeña y a la izquierda de las grandes arterias (fig. 22-16).

Los trastornos en el desarrollo o en la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio izquierdo son frecuentes y pueden dar lugar a diferentes cardiopatías congénitas. Si la vena pulmonar primitiva no hace contacto con el plexo venoso peripulmonar, este puede mantener algunas de sus conexiones con las venas cardinales o con el plexo esplácnico, dando lugar a diferentes variedades de **conexión venosa pulmonar anómala** (figs. 22-18 y 22-19) (véase **Conexión venosa pulmonar anómala**). Por otro lado, si la conexión de la vena

pulmonar primitiva con el plexo peripulmonar es correcta, pero lo que falla es la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio izquierdo definitivo, tendremos una cardiopatía conocida como **cor triatriatum izquierdo**.



CONEXIÓN VENOSA PULMONAR ANÓMALA

Cardiopatía congénita **cianógena** caracterizada por la **falta de conexión de todas o algunas de las venas pulmonares con el atrio izquierdo**, pudiendo estas conectarse con el atrio derecho o con cualquier sistema venoso del tórax o del abdomen (fig. 22-18). Cuando son todas las venas pulmonares las que están conectadas erróneamente, se denomina **conexión venosa pulmonar anómala total**, y es una situación muy grave para el niño; cuando son solo algunas de las venas pulmonares las que fallan en su conexión, se habla de **conexión venosa pulmonar anómala parcial**. Es una cardiopatía congénita relativamente rara, pero con una frecuencia mayor en la población mexicana que en otras poblaciones (1 a 2,5%). Es ligeramente más común en los niños (1,5:1), con excepción de la variedad infradiaphragmática, con marcado predominio masculino (3,5:1).

Se considera que este estado se debe a un error en la

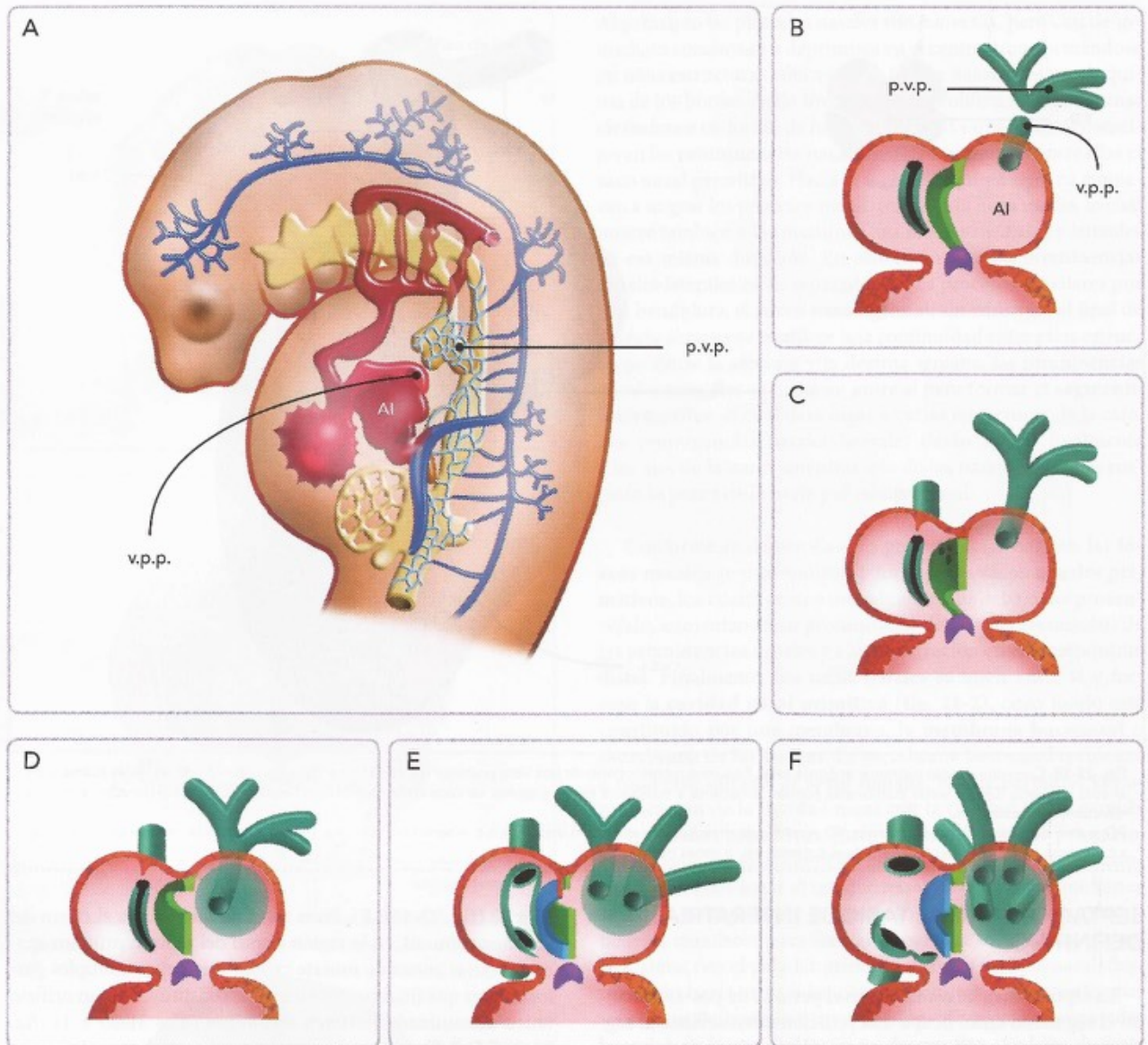


Fig. 22-17. Esquemas de la incorporación de la vena pulmonar primitiva al atrio derecho. A. Vista izquierda de un embrión de 4,5 semanas que muestra el origen de la vena pulmonar primitiva y del esbozo broncopulmonar con su plexo venoso peripulmonar que desemboca a las venas cardinales anteriores y posteriores. B-F. Vista ventral del segmento atrial. B. Embrión de 5 semanas. C. Embrión de 5,5 semanas. D. Embrión de 6 semanas. E. Embrión de 7 semanas. F. Embrión de 8 semanas.

AI = atrio izquierdo; p.v.p. = plexo venoso peripulmonar; v.p.p. = vena pulmonar primitiva.

conexión de la vena pulmonar primitiva con el plexo venoso peripulmonar, el cual mantiene sus conexiones con el sistema de las venas cardinales. La o las venas anormalmente conectadas pueden desembocar en el atrio derecho, la vena cava superior, el seno coronario, la vena braquiocéfálica (fig. 22-19) o en la vena cava inferior o cualquiera de sus tributarias.

Se trata de una cardiopatía "ductus dependiente" que produce sobrecarga de volumen de cavidades derechas, bajo gasto cardíaco, hipertensión pulmonar e hipoxemia

tisular. La sobrecarga de volumen de cavidades derechas produce dilatación del atrio derecho, del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar; las cavidades izquierdas suelen ser más pequeñas de lo normal.

Su pronóstico será malo si se deja a su evolución natural, ya que provoca la muerte del niño en las primeras semanas de vida posnatal, y más o menos bueno si se da tratamiento farmacológico oportunamente con prostaglandinas para mantener abierto el conducto arterioso, y si se hace la conexión quirúrgica de las venas pulmonares al atrio izquierdo.

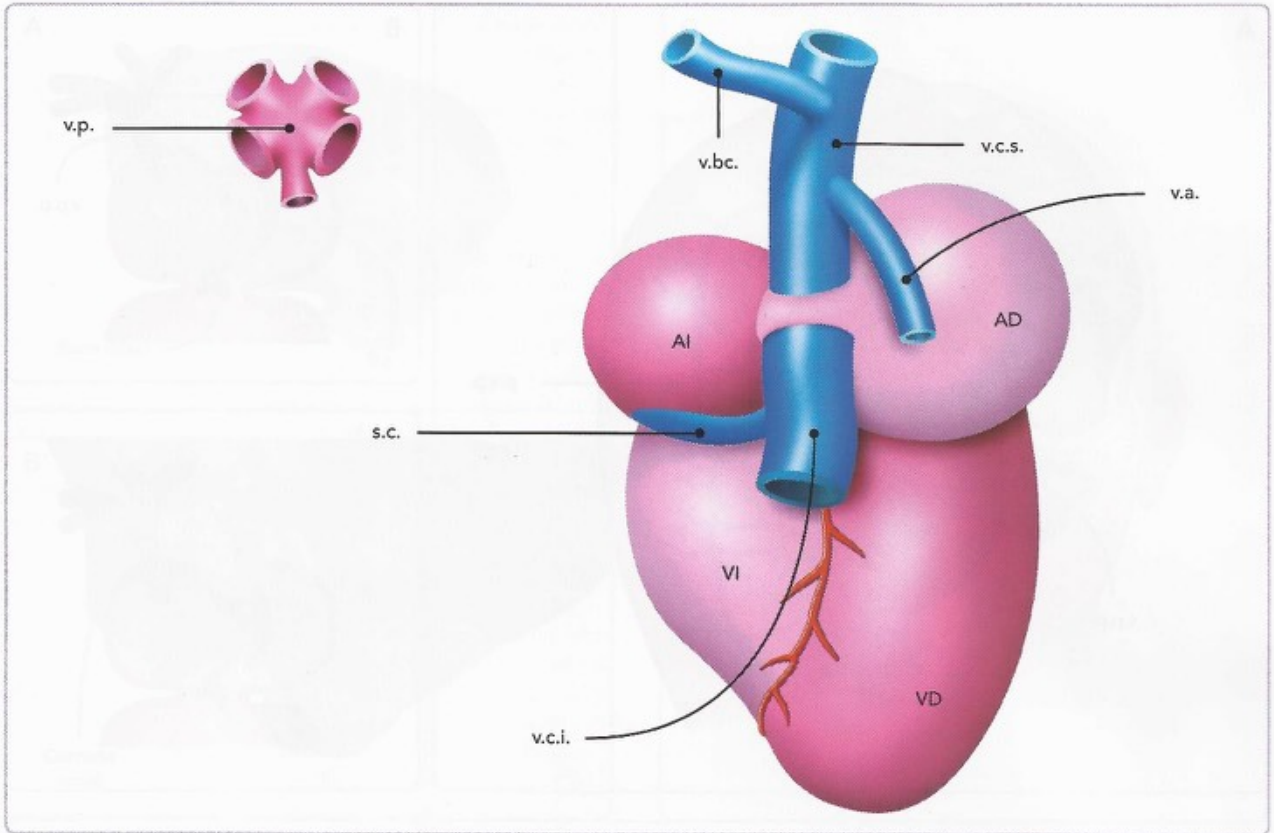


Fig. 22-18. Conexión venosa pulmonar anómala total. Esquema representativo de una vista posterior del corazón con falta de conexión de las venas pulmonares al atrio izquierdo. Dichas venas pulmonares pueden conectarse a cualquiera de los sistemas venosos embrionarios que desembocan al atrio derecho, e incluso directamente a este atrio.

AD = atrio derecho; AI = atrio izquierdo; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; s.c. = seno coronario; v.a. = vena ácigos; v.bc. = vena braquicefálica; v.c.i. = vena cava inferior; v.c.s. = vena cava superior; v.p. = venas pulmonares.

SEPTACIÓN ATRIAL: TABIQUE INTERATRIAL DEFINITIVO

La septación atrial comienza en el período de pos-asa, cuando el segmento atrial ocupa una posición dorsocefálica al segmento ventricular. El primer esbozo de septación lo forma el **septum primum** (día 28 ± 1); este tabique está formado por una delgada capa miocárdica que se origina de la pared dorsocefálica del atrio común, justo entre el ostium sinoatrial y la vena pulmonar primitiva (fig. 22-15A,B). El septum primum tiene la forma de una creyente con sus extremos dirigidos hacia el canal atrioventricular, y se continúa sin línea de demarcación con las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular. El borde libre cóncavo del septum primum y las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular delimitan una amplia comunicación entre las mitades derecha e izquierda del atrio común, que es denominada **foramen primum** y que permite el paso de sangre de derecha a izquierda. El septum primum crece en dirección ventrocaudal produciendo una progresiva disminución del tamaño del foramen primum (fig. 22-15C,D), que finalmente es cerrado al fusionarse el borde libre del septum primum con las almohadillas del canal atrioventricular (día

35 ± 1) (fig. 22-15E,F). Poco antes de que ocurra el cierre del foramen primum, en la región dorsal del septum primum aparecen varias zonas de muerte celular que dejan múltiples perforaciones que finalmente coalescen, constituyendo un orificio único denominado **foramen secundum** (días $31-35 \pm 1$) (fig. 22-15C,D,E,F); este nuevo foramen asegura el paso de sangre de derecha a izquierda cuando se cierra el foramen primum.

A la derecha del septum primum se desarrolla un segundo tabique: el **septum secundum** (día 37 ± 1); este se forma en la pared dorsal del atrio, entre el septum primum y la valva izquierda del seno venoso, y también tiene la forma de una creyente con sus astas dirigidas hacia la desembocadura de la futura vena cava inferior (fig. 22-15G,H). Este tabique crece fundamentalmente por sus astas, avanzando poco por su borde libre. Las astas del septum secundum finalmente se encuentran y fusionan (día 43 ± 1) en la región vecina a la desembocadura de la vena cava inferior, dejando desprovista de septum secundum a la parte central, justo por debajo del foramen secundum (figs. 22-15I,J y 22-16). Esta porción central es denominada **orificio o fosa oval**, con un piso o suelo, constituido por el septum primum, y un anillo o limbo, formado por el septum secundum.

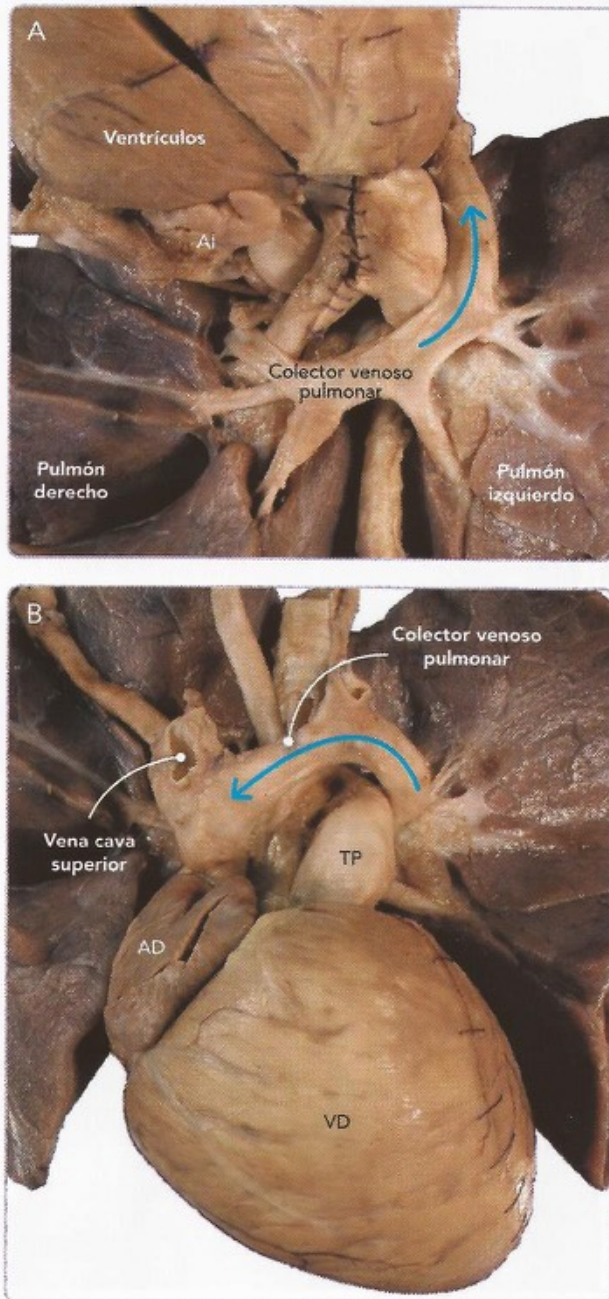


Fig. 22-19. Corazón humano con conexión venosa pulmonar anómala total a la vena braquiocefálica. **A.** Vista anterior de los pulmones que muestra cómo las venas del pulmón derecho y del pulmón izquierdo no están conectadas al atrio izquierdo, sino que confluyen a un mismo colector venoso pulmonar que se dirige de derecha a izquierda y asciende por el lado izquierdo del atrio izquierdo y del tronco pulmonar; los ventrículos del corazón han sido rechazados hacia arriba. **B.** Vista anterior del bloque cardiopulmonar. Obsérvese la emergencia del colector venoso pulmonar visto en A, cómo pasa a la izquierda del tronco pulmonar continuándose con la vena braquiocefálica, la cual desemboca finalmente a la vena cava superior, a la que llega por lo tanto toda la circulación venosa pulmonar. AD = atrio derecho; AI = atrio izquierdo; TP = tronco pulmonar; VD = ventrículo derecho.

La característica disposición del foramen secundum y de la fosa oval, a diferentes niveles del septum primum y del septum secundum, respectivamente, permite el paso de sangre de derecha a izquierda en el espacio comprendido entre ellos, e impide el paso de sangre de izquierda a derecha por la acción valvular que desempeña el septum primum. Resulta indispensable esta comunicación entre los atrios durante toda la vida embrionaria y fetal, pero al nacimiento, con el inicio de la circulación pulmonar, ocurre el cierre fisiológico de esta comunicación, terminando el paso de sangre de derecha a izquierda; la función valvular del septum primum impide también el paso de sangre de izquierda a derecha. El cierre anatómico de esta comunicación normalmente ocurre durante los seis primeros meses de la vida, aunque en aproximadamente el 25% de los individuos normales permanece permeable durante toda la vida.

El desarrollo anormal del septum primum, del septum secundum, o de ambos, puede dar lugar a una comunicación anormal entre los atrios, cardiopatía congénita muy frecuente (véase **Comunicación interatrial**).



COMUNICACIÓN INTERATRIAL

Cardiopatía congénita **acianógena** caracterizada por un defecto del tabique interatrial que produce un **cortocircuito arteriovenoso**, con **paso anormal de sangre del atrio izquierdo al atrio derecho** (fig. 22-20A); ocasiona **sobrecarga de volumen del corazón derecho**, y en muy raros casos puede llegar a provocar hipertensión pulmonar. Se puede encontrar como defecto único o asociado a otras cardiopatías congénitas o síndromes malformativos. Es una de las tres cardiopatías congénitas más frecuentes en todo el mundo; en México constituye del 8 al 15% de los casos entre las cardiopatías congénitas.

Cuando el niño nace aún presenta la comunicación interatrial fisiológica que tiene durante la vida fetal (véase más adelante **Circulación fetoplacentaria**). Al iniciar la función pulmonar, aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones, lo que incrementa el retorno venoso al atrio izquierdo y cierra fisiológicamente dicha comunicación, para ocluirse anatómicamente en el transcurso de los primeros meses de la vida posnatal. En aproximadamente el 25% de la población general este cierre anatómico no llega a ocurrir, situación conocida como **orificio oval permeable**, pero que no representa peligro alguno para los afectados.

La comunicación interatrial se considera un defecto en el desarrollo del tabique interatrial, sea por un fallo del septum primum, del septum secundum, o de las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular.

El defecto puede estar ubicado en cualquier sitio del

tabique interatrial, y puede ser pequeño o muy grande, e incluso faltar totalmente, y esta última situación recibe el nombre de *atrio común*. Debido al cortocircuito a nivel atrial, a largo plazo y dependiendo de su tamaño, hay dilatación de atrio derecho, ventrículo derecho y arteria pulmonar (fig. 22-20B).

El pronóstico suele ser bueno aunque se deje a su evolución natural, ya que afecta poco el desarrollo del niño y rara vez provoca daño pulmonar, pero es excelente si se cierra el defecto mediante cateterismo intervencionista o cirugía.

5 UNIÓN ATRIOVENTRICULAR

La unión entre los segmentos atrial y ventricular se realiza a través del canal atrioventricular, que da origen al tabique atrioventricular y participa en el desarrollo de las válvulas atrioventriculares y de los tabiques atrial y ventricular.

CANAL ATRIOVENTRICULAR

El canal atrioventricular une a los atrios con el ventrículo primitivo. En su interior se forman las almohadillas o cojines endocárdicos que se continúan con el septum primum interatrial y el tabique interventricular primitivo. Cuando se fusionan las almohadillas, dividen el canal atrioventricular en dos orificios en los que se formarán las válvulas tricúspide y mitral (fig. 22-21).

El canal atrioventricular aparece en la etapa de asa (día 22 ± 1), uniendo el asa bulboventricular con los atrios; tiene forma ovoide, con un orificio único y su eje mayor orientado en dirección cefalocaudal (fig. 22-22A). Externamente muestra dos surcos denominados *surcos atrioventriculares derecho e izquierdo*, que internamente se corresponden con unas crestas.

En la etapa de pos-asa (día 28 ± 1), el desarrollo del asa bulboventricular y la expansión de los atrios en dirección cefálica cambian la orientación del canal atrioventricular a dorsoventral, con los atrios en situación dorsal y el ventrículo primitivo en posición ventral (fig. 22-22B,C). En el interior del canal atrioventricular, en sus bordes ventrosuperior y dorsoinferior, aparecen dos grandes masas de *tejido mesenquimático*, las *almohadillas o cojines endocárdicos* del canal atrioventricular (día 28 ± 1) (figs. 22-23B,C, 22-24A,B,C y 22-25A,B). Estas almohadillas endocárdicas, vistas desde su aspecto ventricular, tienen una forma más o menos cuadrilátera (figs. 22-24B y 22-25B), continuándose sin línea de demarcación con los incipientes tabiques atrial y ventricular (figs. 22-24A y 22-25A). El mecanismo por el que se origina el mesénquima de las almohadillas es el mismo que el de las crestas conales y troncales. El miocardio induce a parte de las células endoteliales a sufrir una transformación diferenciándose a células mesenquimáticas, que se desprenden e invaden la gelatina cardíaca. El miocardio

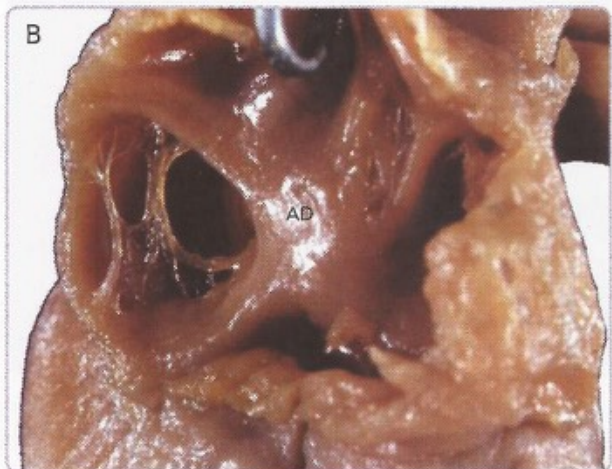
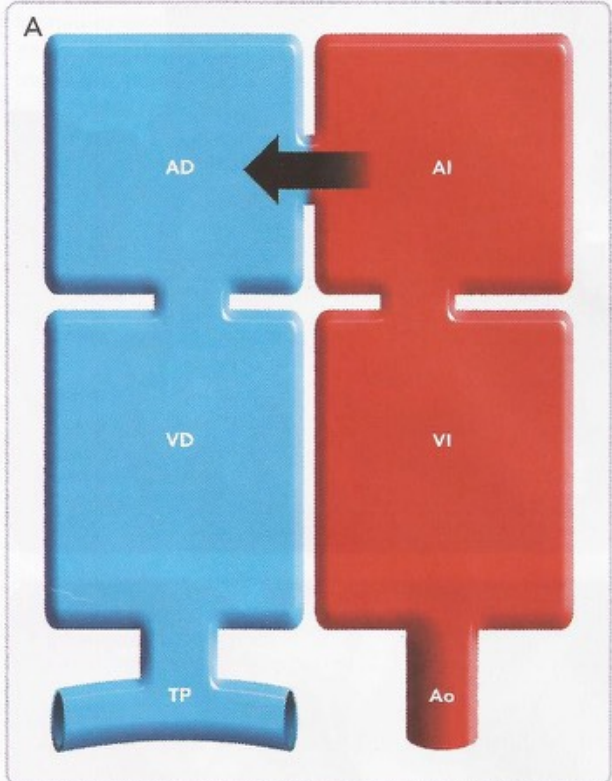


Fig. 22-20. Comunicación interatrial. A. Representación esquemática de las cavidades cardíacas. La flecha indica el cortocircuito izquierda-derecha que existe en esta cardiopatía congénita. B. Corazón humano con comunicación interatrial de tipo fosa oval con válvula fenestrada; nótese las múltiples perforaciones del piso de la fosa oval. AD = atrio derecho; AI = atrio izquierdo; Ao = aorta; TP = tronco pulmonar; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

secreta los "adherones", que son un conjunto de glucoproteínas que inducen al endocardio a responder perdiendo moléculas de adhesión celular (N-CAM), por lo que parte de sus células se desprenden y expresan los genes para su diferenciación a célula mesenquimática.

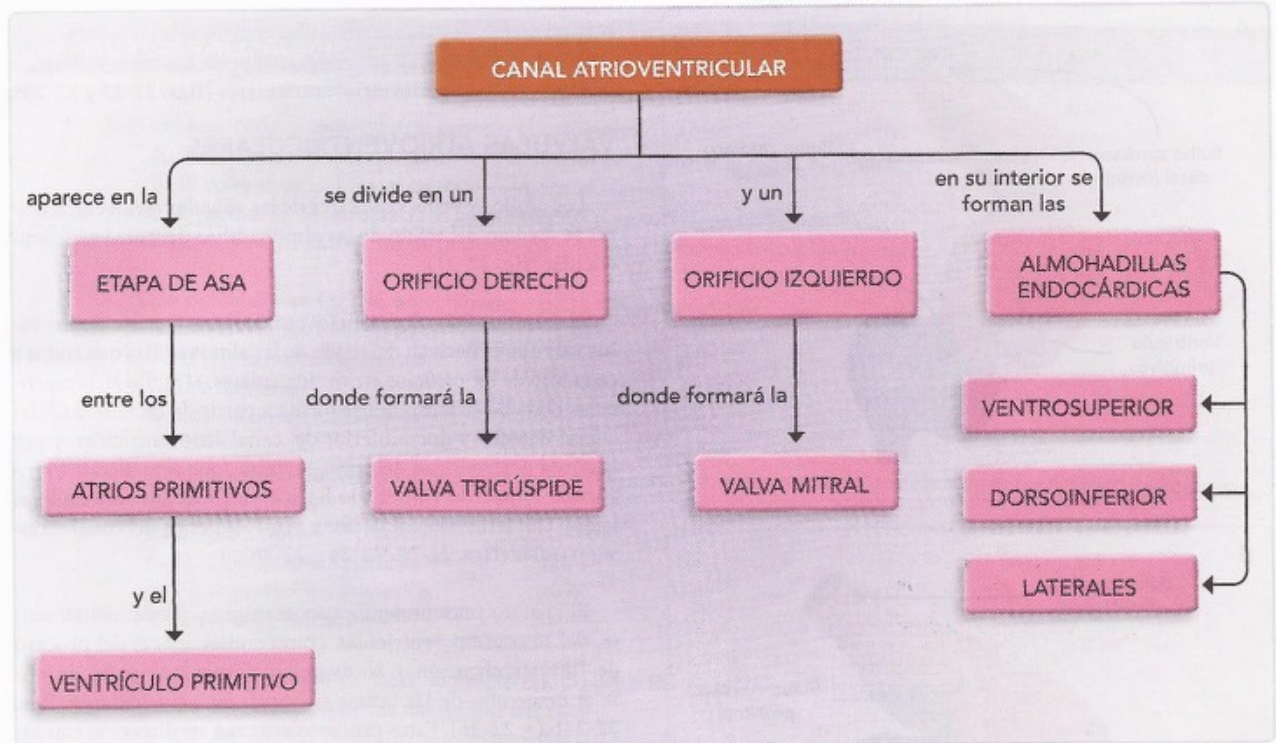


Fig. 22-21. Diagrama del desarrollo del canal atrioventricular.

Las almohadillas endocárdicas crecen progresivamente hacia la luz del canal aproximándose entre sí, y aunque aún no se encuentran fusionadas, dividen al canal en un **orificio derecho** y **otro izquierdo** (figs. 22-23B,C, 22-24B,C y 22-25B). El extremo atrial de ambas almohadillas se continúa con las astas del septum primum atrial, delimitando el foramen primum. El extremo ventricular de la **almohadilla dorsoinferior** se continúa con el extremo dorsal del tabique interventricular primitivo, mientras que el de la **almohadilla ventrosuperior** lo hace con el extremo ventral, adosándose al extremo ventricular de la cresta sinistroventral del cono (fig. 22-24A,B); además, la almohadilla ventrosuperior comienza a sufrir un proceso de remodelación, adelgazándose y acanalándose, con su concavidad dirigida hacia la izquierda (fig. 22-23D).

Un poco más adelante (día 33 ± 1), las almohadillas dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular comienzan su fusión por su extremo atrial, progresando en dirección a los ventrículos (fig. 22-24D,E,F). Dicha fusión coincide con el cierre del *ostium primum* a nivel atrial, e incluso muchos autores consideran que el cierre del ostium primum se debe al tejido de las almohadillas del canal atrioventricular, más que a un crecimiento activo del septum primum. Lateralmente, las almohadillas endocárdicas desarrollan unas protuberancias denominadas **tubérculos derecho e izquierdo** (fig. 22-24F). Una vez que las almohadillas endocárdicas han terminado su fusión, se borra toda línea de demarcación entre ellas, impidiendo su identificación en las etapas posteriores (figs.

22-24G,H y 22-25D). Mientras esto está ocurriendo, el **cono** es incorporado al segmento ventricular (véase más adelante), alojándose el cono posteromedial en la canaladura formada en la almohadilla ventrosuperior, y adquiriendo el ventrículo izquierdo su vía de salida (fig. 22-23D,E).

La almohadilla dorsoinferior se curva hacia la derecha, de tal forma que su tubérculo derecho queda a un nivel más bajo que el izquierdo (figs. 22-24F y 22-25C); del primero se originará la valva septal de la tricúspide y del segundo parte de la valva aórtica de la mitral (fig. 22-24 I). Esta diferencia de nivel entre los dos tubérculos determina la existencia de un diferente nivel en la inserción de la valva septal de la tricúspide y de la valva aórtica de la mitral y, a la vez, la existencia de una porción septal que separa atrio derecho del ventrículo izquierdo y que es conocida con el nombre de **tabique atrioventricular**.

Finalmente, las almohadillas del canal atrioventricular terminan su fusión (día 37 ± 1), borrándose toda línea de demarcación entre ellas y dividiendo el canal atrioventricular en un orificio derecho, donde se desarrollará la **válvula tricúspide**, y un orificio izquierdo, donde se formará la **válvula mitral** (figs. 22-23 a 22-25).

Al mismo tiempo que ocurre la división del canal atrioventricular, en sus paredes laterales aparecen dos protuberancias de tejido mesenquimático denominadas **almohadillas laterales derecha e izquierda** (figs. 22-23C,D y 22-24B,C). Estas son

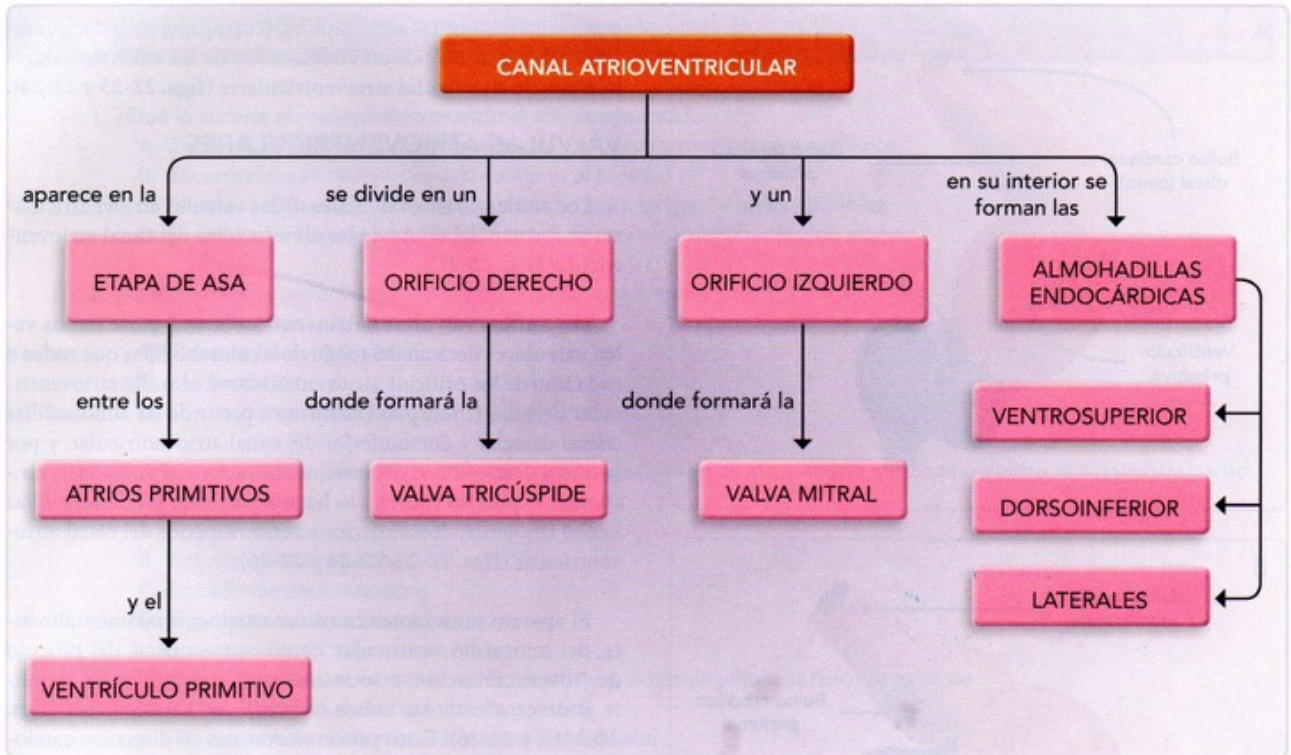


Fig. 22-21. Diagrama del desarrollo del canal atrioventricular.

Las almohadillas endocárdicas crecen progresivamente hacia la luz del canal aproximándose entre sí, y aunque aún no se encuentran fusionadas, dividen al canal en un **orificio derecho** y otro **izquierdo** (figs. 22-23B,C, 22-24B,C y 22-25B). El extremo atrial de ambas almohadillas se continúa con las astas del septum primum atrial, delimitando el foramen primum. El extremo ventricular de la **almohadilla dorsoinferior** se continúa con el extremo dorsal del tabique interventricular primitivo, mientras que el de la **almohadilla ventrosuperior** lo hace con el extremo ventral, adosándose al extremo ventricular de la cresta sinistroversal del cono (fig. 22-24A,B); además, la almohadilla ventrosuperior comienza a sufrir un proceso de remodelación, adelgazándose y acanalándose, con su concavidad dirigida hacia la izquierda (fig. 22-23D).

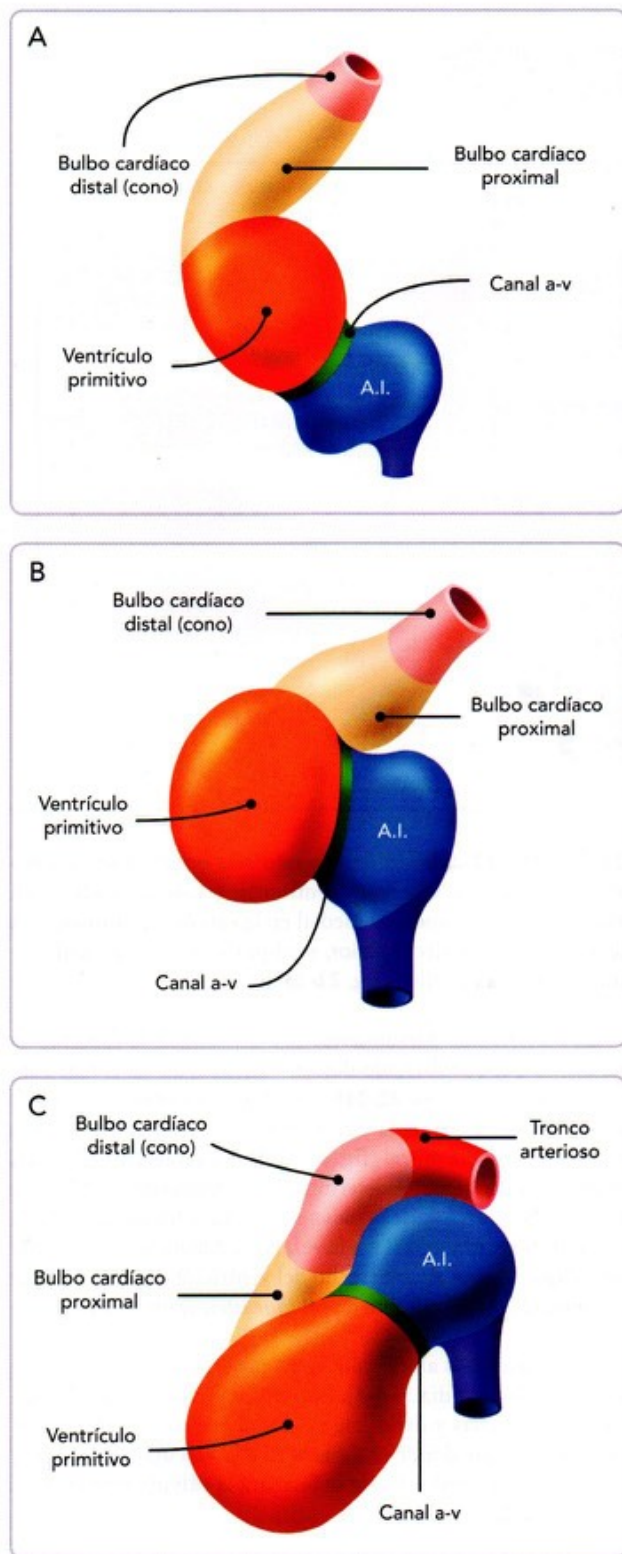
Un poco más adelante (día 33 ± 1), las almohadillas dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular comienzan su fusión por su extremo atrial, progresando en dirección a los ventrículos (fig. 22-24D,E,F). Dicha fusión coincide con el cierre del *ostium primum* a nivel atrial, e incluso muchos autores consideran que el cierre del *ostium primum* se debe al tejido de las almohadillas del canal atrioventricular, más que a un crecimiento activo del septum primum. Lateralmente, las almohadillas endocárdicas desarrollan unas protuberancias denominadas **tubérculos derecho e izquierdo** (fig. 22-24F). Una vez que las almohadillas endocárdicas han terminado su fusión, se borra toda línea de demarcación entre ellas, impidiendo su identificación en las etapas posteriores (figs.

22-24G,H y 22-25D). Mientras esto está ocurriendo, el **cono** es incorporado al segmento ventricular (véase más adelante), alojándose el cono posteromedial en la canaladura formada en la almohadilla ventrosuperior, y adquiriendo el ventrículo izquierdo su vía de salida (fig. 22-23D,E).

La almohadilla dorsoinferior se curva hacia la derecha, de tal forma que su tubérculo derecho queda a un nivel más bajo que el izquierdo (figs. 22-24F y 22-25C); del primero se originará la valva septal de la tricúspide y del segundo parte de la valva aórtica de la mitral (fig. 22-24 I). Esta diferencia de nivel entre los dos tubérculos determina la existencia de un diferente nivel en la inserción de la valva septal de la tricúspide y de la valva aórtica de la mitral y, a la vez, la existencia de una porción septal que separa el atrio derecho del ventrículo izquierdo y que es conocida con el nombre de **tabique atrioventricular**.

Finalmente, las almohadillas del canal atrioventricular terminan su fusión (día 37 ± 1), borrándose toda línea de demarcación entre ellas y dividiendo el canal atrioventricular en un orificio derecho, donde se desarrollará la **válvula tricúspide**, y un orificio izquierdo, donde se formará la **válvula mitral** (figs. 22-23 a 22-25).

Al mismo tiempo que ocurre la división del canal atrioventricular, en sus paredes laterales aparecen dos protuberancias de tejido mesenquimático denominadas **almohadillas laterales derecha e izquierda** (figs. 22-23C,D y 22-24B,C). Estas son



más pequeñas que las almohadillas ventrosuperior y dorsoinferior, y van a intervenir en el desarrollo de los velos valvulares laterales de las válvulas atrioventriculares (figs. 22-23 y 22-24).

VÁLVULAS ATRIOVENTRICULARES

Los anillos y velos valvulares de las válvulas atrioventriculares se forman del tejido de las almohadillas del canal atrioventricular (fig. 22-21).

Los **anillos valvulares atrioventriculares** y parte de los **velos valvulares** derivan del tejido de las almohadillas que rodea a cada uno de los orificios atrioventriculares: el anillo atrioventricular derecho (tricúspide) se forma a partir de las almohadillas lateral derecha y dorsoinferior del canal atrioventricular, y por la cresta dextrodorsal del cono, mientras que el anillo atrioventricular izquierdo (mitral) lo hace a partir de las almohadillas lateral izquierda, dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular (figs. 22-23, 22-24 y 22-26).

El aparato musculotendinoso se origina, fundamentalmente, del miocardio ventricular, como consecuencia del proceso de "diverticulización y socavamiento" que este sufre durante el desarrollo de las bolsas trabeculadas ventriculares (figs. 22-24F, I y 22-26). Estos procesos avanzan en dirección caudocefálica, permitiendo la liberación de un "manguito o faldón miocárdico". Las porciones cefálicas de este manguito miocárdico son liberadas totalmente del miocardio circundante constituyendo, conjuntamente con el tejido de las almohadillas que rodea a los orificios atrioventriculares, las **cuerdas tendíneas**. Las porciones caudales permanecen unidas al miocardio en gran extensión, formando los **músculos papilares** (fig. 22-26).

La falla en el desarrollo del canal atrioventricular o en la formación de las válvulas atrioventriculares origina diferentes defectos del corazón, los cuales pueden afectar a la válvula tricúspide, a la mitral o a ambas. Si las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular no se forman en medio del canal atrioventricular, sino que son desplazadas hacia uno u otro lado, pueden causar la estenosis de alguna de las válvulas, y si el desplazamiento es muy importante, pueden provocar que alguna de las válvulas quede cerrada y no permita comunicación entre el atrio y su ventrículo respectivo; si el desplazamiento es a la derecha, causará una **atresia tricuspídea** (fig. 22-27), mientras que si lo hace hacia la izquierda provocará una **atresia mitral**. En la situación extrema en la que dichas almohadillas no se desarrollen en absoluto, el canal atrioventricular no se dividirá en dos orificios y dará lugar a un defecto conocido como **canal atrioventricular común completo** (fig. 22-28) (véase Defectos del canal atrioventricular).

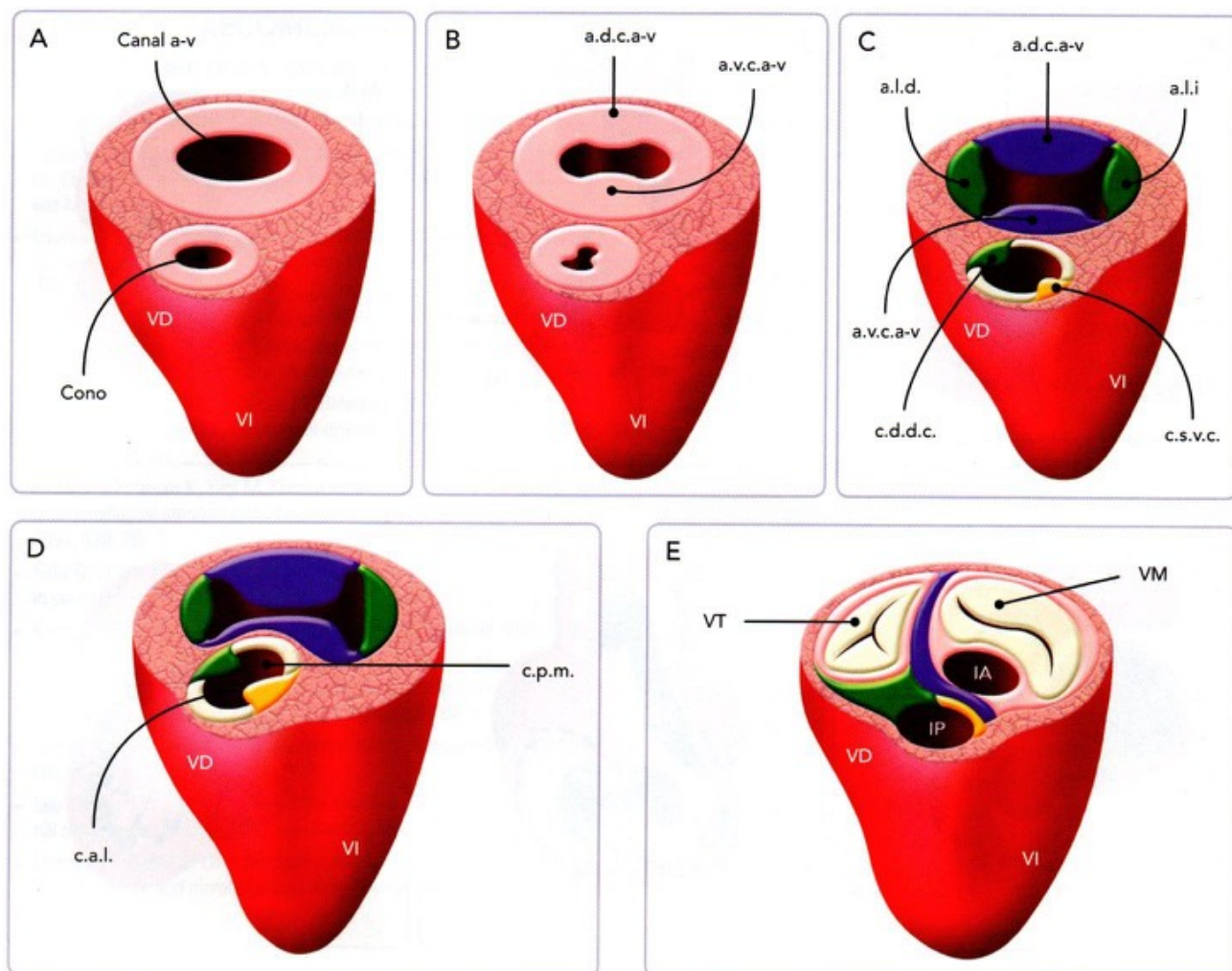


Fig. 22-23. Esquemas de la división del canal atrioventricular. Vista ventral de corte transversal a nivel del canal atrioventricular y del cono. **A.** Embrión de 26 ± 1 días. **B.** Embrión de 28 ± 1 días que muestra la aparición de las almohadillas laterales derecha e izquierda. **C.** Embrión de 30 ± 1 días que ilustra la aparición de las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular, y el de las crestas conales. **D.** Embrión de 33 ± 1 días mostrando el inicio del proceso de fusión de las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular, y el de las crestas conales. **E.** En el interior del orificio atrioventricular derecho se observa la válvula tricúspide, y en el orificio izquierdo la válvula mitral, totalmente separadas por el tabique.

VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; VM = válvula mitral; VT = válvula tricúspide; a.d.c.a-v = almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.l.d. = almohadilla lateral derecha del canal atrioventricular; a.l.i. = almohadilla lateral izquierda del canal atrioventricular; a.v.c.a-v = almohadilla ventral del canal atrioventricular; c.a.l. = cono anterolateral; c.d.d.c. = cresta dextrodorsal del cono; c.p.m. = cono posteromedial; c.s.v.c. = cresta sinistroventral del cono.

DEFECTOS DEL CANAL ATRIOVENTRICULAR

Atresia tricúspide

Es una cardiopatía congénita **cianógena** caracterizada por la falta de comunicación directa entre el atrio derecho y el ventrículo derecho, debido a la **ausencia o imperforación de la válvula tricúspide** (fig. 22-27). Representa alrededor del 1 al 2% entre todas las cardiopatías congénitas (± 1 de cada 10 000 recién nacidos vivos) y es ligeramente más frecuente en el sexo masculino. Alrededor del 40% de los pacientes fallecen durante el primer año de vida y solo el 20% sobrevive hasta la edad adulta.

Como consecuencia de la obstrucción al paso de sangre del atrio al ventrículo derecho, aquella suele estar aumentada de tamaño e hipertrófica, y el ventrículo derecho es pequeño. A nivel del tabique interatrial se presenta una comunicación interatrial o un orificio oval permeable, lo que permite un cortocircuito derecha izquierda (venoarterial), por lo que el atrio y el ventrículo izquierdos suelen estar aumentados de tamaño e hipertróficos (fig. 22-27). Es casi obligada la presencia de una comunicación interventricular, de tamaño variable, que permite el paso de sangre del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho y de este a la arteria pulmonar (fig. 22-27D,E). Lo más frecuente es que el ventrículo derecho dé origen a la arteria

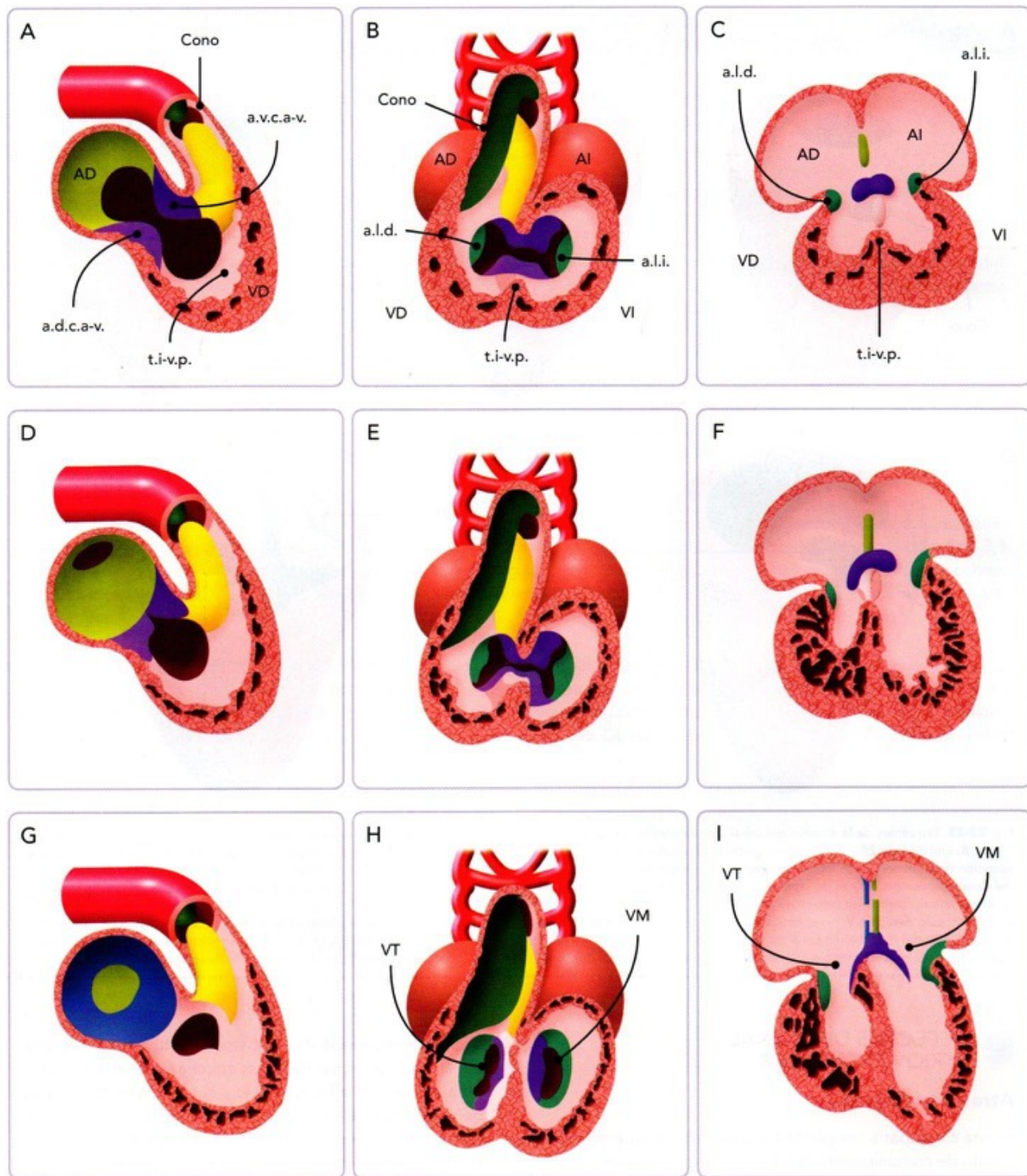


Fig. 22-24. Esquemas de la división del canal atrioventricular. **A,D,G.** Vista derecha. **B,E,H.** Vista apical ventricular. **C,F,I.** Vista ventral "cuatro cámaras". **A,B,C.** Embrión de 30 ± 1 días que muestra las almohadillas del canal atrioventricular en diferentes proyecciones. **D,E,F.** Embrión de 33 ± 1 días que ilustra el inicio de la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular; nótese en "F" la inclinación que sufren las almohadillas fusionadas, dejando su borde derecho a un nivel más bajo que el izquierdo. **G,H,I.** Ha concluido la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular, separando anatómicamente a las válvulas mitral y tricúspideas. AD = atrio derecho; AI = atrio izquierdo; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; VM = válvula mitral; VT = válvula tricúspide; a.d.c.a-v. = almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.l.d. = almohadilla lateral derecha del canal atrioventricular; a.l.i. = almohadilla lateral izquierda del canal atrioventricular; a.v.c.a-v. = almohadilla ventral del canal atrioventricular; t.i-v.p. = tabique interventricular primitivo.

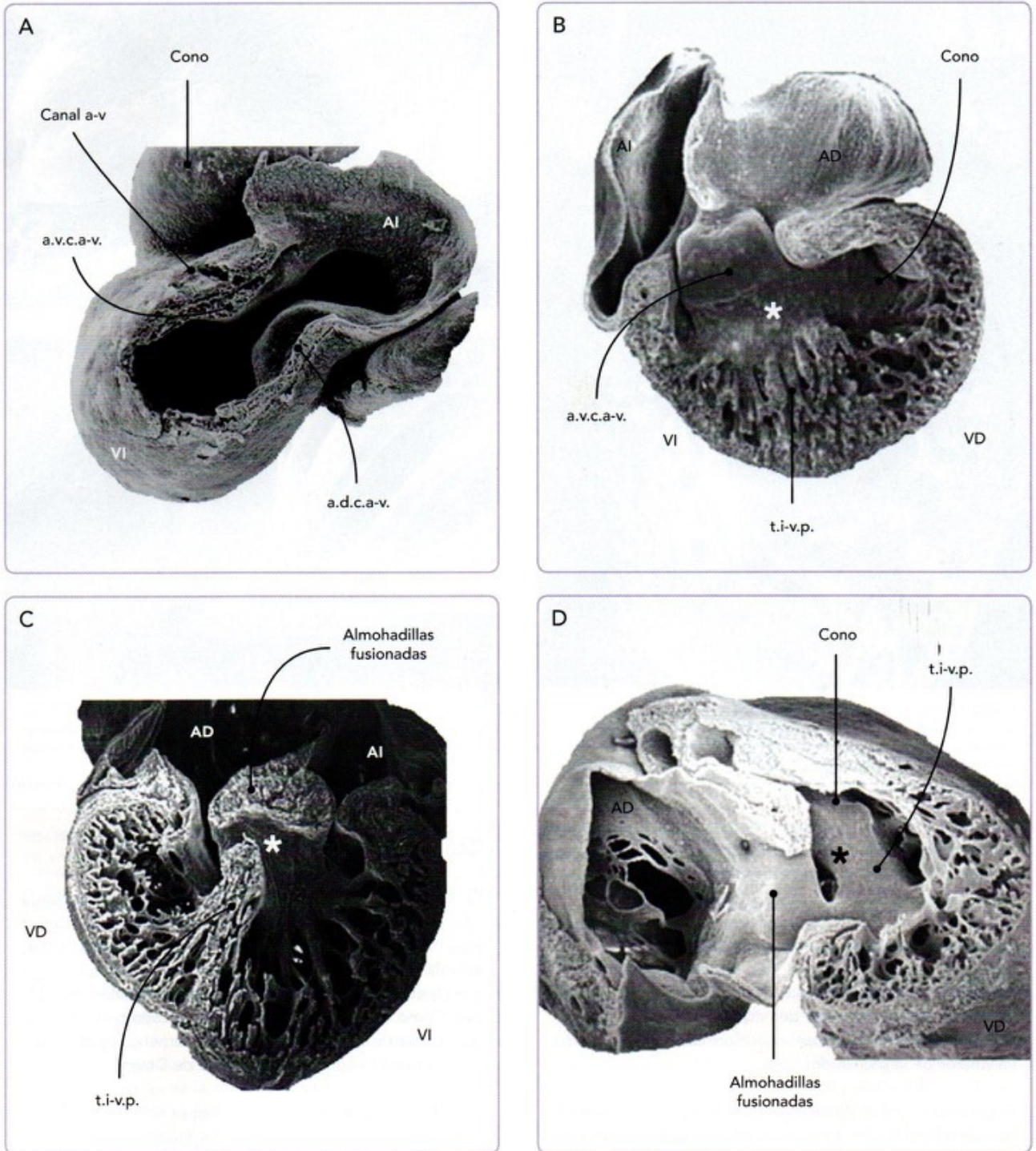


Fig. 22-25. Micrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de pollo durante el proceso de división del canal atrioventricular. **A.** Vista lateral de la disección de las cavidades izquierdas cuando están iniciando su desarrollo las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular. **B.** Corte "cuatro cámaras", mitad ventral de la misma edad que "A", mostrando la almohadilla ventral del canal atrioventricular, el septum primum interatrial y el tabique interventricular primitivo. **C.** Corte "cuatro cámaras", mitad dorsal, cuando ya se han fusionado las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular; ya se ha cerrado el ostium primum y la comunicación interventricular embrionaria es muy pequeña. **D.** Vista sagital derecha de un corazón de la misma edad que "C", mostrando a las almohadillas dorsal y ventral del canal atrioventricular fusionadas y su relación con los tabiques interatrial e interventricular. AD = atrio derecho; AI = atrio izquierdo; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; a.d.c.a-v. = almohadilla dorsal del canal atrioventricular; a.v.c.a-v. = almohadilla ventral del canal atrioventricular; t.i-v.p. = tabique interventricular primitivo.

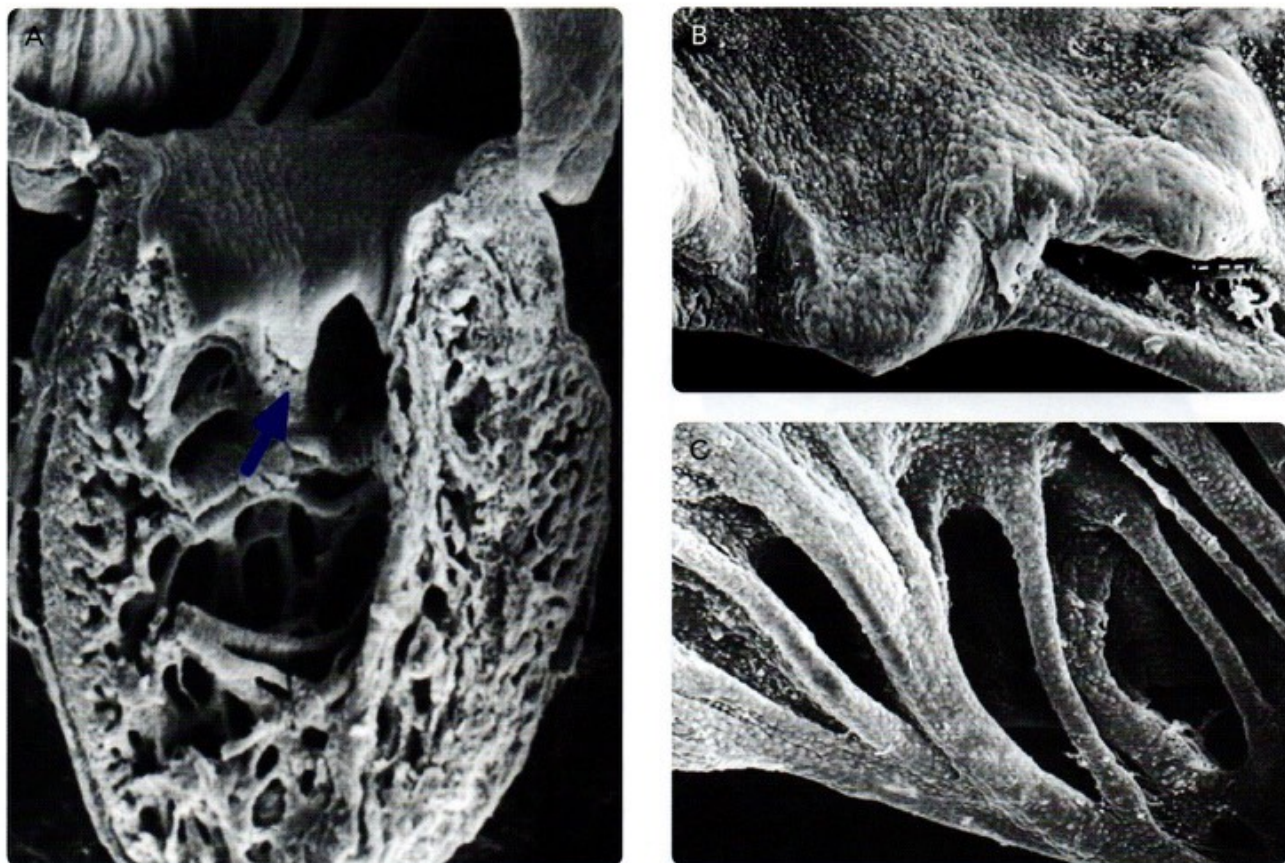


Fig. 22-26. Micrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de pollo durante la formación de la válvula mitral. **A.** Pared lateral de las cavidades izquierdas, mostrando el comienzo de la formación del velo mural de la mitral; nótese la presencia de un grueso músculo papilar (flecha) y que aún no se observan cuerdas tendinosas. **B.** Aparecen zonas de muerte celular en la parte ventricular del futuro velo valvular, comenzando a formarse las cuerdas tendinosas. **C.** Cuerdas tendinosas totalmente formadas.

pulmonar y el ventrículo izquierdo a la aorta, aunque hay casos en los que puede estar invertido el origen de las grandes arterias (atresia tricuspídea + transposición de grandes arterias).

Se considera que la atresia tricuspídea se debe a un problema en el desarrollo del orificio atrioventricular derecho con fusión anormal de las almohadillas dorsal, ventral y lateral derecha del canal atrioventricular o a una deficiencia en el proceso de formación de los velos valvulares de la tricúspide.

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, ya que el conducto arterioso y la fosa oval se cerrarán después del nacimiento y la comunicación interventricular se irá cerrando paulatinamente, lo que restringe el paso de sangre a los pulmones para la oxigenación. En la actualidad existen varios procedimientos quirúrgicos paliativos o correctivos para esta cardiopatía, tal como la derivación cavopulmonar o la operación de Fontan.

Canal atrioventricular común completo

Es una cardiopatía congénita **cianógena** caracterizada por la alteración de la unidad morfológica básica atrioventricular, con **ausencia del tabique atrioventricular**, **válvula única atrioventricular** (válvula mitrotricuspídea) y **deficiencia del tabique de entrada ventricular** (fig. 22-28). Como defecto aislado es poco frecuente en México, generalmente acompaña a los situs isoméricos y se asocia con bastante frecuencia al síndrome de Down.

Debido a ese gran defecto del tabique atrioventricular, se produce un cortocircuito entre las cuatro cavidades del corazón, lo que produce una mezcla importante de sangre arterial y venosa. El atrio derecho, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar suelen estar dilatados e hipertróficos, y debido al hiperflujo pulmonar, puede haber hipertensión pulmonar irreversible a corto plazo. En algunos casos existe conexión anormal de las grandes arterias con los ventrículos (canal atrioventricular común completo +

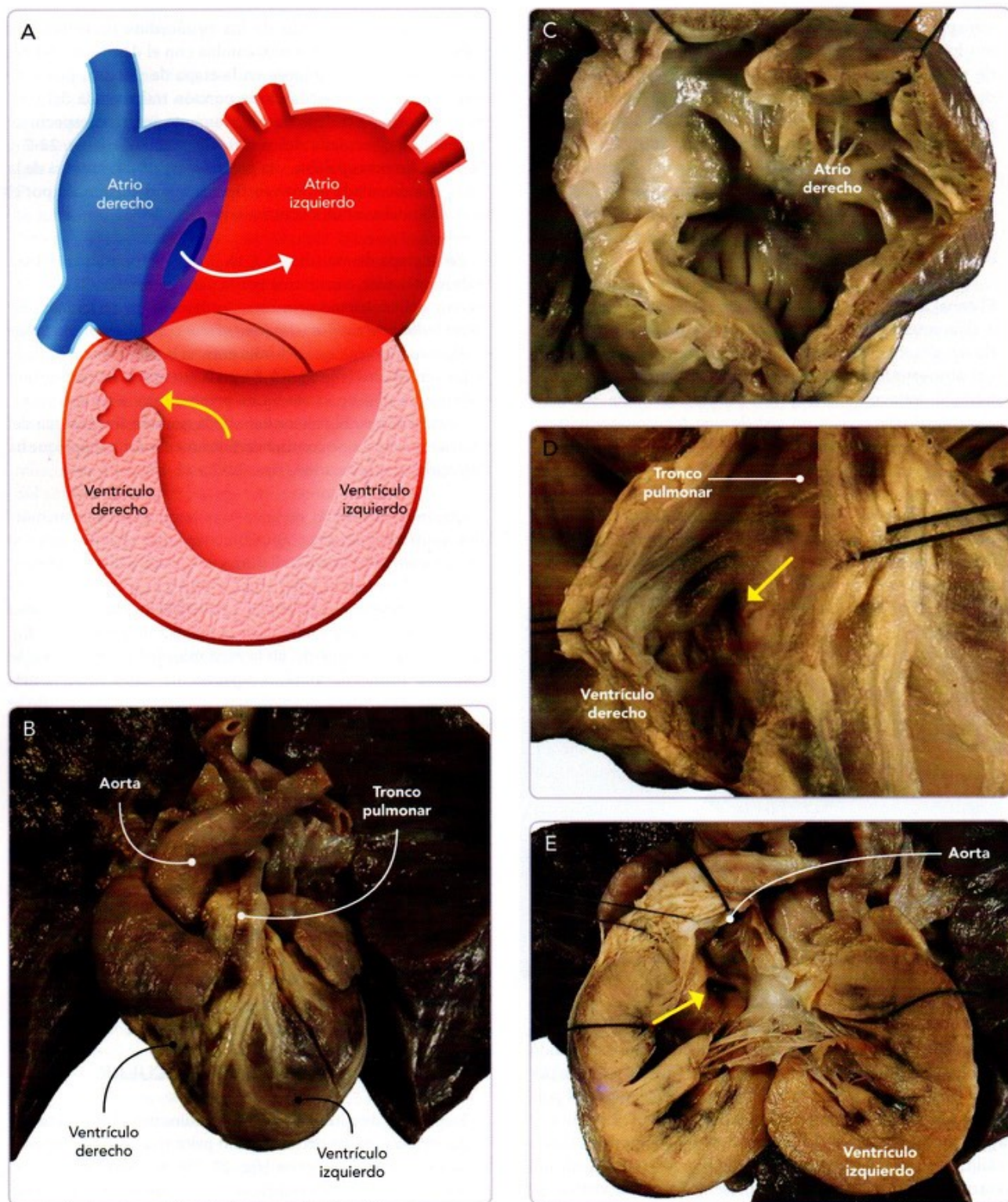


Fig. 22-27. Atresia tricuspeida. A. Esquema de la vista ventral de esta cardiopatía que muestra la ausencia de conexión del atrio derecho con el ventrículo derecho, la comunicación interatrial y la comunicación interventricular que permite el paso de la sangre del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho. B-E. Corazones humanos con esta patología. B. Aspecto externo del corazón, vista anterior. C. Disección del atrio derecho que permite ver el piso cerrado de esta cavidad. D. Disección del ventrículo derecho, vista anterior, mostrando una cavidad muy pequeña de la cual emerge el tronco pulmonar y al fondo una pequeña comunicación interventricular (flecha). E. Disección del ventrículo izquierdo, que hace posible ver el origen de la aorta y la comunicación interventricular.

transposición de grandes arterias). Dependiendo de la morfología del velo valvular anterior de la válvula única, de gran importancia para la corrección quirúrgica, estos defectos se clasifican en tres grupos: 1) tipo A, con velo valvular anterior dividido e insertado al borde de la comunicación interventricular (fig. 22-28B); 2) tipo B, con velo valvular anterior dividido pero no insertado al tabique interventricular sino a un músculo papilar situado en el ventrículo derecho (fig. 22-28C); y 3) tipo C, con velo valvular anterior no dividido ni insertado al borde de la comunicación interventricular (fig. 22-28D).

El canal atrioventricular común completo parece deberse a diferentes grados de hipodesarrollo o falta de fusión de las almohadillas ventrosuperior y dorsoinferior del canal atrioventricular, lo que ocasiona que no se forme el tabique atrioventricular y que solo exista una válvula atrioventricular común en vez de una tricúspide y mitral separadas e independientes una de la otra.

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, debido a que los enfermos rápidamente progresan a hipertensión pulmonar irreversible, pero existen en la actualidad varias técnicas quirúrgicas que pueden realizarse a estos pacientes con resultados muy aceptables.

6 SEGMENTO VENTRICULAR

Los ventrículos definitivos son estructuras complejas y están constituidos por una porción trabeculada, una porción de entrada y una porción de salida o infundíbulo. Estas diferentes porciones se desarrollan a partir de diferentes regiones del tubo cardíaco primitivo.

PORCIÓN TRABECULADA

La porción trabeculada del ventrículo derecho se desarrolla de la porción proximal del bulbo cardíaco y la porción trabeculada del ventrículo izquierdo del ventrículo primitivo (fig. 22-29).

Los primordios de la porción trabeculada de los ventrículos derecho e izquierdo aparecen en la etapa de pre-asa, siendo las únicas porciones del corazón que están presentes en ese período (fig. 22-10A,B). En esta etapa, el *primordium* de la porción trabeculada del ventrículo derecho está representado por la porción proximal del bulbo cardíaco y ocupa una posición cefálica respecto del *primordium* de la porción trabeculada del ventrículo izquierdo, que está representado por el ventrículo primitivo; este último además dará origen a la porción de entrada de ambos ventrículos. Externamente, los primordios de la porción trabeculada de los ventrículos están delimitados por los surcos prospectivos interventriculares derecho e izquierdo.

La posición y relación de los primordios de la porción trabeculada de los ventrículos cambia con el desarrollo del asa bulboventricular, situándose en la etapa de pos-asa, prácticamente lado a lado, quedando la porción trabeculada del ventrículo derecho a la derecha y ligeramente anterior respecto de la porción trabeculada del ventrículo izquierdo (figs. 22-7 y 22-10C). En otras palabras, la posición espacial definitiva de la porción trabeculada de los ventrículos será determinada por el desarrollo del asa bulboventricular.

En la etapa de asa (día 22 ± 1), la curvatura interna del asa bulboventricular, constituida por la pared medial del bulbo cardíaco y del ventrículo primitivo, forma una cresta llamada **espolón bulboventricular** (conoventricular o bulboatrioventricular en algunos autores), que delimita entre sí la porción trabeculada de los ventrículos (fig. 22-8A,B); en la curvatura externa del asa bulboventricular no existe límite preciso entre estas dos regiones ventriculares. El *primordium* de la porción trabeculada del ventrículo derecho se continúa cefálicamente con el cono que ha aparecido en este período (figs. 22-7 a 22-10).

Durante la etapa de pos-asa temprana, los primordios ventriculares están ampliamente comunicados entre sí por el **foramen bulboventricular**, cuyo techo está formado por el espolón bulboventricular (fig. 22-30A); los primordios ventriculares presentan una cavidad pequeña, con una capa gruesa de gelatina cardíaca y una capa compacta de miocardio (fig. 22-30A). Paulatinamente, en la capa miocárdica ventricular se empiezan a observar amplios espacios que dan a la parte más interna de esta capa una apariencia esponjosa; el endocardio se invagina y recubre estos espacios formando verdaderas lagunas intramiocárdicas recubiertas de endocardio (fig. 22-30B). Este proceso, denominado comúnmente “de diverticulización”, es el responsable del patrón trabecular primitivo típico de las bolsas ventriculares (figs. 22-24 y 22-30). Este proceso se realiza mediante señales que manda el endocardio hacia el miocardio: el endocardio secreta un factor de crecimiento denominado *neuregulina* y el miocardio recibe el mensaje a través de los receptores para este factor. El endocardio no solo es responsable de la trabeculación, sino que también regula el crecimiento del miocardio. Con el proceso de “diverticulización”, la gelatina cardíaca va desapareciendo a nivel de las bolsas trabeculares, permaneciendo en gran cantidad a nivel del canal atrioventricular y del segmento conotruncal.

PORCIÓN DE ENTRADA VENTRICULAR

La porción de entrada de los ventrículos derecho e izquierdo se desarrolla a partir del ventrículo primitivo, específicamente de su porción dorsoinferior (fig. 22-29). Se continúa cefálicamente con el canal atrioventricular y, caudalmente, con la porción trabeculada de ambos ventrículos. En esta porción ventricular, el proceso de diverticulización miocárdica contribuye a la formación de los aparatos valvulares atrioventriculares, como anteriormente se ha descrito (figs. 22-24 y 22-30).

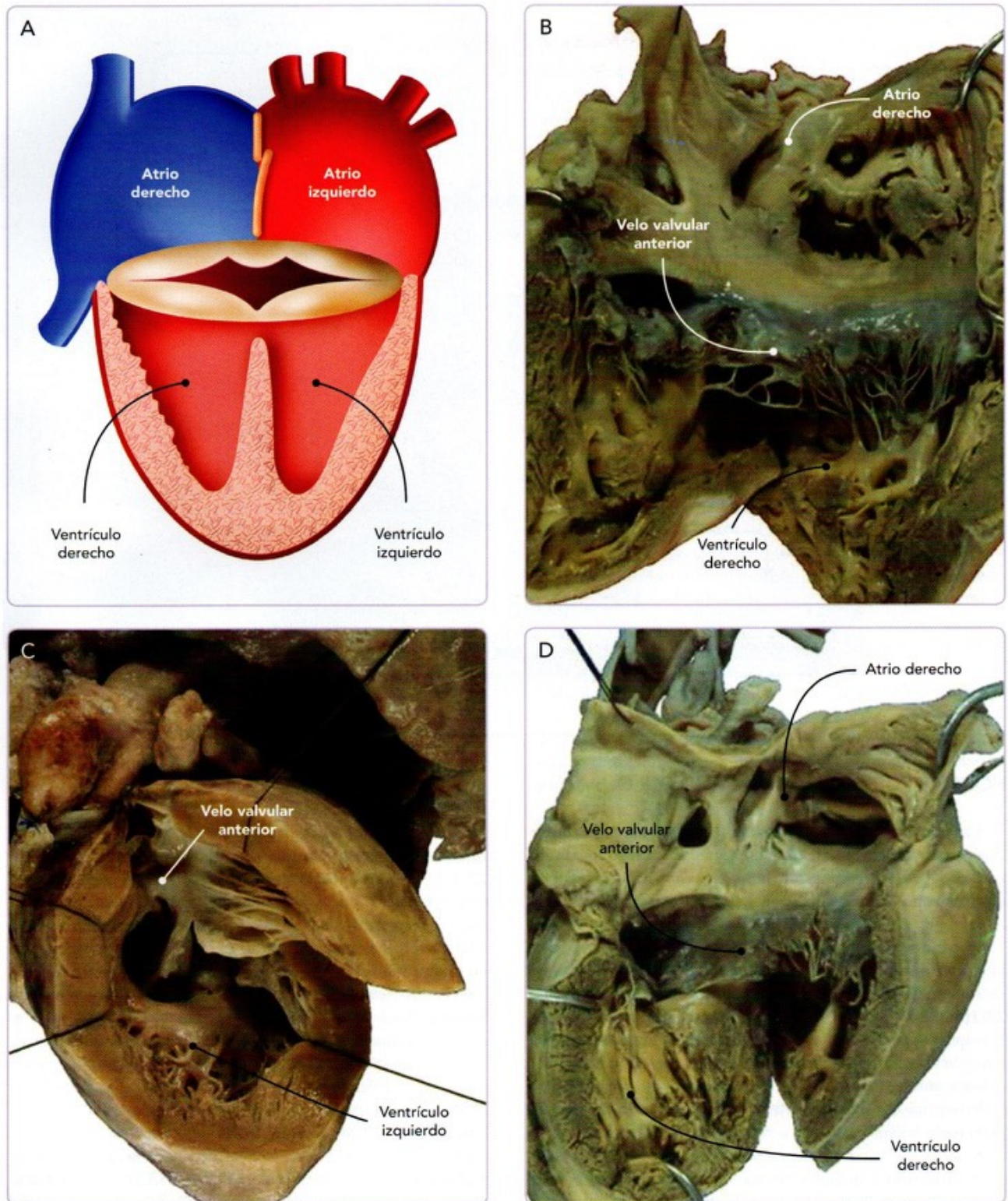


Fig. 22-28. Canal atrioventricular común completo. **A.** Esquema de la vista ventral de esta cardiopatía, que muestra la válvula única atrioventricular, la comunicación interatrial y la comunicación interventricular. **B-D.** Corazones humanos con esta patología. **B.** Vista posterior de la disección de las cavidades derechas de un caso de canal atrioventricular completo tipo "A". **C.** Vista lateral de la disección del ventrículo izquierdo en un caso de canal atrioventricular común completo tipo "B". **D.** Vista posterior de las cavidades derechas de un caso de canal atrioventricular común completo tipo "C".

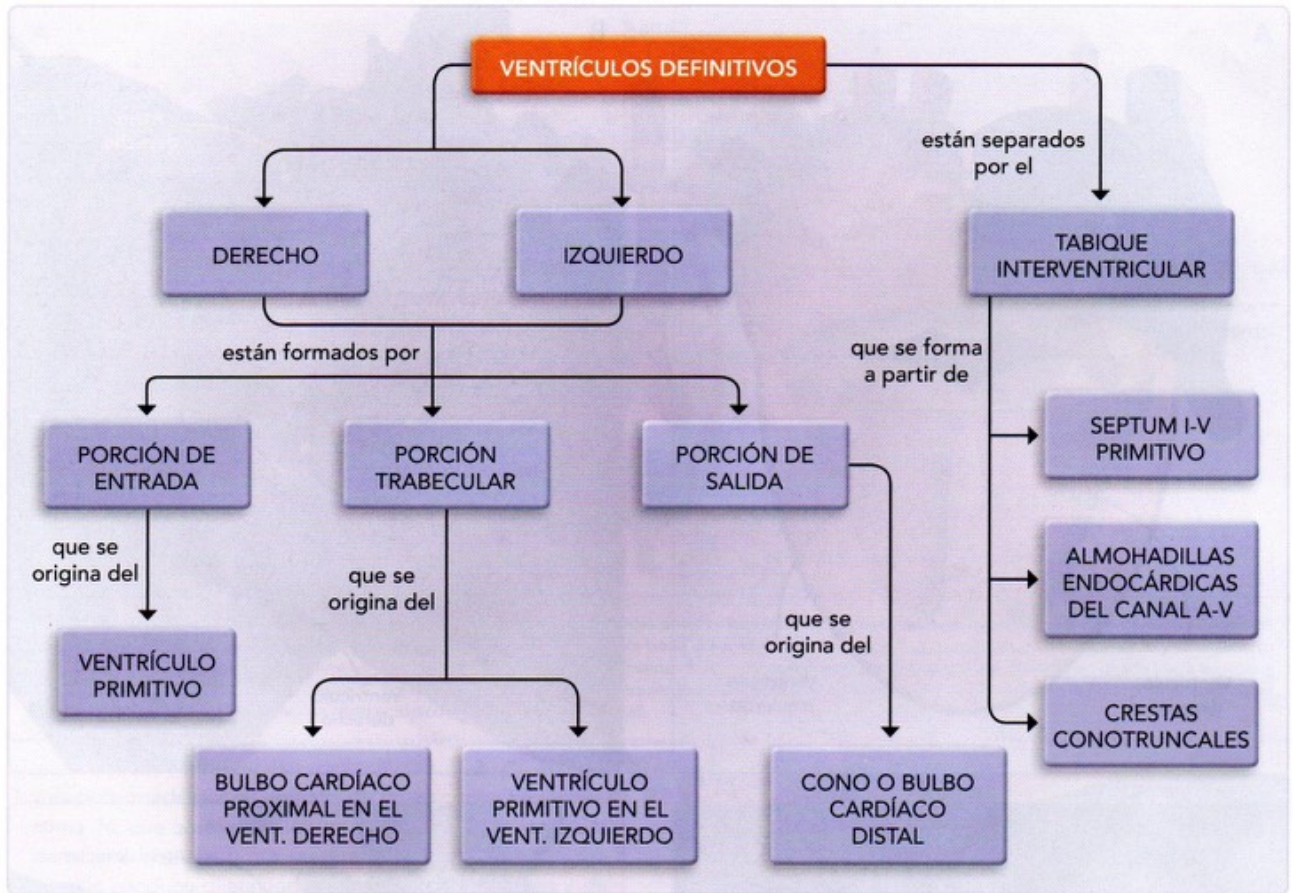


Fig. 22-29. Diagrama del desarrollo de los ventrículos definitivos.

PORCIÓN DE SALIDA O INFUNDÍBULO

Las porciones de salida de los ventrículos derecho e izquierdo se desarrollan, fundamentalmente, a partir del cono o bulbo cardíaco distal, contribuyendo también, pero en menor proporción, el tronco arterioso y el canal atrioventricular (fig. 22-29).

El **cono o bulbo cardíaco distal** comienza su desarrollo en la etapa de asa (día 22 ± 1), constituyendo en este momento el extremo cefálico del tubo cardíaco y del bulbo cardíaco (figs. 22-10 y 22-22); por otra parte, el **tronco arterioso** aparece en la etapa de pos-asa temprana (día $24-26 \pm 1$), formando en este período el extremo cefálico del corazón y uniendo al cono con el **saco aórtico** (fig. 22-10). Al conjunto conformado por el bulbo cardíaco y el tronco arterioso algunos autores lo han denominado **bulbo arterial del corazón**.

Al principio este bulbo arterial del corazón (cono + tronco arterioso) muestra en toda su longitud una luz única con una capa miocárdica compacta y una gruesa capa de gelatina cardíaca. En la etapa de pos-asa tardía (día 29 ± 1), la gelatina cardíaca se va remodelando, formándose en el interior del cono y del tronco arterioso unos engrosamientos mesenquima-

les denominados **almohadillas o crestas conales y troncales**, respectivamente. Las **crestas conales** están dispuestas longitudinalmente y son dos: una **dextrodorsal** y la otra **sinistroventral**, y aunque no están fusionadas, dividen al cono primitivo en un **cono anterolateral** y otro **posteromedial** (figs. 22-23C,D, 22-24 y 22-31). Las **crestas troncales** son también dos, dispuestas longitudinalmente y siguiendo un curso oblicuo: una superior y la otra inferior; estas crestas, aunque no se encuentran fusionadas, separan el tronco arterioso primitivo en una **porción troncal derecha** y otra **izquierda** (fig. 22-31). Las crestas conales y troncales, aunque en esta etapa de pos-asa temprana muestran una discontinuidad morfológica entre sí, están relacionadas de la siguiente forma: la cresta dextrodorsal del cono con la superior del tronco, y la cresta sinistroventral del cono con la inferior del tronco (fig. 22-31A). La cresta sinistroventral del cono, por su extremo inferior, se va a continuar con el cuerno ventral del tabique interventricular primitivo, adosándose al extremo ventricular de la almohadilla ventrosuperior del canal atrioventricular (fig. 22-24A,B). La cresta dextrodorsal del cono se continúa con el borde anteroderecho del canal atrioventricular (fig. 22-24B). Las crestas troncales por su extremo distal se continúan con las astas del **tabique aortopulmonar** que está iniciando su desarrollo en el interior del saco aortopulmonar (fig. 22-31B).

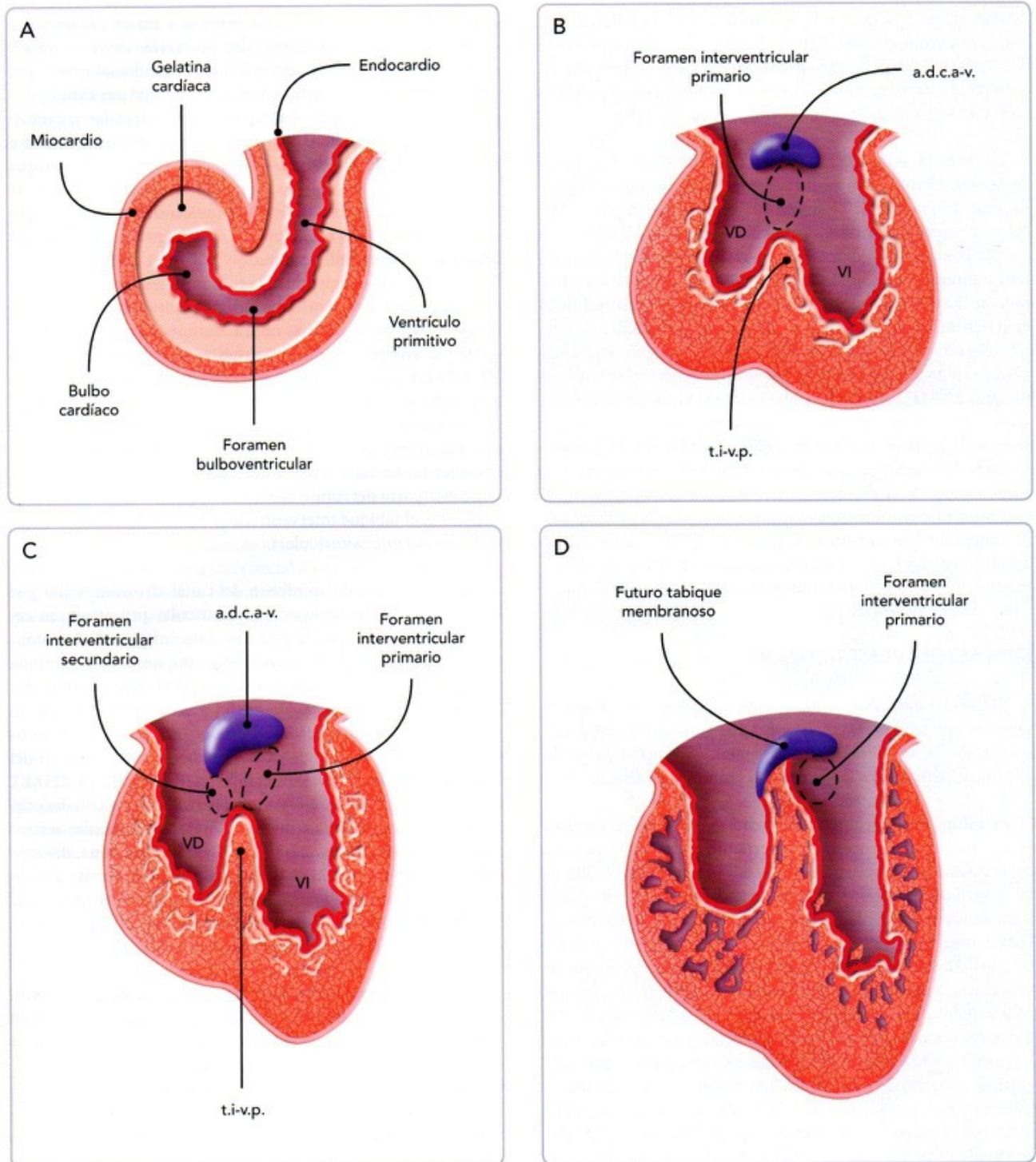


Fig. 22-30. Esquemas del desarrollo de los ventrículos. Vista ventral. **A.** La gelatina cardíaca está uniformemente distribuida entre el endocardio y el miocardio, y el bulbo cardíaco y el ventrículo primitivo están comunicados a través del foramen bulboventricular. **B.** La gelatina se ha adelgazado comenzando el proceso de diverticulización ventricular; el tabique interventricular primitivo está presente y por arriba de él está el foramen interventricular primario. **C.** La diverticulización ventricular ha avanzado. La almohadilla dorsal del canal atrioventricular se está remodelando, adelgazándose y curvándose; el espacio que queda entre el tubérculo derecho y la cima del tabique interventricular primitivo se denomina *foramen interventricular secundario*. **D.** Se ha fusionado ya el tabique interventricular primitivo con el tubérculo derecho, cerrándose el foramen interventricular secundario.

VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo; a.d.c.a.-v. = almojadilla dorsal del canal atrioventricular; t.i.-v.p. = tabique interventricular primitivo.

Poco después (día 31 ± 1), se establece una continuidad real entre las crestas conales y troncales, lo que determina que el **cono anterolateral** quede en continuidad con la porción izquierda del tronco, mientras que el **cono posteromedial** lo haga con la porción derecha del tronco (fig. 22-31B).

Durante la etapa de pos-asa tardía (días $33-43 \pm 1$), el **segmento conotroncal** comienza a ser incorporado a los ventrículos, mientras que se inicia la fusión de las crestas troncales, avanzando en dirección proximal hasta alcanzar a las crestas conales. Esto determina que, en primer lugar, el **cono anterolateral** y la porción izquierda del tronco formen cuerpo con el ventrículo derecho para conformar el **infundíbulo ventricular derecho**, y que el **cono posteromedial** y la porción derecha del tronco sean abocados al ventrículo izquierdo para dar lugar al **infundíbulo o vestibulo ventricular izquierdo** (fig. 22-31E,F); segundo, que la **cresta sinistroversal** del cono forme parte del tabique interventricular de salida y el cuerpo de la **trabécula septomarginal** (fig. 22-31E,F); y tercero, tanto las crestas conales como las troncales participen en la constitución de la **cresta supraventricular** y en el cierre de la comunicación interventricular embrionaria (fig. 22-31E,F). El miocardio que constituye la porción superior de los infundíbulos ventriculares va a sufrir un escaso proceso de "diverticulización", lo que determina que la porción de salida ventricular sea prácticamente lisa.

SEPTACIÓN VENTRICULAR

El tabique interventricular definitivo se forma, a manera de mosaico, por tejido proveniente del tabique interventricular primitivo, de las almohadillas ventrosuperior y dorsoinferior del canal atrioventricular y de las crestas conotroncales (fig. 22-29).

El **tabique interventricular primitivo** está directamente relacionado con el proceso de "diverticulización" del miocardio ventricular. Durante la etapa de pos-asa temprana (días $26-28 \pm 1$), en el vértice de la región bulboventricular se forma una cresta miocárdica prominente, mayor que las restantes trabéculas, la cual constituye el esbozo del tabique interventricular primitivo (figs. 22-24A,B,C y 22-30B). Las bolsas trabeculares de los ventrículos comienzan un crecimiento centrífugo que da por resultado la aproximación y adosamiento de sus paredes apicomediales, justo por debajo del esbozo del tabique interventricular primitivo; finalmente, las paredes apicomediales se fusionan entre sí, aumentando considerablemente el tamaño del tabique interventricular primitivo. Cefálicamente, este tabique tiene un borde libre cóncavo, un extremo dorsal que se continúa con la almohadilla dorsoinferior del canal atrioventricular, y un extremo ventral que se continúa con la almohadilla ventrosuperior del canal atrioventricular y con la cresta sinistroversal del cono (fig. 22-24). El tabique interventricular primitivo y su continuidad con las almohadillas del canal atrioventricular separarán las porciones de entrada y trabecular del ventrículo izquierdo, de las porciones de entrada y trabecular del ventrículo derecho. En esta etapa del desarrollo, los ventrículos es-

tán ampliamente comunicados entre sí a través del **foramen o comunicación interventricular primaria**, cuyo perímetro está constituido del modo siguiente: cefalodorsalmente, por las almohadillas del canal atrioventricular aún no fusionadas, cefaloventralmente, por el espolón bulboventricular y, caudalmente, por el borde libre del tabique interventricular primitivo (figs. 22-24B,C y 22-30B).

Durante el proceso de incorporación del cono a los ventrículos (días $33-35 \pm 1$), con el abocamiento del cono posteromedial al ventrículo izquierdo y la fusión de las almohadillas del canal atrioventricular, la comunicación interventricular primaria sufre una reorientación para constituir el vestibulo aórtico, formándose una nueva comunicación interventricular: la **comunicación interventricular secundaria** (figs. 22-24D,E,F y 22-30C). Los límites de esta nueva comunicación son: cefalodorsalmente, el tubérculo derecho de la almohadilla dorsoinferior del canal atrioventricular (futuro tabique de entrada ventricular), cefaloventralmente, la almohadilla ventrosuperior del canal atrioventricular y la cresta sinistroversal del cono (parte del futuro tabique de salida ventricular) y, caudalmente, el tabique interventricular primitivo (futuro tabique trabeculado interventricular).

La almohadilla dorsoinferior del canal atrioventricular y el extremo dorsal del tabique interventricular primitivo van cerrando paulatinamente la porción dorsoinferior de la comunicación interventricular secundaria; esto, unido a la continua incorporación del segmento conotroncal (bulbo arterial), determina que la comunicación vuelva a ser remodelada, con su perímetro ventrosuperior formado por las crestas troncales (o del bulbo arterioso distal) ya fusionadas, y las conales (o del bulbo arterioso proximal) iniciando su fusión (fig. 22-31D,E). Finalmente, la fusión de estas crestas (troncales y conales) cerrará definitivamente la comunicación interventricular secundaria (día 45 ± 1) (figs. 22-30D y 22-31F). Esta zona, durante casi toda la vida fetal, es muscular, volviéndose fibrosa al final de este período o al inicio de la vida posnatal, constituyendo el **tabique membranoso interventricular**, que cefálicamente se continúa con el tabique atrioventricular.

De esta manera, el **tabique interventricular definitivo** queda constituido a manera de mosaico, participando en su formación el tabique interventricular primitivo, las almohadillas endocárdicas dorsoinferior y ventrosuperior del canal atrioventricular y las crestas dextrodorsal y sinistroversal del cono (fig. 22-32). A la almohadilla endocárdica dorsoinferior del canal atrioventricular se le considera como la principal responsable de la formación de la porción de entrada del tabique interventricular definitivo. Al tabique primitivo interventricular se le atribuye como el principal componente del tabique trabecular, y a la almohadilla endocárdica ventrosuperior y a la cresta sinistroversal del cono se les considera como las responsables de la formación del tabique de salida o interinfundibular de los ventrículos. Con respecto al tabique membranoso, todo parece indicar que son las cuatro estructuras embrionarias antes seña-

ladas las que determinan su correcta formación. Esta complejidad en la constitución del tabique interventricular definitivo explica la alta frecuencia que existe de los defectos septales ventriculares en el corazón definitivo, ya sea como defectos aislados o asociados a otras alteraciones cardíacas.

El desarrollo defectuoso de alguna de las estructuras embrionarias que participan en la formación del tabique interventricular definitivo determinará que este presente un orificio anormal durante la vida fetal y posnatal, situación conocida como *comunicación interventricular* (figs. 22-33 y 22-34) (véase **Comunicación interventricular**).

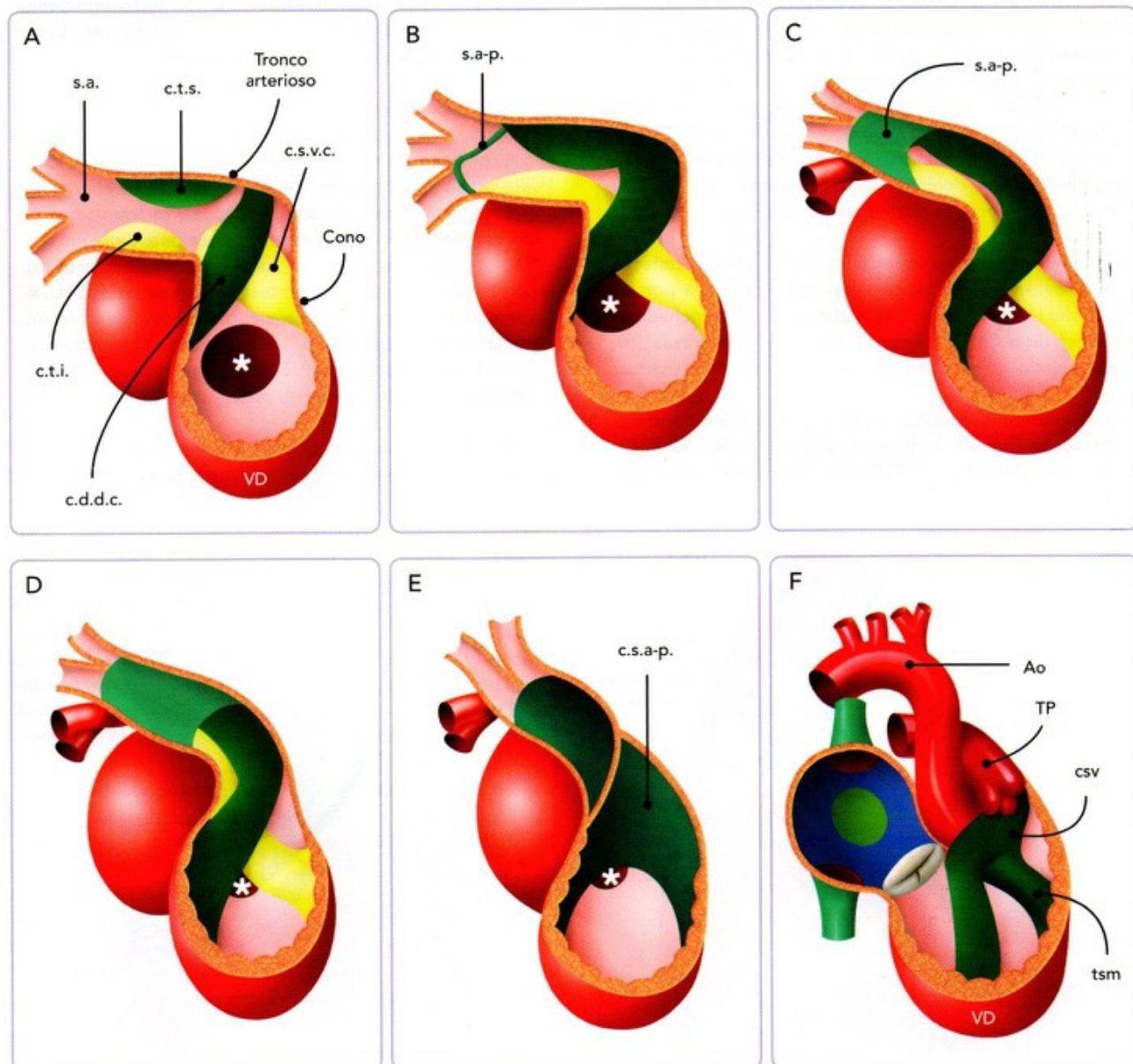


Fig. 22-31. Esquemas del desarrollo de los infundibulos ventriculares. Vista derecha. **A.** Están ya presentes las crestas del cono y del tronco en el interior de estos segmentos, pero aún no hay continuidad entre ellas. **B.** Se ha establecido la continuidad de las crestas conales con las troncales y ha aparecido el tabique aortopulmonar en el interior del saco aórtico. **C.** El segmento conotroncal comienza a incorporarse a los ventrículos y el tabique aortopulmonar ha crecido; el asterisco muestra la comunicación interventricular embrionaria. **D.** Ha comenzado la fusión de las crestas conales; la comunicación interventricular embrionaria prácticamente se ha cerrado (asterisco) y el complejo septal formado por el tabique aortopulmonar, el tabique troncal y el tabique conal describe un giro de aproximadamente 180°. **E.** Concluyó la fusión de las crestas troncales y se ha fusionado ya la parte superior de las crestas conales. **F.** Se han formado ya los infundibulos ventriculares y las grandes arterias, quedando constituida la salida ventricular.

Ao = aorta; TP = tronco pulmonar; VD = ventrículo derecho; c.d.d.c. = cresta dextrodorsal del cono; c.s.a-p. = complejo septal aortopulmonar; csv = cresta supra-ventricular; c.s.v.c. = cresta sinistroversal del cono; c.t.i. = cresta troncal inferior; c.t.s. = cresta troncal superior; s.a. = saco aórtico; s.a-p. = tabique aortopulmonar; tsm = trabécula septomarginal.



COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

Cardiopatía congénita **acianógena** caracterizada por un defecto del tabique interventricular, que produce un **cortocircuito arteriovenoso con paso anormal de sangre del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho** (fig. 22-33A); ocasiona **sobrecarga de volumen y presión del corazón derecho**, y en pocos años puede llegar a provocar hipertensión pulmonar irreversible. Se puede encontrar como defecto único o asociado a otras cardiopatías congénitas o síndromes malformativos. Es una de las tres cardiopatías congénitas más frecuentes en todo el mundo; en México, como defecto aislado representa del 12 al 18% de los casos entre las cardiopatías congénitas.

La comunicación interventricular se considera un defecto en el desarrollo del tabique interventricular, sea por un fallo del tabique ventricular primitivo, de las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular, de las crestas conotracales, o de varios de ellos combinados.

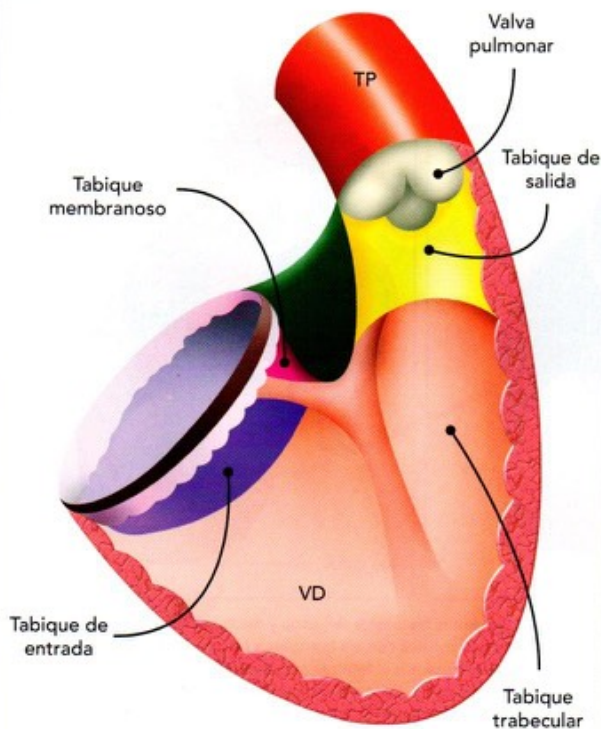
El defecto puede estar ubicado en el tabique de entrada ventricular (fig. 22-33B), en el trabecular (fig. 22-33C), en el de salida (fig. 22-33D) o en el membranoso (figs.

22-33E y 22-34), siendo esta última situación la más frecuente (aproximadamente el 85 a 90% de todas las comunicaciones interventriculares). El defecto puede ser pequeño o grande, e incluso faltar totalmente el tabique interventricular, y esta última situación recibe el nombre de **ventrículo común**. Debido al cortocircuito a nivel ventricular, a relativamente corto plazo y dependiendo de su tamaño, hay dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de la arteria pulmonar.

La comunicación interventricular puede presentarse acompañando a otras cardiopatías congénitas, en ocasiones agravando la situación (como en la comunicación interatrial) o, por el contrario, mejorando la condición hemodinámica del paciente (como en la transposición de grandes arterias y la atresia tricuspídea, entre otras). Es componente obligado de algunos síndromes o complejos del corazón (como la tetralogía de Fallot, el canal atrioventricular común y el tronco arterioso común persistente, entre otros) y asociación frecuente de síndromes cromosómicos (como los síndromes de Down, Edwards y Patau, entre varios más).

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, ya que afecta el desarrollo del niño y provoca daño pulmonar

A



B

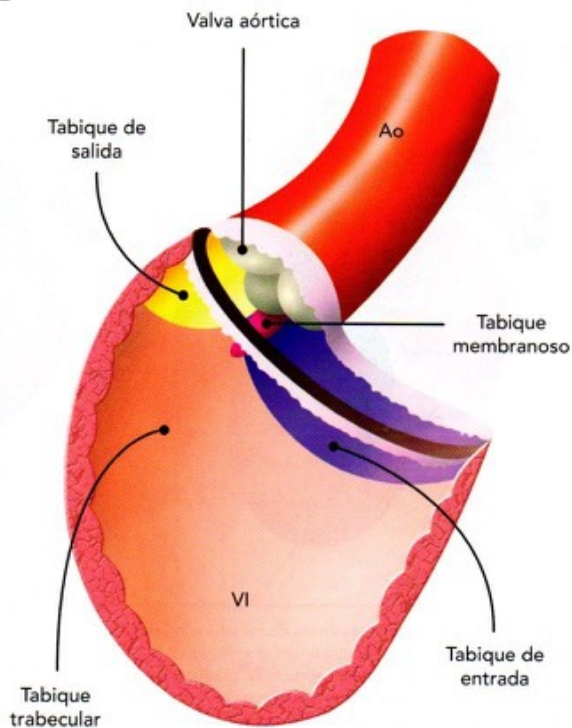


Fig. 22-32. Septación ventricular. A. Vista derecha del tabique ventricular. B. Vista izquierda del tabique ventricular. Obsérvese en ambas las diferentes regiones del tabique interventricular: el tabique de entrada, el trabecular, el de salida y el membranoso. Ao = aorta; TP = tronco pulmonar; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.

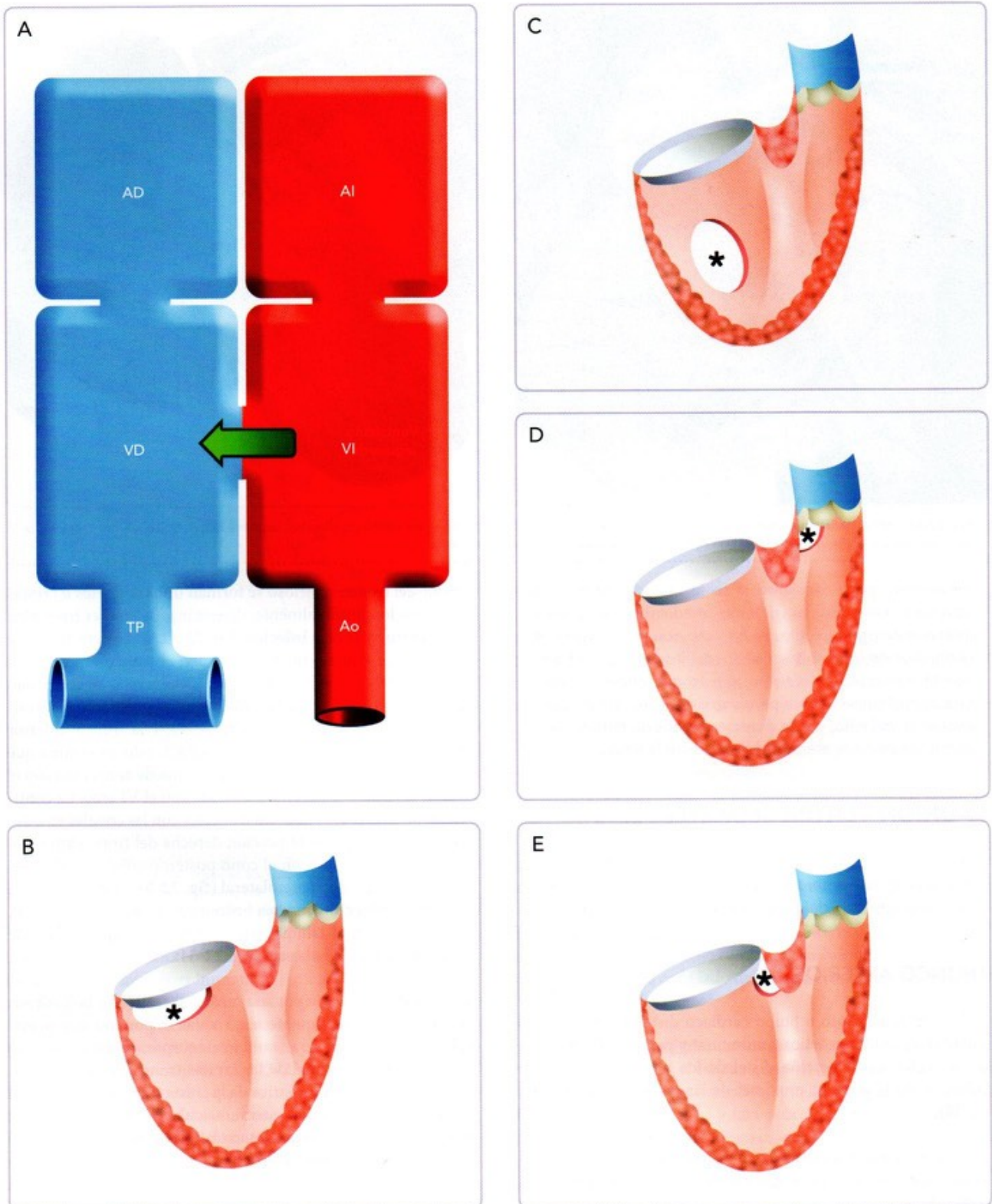


Fig. 22-33. Comunicación interventricular. **A.** Representación esquemática de las cavidades cardíacas. La flecha indica el cortocircuito izquierda-derecha que existe en esta cardiopatía congénita. **B-D.** Diferentes tipos de comunicación interventricular: en el tabique de entrada (**B**), en el trabecular (**C**), en el de salida (**D**) y en el membranoso (**E**). El asterisco señala la ubicación de la comunicación interventricular.

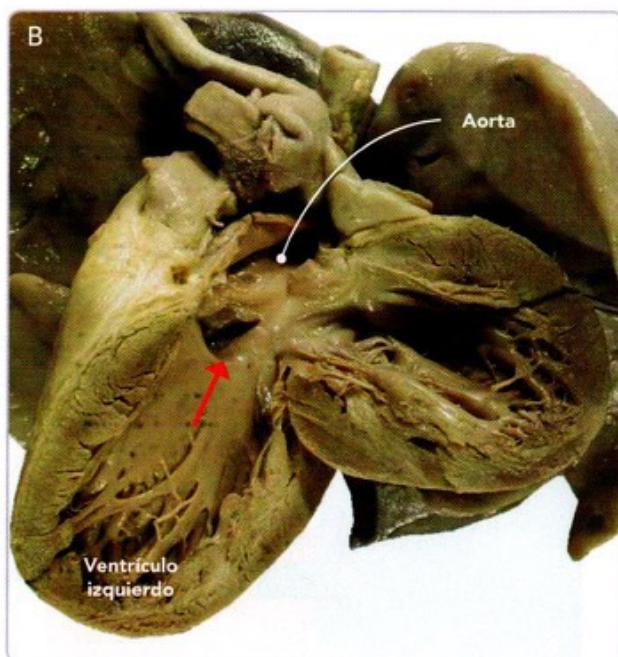
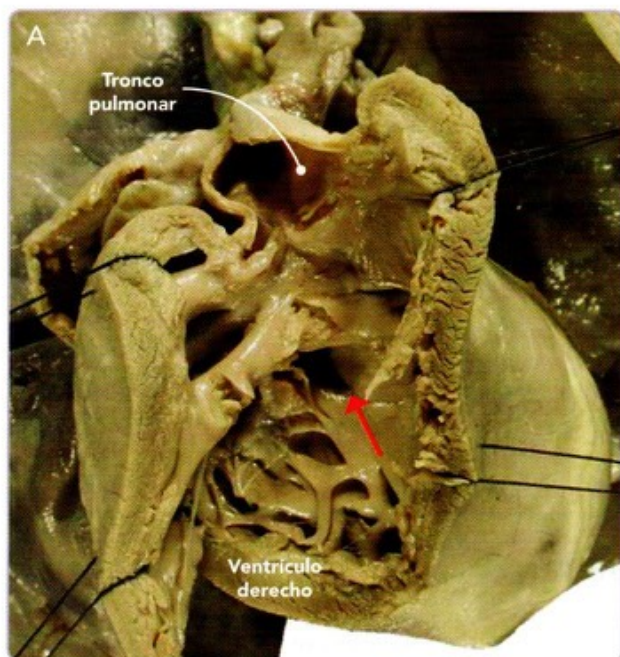


Fig. 22-34. Comunicación interventricular. Corazón humano con este defecto. **A.** Diseción del ventrículo derecho, vista anterior. **B.** Diseción del ventrículo izquierdo, vista lateral. La flecha señala la comunicación interventricular en ambas caras del tabique.

irreversible, pero excelente si se le atiende de manera oportuna cerrando el defecto mediante cateterismo intervencionista o cirugía. Se ha visto que en ocasiones la comunicación interventricular puede llegar a cerrarse sola con el transcurso del tiempo, por lo que conviene tener una actitud conservadora pero con vigilancia estrecha de la evolución del niño, y si se detectan signos de hipertensión pulmonar hay que atender de inmediato la situación.

7 UNIÓN VENTRICULOARTERIAL

Está formada por el tronco arterioso o bulbo cardíaco distal, el cual une el cono anterolateral y el cono posteromedial con el saco aortopulmonar, del cual surgen los arcos aórticos.

TRONCO ARTERIOSO

El tronco arterioso o bulbo cardíaco distal da origen a las válvulas sigmoideas aórtica y pulmonar y participa también en la formación de la porción distal de los infundibulos ventriculares y de la porción proximal de las grandes arterias (fig. 22-35).

El tronco arterioso, como se mencionó antes, es un segmento del tubo cardíaco que se desarrolla en la etapa de pos-asa, a partir de tejido proveniente del mesodermo esplácnico y del mesénquima perifaríngeo que rodea a los arcos viscerales (fig. 22-10); por su extremo proximal se continúa con el cono, y por su extremo distal con el saco aortopulmonar (fig. 22-31). En el

interior del tronco arterioso se forman unos cojinetes o crestas dispuestos longitudinalmente, denominados **crestas troncales**: una **superior** y la otra **inferior** (fig. 22-31A). Las crestas troncales, aunque aún sin fusionar, dividen el tronco arterioso en una mitad derecha y otra izquierda. Estas crestas se continúan distalmente con las astas del **tabique aortopulmonar**: la troncal superior con el asta superoizquierda, y la troncal inferior con el asta inferoderecha (fig. 22-31B,C); esto determina que la porción derecha del tronco arterioso quede conectada con el IV arco aórtico, y la porción izquierda con el VI arco. La continuidad proximal de las crestas troncales con las conales va a determinar, a su vez, que la porción derecha del tronco arterioso quede en continuidad con el cono posteromedial, y la porción izquierda con el cono anterolateral (fig. 22-31). Finalmente, las crestas troncales comienzan a fusionarse por su extremo distal, en su unión con el tabique aortopulmonar, progresando este proceso en dirección al cono (fig. 22-31C-E).

Durante la etapa de pos-asa tardía, al realizarse la incorporación del cono al segmento ventricular, la porción más proximal del tronco arterioso es también incorporada a los ventrículos. El extremo proximal de las crestas troncales contribuye al desarrollo de la mitad superior de la cresta supraventricular y al cierre de la comunicación interventricular; la porción distal del tronco arterioso ayuda al desarrollo de la porción proximal de la aorta y de la arteria pulmonar.

Una vez concluido el proceso de incorporación conotruncal a los ventrículos, se borran las referencias externas e internas para delimitar el saco aortopulmonar, el segmento troncal y el segmento conal, lo que imposibilita identificar sus límites a



Fig. 22-35. Diagrama del desarrollo del tronco arterioso.

partir de esta etapa. En el interior del segmento conotroncal queda conformado un **complejo septal infundibuloarterial**, formado por los tabiques aortopulmonar, troncal y conal, el cual permite la separación anatómica de las uniones ventriculoarteriales (fig. 22-31E,F), de tal manera que el ventrículo derecho queda en continuidad con el cono anterolateral, con la porción izquierda del tronco y con los VI arcos aórticos, mientras que el cono posteromedial lo hace con la porción derecha del tronco y con los III y IV arcos aórticos (fig. 22-31E,F). En conjunto, el complejo septal infundibuloarterial describe un **giro horario** en dirección cefálica de alrededor de 180°, giro que es dado fundamentalmente por los tabiques aortopulmonar y troncal, y en menor proporción por el conal (figs. 22-31 y 22-36). El giro de este complejo septal es también el responsable de la relación normal "entrecruzada" que se observa, a partir de este momento, entre la aorta y la arteria pulmonar en el corazón normal.

En las últimas décadas se ha demostrado en embriones de aves que para el correcto desarrollo de la unión ventriculoarterial es necesaria la participación de **células de las crestas neurales**, que desde el rombencéfalo (rombómeros 6-8) migran a los arcos faríngeos III, IV y VI, y de ahí al corazón. Antes de

que las crestas neurales migren al corazón, desde su posición en los arcos faríngeos mandan factores que influyen en el desarrollo del miocardio. En el corazón se ha visto que participan en la septación conotroncal y forman los ganglios parasimpáticos cardíacos. Las células de las crestas neurales que se quedan en los arcos faríngeos contribuyen a la formación de los arcos aórticos y las glándulas derivadas de esta región.

VÁLVULAS SEMILUNARES AÓRTICA Y PULMONAR

Los **primordios** de las **válvulas sigmoideas** se desarrollan durante el proceso de septación troncal, cuando aún el extremo proximal de las crestas del tronco arterioso no se ha fusionado. Dichos primordios se forman como seis **engrosamientos de mesénquima**, situados dos a cada lado del tabique troncal (constituido por la fusión de las crestas troncales entre sí) y dos en las paredes libres, frente al tabique troncal; estos últimos han sido denominados **cojines intercalares** (figs. 22-37A y 22-38). En este momento, los primordios de las sigmoideas están constituidos de mesénquima sólido, con una forma más o menos piramidal de base superior (cara arterial), sin que se aprecie aún excavación en su cara arterial (figs. 22-37D y 22-38B).

Más adelante, la cara arterial de estos primordios (que mira hacia las futuras arterias) se empieza a excavar y adelgazar, adoptando la forma de una bolsa de paredes gruesas, con una cara arterial y otra ventricular (fig. 22-37E,F); de manera simultánea, el miocardio que está frente al tabique troncal a lo largo de todo el segmento troncal comienza a estrecharse, marcando el inicio de la separación externa de la aorta y de la arteria pulmonar con sus correspondientes válvulas aórtica y pulmonar (fig. 22-37B).

Finalmente, dicho estrechamiento alcanza el plano medial del segmento troncal, quedando separadas externamente las grandes arterias y sus válvulas una de la otra (fig. 22-37C). Algunos cambios histológicos importantes ocurren en esta región durante la vida fetal y principio de la posnatal, que llevan al tejido miocárdico y mesenquimático que está presente originalmente a transformarse en el tejido conectivo, característico de las **válvulas semilunares aórtica y pulmonar**.

Los trastornos del desarrollo de la unión ventriculoarterial

son frecuentes y pueden dar lugar a diversas cardiopatías congénitas, generalmente graves y que comprometen la hemodinámica del corazón, y conocidas generalmente como **cardiopatías troncoconales**. Entre estos defectos, la **tetralogía de Fallot** (figs. 22-39 y 22-40) y la **transposición completa de las grandes arterias** (figs. 22-41 y 22-42) son de los más frecuentes y más graves (véase **Cardiopatías troncoconales**).



CARDIOPATÍAS TRONCOCONALES

Tetralogía de Fallot

Es una cardiopatía congénita **cianógena**, la más frecuente entre todas las cardiopatías cianógenas, y se caracteriza por **estenosis pulmonar infundibular, comunicación interventricular, cabalgamiento aórtico e hipertrofia ventricular derecha** (figs. 22-39 y 22-40). Representa del 5,3 al 10% de todas las cardiopatías congénitas y ocupa en la mayoría de las series el cuarto o quinto lugar en frecuencia entre todos los defectos de corazón

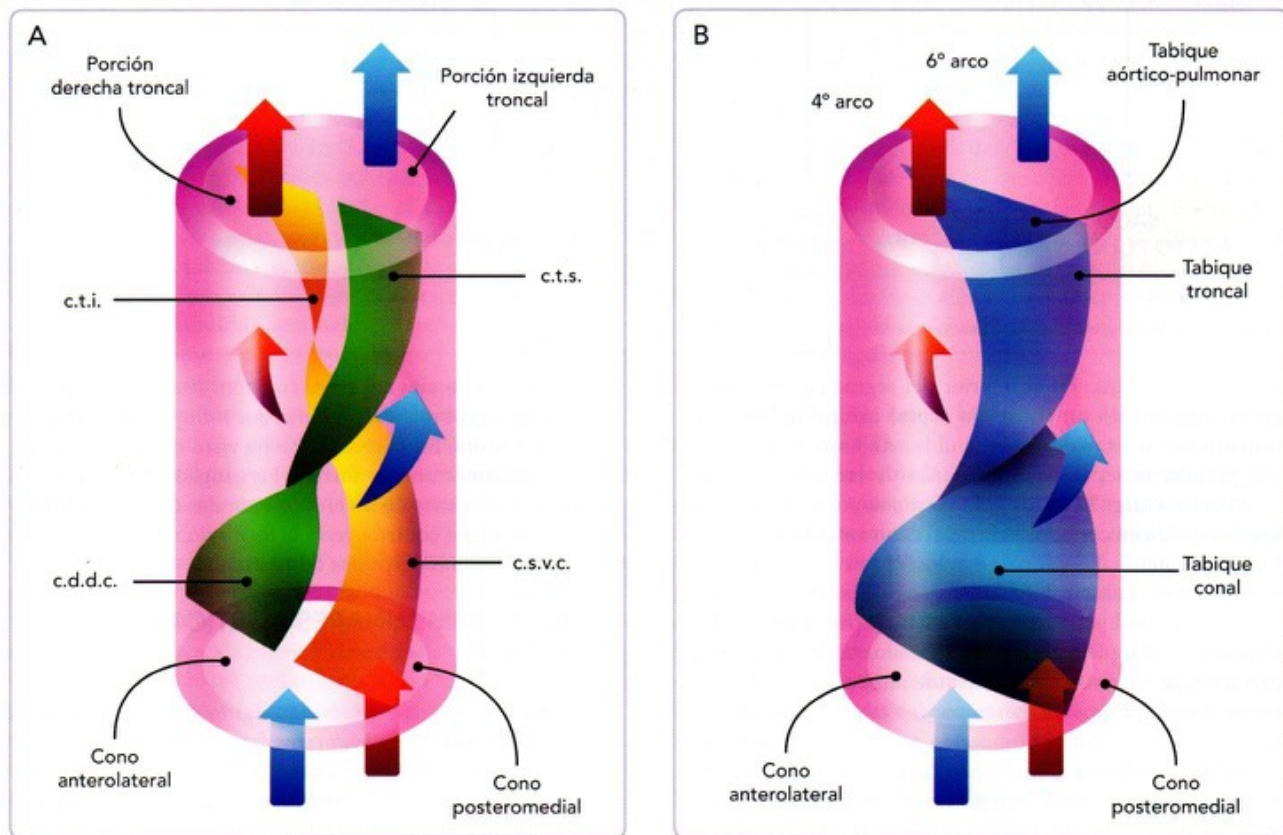


Fig. 22-36. Representación esquemática de la septación troncoconal. **A.** El saco aórtico, el tronco arterioso y el cono se muestran, para una mejor comprensión, como si constituyeran un cilindro recto continuo. En el interior de dicho cilindro se representan las crestas conales y troncales dispuestas de tal forma que la cresta dextrodorsal del cono (c.d.d.c.) se continúa con la cresta troncal superior (c.t.s.) (en color verde), mientras que la cresta sinostriental del cono (c.s.v.c.) lo hace con la cresta troncal inferior (c.t.i.) (en color amarillo) describiendo un giro de aproximadamente 180°, lo que determina que la sangre que entra al cono anterolateral salga por la porción izquierda del tronco (flechas azules), y la que entra por el cono posteromedial lo haga por la porción derecha del tronco (flechas rojas). **B.** Una vez que se fusionan todos estos tabiques internos, el complejo septal infundibuloarterial que forman tiene un giro de 180°, que lleva la sangre del ventrículo derecho hacia el cono anterolateral y de este hacia el VI arco aórtico (donde quedarán conectadas las ramas de la arteria pulmonar) (flechas azules), mientras que la sangre procedente del ventrículo izquierdo pasa al cono posteromedial y de este al IV arco aórtico (futuro cayado de la aorta) (flechas rojas).

de cualquier edad. Por grupo de edad, ocupa entre las cardiopatías congénitas cianógenas el séptimo lugar en el grupo de recién nacidos, el tercer lugar en el grupo de lactantes menores y el primer lugar en los niños mayores de un año de edad.

En esta cardiopatía, la combinación de los defectos produce **oligoemia pulmonar** y **cortocircuito venoarterial**, que a su vez provoca hipoxemia de sangre arterial (causante de la cianosis). Secundariamente, hay poliglobulia y desarrollo de circulación colateral periférica o bronquial.

Morfológicamente, se encuentra desproporción del calibre entre la aorta y la arteria pulmonar, por disminución del calibre de esta última, con ramas pulmonares también pequeñas (figs. 22-39A y 22-40A); la estenosis pulmonar generalmente es infundibular, aunque puede llegar también a comprometer al anillo de la válvula pulmonar (figs. 22-39 B,C y 22-40 B). La comunicación interventricular, generalmente grande, va a ser del tipo perimembranoso, situada por detrás del tabique infundibular y justo sobre

ella quedará la válvula aórtica (aorta biventricular o cabalgante) (figs. 22-39 B,C,D y 22-40 B,C), situación que le permite que le llegue tanto sangre del ventrículo izquierdo (oxigenada) como sangre del ventrículo derecho (desoxigenada), causante principal de la cianosis en estos pacientes. Como consecuencia de las alteraciones anteriores, el ventrículo derecho mostrará un aumento del espesor de sus paredes libres, tanto en su vía de entrada como en la de salida.

La tetralogía de Fallot parece deberse a una **septación troncoconal anormal** en la que el complejo septal aortopulmonar sí se desarrolla con un giro de 180°, pero de manera **excéntrica**, a expensas del territorio de la vía pulmonar, que es la causante de la estenosis pulmonar y del hipodesarrollo de la válvula pulmonar, del tronco pulmonar y de sus ramas. Esta posición excéntrica del tabique aortopulmonar es también la causante de la comunicación interventricular (al quedar desalineado con respecto al tabique ventricular primitivo) y del cabalgamiento aórtico.

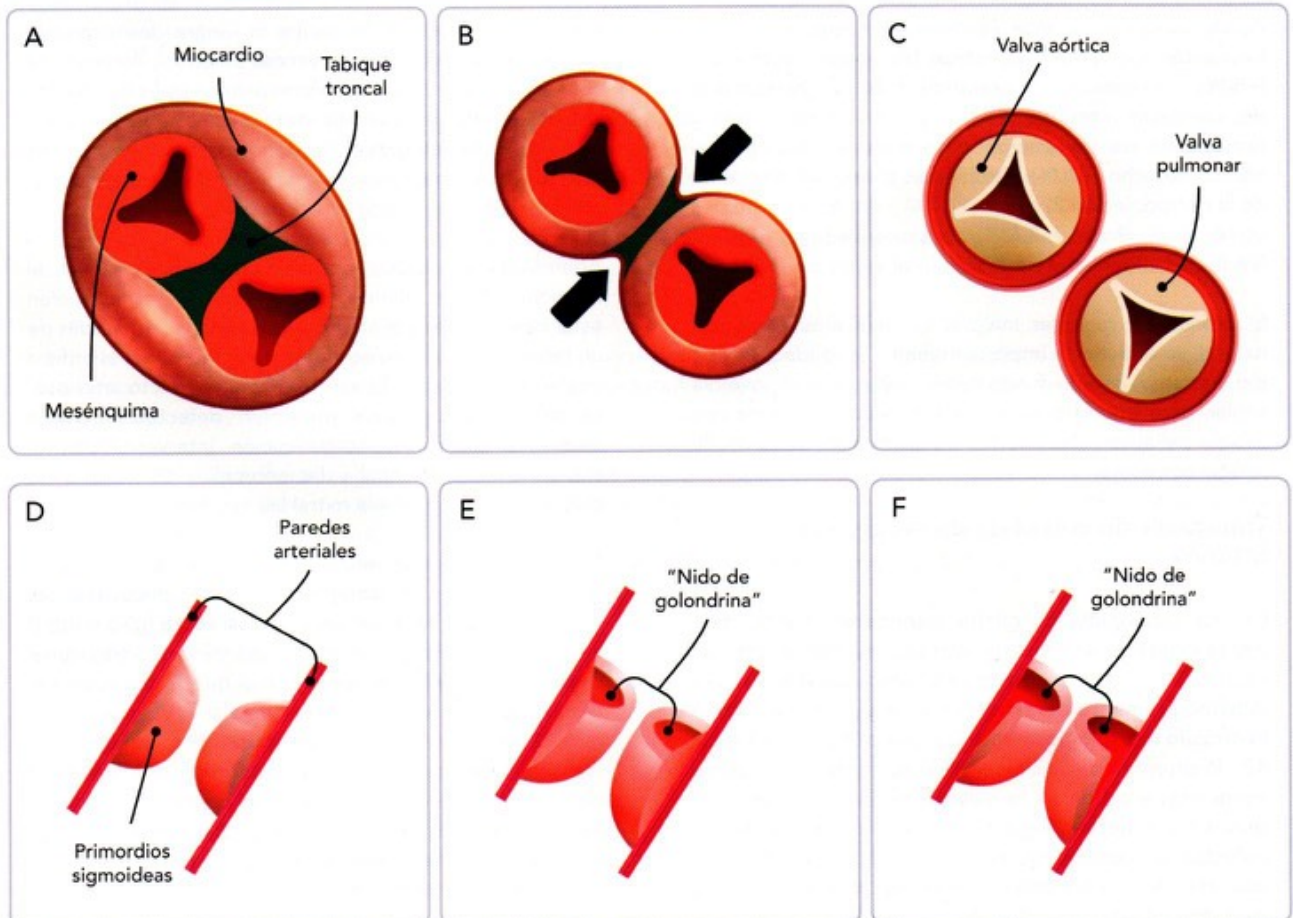


Fig. 22-37. Formación de las válvulas semilunares aórtica y pulmonar. A-C. Corte transversal a nivel de las válvulas arteriales, quedando finalmente constituidas cada una de ellas por tres sigmoideas rodeadas de un anillo fibroso. D-F. Corte sagital de una de las válvulas arteriales que muestra el proceso de adelgazamiento o cavitación que dará origen a la forma de "nido de golondrina" característica de estas sigmoideas.

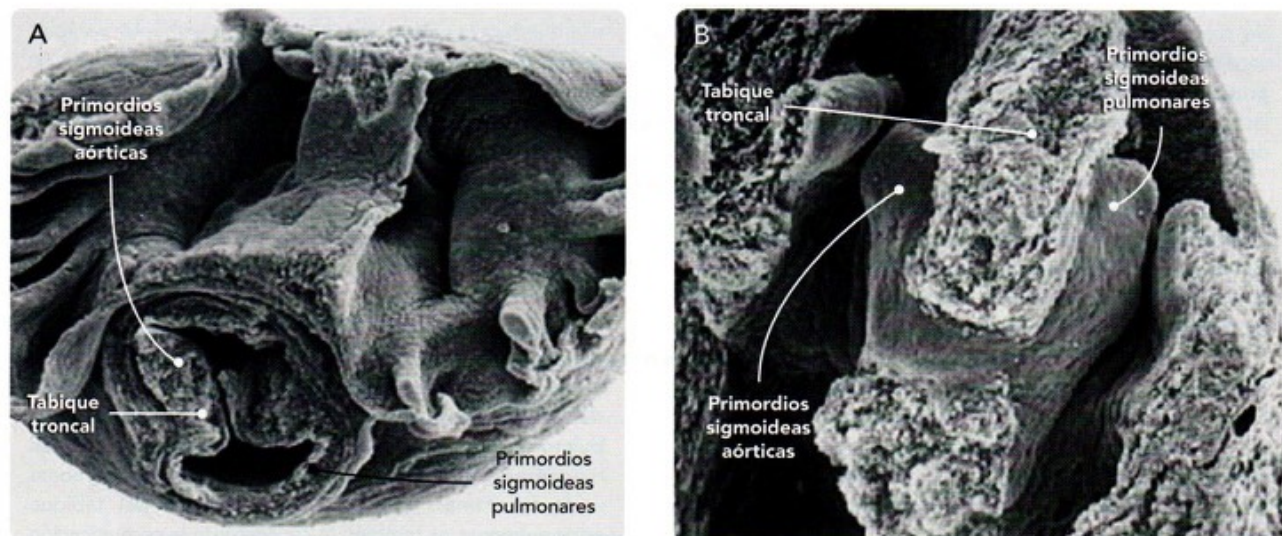


Fig. 22-38. Fotomicrografías electrónicas de barrido con cortes a nivel de las válvulas arteriales en formación en corazones de embriones de pollo. A. Corte transversal de ambas válvulas arteriales que apenas han iniciado su división interna. B. Corte longitudinal de ambas válvulas arteriales, cuyas sigmoideas son aún muy gruesas ya que apenas se está iniciando su proceso de adelgazamiento o cavitación.

Puede asociarse a otras lesiones cardíacas, y las más frecuentes son: válvula pulmonar bicúspide y estenótica (~50%), comunicación interatrial (~30%), persistencia del conducto arterioso (~30%), anomalías de origen y distribución de las arterias coronarias (2-10%), y arco aórtico derecho (~30%). También es asociación frecuente de la microdeleción 22q11.2 (17,4%) y de otros síndromes como el de Down (~2,6%), de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, de Goldenhar y alcohólico fetal, entre otros.

El pronóstico va a ser malo si se deja a su evolución natural, ya que afecta importantemente la calidad de vida del paciente debido fundamentalmente a la hipoxemia tisular, pero bueno si se le atiende quirúrgicamente con cirugía paliativa (fístula sistémico-pulmonar), seguida de cirugía correctiva.

Transposición completa de las grandes arterias

Es una cardiopatía congénita **cianógena** caracterizada por la conexión anormal de las grandes arterias con los ventrículos, en donde la **aorta está conectada al ventrículo morfológicamente derecho** y la **arteria pulmonar con el ventrículo morfológicamente izquierdo** (figs. 22-41 y 22-42). Representa del 1,2 al 3,8% de todas las cardiopatías congénitas y ocupa en la mayoría de las series entre el séptimo y el décimo lugar en frecuencia entre todos los defectos de corazón de cualquier edad, constituyendo una de las cardiopatías congénitas cianógenas más frecuentes. Por grupo de edad, ocupa el primer lugar de las cardiopatías cianógenas en los recién nacidos.

Debido a la conexión anormal del ventrículo derecho

con la aorta, esta arteria recibe la sangre desoxigenada procedente de la circulación venosa sistémica, llegando de esta manera a todo el organismo produciendo **hipoxemia tisular importante, cianosis intensa generalizada y compromiso orgánico grave**. De no existir defectos septales asociados, el compromiso para la vida del niño es extremo, produciéndole la muerte en pocos días.

Además de la conexión anormal de las grandes arterias, al momento del nacimiento, las cavidades derechas suelen estar hipertróficas y dilatadas y las cavidades izquierdas de un tamaño normal; a nivel del tabique interatrial el orificio oval está permeable, lo mismo que el conducto arterioso. La mitad de los casos presentan defectos cardíacos asociados, siendo la comunicación interventricular, la comunicación interatrial y las anomalías de las arterias coronarias y de la válvula mitral las más frecuentes.

En esta cardiopatía se considera que la orientación y/o disposición del **complejo septal troncoconal** es anormal, el cual va a ser **recto o casi recto** (giro entre 0 y 90°). Esta alteración en el giro del tabique troncoconal determina que el cono anterolateral quede conectado al IV arco aórtico y el cono posteromedial al VI arco aórtico (fig. 22-41); cuando se incorporan los conos al segmento ventricular, el cono anterolateral formará el infundíbulo del ventrículo derecho, pero quedará conectado a la aorta ascendente, mientras que el cono posteromedial formará el vestíbulo o infundíbulo del ventrículo izquierdo del cual surgirá la arteria pulmonar.

El pronóstico de los niños portadores de esta cardiopatía es malo, sobre todo si no tienen defectos asociados que ayuden a la fisiopatología de la lesión. Cuando el niño nace,

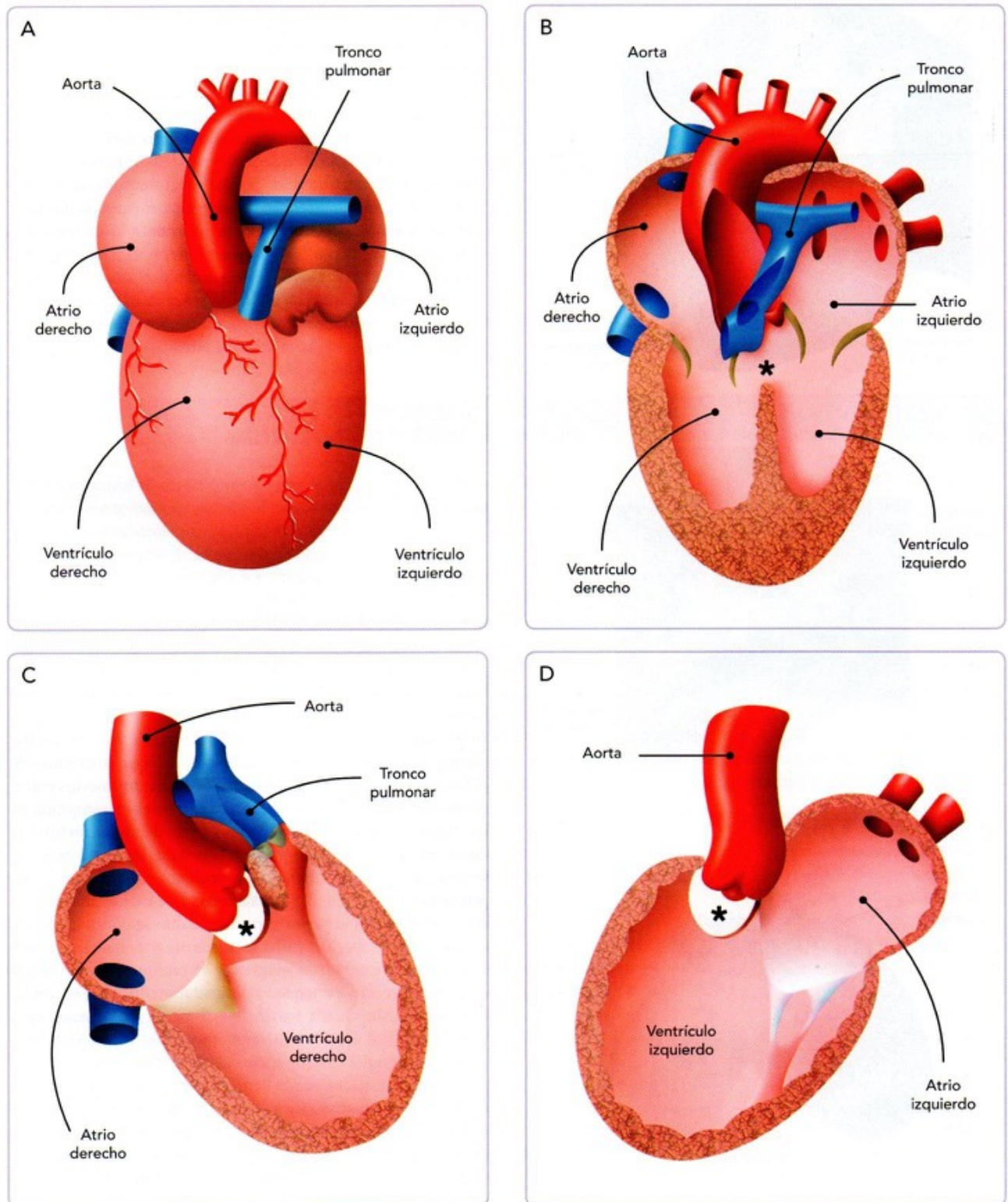


Fig. 22-39. Tetralogía de Fallot. **A.** Aspecto externo, vista anterior. Se observa crecimiento del ventrículo derecho y tronco pulmonar de calibre disminuido. **B.** Aspecto interno, vista anterior. Nótese la comunicación interventricular, la emergencia de la aorta justo sobre ella, la salida del tronco pulmonar estenótica y la hipertrofia del ventrículo derecho. **C.** Disección del ventrículo derecho que muestra la emergencia del tronco pulmonar y parcialmente de la aorta que cabalga sobre la comunicación interventricular (asterisco). **D.** Disección del ventrículo izquierdo con la comunicación interventricular y la aorta cabalgante.

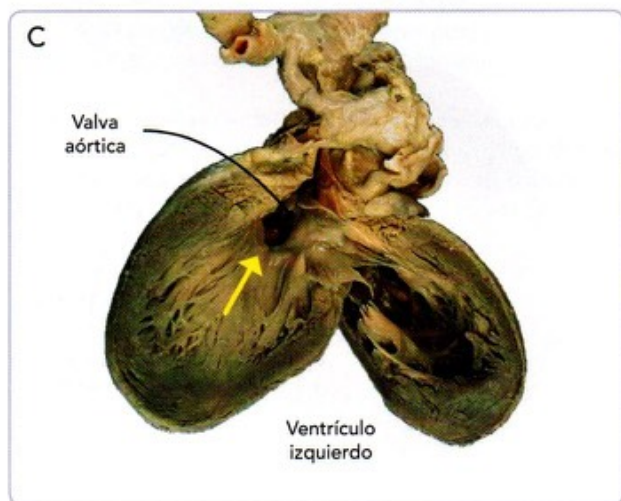
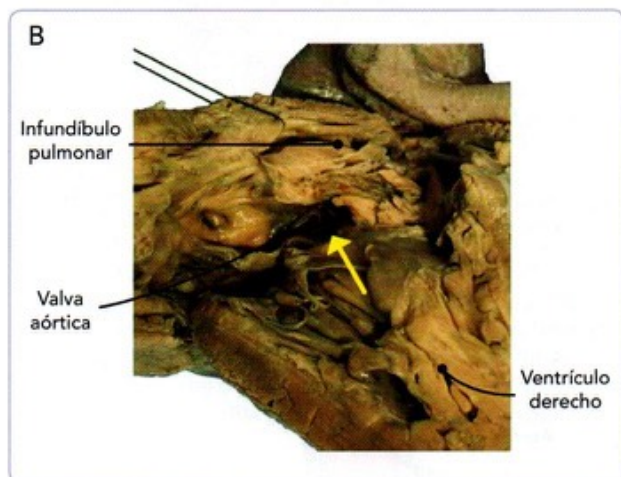
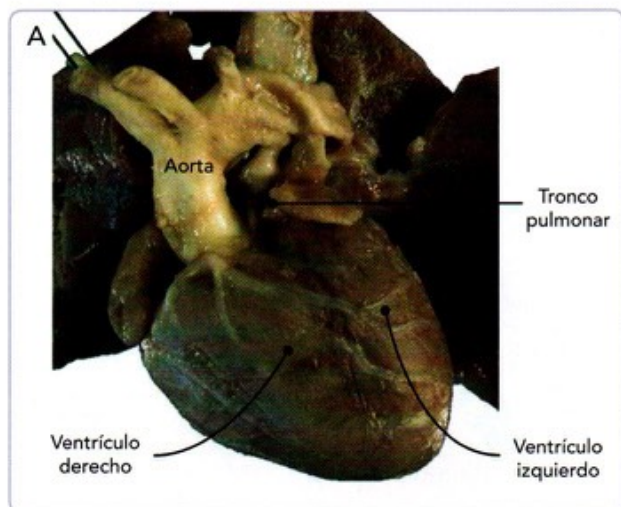


Fig. 22-40. Tetralogía de Fallot. Corazón humano con esta cardiopatía. A. Aspecto externo, vista anterior. B. Disección del ventriculo derecho. C. Disección del ventriculo izquierdo. Se observa la aorta parcialmente emergiendo de ambos ventriculos justo sobre la comunicación interventricular.

el conducto arterioso va a iniciar su proceso de cierre, lo cual agrava la situación del paciente, ya que este, de no existir defectos septales asociados, constituye la única vía de mezcla de sangre a través de la cual le pueda llegar al menos un poco de oxígeno a la circulación sistémica que va a todo el cuerpo; por ello a esta cardiopatía se le considera "ductus dependiente". El tratamiento de emergencia de estos niños consiste en tratar de que no se cierre el conducto arterioso, para lo cual se pueden utilizar prostaglandinas. Posteriormente se intenta la corrección quirúrgica, y dependiendo de si tiene o no lesiones asociadas, se realiza inversión de la circulación a nivel atrial (cirugía de Mustard o de Senning) o a nivel arterial (cirugía de Jatene), o algunos otros procedimientos. En cualquiera de estas cirugías la mortalidad es alta.

8 SEGMENTO ARTERIAL: AORTA Y ARTERIA PULMONAR

El segmento arterial está constituido por la aorta ascendente y el tronco principal de la arteria pulmonar, que se desarrollan fundamentalmente del saco aortopulmonar y del tronco arterioso. Las ramas principales de estas arterias se forman a partir de los arcos aórticos.

SACO AORTOPULMONAR

Del saco aortopulmonar se va a desarrollar la mayor parte de la aorta ascendente y el tronco principal de la arteria pulmonar.

El **saco aortopulmonar** o **aorta ventral** es un ensanchamiento del extremo distal del tubo cardíaco que se produce en el sitio de origen de los **arcos aórticos** y que une a estos con el tronco arterioso, estando incluido dentro del mesénquima de los arcos faríngeos. Entre el IV y VI par de arcos aórticos se desarrolla, en la etapa de pos-asa (día 31 ± 1), una cresta que se acentúa progresivamente y que se denomina **tabique aortopulmonar** (fig. 22-31 B); este tabique tiene una forma semilunar, con una asta superior e izquierda que se continúa con la cresta troncal superior, y una asta inferior y derecha en continuidad con la cresta troncal inferior. El tabique aortopulmonar crece en dirección del tronco arterioso hasta fusionarse con las crestas troncales que, a partir de este punto, comienzan también la fusión entre sí en dirección proximal (fig. 22-31C,D). La disposición del tabique aortopulmonar determina que el IV par de arcos aórticos quede conectado con la porción derecha del tronco arterioso, y este a su vez con el cono posteromedial; el VI par de arcos aórticos (futuras ramas pulmonares), que ocupa una posición dorsal e izquierda, queda unido con la porción izquierda del tronco arterioso y este a su vez con el cono anterolateral (fig. 22-36B).

Estudios experimentales han demostrado que la mayor parte de las grandes arterias se originan de las paredes del saco aortopulmonar y del tabique aortopulmonar, y no del tronco

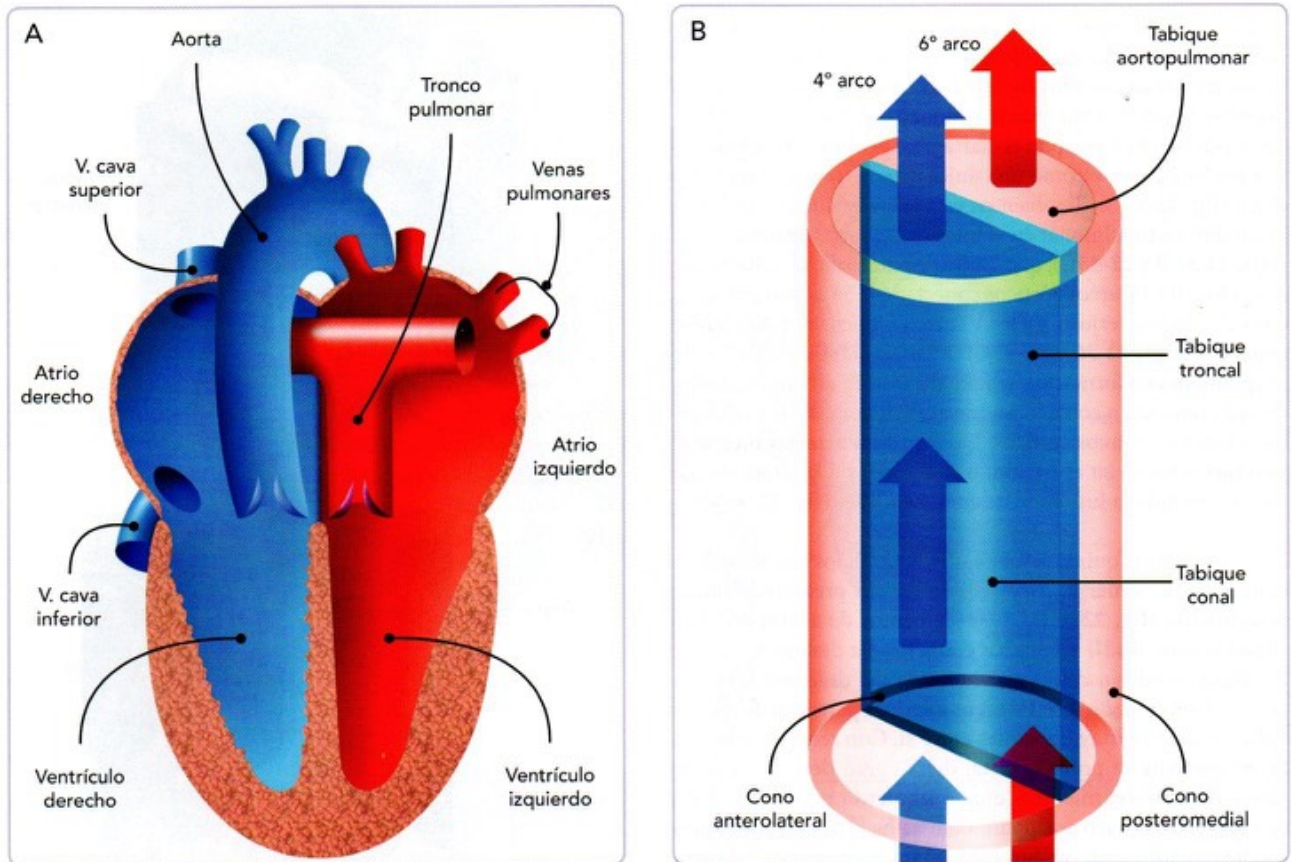


Fig. 22-41. Transposición completa de las grandes arterias. **A.** Aspecto interno, vista anterior, mostrando a la aorta emergiendo del ventrículo derecho y al tronco pulmonar surgiendo del ventrículo izquierdo. **B.** Probable embriopatogénesis de esta cardiopatía: el complejo septal infundibuloarterial nace recto, lo que determina que el cono anterolateral quede conectado con el IV arco aórtico y en consecuencia que este reciba la sangre procedente del ventrículo derecho (flechas azules), y el cono posteromedial quede relacionado con el VI arco aórtico por lo tanto recibiendo sangre procedente del ventrículo izquierdo (flechas rojas).

arterioso, como ha sido tradicionalmente considerado, ya que este último se ha visto que solo interviene en la porción proximal de la aorta y del tronco pulmonar, es decir, en la región que queda inmediatamente por encima de los planos valvulares aórtico y pulmonar (figs. 22-31F y 22-43).

ARCOS AÓRTICOS

De los arcos aórticos se van a formar las arterias de la cara y cuello, las ramas de la aorta y del tronco pulmonar, el cayado aórtico y el conducto arterioso.

Los **arcos aórticos** son formaciones vasculares incluidas en el mesénquima de los arcos faríngeos, que comunican el saco aórtico pulmonar con las aortas dorsales derecha e izquierda que se extienden a todo lo largo del embrión (fig. 22-11). Teóricamente, se forman seis pares de arcos aórticos, aunque el V par normalmente no llega a desarrollarse en el humano, y si lo hace es rudimentario, desapareciendo con gran rapidez (fig. 22-44). Los arcos aórticos aparecen y desaparecen en forma secuencial, de tal manera que cuando se desarrolla el VI par, ya han desaparecido los pares I y II.

El **primer par de arcos aórticos** (arco mandibular) aparece en la etapa de pre-asa (día 22 ± 1) uniendo al saco aortopulmonar con las aortas dorsales, las cuales en esta etapa inicial dan lugar a dos canales arteriales que se extienden a todo lo largo del embrión adosados a la pared posterior o dorsal de sus cavidades corporales. Una vez conformados los primeros arcos, se forman los siguientes pares de arcos aórticos, apareciendo paulatinamente a medida que el corazón y el saco aortopulmonar sufren un desplazamiento caudal (figs. 22-7 y 22-45). Un poco más adelante (día 26 ± 1) el primer par de arcos aórticos ha desaparecido casi en su totalidad y la porción que persiste dará origen a la **arteria maxilar** y a parte de las **arterias carótidas externas** (fig. 22-45B).

El **segundo par de arcos aórticos** aparece casi al mismo tiempo que el primer par, también en la etapa de asa (día 22 ± 1), inmediatamente caudal al primer par (fig. 22-45A); conecta también el saco aortopulmonar con las aortas dorsales (figs. 22-7 y 22-45B), e igual que el arco precedente, desaparece unos cuantos días después (día 26 ± 1) persistiendo solo algunas porciones que formarán las **arterias hioideas y estapedias**.

En la etapa de pos-asa tardía (día 28 ± 1) ya pueden identificarse los III, IV y VI pares de arcos aórticos, ya que los dos primeros han desaparecido (fig. 22-45C). En esta etapa, las aortas dorsales derecha e izquierda se fusionan entre sí a partir del nivel donde se está formando el diafragma, persistiendo separadas por arriba de este, y como una única arteria de este nivel hacia abajo (fig. 22-45C). También en esta etapa es cuando se forma el tabique aortopulmonar en el interior del saco aortopulmonar (figs. 22-31 B y 22-45C), quedando dispuesto de tal manera que deja a los III y IV arcos aórticos conectados con la porción derecha del tronco arterioso, y a los VI arcos aórticos con su porción izquierda (figs. 22-36 y 22-45C). Mientras tanto, alrededor de los pulmones en formación se está integrando un plexo arterial, el cual comienza a contactar a través de una rama de cada pulmón con los VI arcos aórticos. Las **séptimas arterias intersegmentarias** hacen su aparición, más o menos a la altura donde está ocurriendo la fusión de las aortas dorsales (fig. 22-45C).

Al finalizar la quinta semana (día 35 ± 1), los arcos aórticos comienzan a perder la simetría que habían presentado desde su aparición (fig. 22-45D). Los segmentos de aortas dorsales situados entre los III y IV arcos comienzan a desaparecer, y estos arcos se estiran como consecuencia del descenso que está sufriendo el corazón. Los **IV arcos aórticos** persisten de ambos lados aunque ya muy diferentes entre sí. Con respecto a los **VI arcos aórticos**, la porción distal del VI arco derecho se oblitera y desaparece, mientras que el izquierdo persiste en toda su extensión. El saco aortopulmonar se ha alargado y dividido totalmente formando ya, junto con el tronco arterioso, la **aorta ascendente** a partir de la porción derecha de ambos y el **tronco pulmonar** a partir de la porción izquierda (fig. 22-45D). El plexo arterial peripulmonar, a través de una rama de cada pulmón, queda conectado a la porción proximal de los VI arcos aórticos; en esta etapa comienza a observarse también una migración cefálica de ambas séptimas arterias intersegmentarias, aproximándose a los arcos aórticos.

En la sexta semana (día 39 ± 1), el saco aortopulmonar ha continuado alargándose en dirección distal, con lo que tanto la arteria pulmonar principal como la aorta ascendente aumentan su longitud; del lado aórtico, dicho alargamiento alcanza la porción inicial del arco aórtico y el tronco arterial braquiocefálico derecho (fig. 22-45E). En esta etapa se oblitera y desaparece la porción de la aorta dorsal derecha, situada entre su unión con la aorta dorsal izquierda y el origen de la arteria intersegmentaria derecha; el resto de la aorta dorsal derecha persiste formando parte de la arteria subclavia derecha.

El resultado de todos estos cambios es la formación de un sistema arterial separado compuesto por la aorta ascendente y la arteria pulmonar, que a su vez dan origen a las diferentes ramas arteriales que llevan la sangre al circuito sistémico y pulmonar (fig. 22-45F y cuadro 22-3). Del III par de arcos aórticos se originarán finalmente las **arterias carótidas comunes** y la porción proximal de las **arterias carótidas internas**, cuya porción distal se desarrollará a partir de la prolongación cefálica

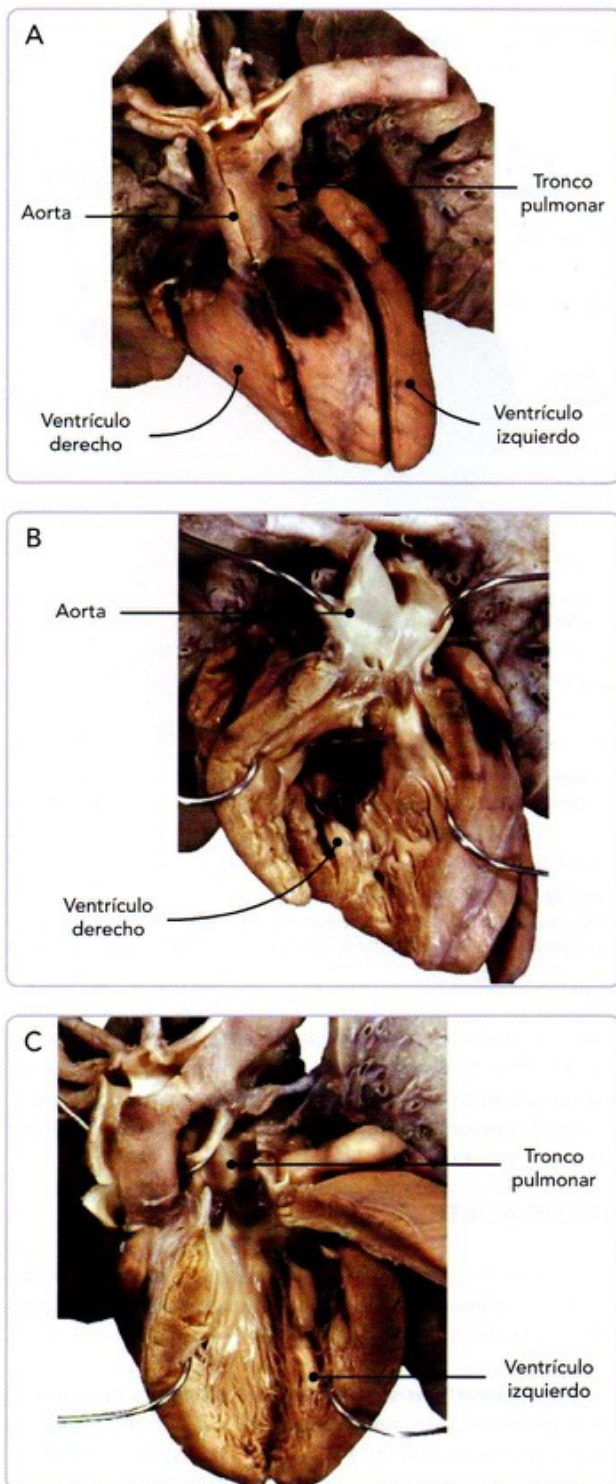


Fig. 22-42. Transposición completa de las grandes arterias. Corazón humano con esta cardiopatía. A. Aspecto externo, vista anterior que muestra la relación de las grandes arterias con la aorta en posición anterior y derecha con respecto al tronco pulmonar. B. Disección del ventrículo derecho que permite ver la emergencia de la aorta de esta cavidad. C. Disección del ventrículo izquierdo, donde se aprecia al tronco pulmonar surgiendo de este ventrículo.

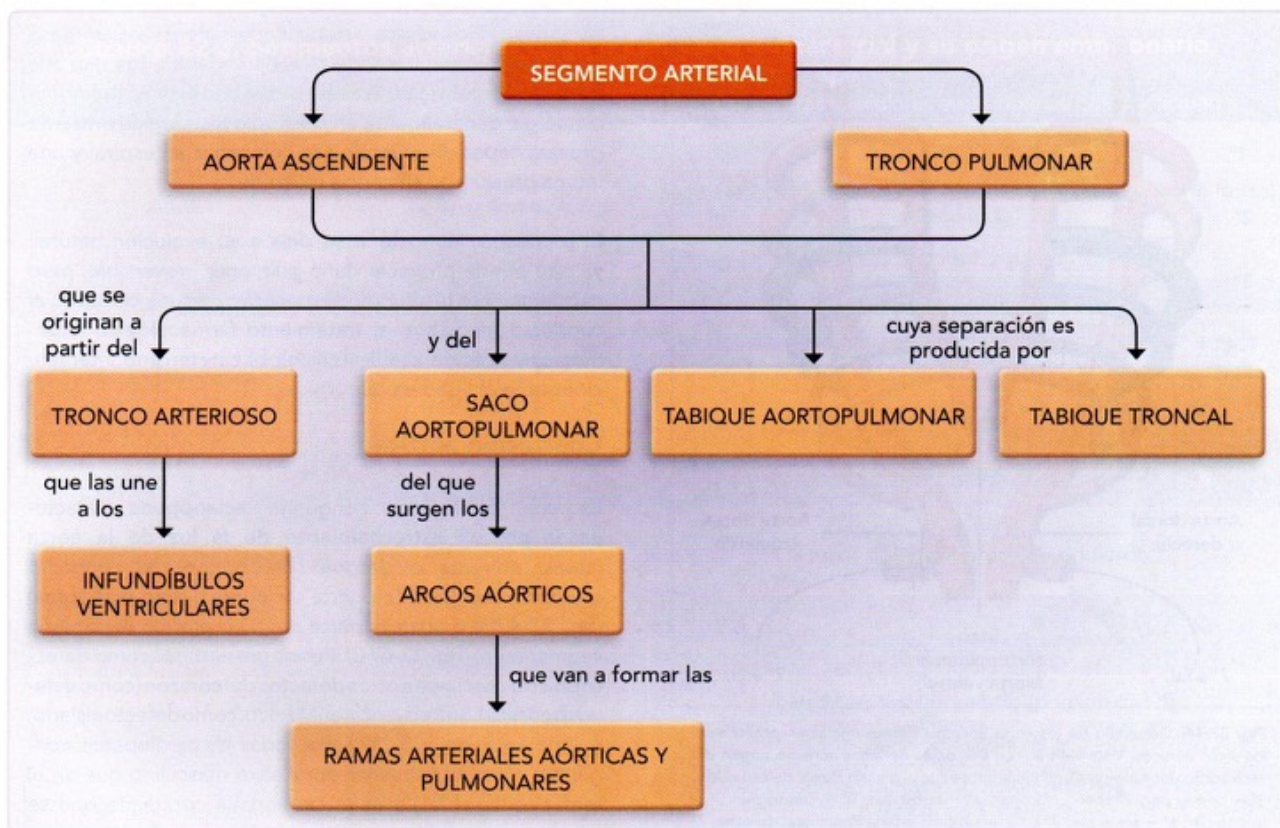


Fig. 22-43. Diagrama del desarrollo del segmento arterial.

ca de las aortas dorsales primitivas. Del IV arco aórtico izquierdo se va a formar el segmento del **cayado aórtico**, comprendido entre la carótida primitiva izquierda y la arteria subclavia izquierda. Del IV arco aórtico derecho proviene el segmento proximal de la **arteria subclavia derecha**, cuya porción distal estará conformada por una porción de aorta dorsal derecha y por la séptima arteria intersegmentaria derecha. En cuanto al VI arco aórtico izquierdo, de su porción proximal surgirá la parte proximal de la **rama pulmonar izquierda** y de su porción distal el **conducto arterioso**, el cual se oblitera al nacimiento. Del VI arco aórtico derecho, porción proximal, se formará la parte proximal de la **rama pulmonar derecha**.

El desarrollo anormal de los arcos aórticos puede causar diversas alteraciones, de las cuales algunas son consideradas solo variaciones anatómicas, como el arco aórtico derecho y el origen independiente de las arterias carótida común derecha y subclavia derecha, mientras que otras, al alterar la hemodinámica, sí son consideradas como verdaderas cardiopatías congénitas, tales como la **persistencia del conducto arterioso** (fig. 22-46) y la **coartación aórtica** (fig. 22-47), entre muchas otras (véase **Alteraciones de los arcos aórticos**).



ALTERACIONES DE LOS ARCOS AÓRTICOS

Persistencia del conducto arterioso

Al momento del **nacimiento**, el bebé aún tiene permeable el vaso que conecta a la aorta con la arteria pulmonar y que le permitió el paso de sangre de la pulmonar hacia la aorta durante toda la vida fetal como parte de la **circulación fetal**. Cuando el bebé comienza a respirar, los pulmones se distienden, aumenta el flujo sanguíneo hacia ellos y crece la concentración de O_2 en la sangre circulante del niño, lo que estimula el **cierre fisiológico** del conducto arterioso, consistente en la disminución de su calibre por contracción de las capas musculares que rodean a este vaso. En el transcurso de las 2 o 3 semanas siguientes ocurre el **cierre anatómico** del conducto, en donde hay proliferación de la íntima de este vaso hasta cerrar su luz e impedir el paso de sangre en cualquier sentido. Cuando esto no ocurre, este vaso, que es normal e indispensable durante la vida prenatal, se convierte en patológico y dañino para el niño y da lugar a la llamada **persistencia del conducto arterioso**.

La persistencia del conducto arterioso es una cardiopatía congénita **acianógena**, consistente en la **falta de cierre**

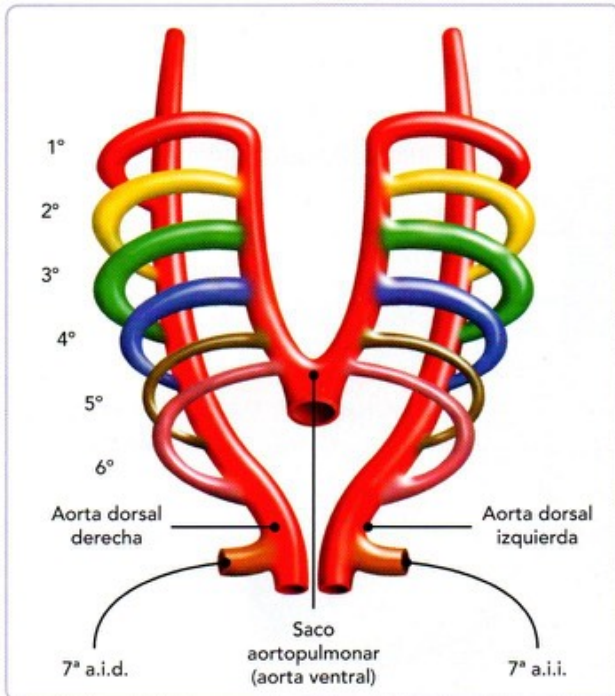


Fig. 22-44. Desarrollo de los arcos aórticos. Representación hipotética de los arcos aórticos. Vista ventral. Los seis pares de arcos aórticos surgen del saco aórtico (aorta ventral), continuándose con una aorta dorsal de cada lado. 1º = primer par; 2º = segundo par; 3º = tercer par; 4º = cuarto par; 5º = quinto par; 6º = sexto par; 7º a.i.d. = séptima arteria intercostal derecha; 7º a.i.i. = séptima arteria intercostal izquierda.

del conducto arterioso durante la etapa posnatal, que permite un **cortocircuito arteriovenoso** con paso de sangre de la aorta hacia la arteria pulmonar (fig. 22-46A) e hipertensión pulmonar, la cual en pocos años puede llegar a ser irreversible. Como defecto aislado es la **anormalidad congénita del corazón más frecuente en todo el mundo**, constituyendo en México del 25 al 35% de todas las cardiopatías congénitas; resulta más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (2 a 3:1). Su incidencia es mayor en poblaciones altas con respecto al nivel del mar.

El conducto arterioso persistente puede presentarse concomitante a otras cardiopatías congénitas, en ocasiones agravando la situación (como en la comunicación interatrial y en la comunicación interventricular) o, por el contrario, mejorando la condición hemodinámica del paciente (como en la tetralogía de Fallot) e incluso salvando momentáneamente la vida del niño (como en la transposición de grandes arterias y el síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, entre otras).

El diámetro y longitud del conducto arterioso puede ser muy variable, lo que determinará en gran medida la cantidad de sangre que puede pasar a través de él; cuando es corto y grueso (fig. 22-46B) es más peligroso y dañino que cuando es largo y delgado.

Así pues, el conducto arterioso persistente es un vaso de paredes musculares, de tamaño variable, que une a la aorta descendente (a nivel del istmo) con la rama pulmonar izquierda; generalmente en el estudio histológico presenta gruesas capas de músculo liso colocadas en espiral y una íntima gruesa con sustancia mucoide.

El pronóstico es malo si se deja a su evolución natural, ya que puede provocar daño pulmonar irreversible, pero excelente si se le atiende de manera oportuna cerrando el conducto mediante: a) tratamiento farmacológico (indometacina o ácido acetilsalicílico), b) cateterismo intervencionista, o c) ligadura quirúrgica.

Coartación aórtica

Es una cardiopatía congénita **acianógena** caracterizada por un **estrechamiento de la luz de la aorta** (antes, enfrente o después del origen del conducto arterioso) (fig. 22-47); puede ser puntual (tipo diafragma) (fig. 22-47B) o abarcar parte del arco aórtico (hipoplasia segmentaria) (fig. 22-47C). Puede presentarse como defecto único o asociarse a otros defectos del corazón (como estenosis aórtica). Su frecuencia en México, como defecto aislado, fluctúa entre 5,4 y 8,2% entre todas las cardiopatías congénitas. Es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (2 a 3:1) y es la cardiopatía congénita que se asocia con mayor frecuencia al síndrome de Turner.

La coartación aórtica se considera un defecto en el desarrollo de las estructuras vasculares que forman el arco aórtico, debido a la disminución del flujo procedente de la aorta ascendente o a tejido de proliferación excesivo del cierre del conducto arterioso.

Su reconocimiento clínico suele ser fácil, debido a la ausencia o disminución notable de los pulsos femorales y a la existencia de hipertensión arterial limitada a los miembros superiores.

Supronóstico dependerá de la gravedad del estrechamiento, pudiendo ser casi asintomático en los casos leves. Según el tipo de coartación, la corrección del defecto puede hacerse mediante cateterismo intervencionista (con catéter balón) o aortoplastia quirúrgica.

9 SUBSISTEMAS DEL CORAZÓN

Para que el corazón pueda realizar una función eficiente para beneficio de todos los tejidos del cuerpo, es necesario que disponga de una adecuada irrigación y de una muy bien coordinada contracción-relajación de sus fibras musculares. Para ello dispone de dos subsistemas: el sistema coronario y el sistema de conducción, que además tienen una íntima relación en su desarrollo.

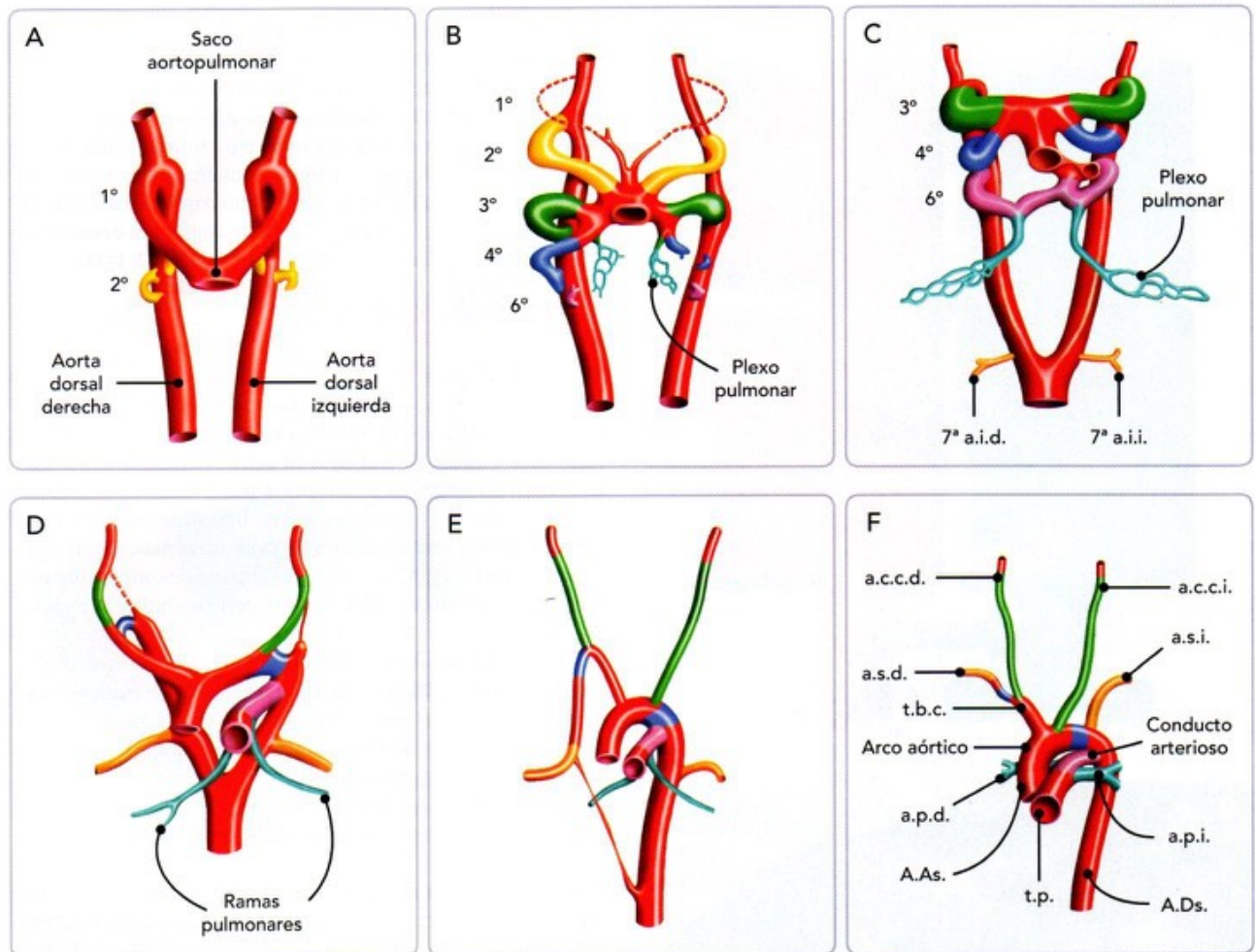


Fig. 22-45. Desarrollo de los arcos aórticos, vista ventral. **A.** Embrión de 22 a 24 \pm 1 días. **B.** Embrión de 26 \pm 1 días. **C.** Embrión de 28 \pm 1 días. **D.** Embrión de 35 \pm 1 días. **E.** Embrión de 39 \pm 1 días. **F.** Grandes arterias y sus ramas principales definitivas. Los colores de las arterias definitivas simbolizan su origen embriológico tal como están representadas en los tres primeros esquemas.

1° = primer par; 2° = segundo par; 3° = tercer par; 4° = cuarto par; 6° = sexto par; 7° a.i.d. = séptima arteria intercostal derecha; 7° a.i.i. = séptima arteria intercostal izquierda; A.A.s. = aorta ascendente; A.D.s. = aorta descendente; a.c.c.d. = arteria carótida común derecha; a.c.c.i. = arteria carótida común izquierda; a.p.d. = arteria pulmonar derecha; a.p.i. = arteria pulmonar izquierda; a.s.d. = arteria subclavia derecha; a.s.i. = arteria subclavia izquierda; t.b.c. = tronco braquiocéfalo; t.p. = tronco pulmonar.

SISTEMA CORONARIO

Las arterias y venas coronarias se desarrollan a partir de células que llegan del órgano proepicárdico de manera simultánea a la formación del pericardio.

El sistema coronario está formado por una parte arterial y una venosa, con intermedio entre estas del lecho capilar. Las **arterias coronarias** se pueden dividir en dos grandes categorías: las que tienen una posición subepicárdica y las que son intramiocárdicas. Hasta hace algunas décadas se creía que todo el árbol arterial coronario se originaba a partir de las paredes de la aorta y de ahí crecían y se extendían por todo el corazón; sin embargo, estudios de los últimos años han demostrado que las **células precursoras** de los vasos coronarios (arteriales

y venosos) se originan del **órgano proepicárdico**, cuando sus células se extienden por toda la superficie externa del corazón durante la etapa de pos-asa (figs. 22-12 y 22-48). Estas células precursoras de los vasos coronarios por mecanismo de **vasculogénesis** van a formar una extensa red de **tubos endoteliales subepicárdicos** por toda la superficie del corazón, que se conectan unos con otros y que posteriormente serán recubiertos por células musculares lisas y fibroblastos que, según algunos autores, provienen de las mismas células precursoras del órgano proepicárdico o, según otros, se forman in situ del mesénquima que rodea a los tubos endoteliales. Posteriormente, por un proceso de **angiogénesis** se originarán las **ramificaciones intramiocárdicas** de los vasos coronarios.

De forma simultánea al desarrollo de estos procesos de

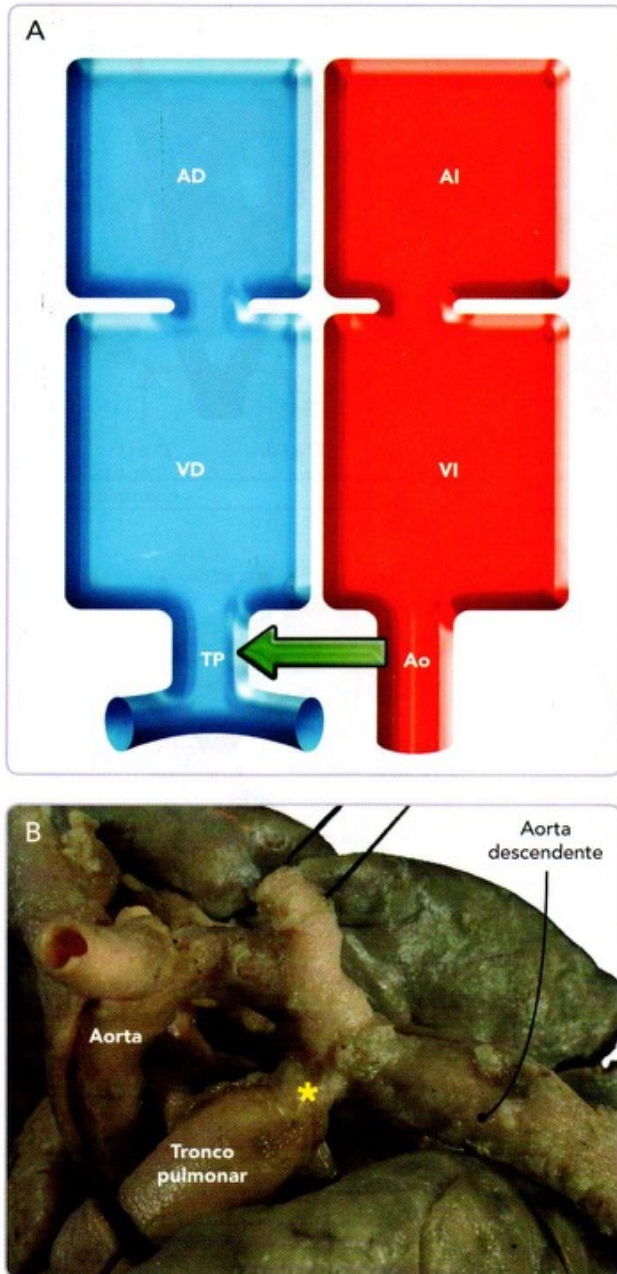


Fig. 22-46. Persistencia del conducto arterioso. **A.** Representación esquemática de las cavidades cardíacas. La flecha indica el cortocircuito izquierda-derecha que existe en esta cardiopatía congénita. **B.** Corazón humano con esta cardiopatía, vista anteroizquierda del pedículo arterial del corazón. Obsérvese el conducto arterioso (asterisco) uniendo el arco aórtico con el tronco pulmonar y de un calibre casi tan grande como el arco aórtico o la aorta descendente.

vasculogénesis y angiogénesis, las arterias coronarias subepicárdicas cercanas a la raíz de la aorta contactan con su pared y se establece comunicación con la luz de esta arteria. Se desconoce cuáles son los factores o mecanismos de reconocimiento que hacen que estas arterias coronarias se conecten en la aorta justo a nivel de la válvula aórtica.

Con respecto a las **venas coronarias**, estas también se forman de las mismas células precursoras procedentes del **órgano proepicárdico**, pero se desconoce cuáles son los factores que hacen que algunas de esas células precursoras sigan su desarrollo, unas para formar arterias y otras para formar venas. El plexo venoso coronario, así constituido, finalmente va a contactar y establecer comunicación con el cuerno izquierdo del seno venoso que se ha quedado sin venas tributarias, para desembocar a través de este al atrio derecho definitivo (**fig. 22-14D**).

SISTEMA DE CONDUCCIÓN

Hasta hace poco más de dos o tres décadas, se creía que el sistema de conducción se originaba a partir de las crestas neurales. Sin embargo, cuando el tubo cardíaco primitivo comienza a contraerse y a generar una onda de contracción ordenada y unidireccional, y puede ya registrarse a partir de él un electrocardiograma, las crestas neurales aún no han alcanzado al corazón (día 21 ± 1). Lo anterior, y algunas evidencias más, hacen suponer que los diferentes segmentos del sistema de conducción provienen directamente del miocardio preexistente de la región.

En la actualidad está totalmente demostrado que histológicamente las **células del sistema de conducción** son **miocitos cardíacos** altamente especializados que contienen gran cantidad de glucógeno. En embriones de pollo se ha comprobado que en algunos de los segmentos del sistema de conducción la participación de las arterias coronarias resulta esencial para la diferenciación de los miocitos en células del sistema de conducción.

Previo a la formación del sistema de conducción (etapa de pre-asa), la contracción miocárdica es lenta, iniciándose el estímulo eléctrico en la porción caudal del tubo cardíaco primitivo y de ahí se propaga en dirección cefálica a todos los miocitos, simulando un movimiento peristáltico más que un mecanismo de sístole y diástole. Como consecuencia de la formación del asa bulboventricular, esta zona de inicio del latido cardíaco cambia de posición, ubicándose en la etapa de pos-asa tardía en la región dorsocefálica del tubo cardíaco en la unión de la vena cava inferior con el atrio derecho.

El **nodo sinusal** (sinoatrial) se puede identificar en la quinta semana. Al principio se sitúa en la pared derecha del seno venoso, pero cuando este se incorpora al atrio derecho, alcanza su ubicación definitiva a la entrada de la vena cava superior. Se desconoce por qué y cómo se forma este nodo, pero aparentemente se origina del miocardio local.

El **nodo atrioventricular** aparece más o menos al mismo tiempo, aparentemente a partir de células provenientes del canal atrioventricular. Poco se conoce sobre su formación, pero sí se ha podido comprobar que si bien tiene un automatismo propio, este es más bajo que el del nodo sinusal. Se ha descrito al factor transcripcional *Tbx-3* como determinante para la diferenciación de las células de este nodo; otros autores también señalan a *Msx-2* como participante en este proceso.

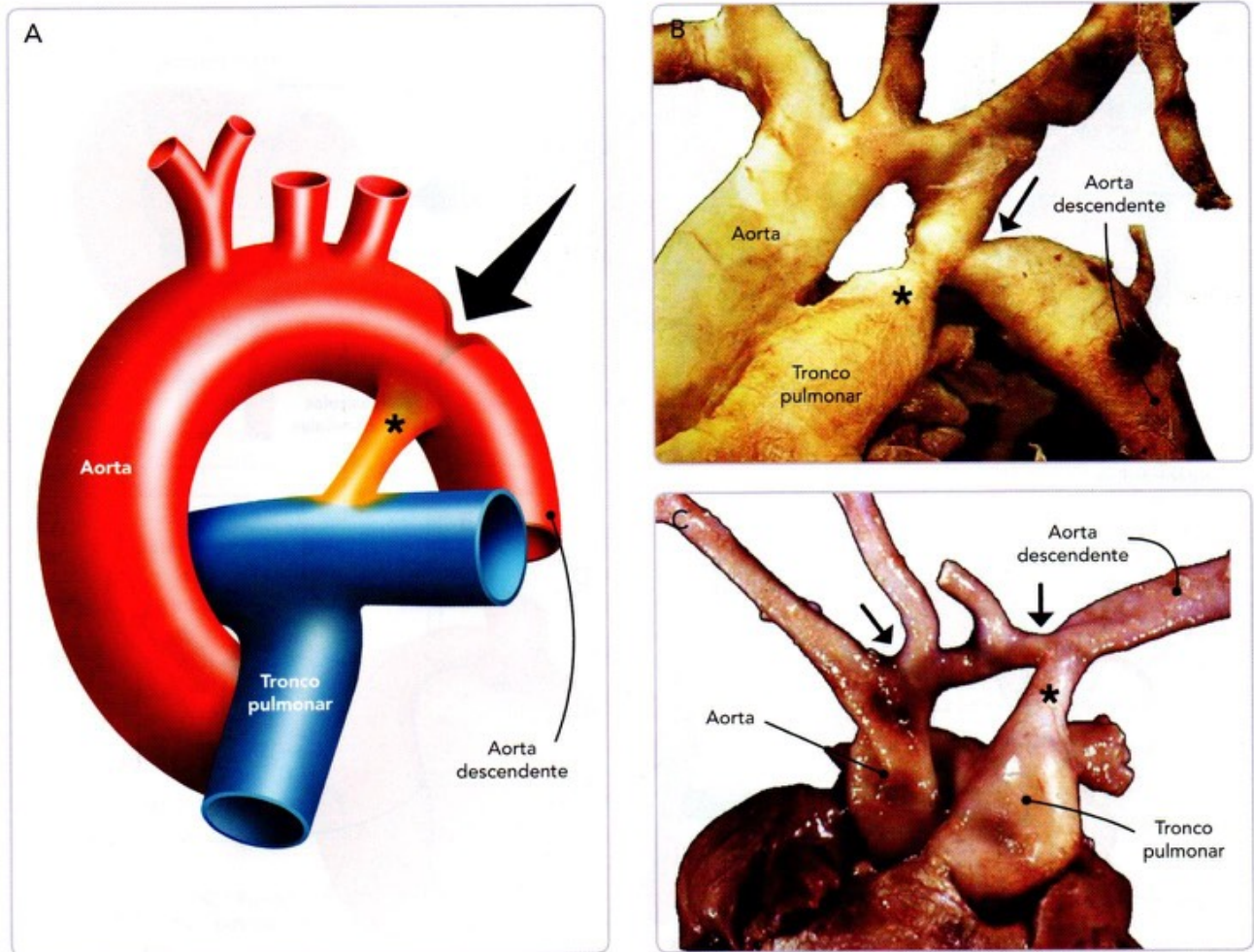


Fig. 22-47. Coartación aórtica. A. Representación esquemática de las grandes arterias, arco aórtico y aorta descendente. La zona de estrechamiento del arco aórtico (flecha) queda situado justo frente al conducto arterioso (asterisco). B. Corazón humano con esta cardiopatía. C. Corazón humano con coartación aórtica tipo hipoplasia segmentaria de la aorta. Obsérvese la zona del arco aórtico comprendida entre las flechas con un calibre mucho menor que la aorta ascendente o la aorta descendente.

El haz penetrante atrioventricular y las ramas derecha e izquierda subendocárdicas se desarrollan también de forma simultánea y aparentemente también a partir de células provenientes del canal atrioventricular.

La red de **fibras de Purkinje** intramiocárdicas se forma de manera independiente de las ramas subendocárdicas que las preceden. Son células que expresan inicialmente Cx-42 (miembro de la familia de las conexinas) a lo largo de las arterias coronarias intramiocárdicas. Dada esta íntima relación de las fibras de Purkinje intramiocárdicas con los vasos coronarios, se piensa que estos vasos son esenciales para la formación de esta porción terminal del sistema de conducción, que a través de endotelina-1 y neuroregulina inducen a los miocitos vecinos a su diferenciación a fibras de Purkinje.

10 CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA

La circulación feto-placentaria es la que tiene el feto durante toda la vida prenatal. Comienza en la placenta, donde se oxigena la sangre fetal, y la sangre pasa al feto a través de la vena umbilical. Ya en el feto, la sangre se mezcla en tres puntos: el conducto venoso, la fosa oval y el conducto arterioso.

El sistema circulatorio fetal está diseñado para satisfacer las necesidades que tiene el feto durante su vida intrauterina y para prepararlo para los rápidos cambios que tendrá que experimentar al momento del nacimiento. Si bien la circulación comienza en el embrión desde el principio de la cuarta semana en que el corazón empieza a latir, no será sino hasta la etapa fetal cuando quede ya bien establecida, una vez que se han desarrollado los principales sistemas arteriales y venosos del feto. Esta circulación fetal, o mejor llamada **circulación feto-placentaria** (fig. 22-49), se mantendrá hasta el momento del naci-

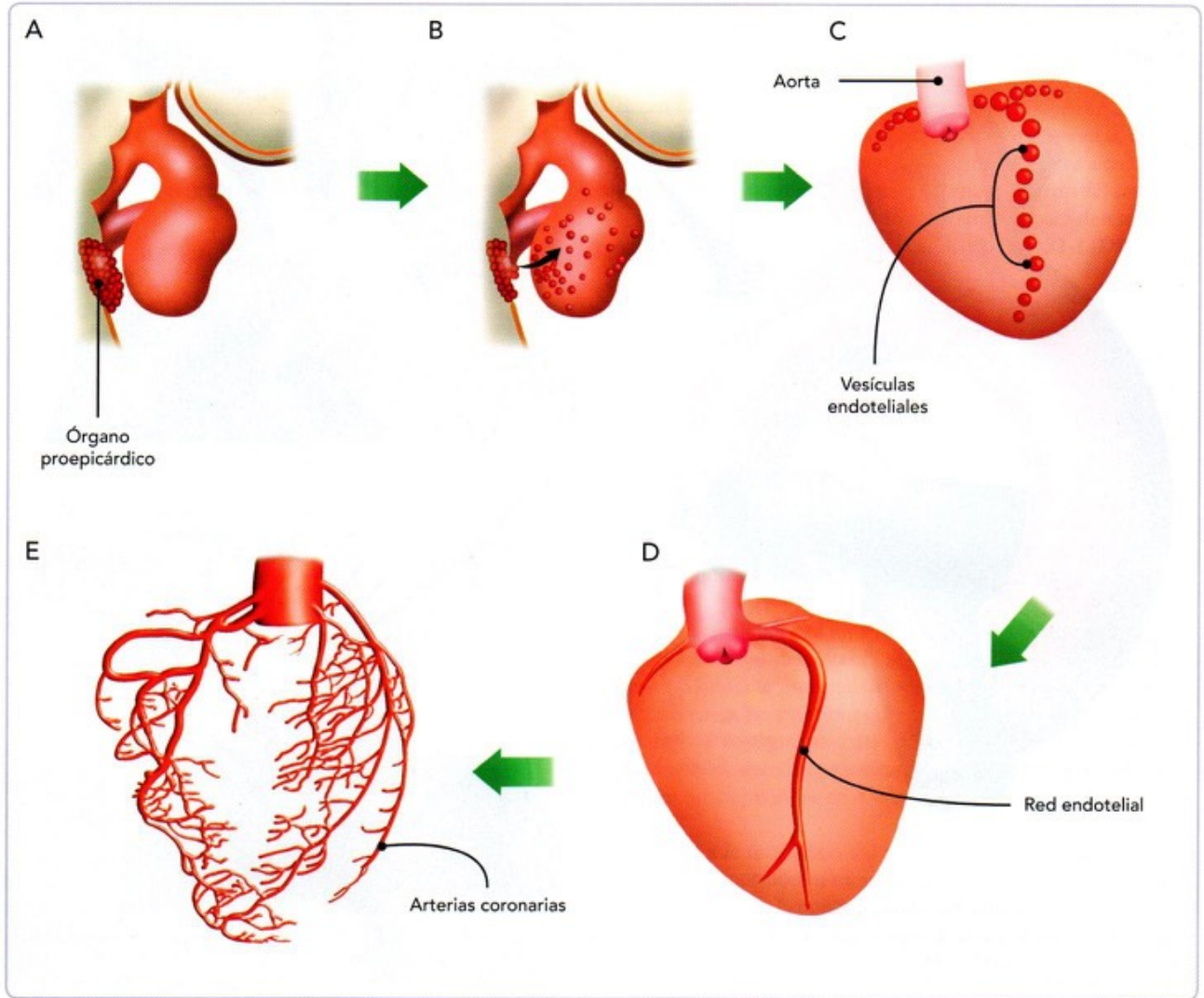


Fig. 22-48. Desarrollo del sistema vascular coronario. **A.** Células del órgano proepicárdico precursoras de las células endoteliales y de la musculatura lisa de los vasos coronarios. **B.** Etapa de pos-asa en donde las células del órgano proepicárdico están invadiendo la superficie del tubo cardíaco. **C.** Se están formando las redes vasculares coronarias por la confluencia de las vesículas endoteliales. **D.** Se han formado ya las redes endoteliales precursoras de las arterias coronarias definitivas. **E.** Árbol arterial coronario totalmente formado.

miento, hasta que cambie drásticamente cuando el producto se haga cargo de la circulación sistémica y de la pulmonar, sin permitir el paso de sangre de un circuito al otro (fig. 22-50).

La **circulación posnatal** se caracteriza por tener dos circuitos sanguíneos en serie, es decir, la sangre ha de salir del corazón por uno de ellos, recorrerlo, regresar al corazón y salir nuevamente de él pero por el otro circuito. Estos dos circuitos reciben el nombre de **circuito o circulación sistémica** y **circuito o circulación pulmonar**. El **circuito sistémico** comienza en las **cavidades izquierdas** del corazón y sale la sangre a través de la **aorta** para llevar el O_2 y los nutrientes a todo el **organismo**; a nivel tisular y a través de vasos capilares se hace el intercambio de O_2 por CO_2 y de los nutrientes por catabolitos, y sale la sangre de los tejidos a través de venas cada vez de mayor calibre

para finalmente regresar a las cavidades derechas del corazón. En estas **cavidades derechas** comienza el **circuito pulmonar**, de donde sale la sangre a través del **tronco pulmonar** hacia los **pulmones**; una vez que la sangre llega a los pulmones, se realiza el intercambio de CO_2 por O_2 a través de la membrana alveolo-capilar, con lo que la sangre se oxigena y regresa nuevamente a las cavidades izquierdas del corazón a través de las venas pulmonares, para iniciar nuevamente su recorrido por el circuito sistémico. Durante todo el recorrido no hay mezcla de la sangre entre los circuitos.

La **circulación fetoplacentaria** (fig. 22-49) tiene varias diferencias con respecto a la posnatal: 1) la oxigenación de la sangre se realiza en la placenta y no a nivel pulmonar; 2) la sangre venosa y arterial no están totalmente separadas una de la otra,

Cuadro 22-3. Segmentos arteriales de la unión ventriculoarterial y su origen embrionario.

Estructura anatómica		Estructuras vasculares embrionarias que participan
Aorta	Ascendente	Saco aortopulmonar
	Arco aórtico	Saco aortopulmonar + IV arco aórtico izquierdo + Aorta dorsal izquierda
	Descendente	Aorta dorsal izquierda
Tronco arterial braquiocefálico derecho		Saco aortopulmonar
Arteria subclavia	Derecha	IV arco aórtico derecho + Aorta dorsal derecha + 7ª arteria intersegmentaria derecha
	Izquierda	7ª arteria intersegmentaria izquierda
Arterias carótidas comunes	Derecha	III arcos aórticos derecho e izquierdo
	Izquierda	
Arterias carótidas internas	Derecha	III arcos aórticos derecho e izquierdo
	Izquierda	
Arterias carótidas externas (parte)	Derecha	I arco aórtico derecho e izquierdo
	Izquierda	
Conducto arterioso		VI arcos aórticos izquierdo (porción distal)
Tronco pulmonar	Principal	Saco aortopulmonar
	Derecha	VI arco aórtico derecho (porción proximal) + Plexo peripulmonar derecho
	Izquierda	VI arco aórtico izquierdo (porción proximal) + Plexo peripulmonar izquierdo

ya que hay varios puntos en los que se mezclan a través de comunicaciones entre ambos sistemas; y 3) la concentración de O_2 en la sangre en la circulación fetal es menor que en la posnatal. Todo esto es originado porque en el feto la oxigenación de la sangre no se puede realizar a nivel pulmonar, ya que el feto está inmerso en el líquido amniótico. En forma breve se describe el recorrido de la sangre fetal desde su salida de la placenta hasta su regreso a ella:

- El proceso de **oxigenación** de la sangre fetal se va a realizar en la **placenta**, desde donde la sangre oxigenada será transportada por la **vena umbilical** (dentro del cordón umbilical) hacia el sistema circulatorio fetal. Esta sangre que va por la vena umbilical es la que presenta la **mayor concentración de O_2** de todo el sistema, ya que aún no ha pasado por ningún tejido en donde se realice intercambio gaseoso, ni tampoco por ningún sitio donde se mezcle con sangre desoxigenada; la presión a la que discurre la sangre a este nivel en gran medida es modulada por las contracciones uterinas.
- La vena umbilical entra a la cavidad abdominal fetal y asciendo hasta nivel del hígado, donde tiene dos opciones:
 - Seguir por un vaso que pasa por detrás del hígado, el

conducto venoso, para finalmente desembocar en la **vena cava inferior** del feto, o

- Penetrar a la **circulación porta** del hígado, llevándole O_2 y nutrientes al tejido hepático, para salir por las **venas suprahepáticas** y desembocar también a la **vena cava inferior**; durante su trayecto, la sangre que sigue esta vía va a sufrir una ligera desaturación de O_2 .
- La proporción de sangre que entra por cada una de estas dos vías será controlada por un esfínter fisiológico que se encuentra a la entrada del conducto venoso y que protege al corazón fetal de recibir sangre a gran presión cuando hay contracciones uterinas.
- De esta forma, por cualquiera de estas dos vías, la sangre llega a la **vena cava inferior**, donde se mezcla con la sangre desoxigenada que transporta esta vena procedente de la mitad inferior del cuerpo del feto. La mezcla que tiene la sangre a este nivel de la vena cava inferior hace que la saturación de O_2 disminuya un poco con respecto a la que tenía en la vena umbilical.
- Toda esta sangre que va por la vena umbilical (oxigenada y desoxigenada) llega finalmente al **atrio derecho** del cora-

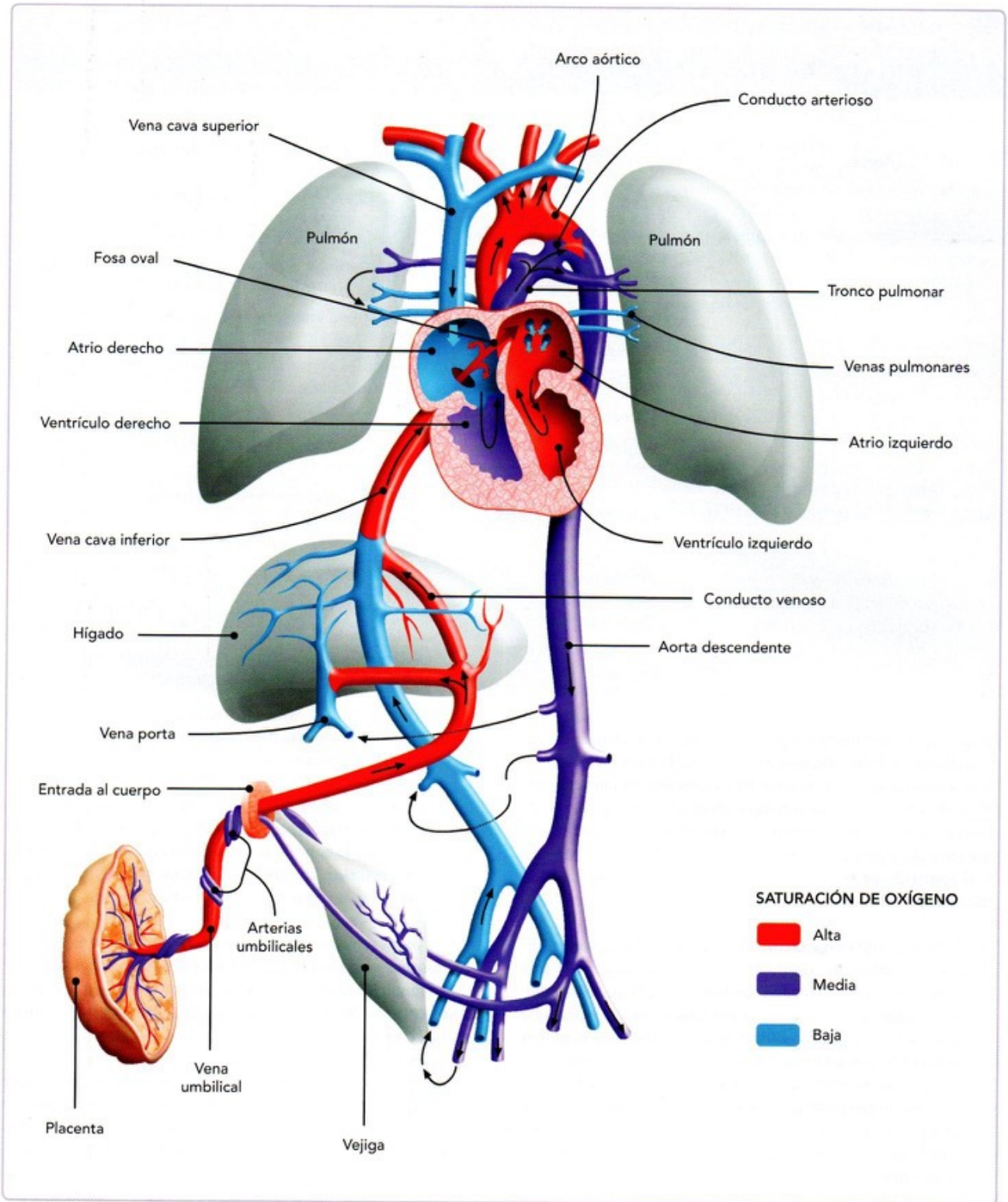


Fig.22-49. Circulación fetoplacentaria. Las flechas señalan la dirección del flujo sanguíneo y los colores el grado de saturación de O_2 que tiene la sangre en los diferentes segmentos, mostrándose en rojo intenso donde la sangre tiene saturación de O_2 elevada, en morado donde la saturación es moderada y en azul donde la saturación es baja. Obsérvese el conducto venoso a nivel del hígado, la fosa oval en el tabique interatrial y el conducto arterioso entre la arteria pulmonar izquierda y el arco aórtico (basado en Moore y Persaud, 2008).

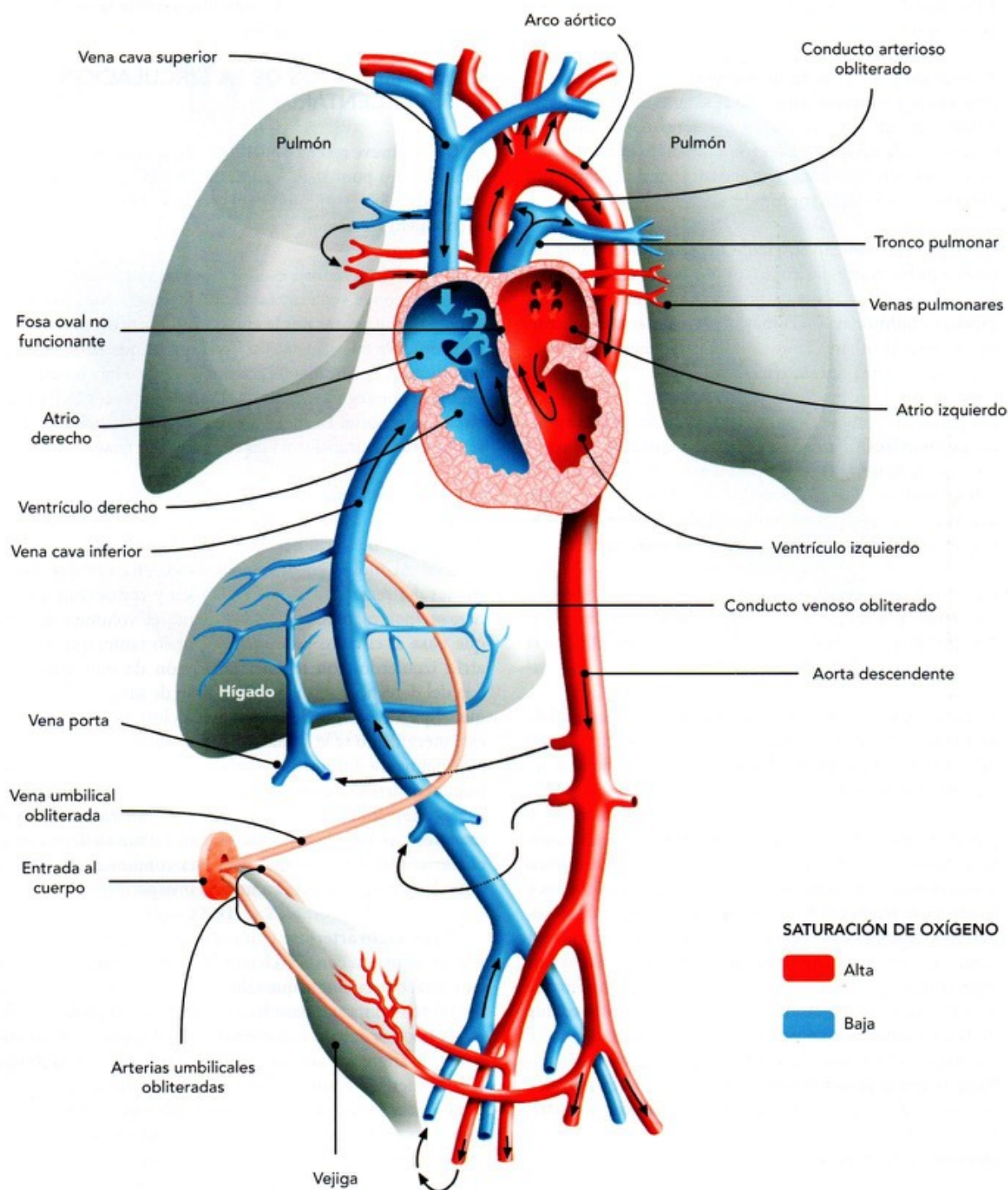
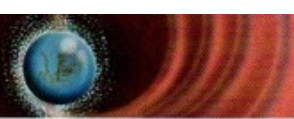


Fig. 22-50. Circulación neonatal. Se ha cortado ya el cordón umbilical y por lo tanto ya no llega sangre por la vena umbilical y el conducto venoso, los cuales disminuyen su calibre considerablemente. La fosa oval deja de funcionar debido al aumento de volumen y presión del atrio izquierdo, lo que hace que el septum primum se adose al septum secundum. El conducto arterioso se cierra fisiológicamente por contracción de sus fibras musculares, por lo que se reduce su calibre y ya no deja pasar sangre a través de él. Los colores indican el grado de saturación de la sangre por los diferentes vasos del neonato (basado en Moore y Persaud, 2008).



zón, donde la mayoría cruza a través de la fosa oval hacia el atrio izquierdo, y solo una pequeña cantidad lo hace hacia la tricúspide.

- Al **atrio derecho** llega también la **sangre desoxigenada** de la **vena cava superior** (que trae la sangre utilizada por la mitad superior del cuerpo) y del seno coronario (con la sangre utilizada por el corazón); la sangre que entra por estas dos venas pasa preferencialmente hacia el **ventrículo derecho** a través de la tricúspide.
- La sangre que llega al **ventrículo derecho** sale a través del **tronco pulmonar**, pero como los pulmones están aún colapsados, solo una pequeña proporción de ella pasa a los **capilares pulmonares** y la mayor parte pasará por el **conducto arterioso** hacia la **aorta**, donde se mezclará con la sangre que viene por esta arteria.
- Esa pequeña cantidad de sangre que pasó hacia los **capilares pulmonares** va a regresar al **atrio izquierdo** del corazón, donde se unirá con la corriente que está cruzando por la **fosa oval** procedente del atrio derecho. Toda esta sangre del atrio izquierdo pasará por la mitral hacia el **ventrículo izquierdo**, de donde saldrá por la **aorta ascendente**.
- La concentración de O_2 que tendrá la sangre que está circulando por las cavidades izquierdas será un poco más baja que a nivel de la vena umbilical, pero más alta que la que tiene a nivel de la aorta descendente.
- A su paso por la válvula aórtica, una pequeña cantidad de sangre se irá hacia las arterias coronarias para la irrigación del corazón, sangre que finalmente retornará al atrio derecho por el seno coronario.
- La sangre que llega a la **aorta ascendente** llega al **arco aórtico**, donde parte de ella será enviada a través del tronco braquiocéfálico derecho, la carótida primitiva izquierda y la subclavia izquierda hacia la cabeza y los miembros superiores, regiones que recibirán sangre con suficiente concentración de O_2 . Finalmente, la sangre que no se va por estas arterias del cayado aórtico continuará su camino y se mezclará con la que trae el conducto arterioso (procedente de la pulmonar) y que está muy pobremente oxigenada, por lo que, al juntarse, la sangre mezclada que continuará hacia la **aorta descendente** mostrará una notoria disminución en su oxigenación y de esta forma irá siendo distribuida a todos los tejidos fetales restantes (a nivel del tórax, abdomen y miembros inferiores).
- Toda esta sangre que será distribuida por los **tejidos fetales**, después de pasar por los lechos capilares tisulares, retornará por sus afluentes respectivas a las **venas cavas superior e inferior**, que la llevarán hastal atrio derecho donde se reiniciará nuevamente su circulación.

- A nivel de las arterias ilíacas se originan las **arterias umbilicales**, las cuales llevarán nuevamente la sangre a la placenta para su oxigenación.

CORTOCIRCUITOS DE LA CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA

De esta breve reseña podemos concluir que en la circulación fetal hay tres puntos en los que se mezcla la sangre de los circuitos sistémico y pulmonar: el conducto venoso, la fosa oval y el conducto arterioso.

El **conducto venoso** es un vaso fetal que conecta a la vena umbilical con la vena cava inferior; la sangre que pasa por este conducto evita pasar por la circulación porta del hígado, con lo que conserva su oxigenación igual que la que tenía en la vena umbilical. A la entrada del conducto venoso hay un esfínter fisiológico que regula el paso de la sangre a través de él o hacia la circulación porta. Después del nacimiento el conducto venoso se oblitera y se transforma en el **ligamento venoso**.

La **fosa oval** está a nivel del **tabique interatrial** y en la circulación fetal actúa a manera de válvula permitiendo el paso de la sangre del atrio derecho al atrio izquierdo, pero no a la inversa. Al momento del **nacimiento**, una vez que los pulmones del recién nacido se expanden y comienzan a funcionar, se incrementa exponencialmente el volumen de sangre que pasa al circuito pulmonar y, por lo tanto, que regresa al atrio izquierdo, con lo cual la presión de este atrio supera a la del derecho y se suspende el paso de sangre entre ellos, ya que el piso o válvula de la fosa oval ocluye la comunicación; a este mecanismo se le llama el **cierre fisiológico de la fosa oval**. Normalmente durante los 6 primeros meses después del nacimiento ocurre el **cierre anatómico de la fosa oval**, al fusionarse el septum primum con el septum secundum interatrial; se estima que en el 25% de la población general nunca llega a ocurrir el cierre anatómico, lo que deja una comunicación potencial entre los atrios conocida como **fosa oval permeable**.

El **conducto arterioso** es un vaso que comunica la rama pulmonar izquierda con el arco aórtico y que permite en la circulación fetal que la sangre que salió del ventrículo derecho a través del tronco pulmonar pase hacia la aorta, al no poder acceder a los pulmones debido a que estos están colapsados y no puede pasar la sangre a través de ellos. Al momento del **nacimiento** y de comenzar a funcionar los pulmones, la sangre puede ya pasar hacia la circulación pulmonar para su oxigenación, con lo que ya no es necesaria la presencia del conducto arterioso. La concentración de oxígeno que alcanza la sangre en el pulmón es mucho más alta de la que se conseguía en la placenta y este **incremento del oxígeno** en la sangre es determinante para que ocurra el **cierre fisiológico del conducto arterioso** en las primeras horas después del nacimiento, debido a que contraen las fibras musculares de este vaso; a este mecanismo contribuyen también la **bradicinina**, una sustancia producida por los

pulmones, la **prostaglandina E₂** y algunos otros factores. Durante las tres primeras semanas después del nacimiento debe ocurrir el **cierre anatómico del conducto** como resultado de la proliferación de la íntima del vaso, dando lugar a la formación del ligamento arterioso que es posible ver incluso en los corazones adultos. Si por alguna causa no se cierra anatómicamente el conducto, da lugar a una patología conocida como *persistencia del conducto arterioso* que va a permitir un cortocircuito arteriovenoso que puede provocar en poco tiempo una hipertensión pulmonar irreversible (véase **Alteraciones de los arcos aórticos**).

CAMBIOS CIRCULATORIOS AL NACIMIENTO

Cuando el niño nace, se interrumpe bruscamente la circulación de la placenta y los pulmones comienzan a funcionar, lo

que determina que se cierren los tres puntos de cortocircuito de la circulación fetal (**fig. 22-50**). Al no estar conectada ya la circulación del niño a la placenta, la sangre deja de fluir por la vena umbilical y el conducto venoso, con lo que estos se contraen y comienzan a obliterarse. Por otra parte, al pasar la sangre a los pulmones, aumenta el flujo pulmonar que regresa al atrio izquierdo provocando el cierre fisiológico de la fosa oval, y además al lograrse una mejor oxigenación de la sangre viene el cierre fisiológico del conducto arterioso. Sin embargo, mientras no haya ocurrido el cierre anatómico de la fosa oval y del conducto arterioso, es posible que el bebé al hacer esfuerzos (con la alimentación, llanto o defecación) tenga un leve paso de sangre entre sus circuitos pulmonar y sistémico y le produzca algún grado de cianosis transitoria, que normalmente desaparece al terminar el esfuerzo que lo hubiere provocado.

11 RESUMEN

- La morfogénesis cardíaca ocurre entre la tercera y la sexta semana después de la fecundación. El corazón se origina de cuatro estirpes celulares diferentes: mesodermo esplácnico, mesénquima perifaríngeo, crestas neurales y órgano proepicárdico.
- La etapa precardiogénica corresponde a la etapa embrionaria de gastrulación (tercera semana). El corazón está representado por las áreas cardíacas, que son dos situadas en el mesodermo a nivel del nodo primitivo. Al finalizar este período, las áreas cardíacas se fusionan en la línea media, rostral a la membrana bucofaríngea, y conforman la herradura cardiogénica.
- En la etapa de pre-asa se forma el tubo cardíaco primitivo, constituido por un tubo endocárdico rodeado de gelatina cardíaca y varias capas de células miocárdicas que empiezan a contraerse. En la etapa de asa el corazón se flexiona a la derecha y adelante, dando lugar al asa bulboventricular; en esta etapa aparecen los atrios primitivos y el cono. En la etapa de pos-asa los atrios ascienden por detrás y arriba de los ventrículos alcanzando su posición definitiva; en esta etapa aparece el tronco arterioso y se remodela la gelatina cardíaca formándose los esbozos de los tabiques y válvulas internas del corazón.
- Los atrios definitivos se forman a partir de los atrios primitivos y de un componente venoso: el seno venoso en el atrio derecho y la vena pulmonar primitiva en el atrio izquierdo. Al seno venoso desembocan todos los sistemas venosos intraembrionarios y extraembrionarios, y al incorporarse al atrio derecho dichos sistemas quedan unidos al atrio definitivo derecho a través de las venas cavas superior e inferior. La vena pulmonar primitiva conecta al plexo venoso peripulmonar con el atrio izquierdo, y al incorporarse a esta última, forma gran parte de la pared posterosuperior de esta cavidad y determina que la circulación venosa pulmonar se realice a través de dos venas de cada pulmón. Entre los atrios se forma el tabique interatrial, que se desarrolla a partir del septum primum y el septum secundum, cuya finalidad en la vida posnatal es separar la circulación sistémica y pulmonar, pero que en la vida prenatal permite el paso de sangre del atrio derecho al atrio izquierdo a través del orificio oval, situación necesaria e indispensable para que se realice con eficiencia la circulación fetoplacentaria.
- En la unión de atrios y ventrículos se forma el canal atrioventricular, que se divide en dos orificios: uno derecho, donde se formará la tricúspide, y uno izquierdo, donde se formará la mitral. Esta separación es consecuencia de la fusión de las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral, las cuales participan en el cierre del tabique interatrial y del tabique interventricular. Además, a ambos lados en el interior del canal se forman las almohadillas endocárdicas derecha e izquierda. Estas cuatro almohadillas son de suma importancia para el desarrollo de los velos valvulares de la tricúspide y de la mitral.
- El segmento ventricular lo integran los ventrículos derecho e izquierdo. En la etapa de asa el ventrículo derecho está en posición superoderecha (bulbo cardíaco + cono) y el ventrículo izquierdo en posición inferoizquierda (ventrículo

primitivo). En el interior, separando a los ventrículos se forma el tabique interventricular, en cuyo desarrollo participan el tabique interventricular primitivo, las almohadillas endocárdicas dorsal y ventral del canal atrioventricular y las crestas conales. La porción de entrada de ambos ventrículos se forma a partir del ventrículo primitivo; la porción de salida (infundíbulos) de ambos surgirá por el desarrollo e incorporación del cono; la porción trabecular del ventrículo derecho se originará del bulbo cardíaco; y la porción trabecular del ventrículo izquierdo lo hará a partir del ventrículo primitivo. El cono, que aparece en la etapa de asa al principio con una luz única, se va a dividir en cono anterolateral y cono posteromedial debido al desarrollo de las crestas conales dextrodorsal y sinistroventral; el cono anterolateral permanecerá conectado al bulbo cardíaco formando el infundíbulo del ventrículo derecho, mientras que el cono posteromedial se incorporará al ventrículo primitivo para dar lugar al vestíbulo aórtico del ventrículo izquierdo. Cuando inician su desarrollo los ventrículos, hay un orificio que permite el paso de sangre del ventrículo izquierdo al derecho, la comunicación interventricular embrionaria, la cual debe cerrarse entre la sexta y séptima semana.

- La unión ventriculoarterial la realiza el tronco arterioso, que se forma por la incorporación de mesénquima perifaríngeo al tubo cardíaco, uniendo al cono con el saco aortopulmonar. En el interior del tronco arterioso se forman las crestas troncales, que dividen a este segmento en dos vías o canales: uno derecho, que comunicará al cono posteromedial con los III y IV arcos aórticos, y uno izquierdo, que comunicará al cono anterolateral con los VI arcos aórticos. Las crestas troncales se continúan proximalmente con las crestas conales, y distalmente con el tabique aortopulmonar (que se está desarrollando en el interior del saco aortopulmonar), y entre estos tres elementos constituyen el complejo septal infundibuloarterial, que describe un giro de 180° y es el responsable de la morfología entrecruzada que tienen las grandes arterias del corazón. Del tronco arterioso surgirán las válvulas aórtica y pulmonar, la porción proximal de la aorta ascendente y del tronco pulmonar y la porción distal de los infundíbulos ventriculares.
- El segmento arterial se desarrolla del saco aortopulmonar, de los arcos aórticos y del tronco arterioso. El saco aortopulmonar, o aorta ventral, une a los arcos aórticos con el tronco arterioso y forma en su interior un tabique, el tabique aortopulmonar, que se continúa y fusiona con las crestas troncales. Los arcos aórticos unen al saco aortopulmonar con las aortas dorsales, y se forman en pares de manera secuencial; teóricamente hay seis pares de arcos aórticos, aunque en el humano solo se forman cinco, ya que el V par generalmente no se forma. Del saco aortopulmonar proviene la mayor parte de la aorta ascendente y del tronco pulmonar, y de los arcos aórticos se desarrollarán las arterias de la cabeza y del cayado de la aorta, así como parte de las ramas pulmonares y el conducto arterioso. El conducto arterioso se forma de la porción distal del VI arco aórtico izquierdo y va a mantenerse permeable durante toda la vida prenatal como una estructura indispensable para la circulación fetoplacentaria, debiéndose cerrar en las primeras semanas de la vida posnatal.
- La circulación fetoplacentaria está bien definida en la etapa fetal y lleva la sangre que se oxigenó en la placenta al interior del feto; ahí se distribuye en todo el cuerpo y finalmente regresa nuevamente a la placenta para su oxigenación. En el interior del feto existen tres puntos donde la sangre se mezcla: el conducto venoso, la fosa oval y el conducto arterioso, los cuales dejan de funcionar al nacimiento.
- Los subsistemas del corazón son el sistema coronario y el sistema de conducción. Los vasos coronarios se originan de células provenientes del órgano proepicárdico, de manera simultánea a la formación del pericardio. Las células del sistema de conducción se forman por diferenciación de células musculares cardíacas, inducidas aparentemente por factores moleculares originados por los vasos coronarios.

12 LECTURAS RECOMENDADAS

- Anderson RH, Becker AE. Cardiac anatomy. London: Churchill Livingstone; 1980.
- Arteaga M, Fernández R. Cardiopatías congénitas. Diagnóstico morfológico. Madrid: Ediciones Norma; 1986.
- Arteaga M, García-Peláez I. Nomenclature in the embryonic heart. En: Ará-nega A y Pexieder T (eds.). Correlations between experimental cardiac embryology and teratology and congenital cardiac defects. Granada, España: Universidad de Granada; 1989. p 17.
- Becker AE, Anderson RH. Cardiac pathology. London: Churchill Livingstone; 1983.
- Carlson BM. Aparato cardiovascular. En: Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 437.
- Davis CL. Development of the human heart from its first appearance to the stage found in embryos of twenty paired somites. Contrib Embryol. 1927; 19: 245.
- De la Cruz MV, Sánchez C, Arteaga M, Arguello C. Experimental study of the development of the truncus and the conus in the chick embryo. J Anat. 1977; 123: 661.
- DeVries PA, Saunders JB. Development of the ventricles and spiral outflow tract in the human heart. A contribution to the development of the human heart from age group IX to age group XV. Contrib Embryol. 1962; 37: 89.
- Edmonson DG, Lyons GE, Martin JF, Olson EN. Mef2 gene expression marks

- the cardiac and skeletal muscle lineages during mouse embryogenesis. *Development*. 1994; 120: 1251.
- Gilbert SF. Lámina del mesodermo lateral y endodermo. En: *Biología del desarrollo*. 7ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 525.
 - Harvey RP, Rosenthal N. Heart development. London: Academic Press; 1999.
 - Icardo JM. The growing heart: An anatomical perspective. En: Zak R (editor). *Growth of the heart in health and disease*. New York: Raven Press; 1984. p. 41.
 - Kirby LM. Cardiac development. New York: Oxford University Press; 2007.
 - Laane HM. The arterial pole of the embryonic heart. Amsterdam and Lisse: Swets & Zeitlinger BV; 1978.
 - Moore KL, Persaud TVN. Aparato cardiovascular. En: *Embriología Clínica*. 8ª edición. Madrid: Elsevier Saunders; 2008. p. 285.
 - Netter FH, Van Mierop LHS. Embryology. En: Yonkman FF (editor). *The Ciba collection of medical illustrations*. Vol. 5. The Heart. New Jersey: Ciba Pharmaceutical Co.; 1969. p. 112.
 - O'Rahilly R. The timing and sequence of events in human cardiogenesis. *Acta Anat*. 1971; 79: 70.
 - Pedernera E, Méndez C. Embriología en la clínica. Casos médicos. México: Editorial Médica Panamericana; 2006.
 - Sadler TW. Sistema cardiovascular. En: Langman. *Embriología médica*. 12ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2006. p. 162.
 - Sánchez PA. Cardiología pediátrica. Clínica y cirugía. Barcelona: Salvat Editores; 1986.
 - Sissman NJ. Developmental landmarks in cardiac morphogenesis: comparative chronology. *Am J Cardiol*. 1970; 25: 141.

13 CASO CLÍNICO 22-1 (VÉASE SITIO WEB)



Cardiopatía congénita y cromosomopatía

Paciente femenino de 6 años de edad. Originaria y residente del interior del país. Padre de 25 años y madre de 35 (al nacimiento de la paciente), aparentemente sanos y sin datos de importancia. Hermana un año menor que la paciente en apariencia sana.

Producto de la gesta I, obtenida de parto eutócico de término, respiración espontánea al nacer, con peso de 3 200 g; se ignora Apgar. Se diagnostica cromosomopatía desde el nacimiento. Alimentada desde el primer día de vida extrauterina con leche en polvo, ablactación a los 7 meses, incorporada a la alimentación familiar desde los 4 años; su alimentación actual es a base de tortillas de maíz, pan, leguminosas y leche. Al parecer recibió esquema de vacunación completo.

Sostén cefálico a los 9 meses, sedestación a los 2 años 8 meses, comienza a caminar a los 3 años. Inicia dentición al año de edad. Lenguaje: balbucea a los 4 años, monosílabos a los 5 años. Control de esfínteres a los 5 años.

Padecimiento actual. Lo inicia desde su nacimiento. A los 6 meses de edad se le detectó soplo cardíaco, con diagnóstico de cardiopatía congénita no especificada, iniciándose tratamiento con diuréticos y digitálicos (digoxina y furosemida), y es enviada a hospital de tercer nivel de la ciudad de México para su diagnóstico y tratamiento. No refiere sintomatología de disnea, diaforesis ni fatiga.

Exploración física. Peso 14 kg, perímetro cefálico de 45 cm, frecuencia cardíaca de 100 lpm, frecuencia respiratoria de 28 rpm, tensión arterial 90/50 mm Hg, temperatura de 36,7 °C. Cara con hipertelorismo, epicanto e implantación baja de pabellones auriculares. Buena coloración de tegumentos. Cavidad oral con múltiples caries. Área precordial hiperdinámica con choque de la punta en 4° EICl. Soplos sistólicos en 2° EICl grado II/VI y en 4° EICl grado III/VI de tono áspero. Pulsos amplios. Resto de la exploración normal para su edad y sexo.

Estudios paraclínicos. En el sitio web se muestran las imágenes correspondientes al cariotipo, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma y cateterismo de la paciente, así como la interpretación de los resultados.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es su diagnóstico? ¿Por qué?
2. ¿Qué mecanismos estuvieron alterados?
3. ¿Cuál es el pronóstico?
4. ¿Cuál es el manejo médico o quirúrgico que recomendaría en este caso?



14 AUTOEVALUACIÓN



Contesta en el paréntesis la opción correcta de las siguientes preguntas:

- () 1. Es el gen principal en la diferenciación del músculo cardíaco y formación del corazón:
- A. *BMP2*
 - B. *Pax3*
 - C. *Cx40*
 - D. *Nkx2.5*
- () 2. Estas estructuras aparecen en el corazón embrionario en la etapa de asa bulboventricular:
- A. Porciones trabeculadas de los ventrículos
 - B. El tronco arterioso y el tabique aortopulmonar
 - C. El cono y los atrios primitivos
 - D. El septum primum y el septum secundum
- () 3. Los infundíbulos ventriculares del corazón se forman a partir de:
- A. El canal atrioventricular
 - B. El ventrículo primitivo
 - C. Los atrios primitivos
 - D. El cono
- () 4. Las válvulas de la aorta y de la arteria pulmonar se van a desarrollar del:
- A. Bulbo cardíaco
 - B. Cono
 - C. Tronco arterioso
 - D. Saco aortopulmonar
- () 5. Las células endoteliales precursoras de los vasos coronarios se originan de:
- A. El mesodermo esplácnico
 - B. El órgano proepicárdico
 - C. Las crestas neurales
 - D. Las paredes de la aorta
6. Es el remanente en el adulto del conducto venoso: _____
7. La tetralogía de Fallot presenta una estenosis del infundíbulo del ventrículo derecho porque hay una división asimétrica de _____
8. Cuando los tabiques aortopulmonar y troncoconal en vez de estar girados están rectos, entonces se desarrolla la cardiopatía denominada _____
9. Las células mesenquimáticas que forman los cojines del canal y las crestas troncoconales se originan del _____
10. El sistema de conducción del corazón está formado por células _____ altamente especializadas, cuya diferenciación es inducida por _____



CAPÍTULO 23

DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL

Rodolfo Esteban Ávila y María Elena Samar

OBJETIVOS

- Comprender e identificar las estructuras del sistema urogenital humano durante su desarrollo embrionario, como base del conocimiento de la anatomía de los sistemas urinario, genital masculino y genital femenino y de las causas de las malformaciones congénitas.
- Dominar la terminología específica del sistema urogenital en etapas prenatales como herramienta de su ejercicio profesional.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 440
- 2 DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO | 440
 - Derivados del gononefrotomo | 440
 - Embriología comparada: el mesonefros del embrión de pollo | 449
 - Vejiga y uretra | 450
- 3 DESARROLLO DEL SISTEMA GENITAL | 452
 - Diferenciación cromosómica | 453
 - Diferenciación gonadal | 453
 - Diferenciación fenotípica | 457
 - Embriología comparada: desarrollo del ovario en el embrión de pollo | 462
- 4 DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES | 462
- 5 RESUMEN | 464
- 6 LECTURAS RECOMENDADAS | 465
- 7 CASOS CLÍNICOS | 465
- 8 AUTOEVALUACIÓN | 466

1 INTRODUCCIÓN

En el individuo adulto los sistemas urinario y genital son funcionalmente independientes. Sin embargo, anatómica y embriológicamente los dos sistemas tienen una estrecha relación porque ambos provienen del mesodermo intermedio. Además, en el hombre la uretra participa en el transporte de la orina y del semen.

El **sistema urinario o excretor** está formado por los **riñones**, los **uréteres**, la **vejiga** y la **uretra**, y cumple funciones esenciales para la vida. Los riñones son los encargados de la producción de la orina (1,5 litros cada 24 horas), la que es transportada por los uréteres hasta la vejiga, donde se almacena hasta su eliminación hacia la uretra, que la vierte hacia el exterior. El sistema urinario excreta productos de desecho del metabolismo (urea, creatinina, etcétera), elimina productos de degradación y sustancias extrañas al organismo, controla el equilibrio ácido/base e hidroelectrolítico, regula el volumen del líquido extracelular y sintetiza renina, que participa en el control de la presión arterial, y eritropoyetina, hormona que estimula la eritropoyesis.

El **sistema genital masculino** o reproductor masculino está constituido por órganos sexuales primarios y órganos sexuales secundarios (véase figura 6-3). Los órganos sexuales primarios son las **gónadas masculinas o testículos**, encargadas de la producción de los espermatozoides (gameto masculino) con número haploide de cromosomas (22,X o 22,Y) y de las hormonas sexuales (andrógenos). Los órganos sexuales accesorios están constituidos por **túbulos rectos**, **red testicular**, **conductillos eferentes**, **epidídimo**, **conducto deferente**, **conducto eyaculador**, **próstata**, **glándulas seminales**, **glándulas bulbouretrales**, **uretra** y **pene**; estos órganos, tubulares y glandulares, intervienen en la maduración, el almacenamiento y el transporte de los espermatozoides. La producción de espermatozoides es continua a partir de la pubertad, a diferencia de la formación del ovocito maduro, que se produce en un ciclo ovárico mensual sumamente complejo que depende de la regulación hormonal.

El **sistema genital femenino** está constituido por genitales externos, genitales internos y las glándulas mamarias. Los **genitales externos** (vulva) a su vez están constituidos por los **labios mayores y menores**, el **clitoris** y el **vestíbulo vaginal**. Los genitales internos se ubican profundamente en la cavidad pélvica y están formados por los **ovarios** (gónada femenina), **trompas uterinas**, **útero** y **vagina** (véase figura 6-2). Las **glándulas mamarias** se localizan en la región pectoral. Las funciones de los genitales femeninos se encuentran reguladas tanto por mecanismos de naturaleza nerviosa como endocrina o humoral. En este sistema tienen lugar diferentes funciones: 1) la formación de los ovocitos (células haploides 22,X), 2) la recepción de los espermatozoides y su capacitación, 3) brindar el medio ambiente donde acontece la fertilización del óvulo, 4) el lugar de desarrollo del feto, 5) actúa en la expulsión del feto, y 6) la nutrición del recién nacido por la glándula mamaria.

Antes de la pubertad, los genitales femeninos, excepto el ovario, se desarrollan escasamente. Pero después de la pubertad se produce el crecimiento y desarrollo de los órganos que constituyen el sistema genital, llegando así a la etapa de madurez sexual, en la cual destaca la aparición de la menarquia o primera menstruación y de la ovulación (ciclos sexuales maduros o fértiles). Entra así la mujer a la etapa fértil, que se extiende hasta la edad de 50 años aproximadamente, momento en el que se produce el cese de los sangrados menstruales, fenómeno que se denomina *menopausia*. Posteriormente los órganos sexuales se atrofian de manera paulatina.

2 DESARROLLO DEL SISTEMA URINARIO

El sistema urinario se origina a partir de la cuarta semana, fundamentalmente del mesodermo intermedio. Durante su desarrollo pasa por tres etapas: pronefros, mesonefros y metanefros; este último es el responsable de la formación del riñón definitivo y proviene de una evaginación de la porción caudal del conducto mesonéfrico, el brote ureteral, y del mesodermo que lo rodea, el blastema metanéfrico. Las nefronas (unidad funcional del riñón) se forman del blastema metanéfrico, los uréteres del brote ureteral, y la vejiga y la uretra del seno urogenital.

Durante la tercera semana del desarrollo, el mesodermo intraembrionario se diferencia en mesodermo paraaxial (42 a 44 pares de somites formados en orden cefalocaudal), mesodermo intermedio y mesodermo lateral; este último se separa en dos láminas (hoja somática o parietal y hoja esplácnica o visceral) que revisten una cavidad, el celoma intraembrionario, que se continúa a ambos lados del embrión con el celoma extraembrionario (véase figura 9-5).

Al principio de la cuarta semana, entre los somites (próximos a la línea media) y el mesodermo lateral, la zona angosta de **mesodermo intermedio** dará lugar a la formación de **órganos del sistema urogenital**, de allí su denominación de gononefrotomo; el mesodermo intermedio se extiende a lo largo de la pared embrionaria dorsal (fig. 23-1). Cuando ocurre el plegamiento del embrión, se produce el desplazamiento ventral de este mesodermo, que ya no se conecta con los somites. El gononefrotomo formará a nivel cervicotorácico grupos celulares segmentados que posteriormente constituirán los **nefrotomos**, y en la región más caudal una masa no segmentada, el **cordón mesonéfrico**.

DERIVADOS DEL GONONEFROTOMO

En el embrión humano se originan en forma sucesiva durante su desarrollo tres tipos de sistema excretor de crecimiento craneocaudal: pronefros, mesonefros y metanefros.

Pronefros (riñón primitivo)

Riñón funcional en peces y anfibios, se trata de un vestigio

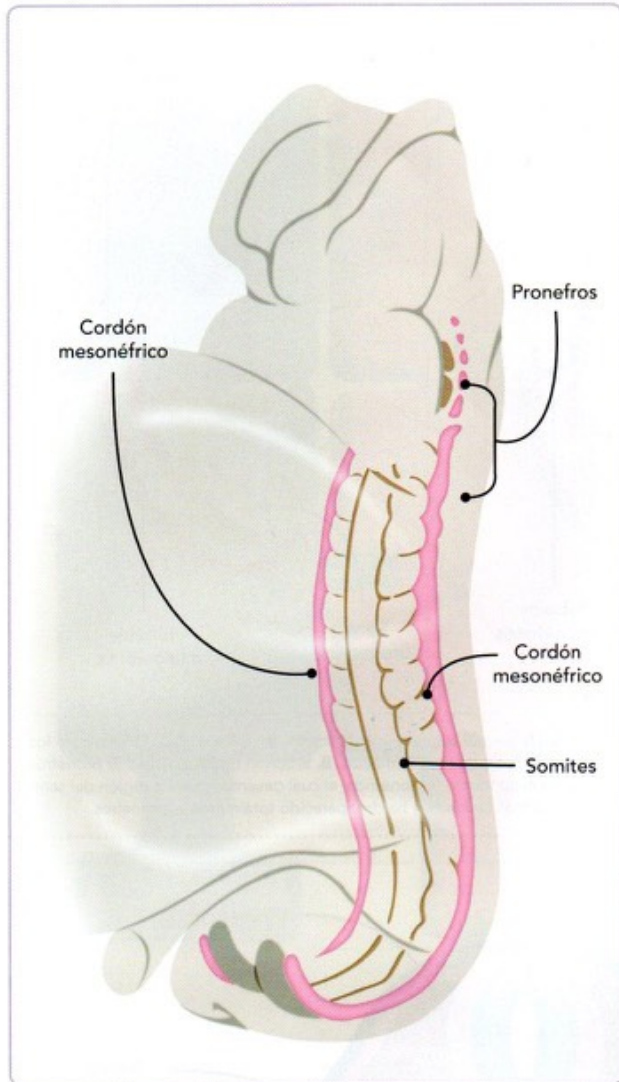


Fig. 23-1. Cordones mesonefricos en un embrión de la cuarta semana. Vista oblicua ventral izquierda. Se observan los cordones a lo largo de la región dorsal del embrión e inmediatamente por fuera (lateral) de los somites. En la parte craneal de los cordones se aprecian los nefrotomos del pronefros.

evolutivo en los mamíferos. Es un sistema rudimentario que aparece en los embriones humanos al inicio de la cuarta semana, alrededor del día 22. Está constituido por 7 a 10 pares de cordones celulares macizos o **nefrotomos** que se forman a expensas del mesodermo intermedio a la altura de los primeros somites (somites cervicales) (fig. 23-2A). Se desarrollan uno a dos nefrotomos por somite, que corresponden a estructuras sin significado funcional. Esos cordones macizos luego se canalizan, originándose los **túbulos pronefricos**. Los nefrotomos más superiores se van atrofiando antes de que se desarrollen los más caudales. El pronefros involuciona y desaparece entre los días 24 y 25 (fig. 23-2A,B). Los experimentos de bloqueo de genes sugieren que los genes de homeodominio *Lim-1* y *Pax-2* son importantes en las etapas tempranas del desarrollo del riñón.

Mesonefros (riñón transitorio)

Se forma también durante la cuarta semana pero más tardíamente que el pronefros, y en la octava semana empieza su involución. Se origina a partir del mesodermo intermedio, inducido por los túbulos pronefricos que se extienden hacia abajo. Treinta **unidades secretorias mesonefricas** o **nefronas primitivas** se localizan en sentido cefalocaudal, constituidas por un glomérulo y un túbulo que solo funcionan en el embrión (fig. 23-2B,C).

Los **glomérulos** están formados por un ovillo de capilares con una estructura semejante a los de la nefrona definitiva. Los **túbulos** constituyen en su parte medial el esbozo de la cápsula glomerular, formándose así el corpúsculo renal; de forma contorneada, con sus porciones proximal y distal, los túbulos conectan los glomérulos a un conducto excretor de situación longitudinal, el **conducto mesonefrico**, que recorre el mesonefros (fig. 23-2 y 23-3). No se forma el asa de la nefrona, la que se desarrolla en el metanefros o riñón definitivo.

El conducto mesonefrico recorre un trayecto descendente a cada lado de la línea media y desemboca en la pared lateral de la cloaca (porción distal dilatada del intestino posterior, común al canal digestivo y el sistema urogenital en un comienzo) (véase Cap. 20).

En la parte cefálica el mesonefros está segmentado y, por el contrario, en la zona caudal forma un cordón nefrógeno macizo. Los primeros túbulos de cada unidad secretoria mesonefrica aparecen como evaginaciones de los conductos pronefricos y se desarrollan a la altura de los somites 13 o 14 (somites torácicos y lumbares). Los túbulos se van formando sucesivamente, atrofiándose los superiores a medida que se desarrollan los inferiores. El gen *WT-1* regulará la transformación del mesénquima en epitelio durante la formación de los túbulos renales, tanto en el mesonefros como en el metanefros.

En los embriones de la quinta semana ya se han formado los esbozos de casi todos los órganos, y a partir de esta fecha estos esbozos crecen, se desplazan e inician su diferenciación histológica. En relación con el mesonefros, este y los derivados del mesodermo intermedio cambian su localización anatómica, ubicándose ahora a cada lado del mesenterio, constituyendo las crestas urogenitales.

Las **crestas urogenitales** tienen una porción interna que deriva del gononefrotomo, el **esbozo gonadal** (futuro testículo u ovario), un epitelio de revestimiento o **epitelio celómico** que deriva del mesodermo esplácnico y una porción externa en donde se localiza el **mesonefros**, que ahora es muy voluminoso (fig. 23-3).

En la región más caudal, en la cual no se forman túbulos mesonefricos, las crestas urogenitales continúan envolviendo a los conductos mesonefricos hasta su desembocadura en la cloaca. Un sector del mesodermo correspondiente a la porción caudal de las crestas urogenitales formará el metanefros.

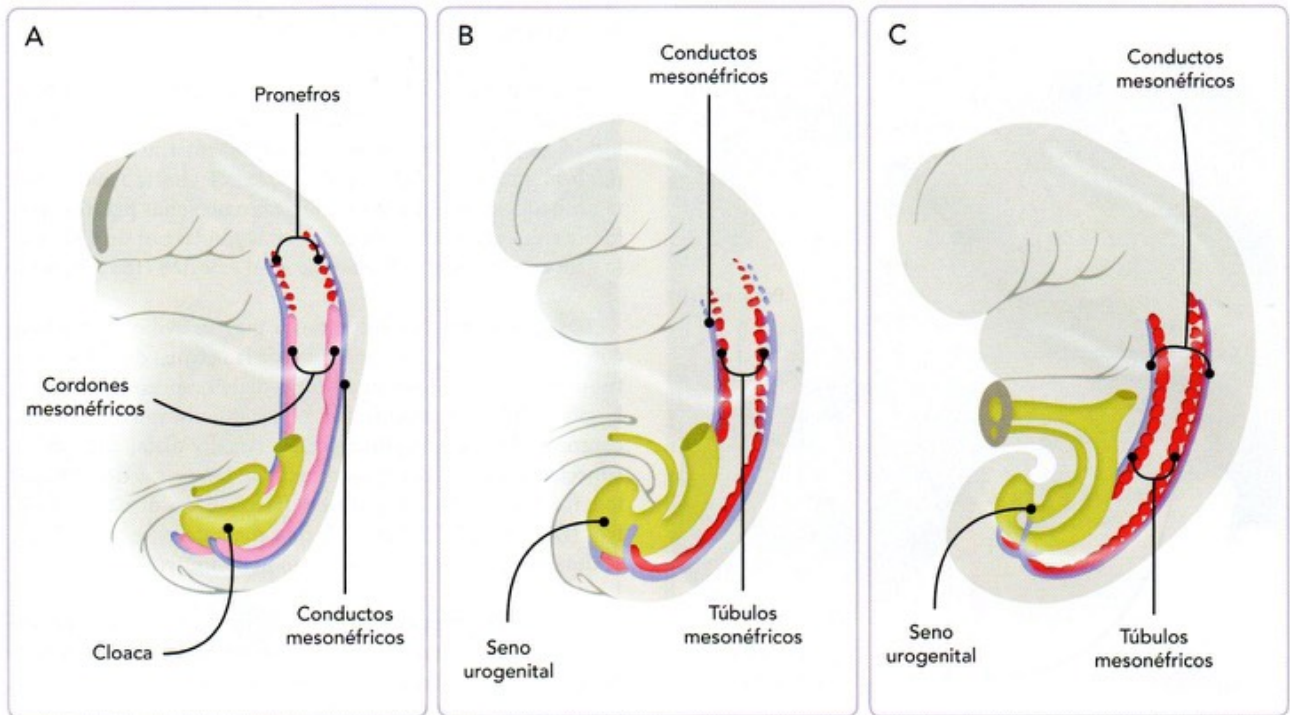
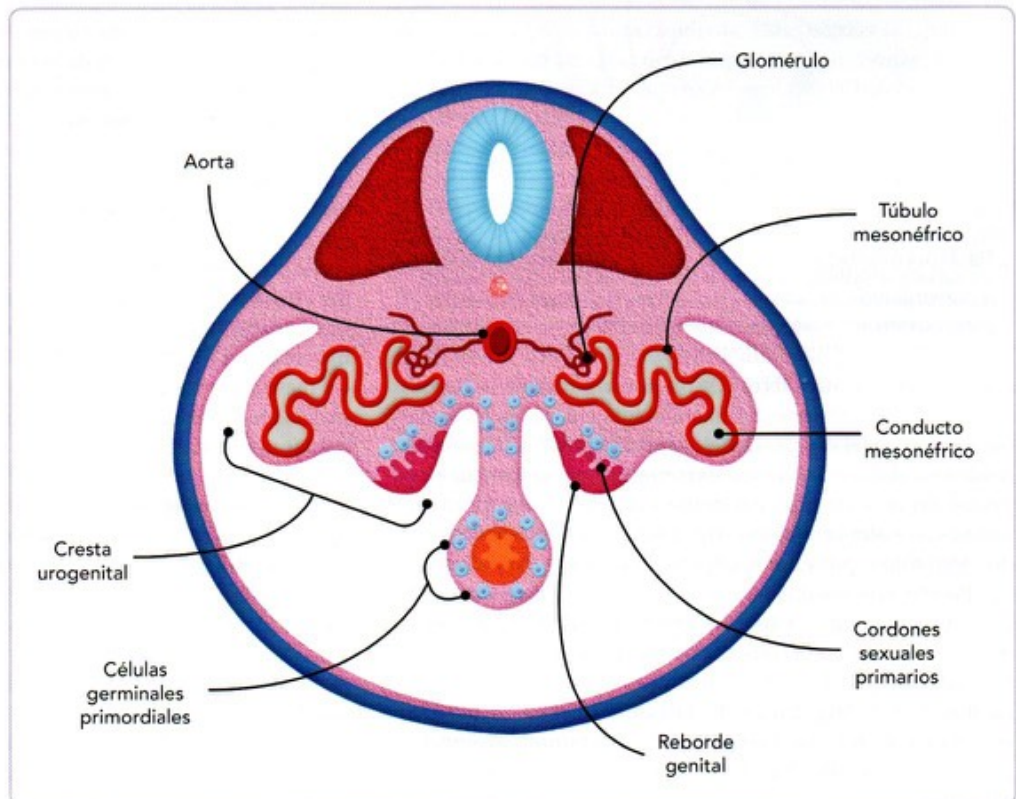


Fig. 23-3. Desarrollo del mesonefros y del trayecto de migración de las células germinales primordiales. Corte transversal de un embrión de la quinta semana que muestra las crestas urogenitales a ambos lados de la línea media, en cuyo interior se aprecia en cada una de ellas la unidad secretoria mesonéfrica constituida por un glomérulo y un túbulo que desemboca en el conducto mesonéfrico. También está representado el trayecto que siguen las células germinales primordiales para alcanzar el reborde genital donde se están formando ya los cordones sexuales primarios.



Metanefros (riñón definitivo)

El metanefros se desarrolla alrededor del día 32 a partir del brote ureteral y del blastema mesonéfrico (fig. 23-4). El **brote ureteral** dará lugar a las **vías urinarias** (uréter, pelvis renal, cálices mayores y menores y túbulos colectores) y el **blastema metanefrogénico** originará a las **nefronas**. Entre el mesénquima del blastema metanefrogénico y el brote ureteral se producirán fenómenos inductivos recíprocos que actuarán en la diferenciación renal.

Al final de la cuarta semana los conductos mesonéfricos llegaron a la cloaca. Cerca de esta desembocadura se producen unas evaginaciones, los **brotes ureterales**, por acción inductora del factor neurotrópico derivado de la glía (GDNF). El GDNF es secretado por el mesénquima indiferenciado del blastema metanefrogénico y se une al receptor RET y a su correceptor GRF α 1, que se expresan en el conducto mesonéfrico. De esta unión resulta una señal regulada por *WT-1*, que ejerce una acción inductora sobre los brotes ureterales, los cuales expresan *Wnt-11* y *BMP-7*, proliferando y ramificándose por un proceso que se denomina *morfogénesis de ramificación*.

En la quinta semana, los brotes ureterales manifiestan un importante crecimiento y en sus extremos distales se forma una estructura ensanchada, la **pelvis renal**. El esbozo de la pelvis renal crece en el espesor de la parte caudal de la cresta urogenital, y alrededor de la pelvis renal una parte de mesodermo forma un casquete: el **blastema metanefrogénico** (fig. 23-4B). Los brotes ureterales originan factores inductores del blastema metanefrogénico (interleucina 6, lipocalina 2, TGF β 2, *Wnt-9b*), que se convierte en epitelio. Los procesos inductivos recíprocos entre blastema metanefrogénico y brote ureteral están regulados por factores positivos y negativos provenientes del brote ureteral, el blastema metanefrogénico y el estroma.

Los **factores positivos** estimulan la ramificación del brote ureteral y la aparición de nuevas nefronas, y corresponden a: 1) factores de crecimiento encargados de incrementar la actividad de los receptores (FGF2, FGF7, VEGF-A, endostatina, nefronectina, FGF10, FGFR2) o la expresión de RET o GDNF, y 2) factores de transcripción (*Pax*, *Hox11*, *GDF11*, *WT-1*, *Eya1*).

Los **factores negativos** evitan la aparición de varios uréteres o riñones impidiendo la excesiva ramificación del brote ureteral: 1) factores de transcripción (*Foxc1*), 2) proteínas secretadas (BMP2, BMP4, Slit-2), 3) sus receptores (Robo-2, BMP4R, Alk3R) y 4) inhibidores de receptores tirosina-cinasa.

La pelvis renal continúa su crecimiento y se ramifica dando lugar a los cálices mayores, cálices menores, conductos papilares y conductos colectores. En total se forman quince generaciones de ramificaciones sucesivas, produciendo en su conjunto la porción excretora del riñón (fig. 23-5).

El **blastema metanefrogénico** (que deriva de la porción

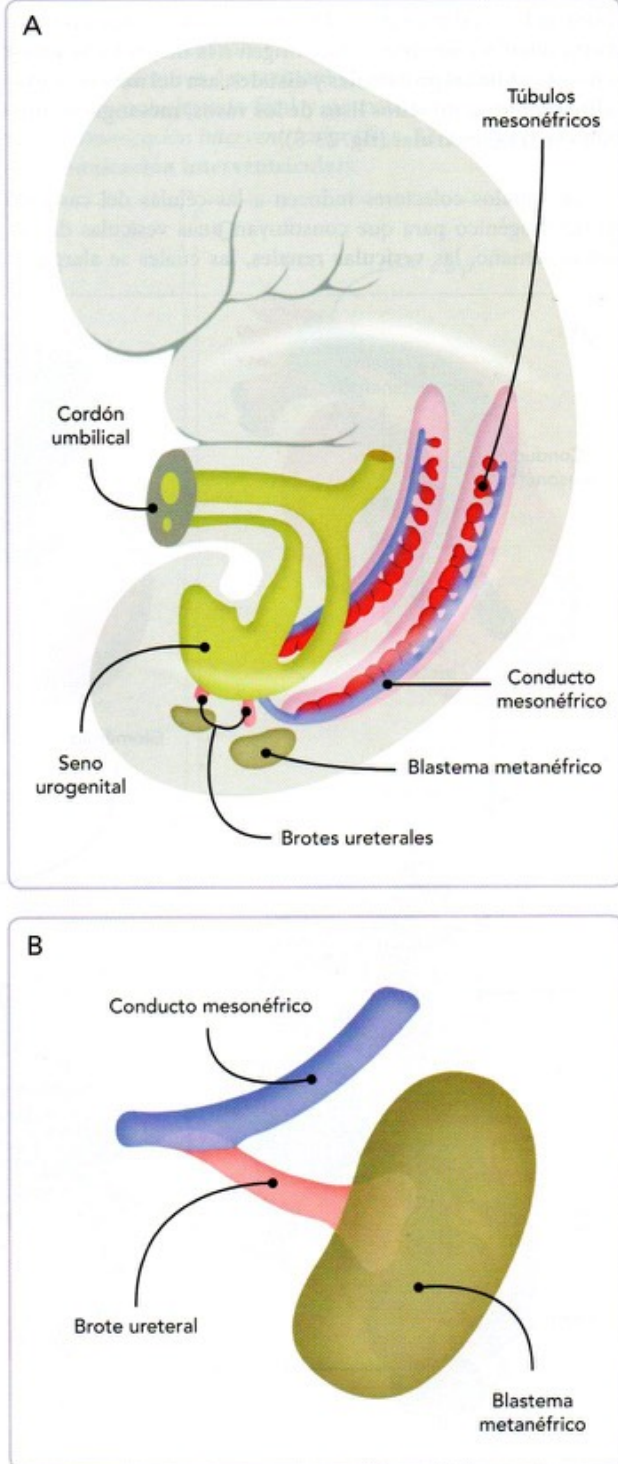


Fig. 23-4. Desarrollo del metanefros. **A.** Vista oblicua ventral izquierda de un embrión de la quinta semana de 28-29 \pm 1 días, que muestra la emergencia de los brotes ureterales a partir del extremo caudal de los conductos mesonéfricos (casi a su entrada al seno urogenital) y la posición del blastema metanefrogénico. **B.** Aproximadamente a los 32 días se ha alargado el brote ureteral, que comienza a bifurcarse ya en el interior del blastema metanefrogénico.

distal de las crestas urogenitales) recubre los extremos distales de los túbulos colectores y dará origen a la mayor parte de las nefronas: **túbulos proximales y distales, asa del nefrón, endotelio, capilares, miocitos lisos de los vasos, mesangio y complejo yuxtaglomerular** (fig. 23-5).

Los túbulos colectores inducen a las células del casquete metanefrogénico para que constituyan unas vesículas de pequeño tamaño, las **vesículas renales**, las cuales se alargan y

derivan en túbulos más diminutos, con forma de "S". Estos **túbulos** presentan distintos patrones de expresión genética: hacia el extremo del futuro glomérulo, disminuye la expresión del gen *PAX-2* y aumenta la expresión de *WT-1*; hacia el extremo del futuro túbulo distal siguen siendo importantes las expresiones de los genes *Wnt-4* y *cadherina-E*; y en la región del futuro túbulo proximal la *cadherina-K* es un marcador celular significativo. Algunas células mesenquimáticas no inducidas localizadas en el estroma intertubular sufren muerte

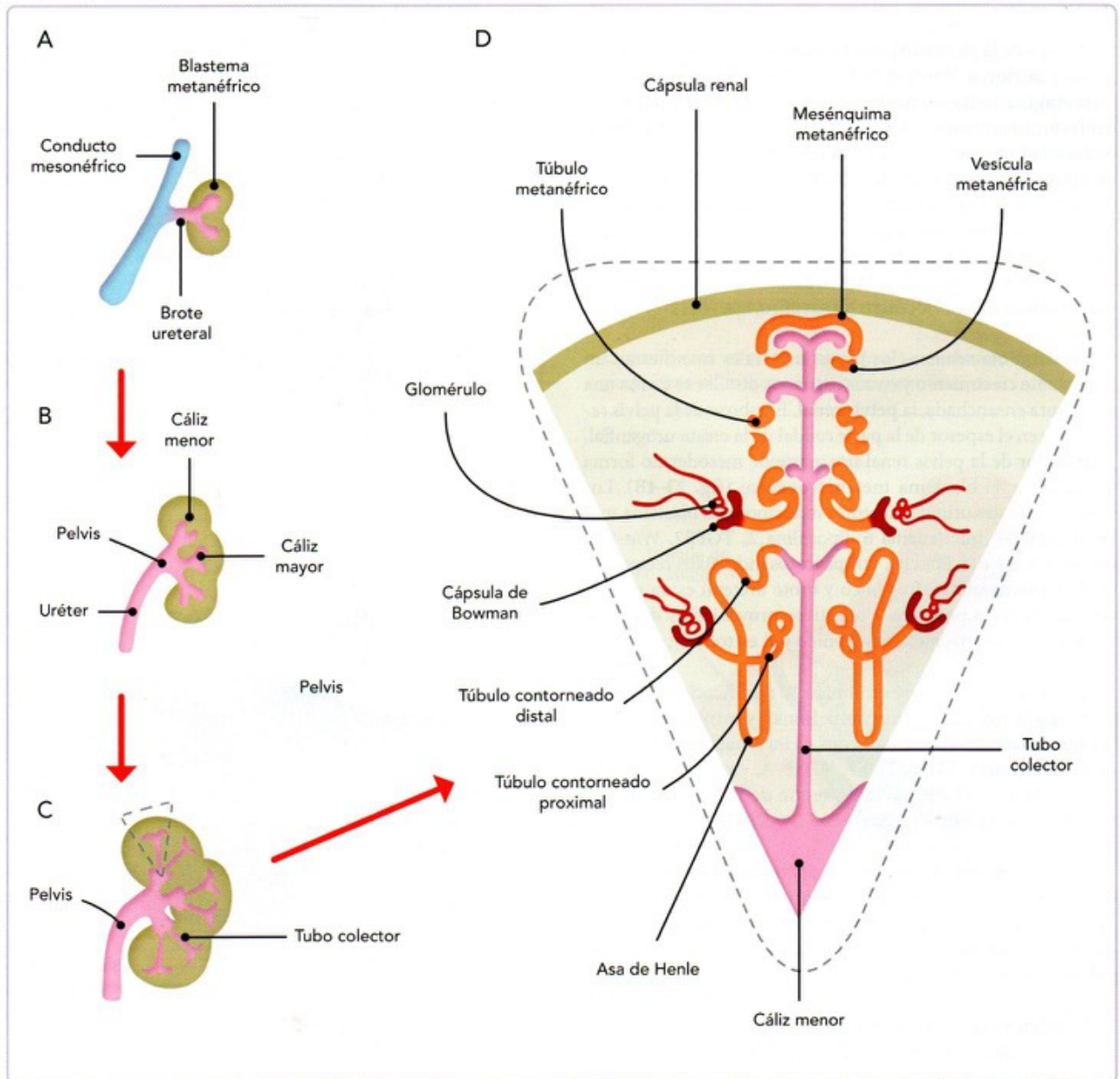


Fig. 23-5. Desarrollo del metanefros. **A.** El brote ureteral se ha dividido en dos en su extremo distal dentro del blastema metanefrogénico, el cual comienza a lobularse. **B.** Se han formado ya los cáliz mayores y menores y varios lóbulos en el blastema. **C.** Ha continuado la división de los túbulos colectores y se distingue con claridad la pelvis renal. **D.** Magnificación de un cuadrante del metanefros que muestra la formación de varias nefronas en capas o estratos; nótese que las más proximales se han formado totalmente, mientras que las distales están en diferente grado de formación.

celular programada (apoptosis). Estos túbulos renales siguen alargándose y en la concavidad de uno de los extremos de la "S" crecen vasos capilares que originan los **glomérulos**. Aparecen así las **nefronas** o unidades secretoras renales (a la altura de los segmentos sacros), constituidas por los glomérulos y los túbulos. El extremo proximal de cada nefrona forma la **cápsula glomerular**. La **barrera de filtración** se forma en el blastema metanefrogénico y está constituida por los **podocitos**, la **membrana basal glomerular** y los **endotelioцитos**. Los túbulos desembocan por su extremo distal en los túbulos colectores. Los túbulos excretores se van alargando y forman los segmentos proximal, asa de la nefrona y distal.

Las células mesenquimáticas condensadas del blastema metanefrogénico expresan *WT-1* y *PAX-2* y forman el tejido epitelial de la nefrona; también expresan *WT-2*, indispensable para generar las vesículas renales. Los genes *Notch* y sus ligandos son necesarios para la diferenciación de los túbulos proximales. Ciertas mutaciones en el gen *WT-1* sobre el cromosoma 11p13 pueden dar lugar al tumor de Wilms, carcinoma renal que suele aparecer en niños de 5 años y también en el feto.

Las células mesenquimáticas no condensadas están encargadas de formar el estroma intersticial entre los túbulos en desarrollo y expresan *Foxd-1*. El endotelio surge de los angioblastos que expresan *Kit* y *VEGFR2*.

En el momento del nacimiento ya se han formado todas las nefronas, aproximadamente 1 000 000 por cada riñón, las cuales terminan su diferenciación después del nacimiento. El riñón metanéfrico produce orina desde el tercer mes de gestación, después de la diferenciación glomerular (figs. 23-6 y 23-7), y durante toda la etapa fetal tiene un aspecto multilobulado característico (fig. 23-8). La orina fetal es diluida, con concentraciones entre 50 y 100 mSm. Poco antes del parto, se vierten al líquido amniótico unos 500 mL diarios de orina. El feto deglute y recicla el líquido a través del riñón, siendo la placenta la encargada de excretar los productos de desecho durante la vida prenatal.

El sistema renina-angiotensina mantiene y garantiza en el feto el filtrado glomerular y la producción adecuada de orina; también participa en el crecimiento y desarrollo normales del riñón y del uréter.

Los riñones, formados en la región caudal cerca del seno urogenital, se encuentran muy próximos entre sí en posición ventral al sacro y sufren un paulatino ascenso, en parte real y en parte relativo, ya que la pared posterior de la región pélvica y abdominal crece y adquiere un mayor desarrollo en relación con el riñón. Los riñones se desplazan desde la altura de la cuarta vértebra lumbar hasta la altura de la primera vértebra lumbar e incluso hasta la duodécima vértebra dorsal, llegando a su posición definitiva retroperitoneal hacia la novena semana (fig. 23-9A,B). También tienen un desplazamiento lateral. Estas modificaciones llevan a contactar a los riñones

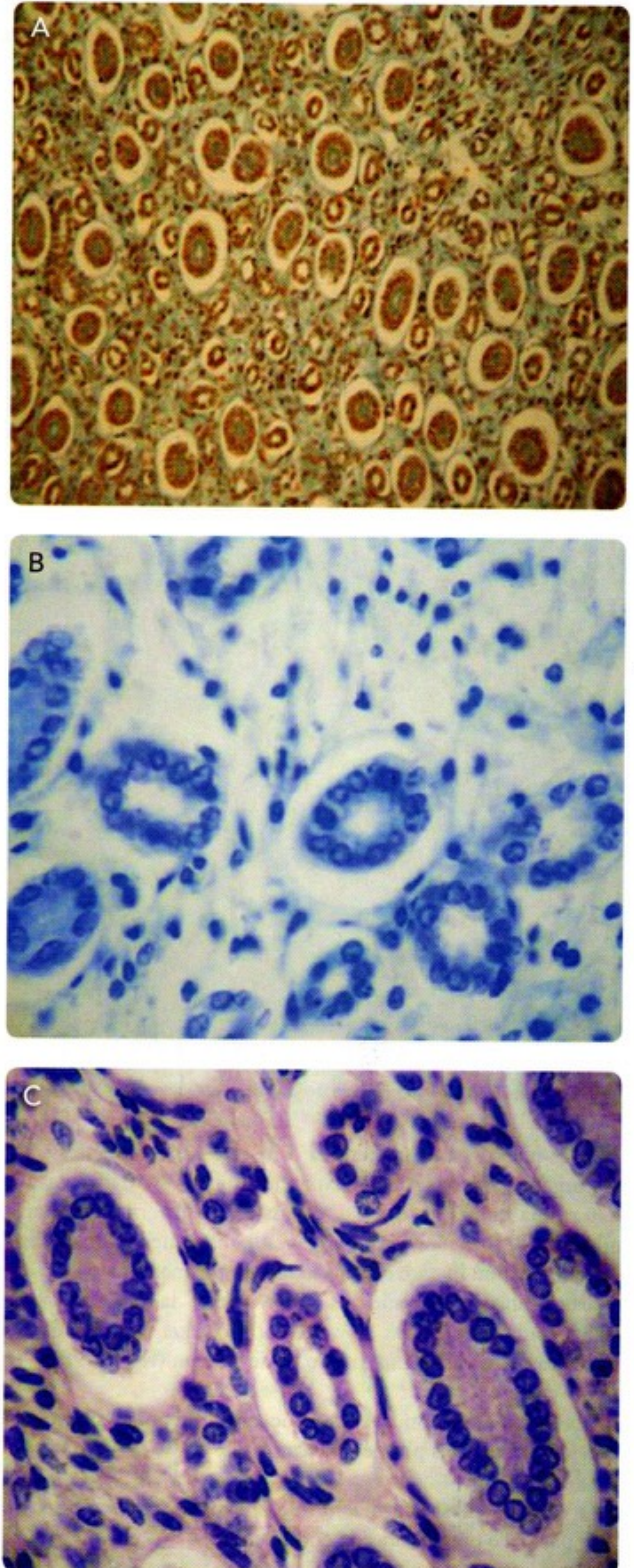


Fig. 23-6. Fotomicrografías del metanefros humano a nivel de la médula renal que muestran los túbulos colectores con diferentes tinciones. A. Tricrómico de Dane, 200×. B. Hematoxilina/eosina, 450×. C. Azul de toluidina, 450×.

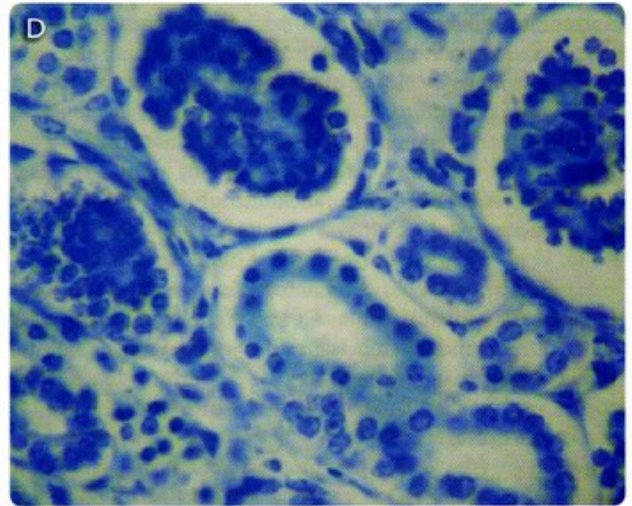
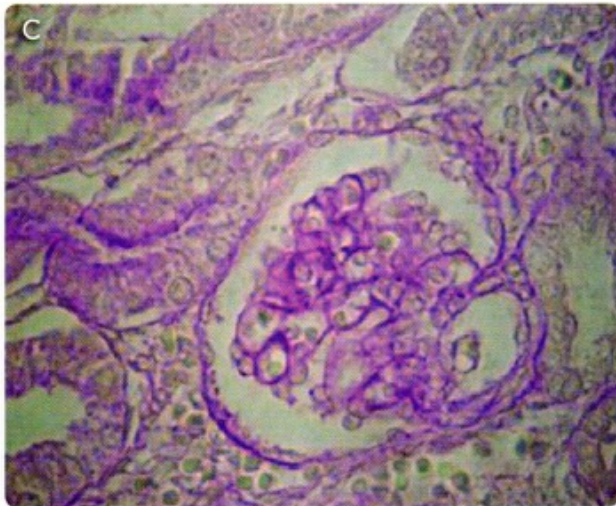
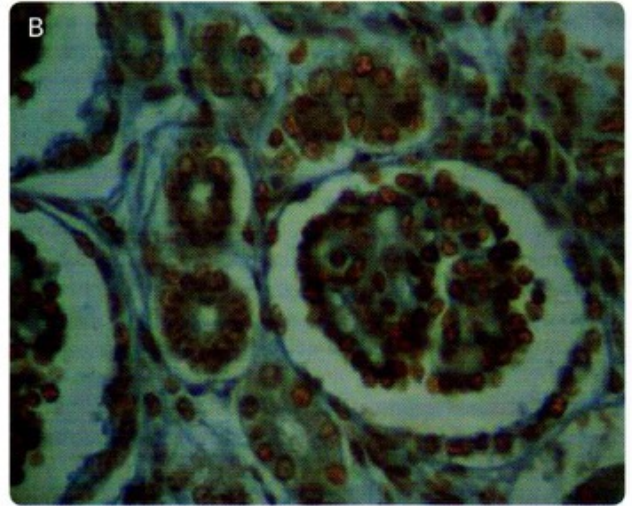
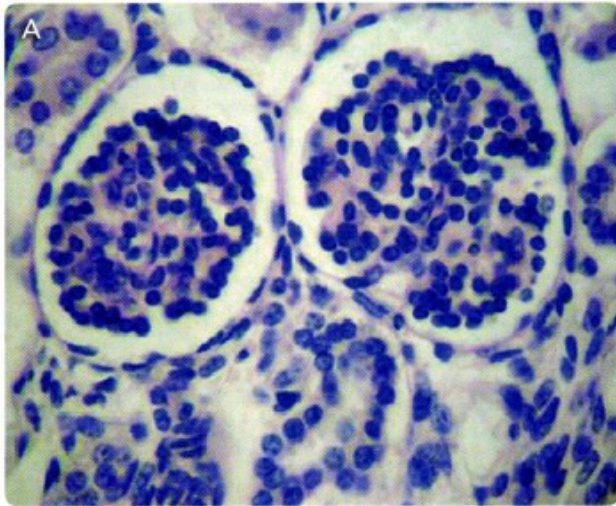


Fig. 23-7. Fotomicrografías del metanefros humano a nivel de la corteza renal que muestran los corpúsculos glomerulares con diferentes tinciones. A. Hematoxilina/eosina, 100×. B. Tricrómico de Dane, 200×. C. PAS, 200×. D. Azul de toluidina, 200×.

con las glándulas suprarrenales a nivel de su polo apical. Estos órganos además rotan aproximadamente 90°. Esta rotación determina que el hilio renal, en un principio orientado hacia adelante, se dirija hacia adelante y a la línea media. En la zona caudal, el riñón metanéfrico es irrigado por una rama pélvica de la arteria aorta, pero a medida que “asciende” la vascularización es aportada por arterias de origen aórtico que nacen a niveles más altos y los vasos más inferiores degeneran (fig. 23-9B).

La vascularización del riñón ocurre de manera sincrónica con la nefrogénesis por dos mecanismos:

- Vasculogénesis: formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de precursores de endotelioцитos.
- Angiogénesis: brotes de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos preexistentes.

El 20 a 30% de las malformaciones diagnosticadas en la etapa prenatal corresponden al sistema urinario. Muchas de estas anomalías no se expresan hasta la edad adulta y se detectan solo al aparecer riesgo de vida o complicaciones infecciosas, litiasis, hematuria, insuficiencia renal, etcétera. Actualmente, el diagnóstico por ultrasonido transvaginal posibilita observar el riñón fetal a partir de la semana 10 del desarrollo y por ecografía abdominal a partir de la semana 12; con esta herramienta diagnóstica es factible identificar malformaciones urinarias en etapas tempranas. El conocimiento del desarrollo normal del sistema urinario es esencial para comprender estas malformaciones que pueden comprometer al riñón, uréter, vejiga y uretra, las cuales en su mayoría pueden ser tratadas y lograrse su corrección total o parcial. De ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento temprano (véase **Alteraciones congénitas del sistema urinario**).

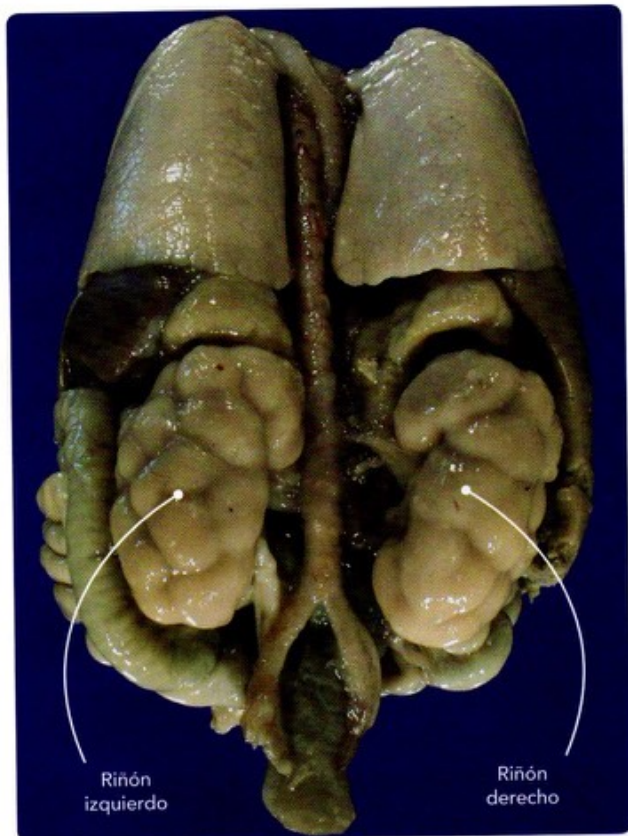


Fig. 23-8. Metanefros humano. Vista posterior de un bloque visceral toracoabdominal de un feto de 20 semanas de gestación del sexo femenino. Nótese la característica lobulación de los riñones durante la etapa fetal y la relación que tienen entre sí y con las otras vísceras.



ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA URINARIO

Entre los factores de riesgo asociados a anomalías congénitas del sistema urinario se describe una incidencia aumentada en mujeres con antecedentes familiares de malformaciones urinarias y en fetos con alteraciones cromosómicas. En estudios realizados en poblaciones latinoamericanas se observa asociación entre parto prematuro y agenesia renal, enfermedad poliquística renal o hidronefrosis. También se detectó asociación entre malformaciones urinarias y no renales en un 30% de los casos.

En relación con el riñón, las malformaciones se clasifican en: a) anomalías de la cantidad de tejido renal (agenesias, hipoplasias, duplicación renal), b) anomalías del sitio, forma y orientación (riñón ectópico, riñón en herradura), y 3) anomalías de diferenciación de los elementos estructurales.

Riñón ectópico

Una falla en el ascenso de uno o los dos riñones a su posición

definitiva traerá como consecuencia su localización ectópica (fuera de su lugar habitual). Su forma más frecuente es el riñón pélvico y resulta muy raro el riñón torácico (fig. 23-9C). Este último se produce por fallas en el proceso involutivo del pronefros y el mesonefros. Si la anomalía es unilateral, la fosa renal correspondiente estará vacía con una glándula suprarrenal aplanada y el riñón contralateral se observará alargado o dismórfico. El riñón ectópico aumenta los riesgos de obstrucción de las vías urinarias. Esta malformación se puede asociar con malformaciones ginecológicas, esqueléticas, gastrointestinales y cardiovasculares. Su pronóstico es favorable si no se asocia a otras malformaciones.

Disgenesia renal

Se clasifica en: 1) riñón poliquístico autosómico recesivo (infantil o Potter I), 2) displasia renal multiquistica (Potter II), 3) riñón poliquístico autosómico dominante (adulto o Potter III), y 4) displasia renal quística (Potter IV).

El **riñón poliquístico autosómico recesivo (infantil o Potter I)** es una de las enfermedades quísticas infantiles más frecuentes, que no tiene tratamiento. Su gen productor se localiza en una región del cromosoma 6p. En esta anomalía se observa una hiperplasia de la parte intersticial de los túbulos colectores que determina una microdilatación tubular bilateral y simétrica que se distribuye radialmente desde la zona cortical hacia los cálices, con formación de quistes pequeños de hasta 2 mm de diámetro. Con ecografía se observa aumento de volumen de los dos riñones hiperecogénicos, con una escasa o nula diferenciación corticomedular. Según el grado de compromiso renal, puede detectarse oligohidramnios de diferente gravedad y ausencia o reducción del volumen vesical.

La **displasia renal multiquistica (Potter II)** puede ser unilateral, bilateral o segmentaria. Los casos de displasia unilateral en su mayoría no son detectados. En su forma bilateral, incompatible con la vida, afecta al varón en relación de 2:1. Podría estar determinada por una mutación génica o un defecto cromosómico. Puede ser de dos tipos: Potter tipo IIA, con obstrucción temprana de las vías urinarias, o Potter IIB, con alteración del desarrollo del blastema meta-nefrogénico y de la formación de nefronas. En la Potter tipo IIA se produce obstrucción de las vías urinarias antes de las semanas octava a décima, con atresia de la pelvis renal y del tercio proximal del uréter. Debido a que hay algunas nefronas funcionantes, llenan de orina los túbulos dilatados y se forman los quistes. En la Potter tipo IIB los riñones son rudimentarios y con escasa formación quística. Cuando la anomalía es bilateral, se presenta oligohidramnios. En la malformación unilateral hay anomalías en el riñón contralateral y el riesgo del neonato es la hipertensión arterial.

El **riñón poliquístico autosómico dominante (adulto o Potter III)** es la tercera causa de insuficiencia renal crónica,

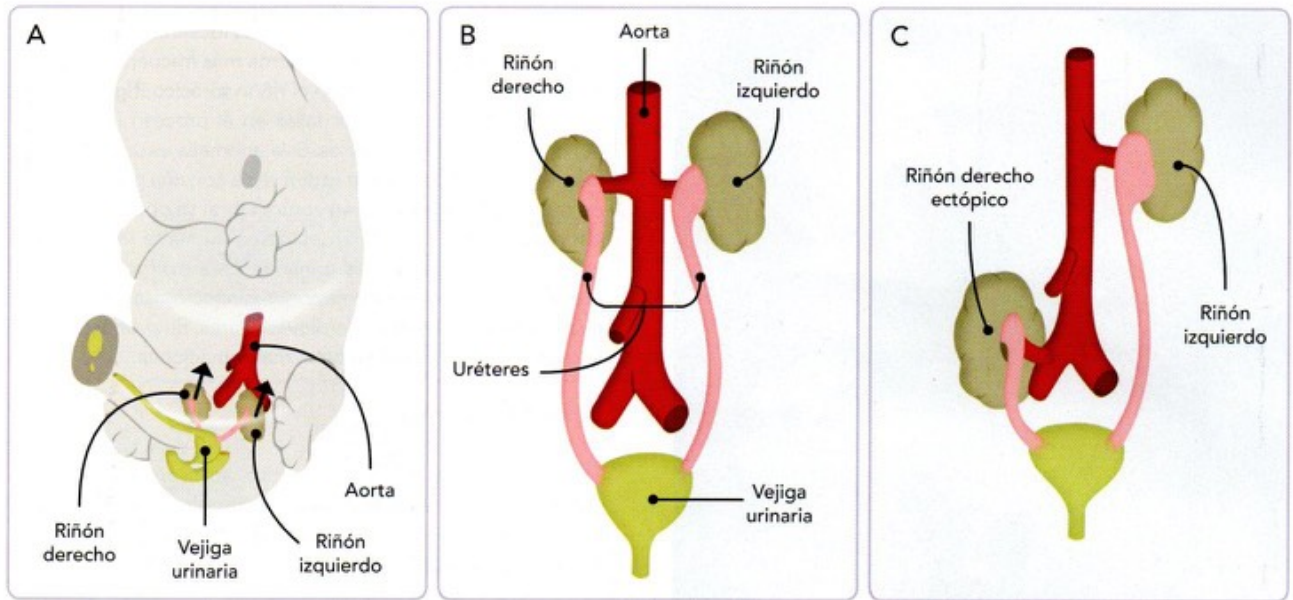


Fig. 23-9. Ascenso y rotación del riñón definitivo (metanefros). A. Vista oblicua anterior izquierda de un embrión de la sexta semana que muestra la posición original que tienen los riñones en este momento; nótese que el hilio renal mira hacia el frente. B. En el período fetal los riñones ya han ascendido y alcanzado su posición definitiva, alargando a los uréteres y recibiendo su irrigación directamente de la aorta abdominal; obsérvese que los riñones han girado hacia adentro y ahora el hilio renal ve hacia la línea media. C. Ectopia renal derecha. El riñón izquierdo ascendió de manera normal, pero el derecho no lo hizo, permaneciendo en su sitio original y convirtiéndose en un riñón ectópico (fuera de su lugar normal).

y es ocasionada por un defecto del brazo corto del cromosoma 16 que se expresa en un desarrollo alterado de la parte proximal del brote ureteral. Esta alteración del desarrollo produce dilatación de los túbulos colectores y de los túbulos de la nefrona, con formación de microquistes. Aparecen quistes en otros órganos, como hígado, bazo y páncreas. Esta patología se presenta con mayor frecuencia entre la tercera y quinta décadas de la vida, pero los cuadros muy graves pueden presentarse con muerte neonatal. De acuerdo a que sea unilateral o bilateral, habrá compromiso del líquido amniótico, con oligohidramnios.

La **displasia renal quística (Potter IV)** se produce por obstrucción tardía de las vías urinarias durante el desarrollo fetal. La obstrucción trae como consecuencia un aumento en la presión tubular durante la nefrogénesis. Según la gravedad de la obstrucción urinaria serán los daños ocasionados en el riñón, el cual formará quistes corticales. El pronóstico de esta malformación depende del grado y duración de la obstrucción de las vías urinarias. La displasia bilateral lleva a la muerte en el período neonatal o a la insuficiencia renal crónica.

Duplicación renal

Es una malformación frecuente que afecta más a la mujer; comprende desde la duplicación de la pelvis renal hasta un riñón completo supernumerario; puede ser asintomática o presentar infecciones renales de repetición. Puede acompañarse de duplicación ureteral total o parcial (fig. 23-10).

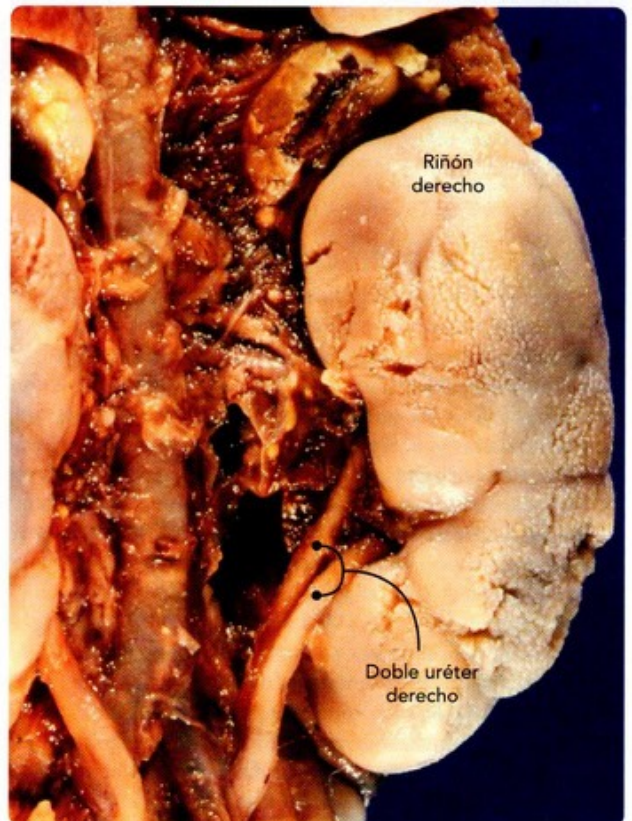


Fig. 23-10. Duplicación del uréter. Fotografía del riñón de un feto humano de 22 semanas del sexo femenino con duplicación del uréter.

Agenesia renal

Agenesia significa "falta de una parte para desarrollarse o crecer". La agenesia renal puede ser unilateral o bilateral. La agenesia renal unilateral es compatible con la vida y generalmente asintomática. Es tres o cuatro veces más frecuente que la bilateral. Afecta a ambos sexos con igual proporción. El uréter puede estar presente y el riñón único frecuentemente sufre una hipertrofia compensatoria. Esta anomalía se origina por agenesia del brote ureteral o por fallas en la acción inductora entre el brote ureteral y el blastema metanefrogénico. La agenesia renal bilateral es la anomalía congénita más grave del sistema urinario y es incompatible con la vida después del nacimiento. Un 40% de los fetos muere en el útero y un 60% al poco tiempo de nacer. Predomina en el varón en proporción de 2,5 a 1. Su diagnóstico se hace en embarazos que cursan con oligohidramnios grave. Asociadas a la agenesia renal bilateral aparecen otras malformaciones, entre las que se incluyen la hernia diafragmática y malformaciones musculoesqueléticas, gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso. Su diagnóstico por ultrasonido se realiza con base en los siguientes hallazgos: oligohidramnios grave y ausencia de visualización de vejiga y riñones. El Doppler color permite demostrar la ausencia de las arterias renales.

Riñón en herradura

Anomalía de forma, determinada por la fusión de los polos inferiores de ambos riñones (95%) (fig. 23-11) o de los polos superiores (5%). La fusión puede estar formada por un istmo de tejido fibroso o de parénquima renal. Este riñón en "U" se localiza a la altura de las vértebras lumbares 3 a 5. Generalmente es una anomalía asintomática, pero puede presentar algunas complicaciones como cálculos renales, hidronefrosis o infecciones urinarias de repetición. Esta malformación renal puede presentarse con otras anomalías asociadas como duplicación ureteral, hipospadias, falta de descenso testicular, útero bicornue, vagina septada, hidrocefalia, mielomeningocele, malformaciones cardiovasculares, paladar hendido y polidactilia.

Arterias y venas renales accesorias

Son alteraciones generalmente asintomáticas y frecuentes, ya que se estima que el 25% de la población tiene más de una arteria o vena renal en alguno de sus riñones. Esto es debido a los cambios de posición y vascularización que tiene el riñón durante su ascenso al abdomen. Estos vasos accesorios pueden entrar o salir del riñón por el hilio o alguno de sus polos. En sí mismas estas alteraciones no causan problemas, pero existe el riesgo de que crucen el uréter y ocasionen una obstrucción que puede llegar a producir hidronefrosis.

Quistes, senos y fistulas del uraco

Son debidos a la persistencia parcial o total de la luz del

uraco. Si el segmento afectado del uraco no tiene conexión con la vejiga ni con el ombligo, da lugar a un **quiste** que suele ser asintomático a menos que se llegue a infectar. Si es uno de los extremos del uraco el que está permeable, origina un **seno del uraco**, el cual puede desembocar a la vejiga o al ombligo. Es muy raro que la totalidad del uraco permanezca permeable, en cuyo caso se denomina **fistula del uraco**, la cual permite la salida de orina por el ombligo.

Extrofia vesical

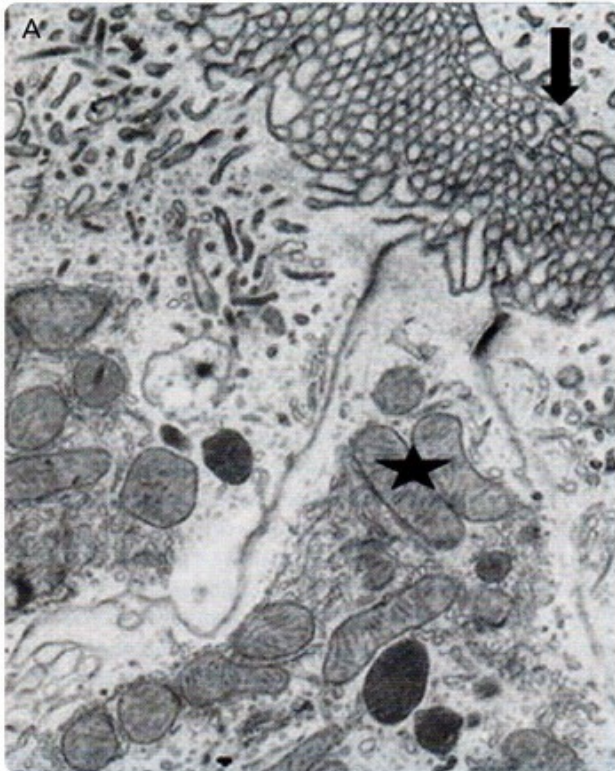
Se trata de una anomalía poco frecuente que afecta más al sexo masculino. Es un defecto de cierre de la porción inferior de la pared abdominal que afecta además a la pared anterior de la vejiga, la cual no forma músculo ni tejido conjuntivo sobre la capa de endodermo del seno urogenital, que fácilmente se rompe y deja una amplia comunicación entre el exterior y la cavidad de la vejiga; a través de esta abertura se prolapsa el epitelio interno de la vejiga quedando expuestos el trigono vesical y los orificios ureterales, por lo que la orina gotea intermitentemente hacia el exterior. Es frecuente que este defecto se asocie a epispadias y a separación amplia de los huesos del pubis, e incluso que el pene y el escroto estén divididos en dos mitades.



Fig. 23-11. Riñón en herradura de un feto humano de 15 semanas del sexo femenino con fenotipo de síndrome de Turner.

EMBRIOLOGÍA COMPARADA: EL MESONEFROS DEL EMBRIÓN DE POLLO

El desarrollo del riñón del pollo es un excelente modelo para estudiar los procesos simultáneos de desarrollo, regresión, diferenciación y muerte celular durante la embriogénesis. En estudios estructurales, ultraestructurales e histoquímicos demostramos que, hasta los 15 días, el mesonefros conserva sus características morfológicas y citoquímicas normales. A partir de esta edad comienzan los procesos de regresión en los núcleos, mitocondrias y microvellosidades de las células de los



túbulos proximales, detectándose un aumento de gotas lipídicas y de actividad de fosfatasa ácida (fig. 23-12). Los túbulos distales permanecen normales hasta prácticamente el final del desarrollo. Los glomerulos experimentan regresión a partir del día 19, con marcada proliferación de macrófagos y células mesenquimáticas. El aumento de la actividad de fosfatasa ácida y de los lisosomas indica que estos organelos desempeñan un papel fundamental en el mecanismo de regresión de este órgano. Los procesos degenerativos que se inician el día 15 en los túbulos proximales indican que el mesonefros sigue cumpliendo su función hasta ese período, cuando el metanefros comienza su actividad como riñón definitivo (Avila RE, et al. Estudio estructural, ultraestructural y citoquímico del mesonefros en el embrión de pollo. Arch Esp Urol. 1985; 38: 1.).

VEJIGA Y URETRA

En la quinta semana del desarrollo comienza la división de la cloaca; una lámina de mesodermo origina el tabique urorectal, que divide a la cloaca en una porción anterior, el seno urogenital, y una porción posterior, el recto (véase Cap. 20, figura 20-16).

Con fines didácticos se divide al **seno urogenital** en:

- **Porción vesical** (superior). Es voluminosa y da origen a la **vejiga**. Este órgano se continúa con la alantoides, que luego se fibrosa formando el uraco, que se extiende entre la parte apical de la vejiga y el ombligo. El uraco en el individuo adulto corresponde al ligamento umbilical medio.
- **Porción pélvica** (media). Conducto estrecho que en embriones de sexo femenino origina la totalidad de la **uretra** y en el sexo masculino las **porciones prostática y membranosa** de este órgano.
- **Porción fálica** (inferior). Aplanada transversalmente, crece hacia el tubérculo genital. De esta porción deriva la **uretra peneana** en los varones. Algunos autores mencionan que forma una pequeña porción de la uretra femenina y el vestíbulo de la vulva.

Como se describió antes, la vejiga deriva del seno urogenital, pero el **trígono vesical** surge del extremo caudal de los **conductos mesonéfricos**. Los uréteres, que en un comienzo emergían del conducto mesonéfrico, finalmente desembocan en la vejiga, independientemente de esos conductos; esto ocurre como consecuencia de la reabsorción de la porción proximal de los conductos mesonéfricos (fig. 23-13).

El **urotelio** de la vejiga proviene del **endodermo del seno urogenital**, mientras que el resto de la pared surge del mesodermo esplácnico. La mucosa del trígono vesical es de origen mesodérmico y su epitelio de origen endodérmico. El epitelio de la uretra en embriones femeninos y masculinos también deriva del endodermo del seno urogenital y los tejidos conectivo y muscular se generan del mesodermo esplácnico.

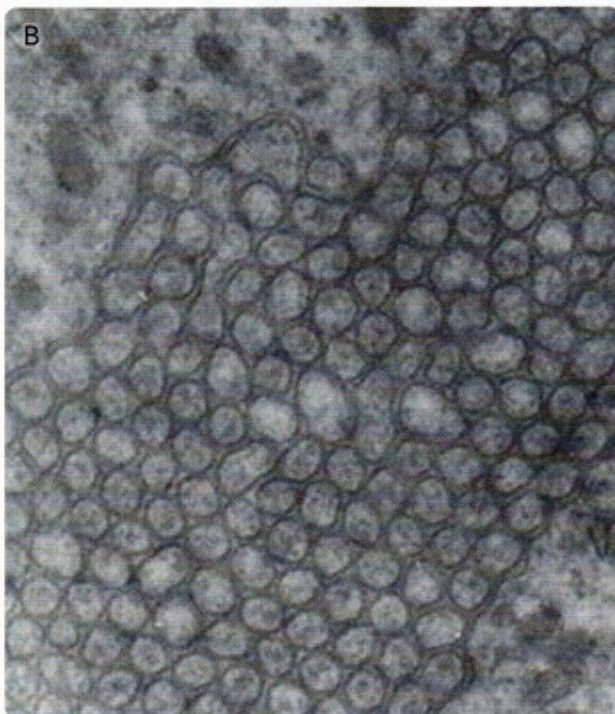


Fig. 23-12. Embriología comparada. Microscopía electrónica de transmisión del mesonefros de embrión de pollo. **A.** Células de túbulos proximales con microvellosidades en la región apical (flecha) y mitocondrias (estrella), 10 000×. **B.** Detalle de las microvellosidades observadas en un corte transversal, 18 000×.

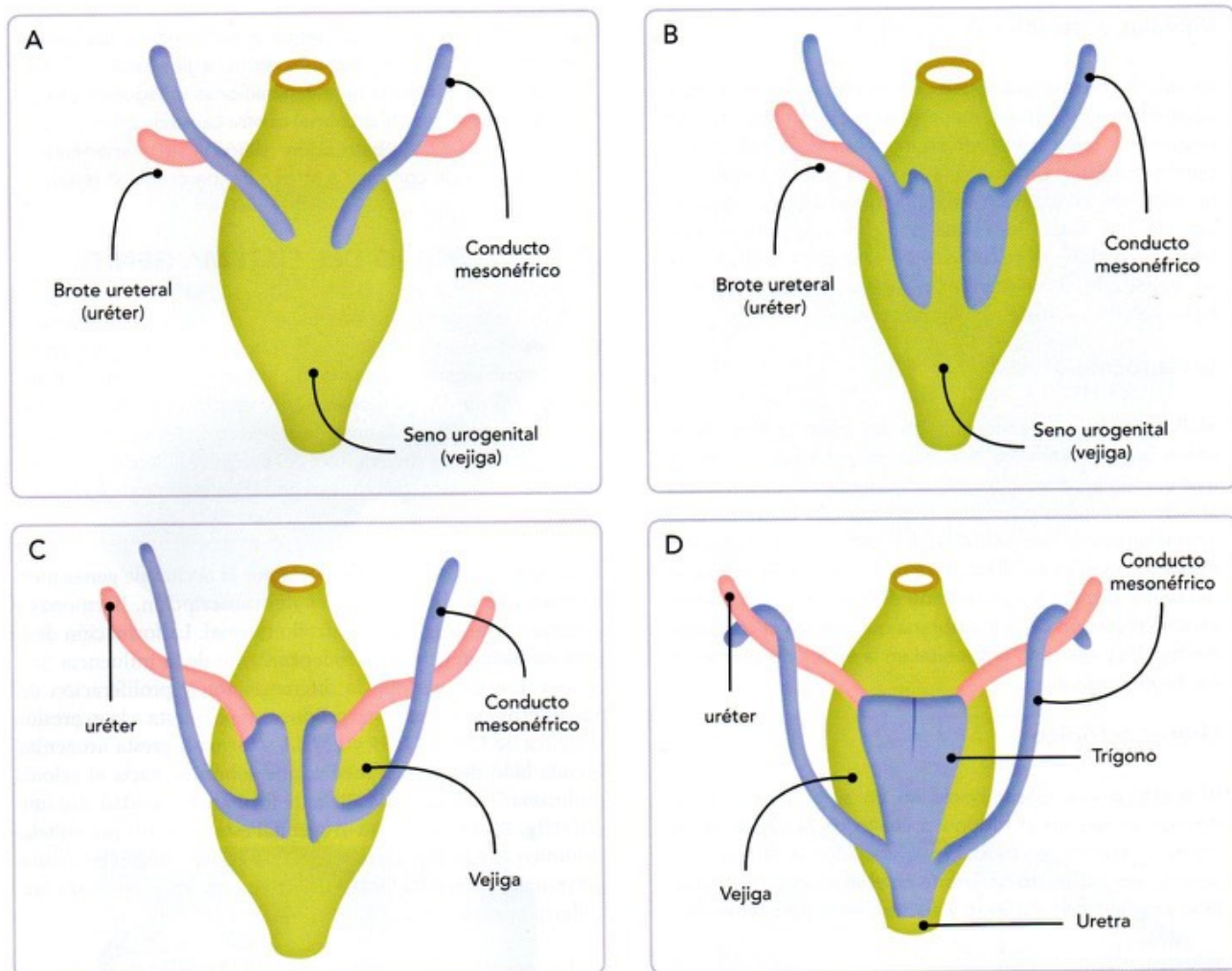


Fig. 23-13. Desarrollo de la vejiga. Vista dorsal. **A.** Al seno urogenital llegan a cada lado los conductos mesonéfricos, los cuales distalmente están recibiendo a su vez a los uréteres que se formaron de los brotes ureterales. **B.** Los conductos mesonéfricos comienzan a absorberse en la pared del seno urogenital arrastrando consigo a los uréteres. **C.** Se ha incorporado ya la porción caudal de los conductos mesonéfricos a la pared posterior del seno urogenital y ya desembocan por orificios independientes los conductos y los uréteres, estos últimos quedando un poco por arriba de los primeros. **D.** Concluyó la incorporación de los conductos mesonéfricos al seno urogenital para dar lugar al trigono vesical, y la porción de los conductos mesonéfricos que no forma pared de la vejiga va a dar origen a los conductos deferentes en el varón, quedando conectados en la parte baja del seno urogenital que será la encargada de formar la uretra.

Las alteraciones del desarrollo de la vejiga y de la uretra son raras pero variadas, pudiendo ser asintomáticas o algunas de ellas graves, ya que producen de manera retrógrada problemas del riñón que incluso causan la degeneración de este órgano (véase **Alteraciones de la vejiga y uretra**).



ALTERACIONES DE LA VEJIGA Y URETRA

Duplicación uretral

Es una malformación congénita rara que se presenta más frecuentemente en el sexo masculino; es común que se asocie a otras malformaciones urogenitales como valvas uretrales, reflujo vesicouretral, agenesia renal y extrofia vesical. En

el sexo femenino se la suele encontrar asociada a vejiga, vagina o útero doble. También pueden observarse malformaciones cardíacas, intestinales u óseas. Su origen se relaciona con una noxa que altera el desarrollo normal de la uretra. Su diagnóstico se realiza en los primeros años de vida ante la presencia de un meato uretral doble o doble chorro miccional. Son comunes las infecciones urinarias de repetición, el reflujo vesicouretral y la incontinencia urinaria.

La duplicación uretral se clasifica en:

- **Tipo I:** duplicación uretral incompleta o uretra accesoria ciega.
- **Tipo II:** con dos meatos.
- **Tipo III:** duplicación uretral junto a duplicación de las estructuras caudales.

Válvulas ureterales congénitas

Anomalia obstructiva poco frecuente que se puede acompañar de otras malformaciones urológicas. Se origina por una recanalización incompleta del uréter por persistencia de la membrana ureteral que se localiza en la unión del conducto mesonéfrico y el seno urogenital. Las válvulas están formadas por mucosa ureteral, que además contiene miocitos lisos. Su diagnóstico diferencial se realiza con el megauréter, el uréter ectópico, el riñón hipoplásico contralateral o la agenesia renal.

Ureterocele

Malformación congénita quística del uréter a nivel de la unión ureterovesical, que puede causar obstrucción; es más común en el sexo femenino y afecta de igual manera al lado derecho o izquierdo, pudiendo ser bilateral. Esta anomalía puede ser intravesical o extravesical. Entre sus causas probables se citan un defecto del tejido muscular del uréter distal o la canalización deficiente por alteración en la reabsorción de la membrana que separa el conducto mesonéfrico del seno urogenital en la época de formación del brote ureteral.

Uréter ectópico

El uréter puede desembocar en un sitio que no es el normal, ya sea en el trigono o cuello de la vejiga, en la uretra posterior, el conducto eyaculador o la glándula seminal y el conducto deferente en el sexo masculino, o en la vagina, el cuello de útero y el útero en el sexo femenino.

Megauréter

Dilatación parcial o total del uréter por mal funcionamiento a nivel de su porción terminal causado por un deficiente desarrollo de los miocitos lisos de la capa muscular longitudinal y aumento del tejido conectivo fibroso. En consecuencia, habrá una región que no se relaja, lo que altera el pasaje o flujo normal de la orina hacia la vejiga.

Persistencia del uraco

El remanente del uraco es una malformación congénita muy poco frecuente que se presenta con síntomas urinarios, dolor abdominal y secreción a nivel de la región umbilical. Esta anomalía puede presentarse como un seno o un quiste del uraco y solo causa sintomatología en un pequeño porcentaje de los casos.

Hidronefrosis primaria

Obstrucción de origen congénito del flujo urinario, situada en la unión pieloureteral, más frecuentemente en el varón. Puede ser una obstrucción unilateral o bilateral, de tipo

completo o parcial, sintomática o asintomática. La causa más frecuente es la estenosis de la región proximal del uréter. La persistencia de invaginaciones (pliegues fetales) de la mucosa ureteral proximal es otra causa de obstrucción pieloureteral. La obstrucción dificulta el vaciamiento piélico y puede conducir a atrofia del parénquima renal.

3 DESARROLLO DEL SISTEMA GENITAL

El sistema genital se origina a partir de la cuarta semana del mesodermo intermedio, del epitelio celómico y de las células germinales primordiales. Su diferenciación pasa por tres etapas: cromosómica, gonadal y fenotípica. La diferenciación cromosómica ocurre durante la fertilización, la gonadal da lugar a la formación de ovarios o testículos, y la fenotípica al sistema de conductos, glándulas y genitales externos femeninos o masculinos.

El sistema genital se diferencia por la acción de genes morfogénos que codifican factores de transcripción, hormonas y enzimas para dirigir su desarrollo normal. La formación de la gónada indiferenciada es independiente de la influencia hormonal. En este período la diferenciación y proliferación del mesodermo intermedio se produce en respuesta a la expresión genética de *LIM1*, *LHX9* y *EMX2*, y forma la cresta urogenital a cada lado de la línea media, que sobresale hacia el celoma embrionario (el que más adelante formará la cavidad abdominal) (fig. 23-14). La cresta urogenital está revestida por epitelio celómico en la cuarta semana. A este epitelio llegan las células germinales primordiales (CGP) originadas en el epiblasto (ectodermo primitivo).

La gónada se formará a partir de tres elementos: el **mesodermo intermedio**, que originará la cresta urogenital, el **epitelio celómico** (derivado del mesodermo esplácnico) y las **células germinales primordiales**, provenientes del epiblasto.

La morfogénesis del sistema genital atraviesa por tres etapas bien definidas, que corresponden a:

1. La **diferenciación cromosómica**: determinación genética del sexo (sexo genético).
2. La **diferenciación gonadal** (sexo gonadal):
 - Período indiferenciado: hasta la séptima semana en el sexo masculino y hasta la novena semana en el femenino.
 - Período diferenciado: desarrollo y diferenciación del ovario y el testículo.
3. La **diferenciación fenotípica**: diferenciación del sistema de conductos, glándulas y genitales externos (sexo fenotípico).

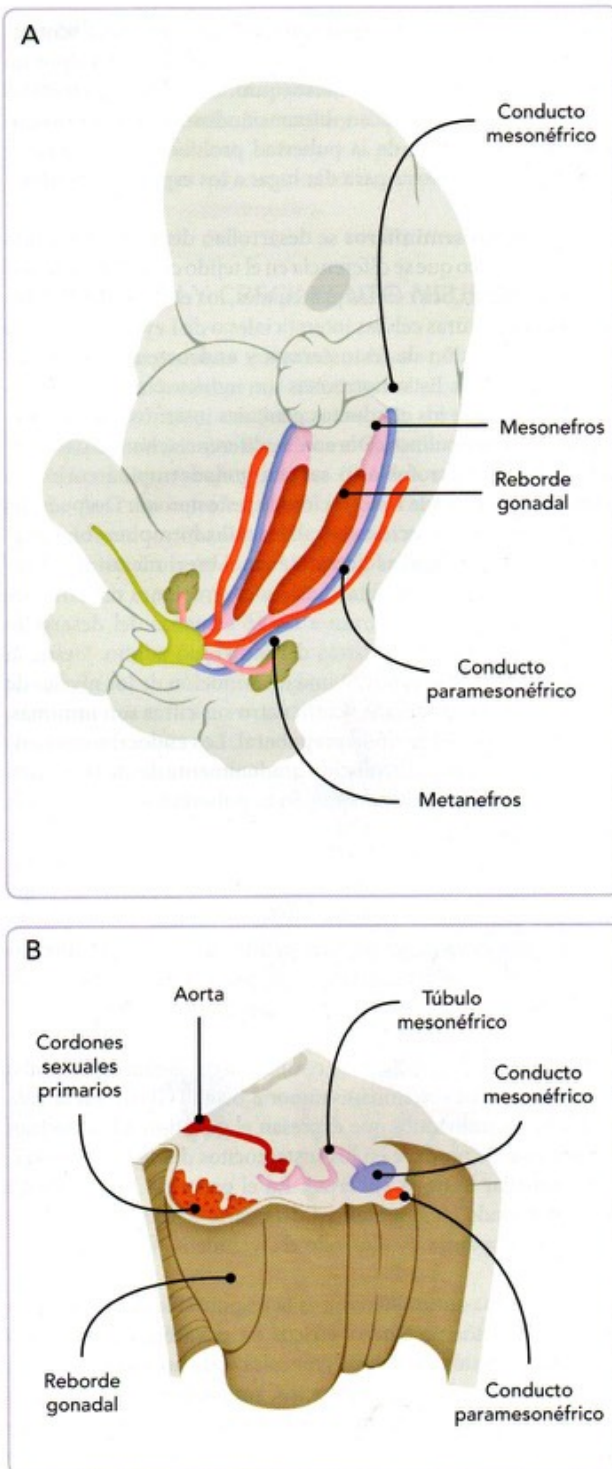


Fig. 23-14. Pliegues genitales. **A.** Embrión de la sexta semana en una vista oblicua anterior izquierda, que muestra los pliegues genitales a lo largo de las crestas urogenitales y un poco por delante y por dentro del mesonefros en desarrollo. **B.** Corte transversal del embrión que permite ver la mitad izquierda, donde se aprecia la posición de los pliegues genitales recubiertos por el mesotelio y en su interior los cordones sexuales primarios en formación.

DIFERENCIACIÓN CROMOSÓMICA

El sexo del embrión queda determinado en el momento de la fecundación, cuando se fusionan los dos pronúcleos. Depende del cromosoma Y, específicamente de la porción distal de su brazo corto, que contiene el gen *SRY* (de *sex-determining region of Y*), el cual codifica el factor determinante testicular (FDT), responsable de la diferenciación testicular. Por el contrario, para que se desarrolle un fenotipo femenino se precisan dos cromosomas X.

DIFERENCIACIÓN GONADAL

Período indiferenciado del desarrollo gonadal

Hasta la séptima semana en el sexo masculino y la novena semana en el sexo femenino se extiende un período inicial indiferenciado del desarrollo gonadal, que hace imposible explorar diferencias anatómicas e histológicas en individuos de ambos sexos. Solo podemos guiarnos por la presencia o ausencia de la cromatina sexual como indicador morfológico del sexo del embrión en esta etapa indiferenciada. A posteriori, el esbozo gonadal indiferenciado o bipotencial (correspondiente a la porción interna o medial de la cresta urogenital) desarrollará la parte somática de la gónada diferenciada y evolucionará hacia testículo u ovario, según el sexo genético del embrión.

Las **células germinales primordiales** (antecesoras de los gametos) se diferencian en el epiblasto durante la segunda semana como resultado de interacciones que ocurren en su parte proximal. Es determinante en este proceso la proteína morfogénica ósea (BMP). Estas células proliferan como resultado de factores mitógenos (factor inhibitorio de la leucemia, factor de crecimiento de mastocitos, factor *stem cell*); se trata de células germinales primordiales de forma ovoide, grandes y claras, con alto contenido de glucógeno y fosfatasa alcalina positiva. Poseen en su superficie un factor de célula madre que impide su apoptosis. Comienzan a **migrar** al inicio de la cuarta semana hacia el **saco vitelino** hasta cerca de la alantoides. Durante la migración de las células germinales primordiales, lo que ha sido denominado por algunos autores **círculo germinal**, las células se conectan entre sí por medio de procesos citoplasmáticos. Como consecuencia del plegamiento del embrión se integra a él la porción dorsal del saco vitelino, y las células germinales primordiales migran mediante movimientos ameboides, vía mesenterio dorsal del intestino caudal, hacia los bordes del esbozo gonadal (véase figura 4-1B). Este desplazamiento celular se relaciona con el gen *C-Kit* y se producirá en respuesta a sustratos de la matriz (glucoproteínas como la fibronectina) y a factores quimiotácticos gonadales.

En los embriones de sexo masculino, la hormona antimülleriana y la testosterona serán responsables de la diferenciación del resto del sistema genital, mientras que en la mujer, a partir de la novena semana se activarán genes que guiarán el desarrollo de los genitales internos y externos.



En la **cresta urogenital** se distinguen dos regiones durante la quinta semana: una lateral, el cordón nefrónico, y la otra medial, el reborde gonadal. En la sexta semana, cuando llegan las células germinales primordiales al **reborde gonadal**, el epitelio celómico se invagina en el mesénquima del reborde gonadal y se forman los **cordones sexuales primitivos o primarios**, ubicados en la región cortical (figs. 23-14 y 23-15A). Desde el mesonefros se originan **células mioides**, que por la presencia de factores quimiotácticos migran y rodean a los cordones sexuales primitivos, que permanecen unidos al epitelio celómico. Estos cordones se agrandan ya avanzada la sexta semana en el embrión masculino y contienen células precursoras de los sustentocitos. Las células germinales primordiales primero se ubican en el epitelio superficial y posteriormente se introducen en el mesénquima subyacente y se unen a los cordones sexuales primarios. Debido a la localización de las células germinales primordiales en una primera etapa en el epitelio superficial, este ha sido denominado incorrectamente "**epitelio germinativo**". Estas células tienen influencia inductora sobre el desarrollo ovárico y testicular; si no llegan a colonizar el esbozo gonadal, la gónada no se va a desarrollar. De esta forma, el esbozo gonadal queda formado por dos regiones: una corteza externa y una médula interna.

En el embrión XY desaparece la corteza, quedando solo remanentes vestigiales, y la médula se diferencia en testículo. En el embrión XX la corteza se diferencia en ovario y la médula desaparece. La activación del gen *WT-1* y receptores nucleares (factor esteroideogénico-1, entre otros) prepara al mesénquima gonadal para la diferenciación hacia ovario o testículo.

Periodo diferenciado del desarrollo gonadal

Desarrollo del testículo

En los fetos de sexo masculino los **cordones sexuales primarios** siguen proliferando profundamente hacia la región medular y se diferencian durante la séptima semana en **cordones testiculares o medulares**, futuros **túbulos seminíferos**, con sustentocitos y células germinales primordiales. En este proceso actúa el factor determinante testicular (fig. 23-15B).

Ya avanzada la séptima semana, la parte más interna de los cordones testiculares constituirá la **red testicular (rete testis)**, a la que se unirán a través de los **túbulos rectos** (fig. 23-15C). La red testicular se conecta con el conducto mesonéfrico a través de 15 a 20 túbulos mesonéfricos que persistieron y que darán origen a los **conductillos eferentes** del testículo, que se conectan con el **conducto mesonéfrico**, el que se convertirá en **epidídimo**. Cuando se desarrolla la **túnica albugínea** (capa fibrosa gruesa), los cordones sexuales interrumpen su unión con el epitelio superficial y ya no penetran más células germinales primordiales en el testículo en desarrollo. Esta cápsula envía tabiques al interior de la gónada que posteriormente darán lugar a los **lobulillos testiculares**.

Los testículos van creciendo progresivamente y se desconectan del mesonefros, que involuciona. Quedan así fijados por un doble pliegue peritoneal, el **mesorquio**. Las células germinales primordiales se multiplican diferenciándose en **espermatogonias**, que en la etapa de la pubertad proliferan por mitosis y finalmente por meiosis para dar lugar a los **espermatozoides**.

Los **túbulos seminíferos** se desarrollan dentro de un tejido mesenquimático que se diferencia en el tejido conectivo intersticial del testículo. Sus células principales, los **endocrinocitos intersticiales** (futuras células intersticiales o de Leydig), inician la síntesis y secreción de **testosterona** y **androstenediona** hacia la octava semana. Estas hormonas son inductoras de la diferenciación sexual de los conductos genitales internos y los genitales externos masculinos. Durante la diferenciación sexual masculina, el sincitiotrofoblasto secreta gonadotropina coriónica humana que estimula la secreción de testosterona. Después del periodo de diferenciación sexual, las gonadotropinas hipofisarias serán las encargadas de mantener el crecimiento y la diferenciación del testículo fetal. Las concentraciones máximas de testosterona fetal se alcanzan a las 16 semanas del desarrollo y son comparables a las cifras del individuo adulto. Desde la semana 16 a la 20 se produce una disminución de los niveles de testosterona. En la semana veinticuatro sus cifras son mínimas, semejantes a las del periodo prepuberal. Los endocrinocitos intersticiales inician su involución gradualmente desde la semana 19 y se evidencian nuevamente en la pubertad estimulando la espermatogénesis.

Los túbulos seminíferos son sólidos hasta la pubertad, etapa en la que se canalizan formándose la luz tubular. Su pared está formada por **células germinales primordiales** y **sustentocitos** (futuras células sustentaculares o de Sertoli). Estas últimas células son las más numerosas en el periodo fetal.

La hormona antimülleriana es una glucoproteína de la familia de los factores de crecimiento tumoral beta (TGF- β). En la vida fetal solo los individuos que expresan el genotipo XY sintetizan la hormona. Se produce en los sustentocitos desde la diferenciación testicular hasta la pubertad. En el genotipo XX se fabrica en menor grado en la granulosa del ovario desde el nacimiento hasta la menopausia, modulando el crecimiento folicular.

La hormona antimülleriana es la responsable de la regresión de los conductos paramesonéfricos en el varón, de los cuales solo quedan restos caudales y craneales. Esta hormona no actúa sobre el epitelio de estos conductos, sino sobre el mesénquima que los rodea. Las células mesenquimáticas presentan un receptor de membrana que fija a la hormona antimülleriana, y como respuesta estas células van a instruir a los conductos paramesonéfricos para que involucionen. Por el contrario, persisten en embriones de sexo femenino. Si por alguna causa en fetos XY no se produce hormona antimülleriana, persistirán los conductos paramesonéfricos y el desarrollo de los órganos que derivan de él, aunque se trate de un XY.

Descenso de los testículos. Los testículos, que se desarrollan en la cavidad abdominal, deberán descender a su posición definitiva en el escroto, posición extracorporal que garantiza una temperatura inferior para la espermatogénesis normal. La disminución en la temperatura intratesticular comparada con la temperatura en hombres adultos es del orden de 2 a 4 °C. Antes de la diferenciación gonadal, los testículos se encuentran en posición perirrenal, mantenidos laxamente en su lugar por los ligamentos dorsal y ventral. El ligamento dorsal formará el ligamento suspensorio craneal, en tanto que el ligamento ventral desarrollará el gubernáculo.

El descenso testicular es un proceso muy complejo en el que participan factores genéticos, hormonales, físicos y ambientales. Se produce en dos fases, las cuales difieren en su regulación hormonal: primera fase o *transabdominal* y segunda fase o *inguinoescrotal*.

Durante la **fase transabdominal**, la regresión del ligamento suspensorio craneal inducida por los andrógenos libera al testículo para que pueda iniciar su descenso. En esta fase ocurre el deslizamiento testicular sobre los conductos genitales, quedando situados caudalmente por el ligamento **gubernáculo**, ligado al epidídimo, y entran al anillo inguinal interno. Esta fase es dependiente del factor similar a la insulina (*INSL3*), producido por los endocrinocitos intersticiales del testículo fetal en la novena semana, que, actuando sobre el receptor *RXFP2*, va a inducir el engrosamiento del gubernáculo, que ayuda a anclar y retener el testículo en la región inguinal, la cual se ensancha por efecto del engrosamiento del gubernáculo. El aumento de la presión abdominal promueve el pasaje del testículo y el epidídimo a través del canal envueltos por el proceso vaginal.

En la **fase inguinoescrotal**, el ligamento gubernáculo dirige al testículo desde la región inguinal al escroto. Esta segunda fase termina al finalizar la semana 35, supeditada a la acción androgénica y a otros factores anatómicos. La falla del descenso testicular hasta las bolsas escrotales puede ocasionar graves trastornos al varón y puede ser causa de infertilidad masculina (véase **Trastornos del descenso testicular**).



TRASTORNOS DEL DESCENSO TESTICULAR

Criptorquidia

Se denomina *criptorquidia* a la ausencia de los testículos en las bolsas escrotales, con una frecuencia cuatro veces mayor en la forma unilateral. La falla del descenso testicular en el escroto puede ser unilateral o bilateral. Es la malformación congénita más frecuente en el individuo de sexo masculino y se considera un factor de riesgo de infertilidad y de cáncer testicular en la edad adulta. Un descenso espontáneo hacia el escroto puede suceder en el primer año de vida.

Su incidencia aumenta en los recién nacidos de bajo peso,

en los mellizos, y en cuadros de alcoholismo y tabaquismo materno. Se asocia también con la diabetes gestacional y a alteraciones anatómicas de la región inguinal del feto.

Las causas genéticas de la criptorquidia se asocian a una alteración cromosómica (síndrome de Klinefelter) o a mutaciones de genes (*INSL3/RXFP2* o receptor de andrógenos). Dentro de los factores ambientales que participan se incluyen sustancias químicas (pesticidas, ftalatos, bifenoles) con propiedades estrogénicas que van a obstaculizar la síntesis o la acción de las hormonas androgénicas, lo que se denomina *disruptores endocrinos*.

Testículo no descendido congénito

El testículo se localiza fuera del escroto desde el nacimiento. Es palpable o no palpable debido a su ubicación intrabdominal o por estar ausente.

Testículo no descendido adquirido

El testículo desciende a lo largo del primer año de vida y posteriormente reasciende. Se produce como consecuencia del crecimiento del niño ante la presencia de un cordón corto que retrae al testículo.

Testículo retráctil

El testículo aparece o desaparece de las bolsas escrotales, causado por un reflejo exagerado del músculo cremáster, además de orificios inguinales externos permeables.

Desarrollo del ovario

En la novena semana del desarrollo, la gónada indiferenciada se transforma en ovario en ausencia de señales específicas de diferenciación testicular. En este proceso los cambios más importantes ocurren en la zona cortical de la gónada femenina. No se necesita actividad hormonal pero sí la participación de las células germinales primordiales, del par de cromosomas sexuales XX y al parecer también un cromosoma autosómico. La participación de genes específicos no ha sido bien determinada en el ser humano. Por el contrario, en ratones se pudo establecer el papel de los genes *SOX9* y *DAX1*.

Los cordones sexuales primitivos, originados del epitelio celómico, se esparcen hacia el interior de la médula, se disgregan y, en grupos celulares, forman una red ovárica elemental (**fig. 23-15D**). Luego degeneran y desaparecen, siendo sustituidos por un estroma vascular.

La ausencia del gen *SRY* posibilita que se desarrollen los **cordones sexuales secundarios o corticales**, que se introducen en el mesénquima subyacente y se incorporan las células germinales primordiales (**fig. 23-15D,E**). Durante el tercer mes se rom-

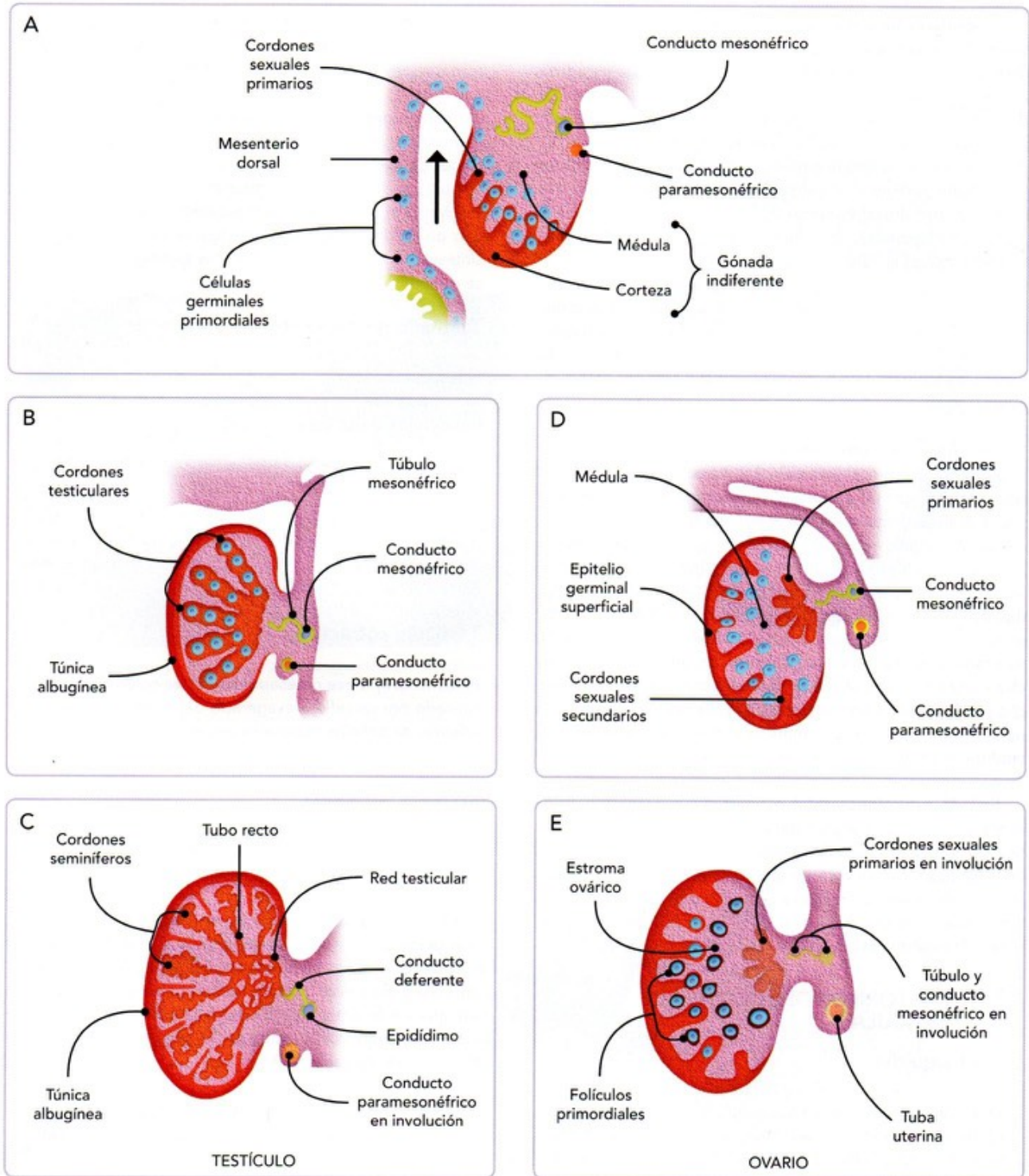


Fig. 23-15. Desarrollo de las gónadas. **A.** Período indiferenciado del desarrollo gonadal. Obsérvense los cordones sexuales primarios a nivel de la corteza y las células germinales primordiales llegando desde el mesenterio dorsal. **B,C.** Formación del testículo. En "B", correspondiente a la séptima semana, se han formado los cordones testiculares o medulares (futuros cordones seminíferos) a los que se han unido las células germinativas primordiales. En "C", correspondiente a la semana 20, se han formado ya lobulillos testiculares, cordones seminíferos, túbulos rectos y la red testicular. **D,E.** Formación del ovario. En "D", correspondiente a la semana 14, se pueden apreciar los cordones sexuales primarios atroficos y la aparición de los cordones sexuales secundarios en la parte periférica. En "E", correspondiente a la semana 20, han crecido los cordones sexuales secundarios y han incorporado a las células germinales primordiales, comenzando a formarse los folículos primordiales en el estroma ovárico.

pen en masas celulares que proliferan constituyendo una capa de células epitelioides, los **epiteliocitos foliculares** aplanados, que empiezan a rodear a cada célula germinal primordial, ahora **ovogonias**, formando los **foliculos ováricos primordiales o primitivos**. La división mitótica de las ovogonias se traduce en la formación de miles de foliculos primitivos. Los **ovocitos primarios** aparecen antes del nacimiento. Alrededor de las 12 semanas se diferencian los **endocrinocitos tecaes** secretores de esteroides muy cerca de los foliculos, iniciándose la secreción hacia la semana 20.

El **mesotelio ovárico**, mal llamado “germinativo”, está formado por una sola capa de células y aislado del parénquima ovárico en desarrollo por una túnica delgada y fibrosa, la **túnica albugínea**. Paulatinamente, el ovario se separa del mesonefro en involución quedando sujetado por el mesoovario.

El descenso gonadal se produce en ambos sexos bajo la guía del **gubernáculo**. El ovario desciende hasta la cavidad pelviana a diferencia del testículo, que tendrá localización extracorpórea.

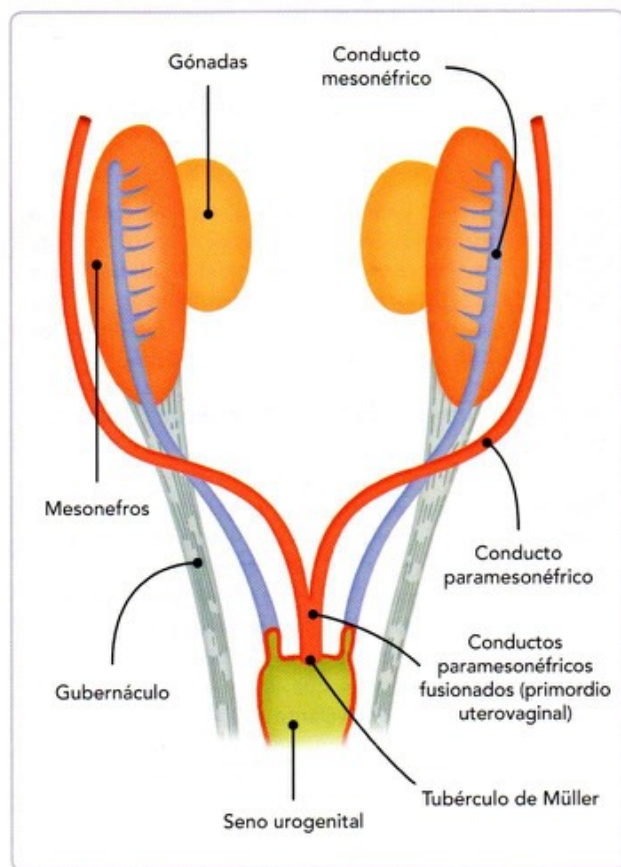


Fig. 23-16. Desarrollo de las gónadas y de los conductos sexuales en el período indiferenciado. Obsérvese la posición y relaciones de las gónadas primitivas, mesonefros, conductos mesonéfricos y paramesonéfricos y seno urogenital.

DIFERENCIACIÓN FENOTÍPICA

Conductos mesonéfricos y paramesonéfricos

En la etapa indiferenciada el sistema de conductos sexuales consta de un par de conductos mesonéfricos y un par de conductos paramesonéfricos, todos incluidos a lo largo del reborde gonadal (fig. 23-16).

Los **conductos mesonéfricos** se originan a partir del conducto pronéfrico, que persiste después de la involución del pronefros (riñón primitivo). El conducto pronéfrico se origina del mesénquima dorsal y crece en dirección caudal y craneal, se cavita y se recubre de epitelio, denominándose ahora **conducto mesonéfrico**. Este conducto se une en el mesonefro con los túbulos mesonéfricos y llega a la cloaca.

Los **conductos paramesonéfricos** se desarrollan a partir de una invaginación del epitelio celómico de la esplacnopleura. Al descender, los conductos paramesonéfricos se cruzan con los conductos mesonéfricos, estando por fuera (laterales) en la región cefálica y por dentro (mediales) en la parte caudal; en su

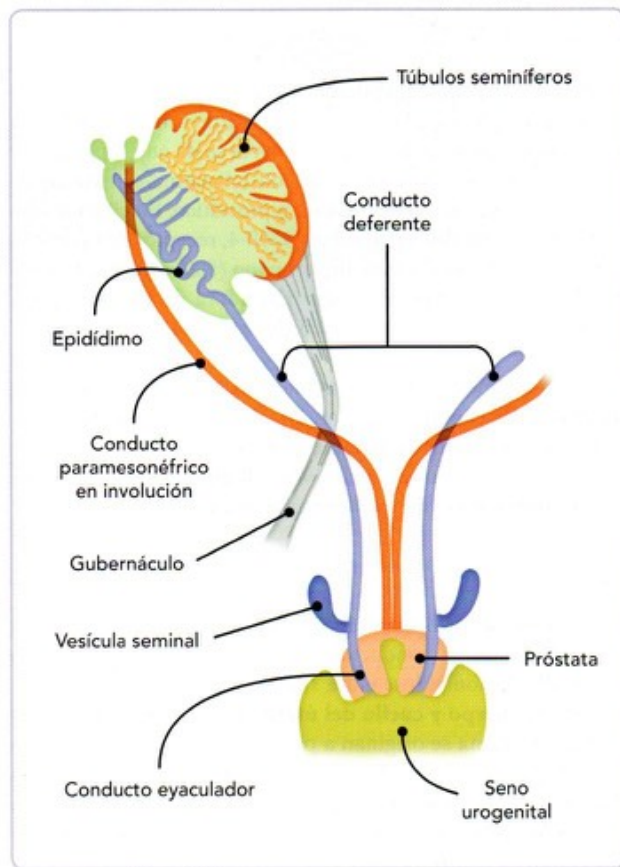


Fig. 23-17. Desarrollo de los conductos del sistema reproductor masculino. Están involucionando los conductos paramesonéfricos, persistiendo los mesonéfricos para dar lugar a la formación del epidídimo y el conducto deferente.

extremo caudal contactan los conductos paramesonéfricos uno con el otro y desembocan en el seno urogenital, junto con los conductos mesonéfricos.

Conductos y glándulas sexuales en el hombre

En fetos de sexo masculino los andrógenos determinan la diferenciación de los conductos mesonéfricos en **epidídimo**, **conductos deferentes**, **glándulas seminales** y **conductos eyaculadores**. Los conductos paramesonéfricos degeneran por acción de la hormona antimülleriana (fig. 23-17).

Al finalizar el tercer mes, en embriones de sexo masculino el epitelio de la uretra prostática (que se originó del seno urogenital) emite una serie de brotes que se evaginan en el mesénquima adyacente; estos brotes proliferan y se diferencian en la **próstata**. La familia *HOX* de genes *Homeobox* probablemente participa en la diferenciación de las glándulas sexuales accesorias masculinas, incluida la próstata. Los factores de transcripción *HOXA-13* y *HOXD-13* se expresan en el seno urogenital y conductos mesonéfricos. En el mesénquima del seno urogenital se expresan los factores de crecimiento de fibroblastos 7 y 10 (*FGF7* y *FGF10*), estimulando la proliferación y ramificación prostática in vitro.

En el desarrollo del epitelio prostático participan la activina A (factor de secreción) y su proteína de unión antagonista follistatina. La expresión de la activina A se da en el epitelio del seno urogenital y su interacción con follistatina origina crecimiento y ramificación del conducto prostático. En el desarrollo de la próstata también participan BMP-4, receptor de hormona del crecimiento, prolactina, hialuronano (factor de crecimiento similar a la insulina), urocinasa activadora de plasminógeno, proteína Sonic Hedgehog y glucosiltransferasa.

Ocasionalmente en el varón pueden quedar vestigios de segmentos de los conductos mesonéfricos que deberían involucionar, o de los conductos paramesonéfricos que deberían haber involucionado en su totalidad (véase **Remanentes de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos**).

Conductos y glándulas sexuales en la mujer

En fetos de sexo femenino, ante la ausencia de hormona antimülleriana, los conductos paramesonéfricos continúan su desarrollo, fusionándose entre sí en la región más caudal (fig. 23-18). El **cuerpo y cuello del útero**, así como el **tercio superior de la vagina** se originan a partir de esta fusión. El esbozo uterino queda rodeado por un manguito mesenquimático que dará lugar al **miometrio** y **perimetrio**. En su porción craneal, los conductos no se fusionan y generan las **trompas uterinas** y sus extremos el **infundíbulo** con sus pliegues mucosos.

En la zona de contacto de los conductos paramesonéfricos con el seno urogenital, el endodermo que reviste a este último forma dos evaginaciones en los fetos de 3 meses: los **bulbos**

sinovaginales, que en una etapa posterior constituyen por fusión una lámina maciza, la **placa vaginal**. Esta placa después se canaliza por apoptosis originando los **dos tercios caudales de la vagina**, cerrada en su parte caudal por el **himen**, lámina de mesodermo recubierta en ambas caras por epitelio que se origina del epitelio del seno urogenital y de las células vaginales, la cual se perfora en la etapa perinatal. El **vestíbulo vaginal** surge de las porciones pélvica y fálica del seno urogenital.

El epitelio uretral emite brotes que se van a diferenciar en las **glándulas uretrales** y **parauretrales**. Las glándulas parauretrales, homólogas a la próstata masculina, corresponden a la próstata femenina. Se localizan en la cúpula vesical, alrededor del borde inferodistal de la uretra.

En la mujer, la ausencia de testículos, testosterona y hormona antimülleriana produce la degeneración de los conductos mesonéfricos, aunque pueden quedar algunas estructuras vestigiales (véase **Remanentes de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos**).



REMANENTES DE LOS CONDUCTOS MESONÉFRICOS Y PARAMESONÉFRICOS

Restos de los conductos mesonéfricos en el hombre

Normalmente, el extremo cefálico de los conductos mesonéfricos involucionan y desaparece, pero si persiste da lugar a un pequeño **apéndice del epidídimo** que suele adosarse a la cabeza de este. También pueden quedar algunos túbulos mesonéfricos por debajo de los conductillos eferentes que forman el **paradídimo**.

Restos de los conductos paramesonéfricos en el hombre

Normalmente, en el hombre los conductos paramesonéfricos deben involucionar en su totalidad, pero en ocasiones puede quedar alguna porción de ellos. Si persiste su extremo cefálico surge un pequeño **apéndice del testículo**, que se sitúa en el polo superior testicular. Puede encontrarse un pequeño divertículo en forma de saco en la uretra prostática que se designa como **utrículo prostático**, y que es equivalente a la vagina de la mujer. También puede existir una pequeña elevación en la pared posterior de la uretra prostática denominada **veru montanum**, que es homólogo al himen femenino.

Restos de los conductos mesonéfricos en la mujer

Normalmente, en la mujer los conductos mesonéfricos deben involucionar en su totalidad, pero cuando persisten

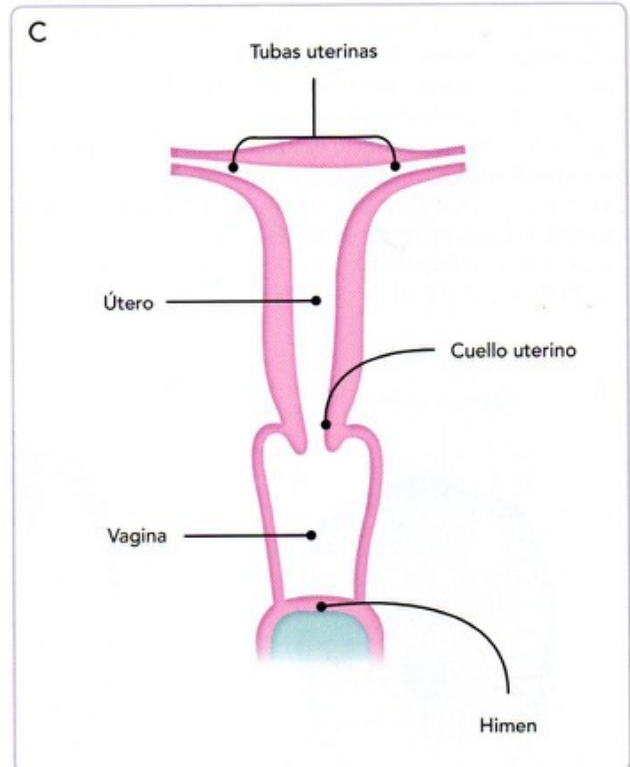
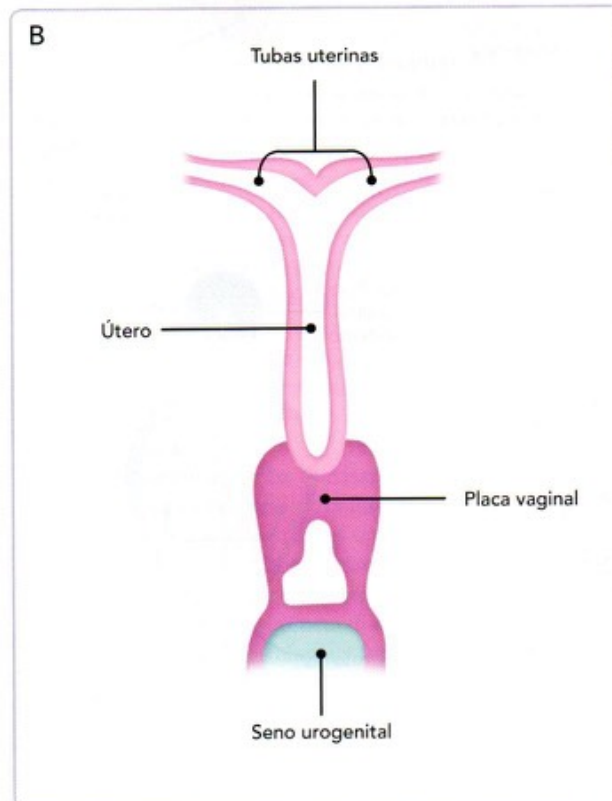
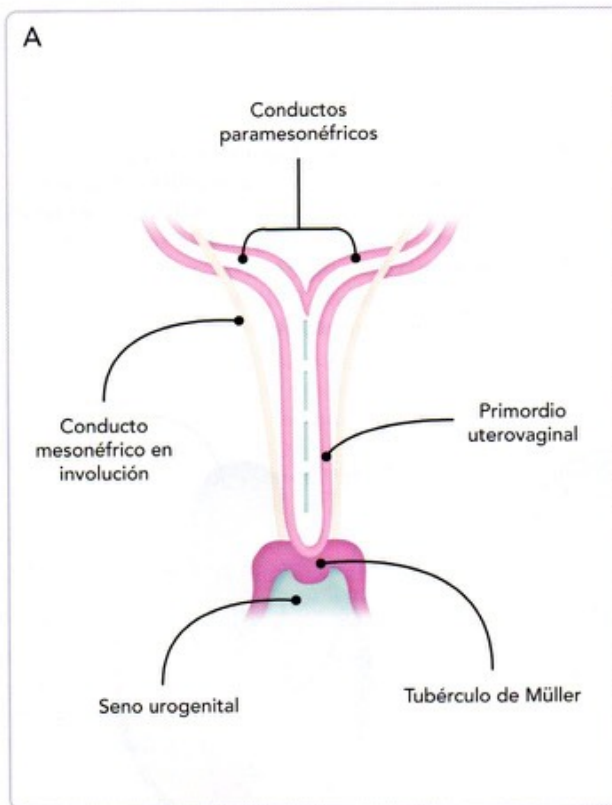


Fig. 23-18. Desarrollo de los conductos del sistema reproductor femenino. Están involucrando los conductos mesonéfricos, persistiendo los paramesonéfricos para dar lugar a la formación del útero y las tubas uterinas. Nótese también la conexión de los conductos paramesonéfricos con el seno urogenital para contribuir a la formación de la vagina.

algunas porciones aparecen pequeños agregados de los conductos femeninos, tales como el **apéndice vesicular** (extremo cefálico del conducto mesonéfrico), el **epoóforo** y el **paraóforo** (remanentes de algunos túbulos mesonéfricos) o **quistes del conducto de Gartner** (remanente de alguna porción del conducto mesonéfrico).

Genitales externos

En el período indiferenciado se desarrollan tres formaciones alrededor del orificio de la cloaca en embriones de ambos sexos, resultando imposible en este momento la diferenciación del sexo por inspección externa: eminencia cloacal, pliegues cloacales y eminencias genitales (fig. 23-19).

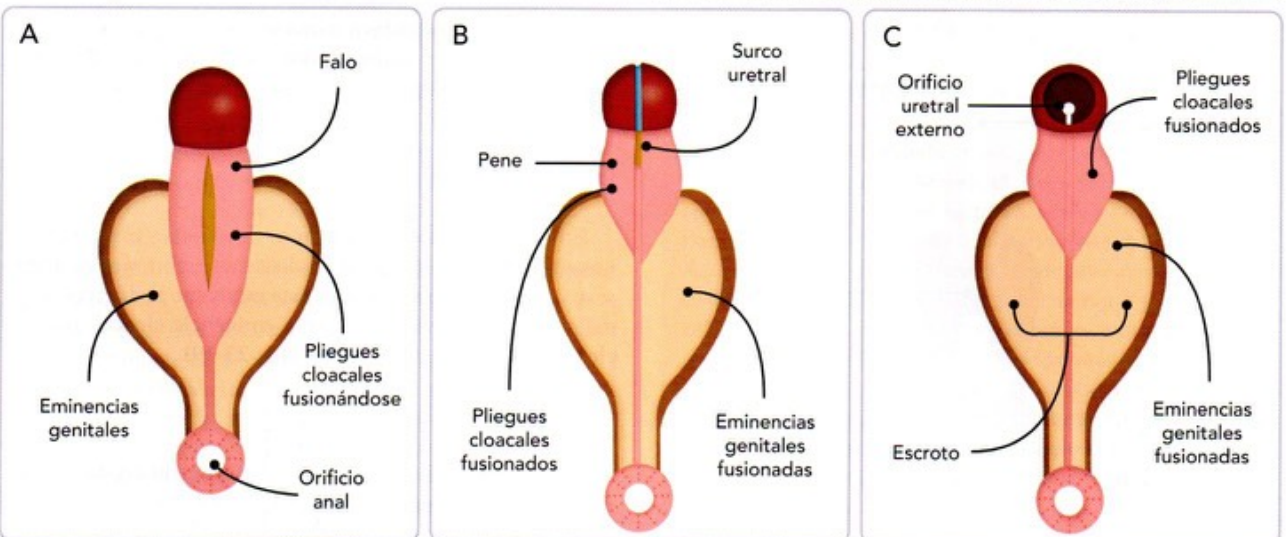
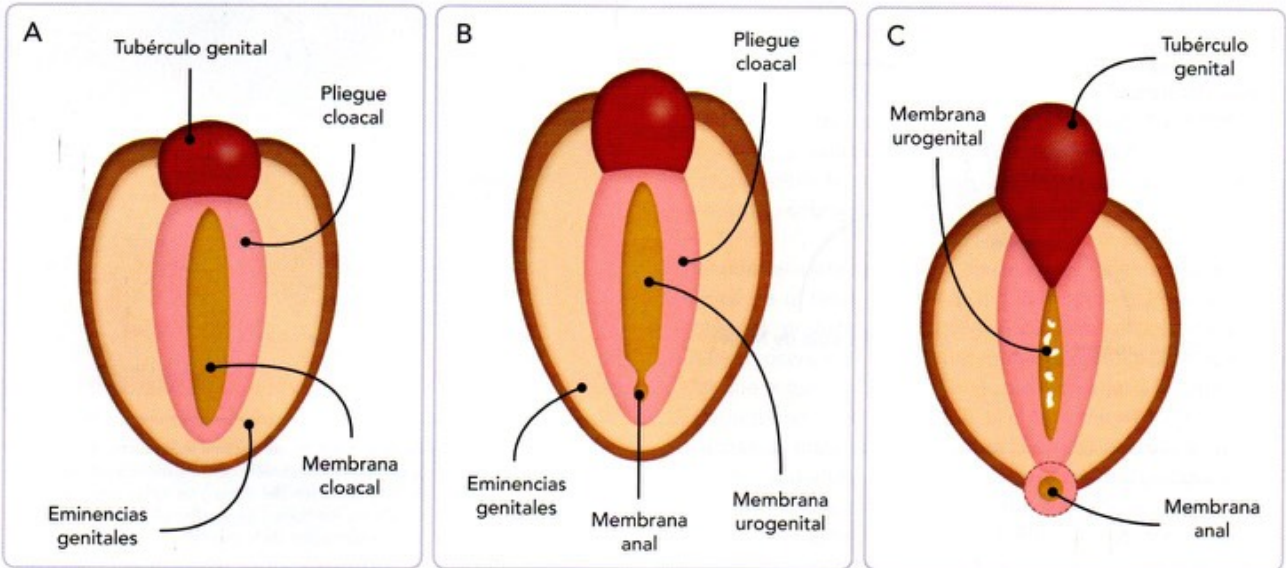
Masculinos

La **eminencia cloacal** crece y constituye el **tubérculo genital**. En embriones de sexo masculino, a las 10 semanas el tubérculo genital se alarga arrastrando consigo a los pliegues cloacales y constituye el **pene**. Los **pliegues cloacales** se fusionan entre sí cerrando y delimitando a la uretra peneana; la uretra masculina se origina a partir de las porciones pélvica y fállica del seno

urogenital, como se describió anteriormente (véase **Desarrollo de la vejiga y uretra**). En su porción caudal, el pene se ensancha y forma el **glande**, recubierto por el **prepucio**; este último se origina del ectodermo que recubre al glande. En el extremo del glande se forma el orificio uretral externo. Las **eminencias genitales**, llamadas **eminencias escrotales** en el sexo masculino, crecen y se fusionan en la línea media constituyendo las **bolsas escrotales**, hacia donde descenderán los testículos (fig. 23-20). Los andrógenos sintetizados por el testículo fetal determinan el desarrollo de los genitales masculinos externos.

Femeninos

En embriones del sexo femenino la formación de los genitales externos no es tan compleja como en el sexo masculino. El **tubérculo genital** sufre un alargamiento poco pronunciado dando origen al **clitoris**. A diferencia de lo que ocurre en el sexo masculino, los **pliegues cloacales** no se fusionan y constituyen los **labios menores**; las **eminencias genitales** se agrandan originando los **labios mayores** (fig. 23-21). El **vestíbulo**, donde se abren el orificio uretral y la cavidad de la vagina, proviene de la **porción fállica del seno urogenital**.



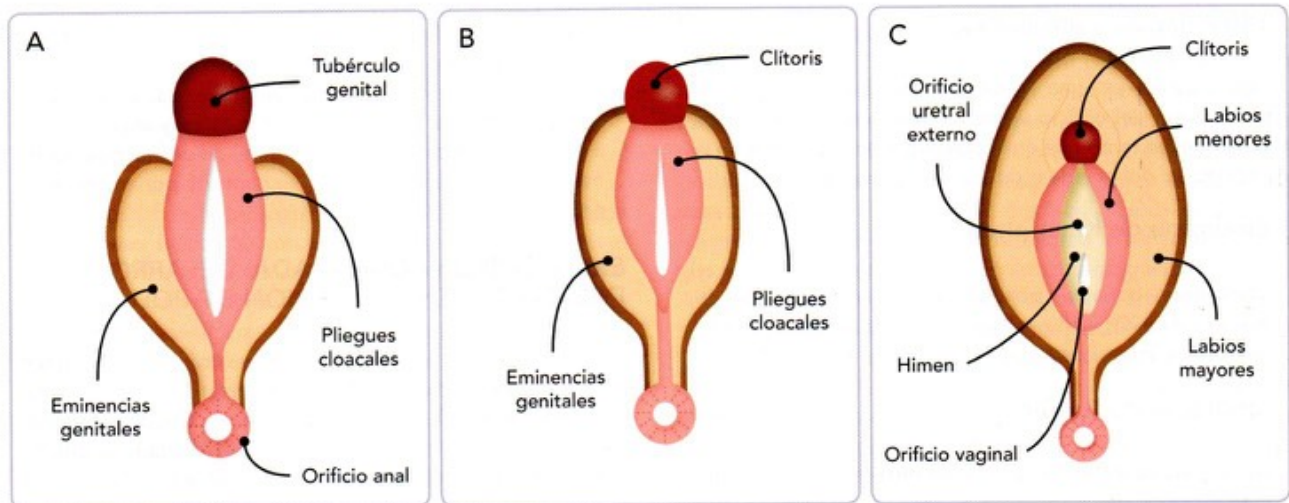


Fig. 23-21. Formación de los genitales externos femeninos. A. Los pliegues cloacales y las eminencias genitales comienzan a crecer considerablemente, no así el tubérculo genital, que da la apariencia de disminuir su tamaño (al menos en proporción). B. El tubérculo genital da lugar a la formación del clítoris, y los pliegues cloacales y las eminencias genitales no se fusionan entre sí, salvo en sus extremos, formando los labios menores y mayores, respectivamente. C. El desarrollo anormal del sistema genital masculino y femenino puede dar lugar a diferentes patologías congénitas, cuyo significado y pronóstico variará mucho según sea el órgano o región afectado y que sobre todo van a repercutir en las funciones sexuales y en la reproducción (véase Alteraciones del sistema genital).

El desarrollo anormal del sistema genital masculino y femenino puede dar lugar a diferentes patologías congénitas, cuyo significado y pronóstico variará mucho según sea el órgano o región afectado y que sobre todo van a repercutir en las funciones sexuales y en la reproducción (véase **Alteraciones del sistema genital**).



ALTERACIONES DEL SISTEMA GENITAL

Hermafroditismo

Cuando la diferenciación sexual no es normal, puede haber grados intermedios del sexo, denominados **intersexualidad** o **hermafroditismo**. Esto implica que no hay correspondencia entre la morfología gonadal (ovarios o testículos) y la de los genitales externos. Se clasifica en **hermafroditismo verdadero** y **seudohermafroditismo femenino** o **masculino**.

El **hermafroditismo verdadero** es una entidad muy rara en la que la mayoría de los pacientes son 46,XX, aunque puede haber mosaicismos 46,XX/46,XY, y más raro 46,XY. Se caracterizan por tener tanto tejido ovárico como testicular formando una misma gónada, el **ovotestis**. El **fenotipo** puede ser **masculino** o **femenino**, pero los genitales externos serán ambiguos con un clítoris prominente.

En el **seudohermafroditismo femenino**, la fórmula cromosómica es 46,XX pero el fenotipo de los genitales externos tiende a ser **masculino**, debido a que presentan un **clítoris aumentado de tamaño** (que semeja un pene) y **fusión de los labios mayores** (simulando bolsas escrotales); los ovarios pueden ser normales. Se produce por la exposición de un feto 46,XX a exceso de andrógenos, lo que produce la virilización de los genitales externos (crecimiento del clítoris, fusión de los labios y persistencia

del seno urogenital); la causa más común es la **hipertrofia suprarrenal congénita**, aunque algunos casos pueden ser ocasionados por la administración de andrógenos a la madre durante el embarazo.

En el **seudohermafroditismo masculino**, la fórmula cromosómica es 46,XY pero el fenotipo de la persona y sus genitales externos son femeninos. El desarrollo de los genitales externos e internos es variable. Los casos son ocasionados por producción inadecuada de testosterona y de factor inhibidor mülleriano en un feto 46,XY por parte de los testículos fetales o por la **falta de receptores** tisulares a la **testosterona** (como ocurre en el síndrome de insensibilidad a los andrógenos). Los testículos varían de rudimentarios a normales.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Este síndrome produce pseudohermafroditismo masculino y también ha sido denominado **síndrome de feminización testicular**. Estas personas tienen una fórmula cromosómica 46,XY y su fenotipo es femenino, aunque presentan testículos. Los genitales externos parecen femeninos, pero la seudovagina termina en fondo de saco ciego y el útero y las tubas uterinas están ausentes o son rudimentarias; en la pubertad desarrollan caracteres sexuales secundarios femeninos pero nunca llega la menstruación. Los testículos, que están presentes, se pueden encontrar en el abdomen, en el conducto inguinal e incluso dentro de los seudolabios mayores. Todo esto se produce por la resistencia de los tejidos a la acción de la testosterona, que es producida por una mutación en la secuencia que codifica el receptor para los andrógenos; tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.

Hipospadias y epispadias

Hipospadias es una anomalía caracterizada por la localización del orificio uretral externo en la cara inferior del pene, en tanto que en la *epispadias* se encuentra en la cara dorsal del glande o del cuerpo del pene.

Síndrome de Klinefelter

Disgenesia gonadal por alteración cromosómica de número 47,XXY; son varones con ginecomastia, atrofia testicular e infertilidad.

Síndrome de Turner

Disgenesia gonadal que ocurre en mujeres con alteración cromosómica de número 45,X, que se caracterizan por presentar baja estatura, disgenesia gonadal, membranas en el cuello (pterigion), tórax ancho en escudo, paladar ojival, malformaciones cardíacas y renales, cabello mal implantado y falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

MALFORMACIONES UTERINAS

Clase I. Agenesia del útero, del cuello uterino y del tercio superior de la vagina, por agenesia o hipoplasia de los conductos paramesonéfricos.

Clase II. Disgenesia del cuello uterino y tabique vaginal transversal, por falta de fusión de los conductos paramesonéfricos con el bulbo sinovaginal.

Clase III. Útero unicornio, didelfo, bicorne o tabicado, con obstrucción unilateral de la vagina, por cierre incompleto de los conductos paramesonéfricos o por falta de reabsorción del tabique.

Hidrocolpos e hidrometrocolpos

Malformación quística de la vagina (hidrocolpos) o de útero y vagina (hidrometrocolpos) que cursa con acumulación de líquido como consecuencia de obstrucciones vaginales congénitas.

Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich

Malformación congénita mülleriana que presenta útero didelfo, tabique vaginal obstructivo y agenesia renal homolateral, asociada a una mayor incidencia de infertilidad, alteraciones menstruales y complicaciones obstétricas. Se debe realizar diagnóstico diferencial con útero bicorne, útero unicornio con cuerno contralateral rudimentario no comunicante, himen imperforado e hipoplasia o agenesia del cuello.

Agenesia uterovaginal (síndrome de Rokitansky)

Malformación congénita caracterizada por ausencia de la vagina y útero rudimentario o ausente. Es el resultado de

una falla en el desarrollo del esbozo mülleriano del útero y la vagina. La disgenesia gonadal es la primera causa de amenorrea primaria, y este síndrome es la segunda. Se suelen asociar malformaciones renales y esqueléticas a esta malformación. Comúnmente el diagnóstico se hace hasta la adolescencia, cuando se consulta por amenorrea primaria.

EMBRIOLOGÍA COMPARADA: DESARROLLO DEL OVARIO EN EL EMBRIÓN DE POLLO

Las gónadas en el embrión de pollo comienzan su diferenciación morfológica en el día 7 del desarrollo. En su formación intervienen el epitelio celómico y las células germinales primordiales. Este proceso involucra en la hembra la diferenciación de la gónada izquierda funcional y la involución de la derecha, que se atrofia. Los individuos machos desarrollan ambas gónadas en testículos funcionales. El ovario izquierdo responde a la ovopoiésis y a la secreción hormonal (fig. 23-22), en tanto que el ovario derecho solo a través de la producción de hormonas, suma su acción a la del ovario izquierdo y participa en la diferenciación de tejidos hormonodependientes. Además, la diferenciación sexual de la gónada femenina izquierda en el ovario funcional y la atrofia del ovario derecho estarían ligadas a la acción de las hormonas esteroideas. No obstante, la acción de estas hormonas estaría condicionada por la acción de otros factores, tales como las gonadotropinas, así como por la integración de un complejo de factores locales y exógenos, probablemente hormonales, comprometidos en el proceso de diferenciación (Avila RE, et al. Ultrastructural behavior of interstitial cells innervation during the differentiation of the chick embryo ovary cultured with 17-beta-estradiol. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2001; 58: 49).

4 DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las glándulas suprarrenales se originan del mesodermo y de células de las crestas neurales. Inician su desarrollo en la sexta semana y lo terminan a los 3 años de edad. Entre otras hormonas, producen andrógenos, cuyo aumento puede dar lugar a la masculinización de los genitales externos femeninos.

Las glándulas suprarrenales, si bien no forman parte del sistema urogenital, sí pueden influir en el desarrollo de este debido a la producción que tienen de andrógenos desde la etapa prenatal, y que si aumenta puede llevar a la masculinización de los genitales externos en un feto del sexo femenino (seudohermafroditismo femenino) (véase **Hiperplasia suprarrenal congénita**). Las glándulas suprarrenales están formadas por una corteza y una médula. La **corteza** se origina del mesodermo y la **médula** de células de las crestas neurales.

La corteza aparece en la sexta semana como un conglomerado de células mesenquimáticas a cada lado, entre la inserción del mesenterio dorsal y la gónada en desarrollo; estas células mesen-

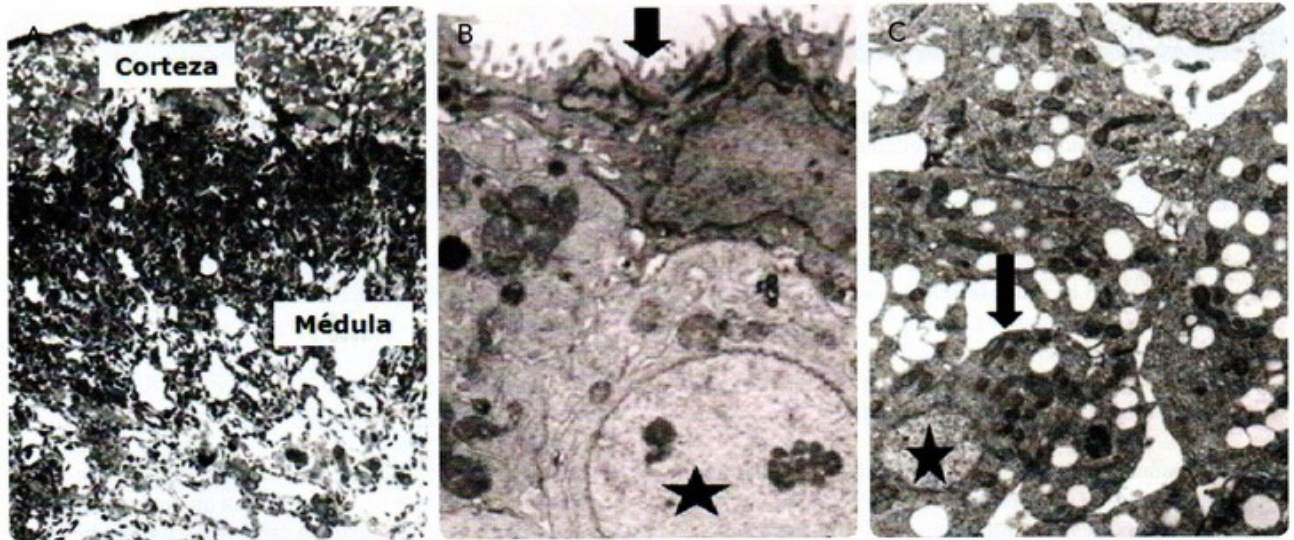


Fig. 23-22. Embriología comparada. Ovario izquierdo de embrión de pollo de 19 días. A. Fotomicrografía de luz de la corteza y médula. Hematoxilina/eosina, 100×. B. Micrografía electrónica de transmisión de la corteza. Célula celómica con microvellosidades (flecha). Núcleo de ovocito (estrella) 10 000×. C. Fotomicrografía electrónica de transmisión de la médula. Endocrinocitos (flecha) con citoplasma con vacuolas de lípidos. Núcleo (estrella) 5 000×.

quimáticas derivan del mesotelio de la pared posterior del abdomen. La médula aparece más o menos al mismo tiempo y sus células provienen del ganglio simpático vecino que se formó por células de las crestas neurales; forman una masa celular en el lado interno de la corteza. Conforme la corteza rodea a la médula, esta diferencia sus células a células productoras de catecolaminas. Durante la octava semana, del mesotelio surgen más células que encierran la corteza fetal para dar lugar a la corteza permanente.

A partir de la **corteza permanente** se van a formar varias capas en diferentes momentos: 1) la **zona glomerular** y 2) la **zona fascicular**, ambas al final de la etapa fetal, y 3) la **zona reticulada**, más o menos a los 3 años de edad. En estas tres capas se sintetizan mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos, todos a partir del colesterol.

Las suprarrenales fetales son de 10 a 20 veces más grandes que las del adulto (en proporción al peso corporal) y su gran volumen se debe al tamaño de la corteza. Por el contrario, la médula es relativamente pequeña hasta después del nacimiento. Durante el primer año de la vida posnatal las suprarrenales disminuyen su tamaño debido a la involución de la corteza.



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Es producida por un incremento de las células de la corteza suprarrenal que genera una cantidad excesiva de andrógenos durante el período fetal. Si se trata de un feto del sexo femenino puede causarle masculinización de los genitales externos, mientras que si es un feto del sexo masculino puede pasar inadvertida durante los primeros años. Con el paso del tiempo, en ambos sexos lleva a un crecimiento rápido y a maduración esquelética. Se debe a una mutación genética que se hereda en forma autosómica recesiva y que provoca deficiencias de enzimas en la corteza suprarrenal que son necesarias para la producción de hormonas esteroides, que, al estar disminuidas, propician la síntesis de adrenocorticotropina por el lóbulo anterior de la hipófisis, que a su vez es la que produce la hiperplasia suprarrenal y el aumento de la producción de andrógenos.

5 RESUMEN

- El sistema urogenital se origina fundamentalmente del mesodermo intermedio a partir de la cuarta semana, aunque el urinario inicia su desarrollo un poco antes que el genital.
- El sistema urinario está formado por los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra, y cumple funciones esenciales para la vida.
- En el embrión humano se originan en forma sucesiva durante su desarrollo tres tipos de sistema excretor: pronefros, mesonefros y metanefros.
- El pronefros o riñón rudimentario aparece alrededor del día 22 a nivel cervical. Está constituido por 7 a 10 cordones celulares macizos, sin significado funcional, e involuciona y desaparece entre los días 24 y 25.
- El mesonefros o riñón transitorio se forma también durante la cuarta semana y comienza su involución en la octava. Se origina a partir del mesodermo intermedio inducido por los túbulos pronéfricos más caudales. Treinta unidades secretorias mesonéfricas se forman en sentido cefalocaudal, compuestas por un glomérulo (ovillo de capilares) y un túbulo; los túbulos constituyen en uno de sus extremos el esbozo de la cápsula glomerular, formándose así el corpúsculo renal, y en el otro extremo se conectan a un conducto excretor de situación longitudinal, el conducto mesonéfrico, que recorre el mesonefros. El conducto mesonéfrico desemboca caudalmente a nivel del seno urogenital.
- El metanefros o riñón definitivo se desarrolla alrededor del día 32 a partir del blastema metanefrogénico y el brote ureteral. El brote ureteral dará origen a las vías urinarias (uréter, pelvis renal, cálices mayores y menores y túbulos colectores) y el blastema metanéfrico originará las nefronas. Los brotes ureterales se manifiestan en la quinta semana como evaginaciones de la parte caudal de los conductos mesonéfricos; en sus extremos distales se forma una estructura ensanchada, la futura pelvis renal. Posteriormente se establecen importantes procesos inductivos recíprocos entre el blastema metanefrogénico y el brote ureteral que permitirán la ramificación del brote y la formación de las nefronas.
- Durante la etapa fetal, los riñones ascenderán hasta contactar con las glándulas suprarrenales; durante su ascenso también tendrán un giro medial de aproximadamente 90° que deja al hilio renal en dirección a la línea media.
- Desde de la quinta semana comienzan a desarrollarse la vejiga y la uretra a partir del seno urogenital y del mesodermo que lo rodea.
- Las gónadas se forman a partir del mesodermo intermedio (que origina la cresta urogenital), del epitelio celómico (derivado del mesodermo esplácnico) y de las células germinales primordiales (originadas en el epiblasto).
- La morfogénesis del sistema genital atraviesa por tres etapas bien definidas: 1) la diferenciación cromosómica (determinación genética del sexo), 2) la diferenciación gonadal y 3) la diferenciación fenotípica (diferenciación del sistema de conductos y genitales externos).
- La diferenciación cromosómica ocurre durante la fertilización, en la que el sexo del embrión queda determinado dependiendo de si el espermatozoide que logra la fertilización tiene cromosoma X o Y.
- La diferenciación gonadal se divide en dos períodos: indiferenciado y diferenciado, con el desarrollo específico de un ovario o un testículo.
- En el período indiferenciado no es posible identificar morfológicamente el ovario o el testículo, mientras que en el diferenciado ya la gónada presenta diferencias que permiten su distinción de acuerdo a su sexo genético. En el sexo masculino, la hormona antimülleriana y la testosterona son responsables de la diferenciación del resto del sistema genital.
- Los conductos genitales y los genitales externos también pasan por una etapa indiferenciada y otra diferenciada. La diferenciación a conductos y genitales externos masculinos dependerá de la testosterona que esté produciendo el testículo del embrión, mientras que la diferenciación a conductos y genitales externos femeninos no dependerá de factores hormonales, ya que al no haber testosterona se formarán conductos y genitales femeninos.

- En los embriones del sexo masculino, el tubérculo genital dará origen al pene, mientras que en los del sexo femenino este mismo tubérculo formará el clitoris. Los pliegues cloacales en los embriones masculinos serán los encargados de cerrar la uretra peneana; en contraste, en los femeninos formarán los labios menores. Por su parte, las eminencias genitales formarán las bolsas escrotales en el embrión del sexo masculino, mientras que originarán los labios mayores en los embriones del sexo femenino.
- La glándula suprarrenal surge a partir del mesodermo y de células de las crestas neurales. Inicia su desarrollo en la sexta semana y lo termina hasta aproximadamente los 3 años de edad.

6 LECTURAS RECOMENDADAS

- Carlson BM. Sistema urogenital. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. P. 403.
- Gómez Dumm C. Embriología humana. Buenos Aires: El Ateneo; 2003.
- Hib J. Embriología médica. 6a ed. México: McGraw-Hill-Interamericana; 1994.
- Larsen WJ. Desarrollo del sistema urogenital. En: Embriología humana. 3a ed. Madrid: Elsevier Science-Churchill Livingston; 2003. P. 265.
- Moore KL, Persaud TVN. Aparato genitourinario. En: Embriología clínica. 8a ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008. p. 243.
- Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. Embriología funcional. Una perspectiva desde la biología del desarrollo. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- Sadler TW. Sistema urogenital. En: Langman. Embriología médica. 12a ed. Barcelona: Wolters Kluwer-Lippincott-Williams & Wilkins; 2012. p. 232.

7 CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 23-1 (véase en sitio web)

Mujer de 24 años con hiperplasia suprarrenal congénita (grupo de trastornos que afectan las enzimas que actúan en la síntesis del colesterol) que cursa un embarazo con feto de sexo femenino.

En relación con este caso:

1. ¿Por qué se produce la virilización del feto?
2. ¿Cuál es la base del tratamiento prenatal?
3. ¿Qué nos permite evaluar en relación con el sexo fetal una ecografía realizada en el período comprendido entre las 11 y 14 semanas de gestación y el DNA libre fetal (FFDNA)?

Caso clínico 23-2 (véase en sitio web)

Paciente femenino con embarazo de 30 semanas que cursa con oligohidramnios grave. Se realiza ultrasonido convencional sin resultados concluyentes. Se indica ultrasonido 3D/4D complementado con Doppler color y Doppler color 3D que permite realizar el diagnóstico de agenesia renal bilateral.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es la causa embriológica de esta malformación?
2. ¿Por qué se presentan pulmones hipoplásicos?

**8 AUTOEVALUACIÓN**

Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. El blastema metanefrogénico es el primordio para la formación de:
- A. El uréter
 - B. Los cálices mayores y menores
 - C. El parénquima renal
 - D. La pelvis renal
- () 2. Es un gen importante para el desarrollo de los túbulos mesonéfricos:
- A. LIM-1
 - B. WNT-1
 - C. WNT-11
 - D. PAX-2
- () 3. El síndrome de feminización testicular es originado por:
- A. La delección del gen SRY
 - B. Una mutación en el gen del receptor de andrógenos
 - C. La falta de secreción del factor inhibidor mülleriano
 - D. Una disfunción de las células de Leydig
- () 4. En la mujer, la feminización de sus genitales externos depende de:
- A. La acción de los estrógenos
 - B. La inducción de los conductos paramesonéfricos
 - C. El desarrollo del primordio uterovaginal
 - D. La ausencia de testosterona
- () 5. La hiperplasia suprarrenal congénita es un ejemplo de:
- A. Hermafroditismo verdadero
 - B. Seudohermafroditismo femenino
 - C. Seudohermafroditismo masculino
 - D. Homosexualidad

6. ¿Qué estructuras producen fenómenos inductivos que actúan en la diferenciación renal metanéfrica? _____
_____ y _____

7. ¿Qué estimulan los factores positivos durante el desarrollo del metanefros? _____
_____ y _____

8. ¿De dónde deriva el urotelio de la vejiga? _____

9. ¿A partir de qué estructuras se forman las gónadas? 1) _____,
2) _____ y 3) _____

10. ¿Cuáles son las etapas de la morfogénesis genital? 1) _____,
2) _____ y 3) _____

CAPÍTULO

24

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Carlos E. de la Garza González, José Gpe. Arriaga García,
Manuel Arteaga Martínez, Laura G. Flores Peña y Adolfo Leyva Rendón

OBJETIVOS

- Reconocer e identificar de forma estructural y práctica las diferentes porciones y divisiones del estudio del sistema nervioso, desde la base del entendimiento de sus orígenes durante el desarrollo: la neurulación, ocurrida entre la tercera y cuarta semana.
- Identificar los factores que inducen la formación del neuroectodermo: origen de la placa neural.
- Aprender y describir la secuencia de cambios morfológicos que ocurren desde el ectodermo para dar lugar al tubo neural, el conducto neural y la cresta neural, desde donde derivarán las estructuras del sistema nervioso.
- Entender y explicar el desarrollo y los cambios o modificaciones que ocurrirán en la etapa embrionaria para dar origen a la médula espinal y al encéfalo, así como sus cubiertas meníngeas.
- Analizar las consecuencias estructurales que se originan durante las alteraciones ocurridas en el desarrollo del sistema nervioso.

CONTENIDO

- 1 INTRODUCCIÓN | 468
- 2 NEURULACIÓN | 468
 - Neuroectodermo y placa neural | 468
 - Tubo neural y conducto neural | 468
 - Organización primaria del tubo neural | 470
- 3 HISTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL | 471
- 4 CRESTA NEURAL | 472
- 5 VESÍCULAS CEREBRALES | 476
 - Sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo | 478
- 6 MÉDULA ESPINAL | 478
 - Meninges | 482
 - Mielinización de la médula espinal | 482
- 7 ENCÉFALO Y TALLO ENCEFÁLICO | 482
 - Rombencéfalo (cerebro posterior) | 482
 - Mesencéfalo (cerebro medio) | 487
 - Prosencéfalo (cerebro anterior) | 487
- 8 REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL | 492
- 9 SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO | 499
 - Formación y crecimiento neuronales | 499
 - Nervios raquídeos | 500
 - Nervios craneales | 500
 - Sistema nervioso autónomo | 500
- 10 RESUMEN | 502
- 11 LECTURAS RECOMENDADAS | 503
- 12 CASOS CLÍNICOS | 504
- 13 AUTOEVALUACIÓN | 506

1 INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central, junto con el aparato cardiovascular, son de los primeros sistemas que inician su desarrollo en el embrión. En la tercera semana ya es posible identificar las primeras manifestaciones del sistema nervioso con la formación de la placa neural, para lo que se puso en marcha la interacción de moléculas que favorecen o inhiben su desarrollo. Las modificaciones de la placa neural llevarán a la conformación del encéfalo y la médula espinal, los cuales parten de un patrón básico a partir del cual experimentan las transformaciones que los convierten en estructuras altamente especializadas. Para estas modificaciones también se ponen en juego moléculas que determinan el patrón final del tubo encefalomedular.

La cresta neural interviene en la formación de estructuras tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico y el autónomo. También participa en el desarrollo de una gran variedad de órganos y tejidos, entre los que se encuentran la médula suprarrenal, el tabique aortopulmonar, la dentina, las valvas aórtica y pulmonar, el tejido óseo y cartilaginoso, entre otros.

El **sistema nervioso central** (SNC) está formado por la médula espinal y el encéfalo, estructuras localizadas en el interior de un esqueleto protector constituido por la columna vertebral y la cavidad craneal. Este sistema guarda la zona de mayor desarrollo y evolución del ser humano: la neocorteza (corteza cerebral), donde radica el **sistema nervioso somático**, encargado del control de los movimientos voluntarios, desde donde nace la señal que termina innervando los músculos voluntarios o esqueléticos; este nivel es también el sitio donde terminan las señales o información que llegan a nuestra piel y órganos de los sentidos y que nos hacen conscientes de nuestro entorno (toda sensación o estímulo del medio externo). Igualmente, el sistema nervioso central guarda las estructuras que controlan los movimientos involuntarios, el **sistema nervioso autónomo**, que detecta la sensibilidad y estímulos que se originan del medio interno (estructuras vegetativas o viscerales), y que reside en las regiones subcorticales, desde donde se controlan los órganos que cuentan con tejidos glandulares y músculo liso y cardíaco.

El **sistema nervioso periférico** consta de 31 pares de nervios espinales nacientes de la médula espinal y 12 pares de nervios craneales cuyo origen se encuentra en el encéfalo; asimismo, cuenta con los ganglios nerviosos somáticos y autónomos (simpáticos y parasimpáticos). Estos nervios representan los puentes de comunicación entre el medio externo (desde la piel y desde los órganos de los sentidos) y nuestro medio interno (desde los tejidos viscerales o vegetativos) hacia el sistema nervioso central, y desde este al medio externo para el control del movimiento voluntario (desde la corteza donde radica el sistema nervioso somático) y al medio interno para la señal de control de la función visceral (desde las regiones subcorticales del sistema nervioso autónomo).

El sistema nervioso comienza pronto su funcionamiento y controla funciones como la frecuencia cardíaca (cuyas variaciones indican el estado de confort o estrés del feto), reflejos como la deglución (importante porque en caso de estar abolido contribuye a la aparición de polihidramnios), y los movimientos musculares del feto (la movilidad es indispensable para la correcta formación del aparato musculoesquelético).

2 NEURULACIÓN

La neurulación es un proceso que se inicia con la formación de la placa neural y termina con el cierre del tubo neural. Ocurre entre el final de la tercera y la cuarta semana del desarrollo.

NEUROECTODERMO Y PLACA NEURAL

La **neurulación**, que consiste en la formación del tubo neural, marca el inicio del desarrollo del sistema nervioso y comienza en la tercera semana, cuando el ectodermo situado por encima y lateral a la notocorda, en la región del futuro dorso del embrión, se engrosa para transformarse en **neuroectodermo** y formar la **placa neural**, de localización craneal al nódulo primitivo. Es la notocorda la que produce dos moléculas de señales, la nogina y la cordina, las cuales actúan sobre el ectodermo suprayacente bloqueando a la proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4); al quedar bloqueada la BMP-4, el ectodermo de esta región inicia su diferenciación hacia tejido neural. Es por esta acción que a la notocorda se le considera como el inductor primario del sistema nervioso. La placa neural se puede ya identificar desde los 18 ± 1 días y se distingue nítidamente del ectodermo vecino no engrosado que formará epidermis. A medida que el embrión crece, lo hace también la placa neural, y cuando la línea primitiva experimenta involución, la placa se extiende desde la región cefálica, donde es más ancha (futuro encéfalo), hasta la caudal, donde es más angosta (futura médula espinal). A medida que avanza el desarrollo, la placa neural se hunde en la línea media dando lugar a la aparición del **surco neural**, limitado por los bordes elevados de la placa que son denominados **pliegues neurales**; en las porciones más elevadas de los pliegues se localiza una población celular que se diferenciara en la **cresta neural**; las células de la cresta neural son pluripotentes y poseen una gran capacidad para migrar (figs. 24-1 y 24-2) (véase Cap. 9).

TUBO NEURAL Y CONDUCTO NEURAL

Hacia los 22 ± 1 días, a nivel del cuarto somite occipital y primer somite cervical, en la futura región cervical, los pliegues neurales se aproximan uno al otro y se fusionan en la línea media dorsal, apareciendo así el **tubo neural** formado por una pared, el **neuroepitelio**, y una cavidad, el **conducto neural** (luz del tubo neural), futuro **sistema ventricular** (fig. 24-3). El tubo neural, que en un principio es corto, está comunicado por sus extremos con la cavidad amniótica. A los extremos abiertos del tubo se les llama **neuroporo craneal** y **neuroporo caudal**, de

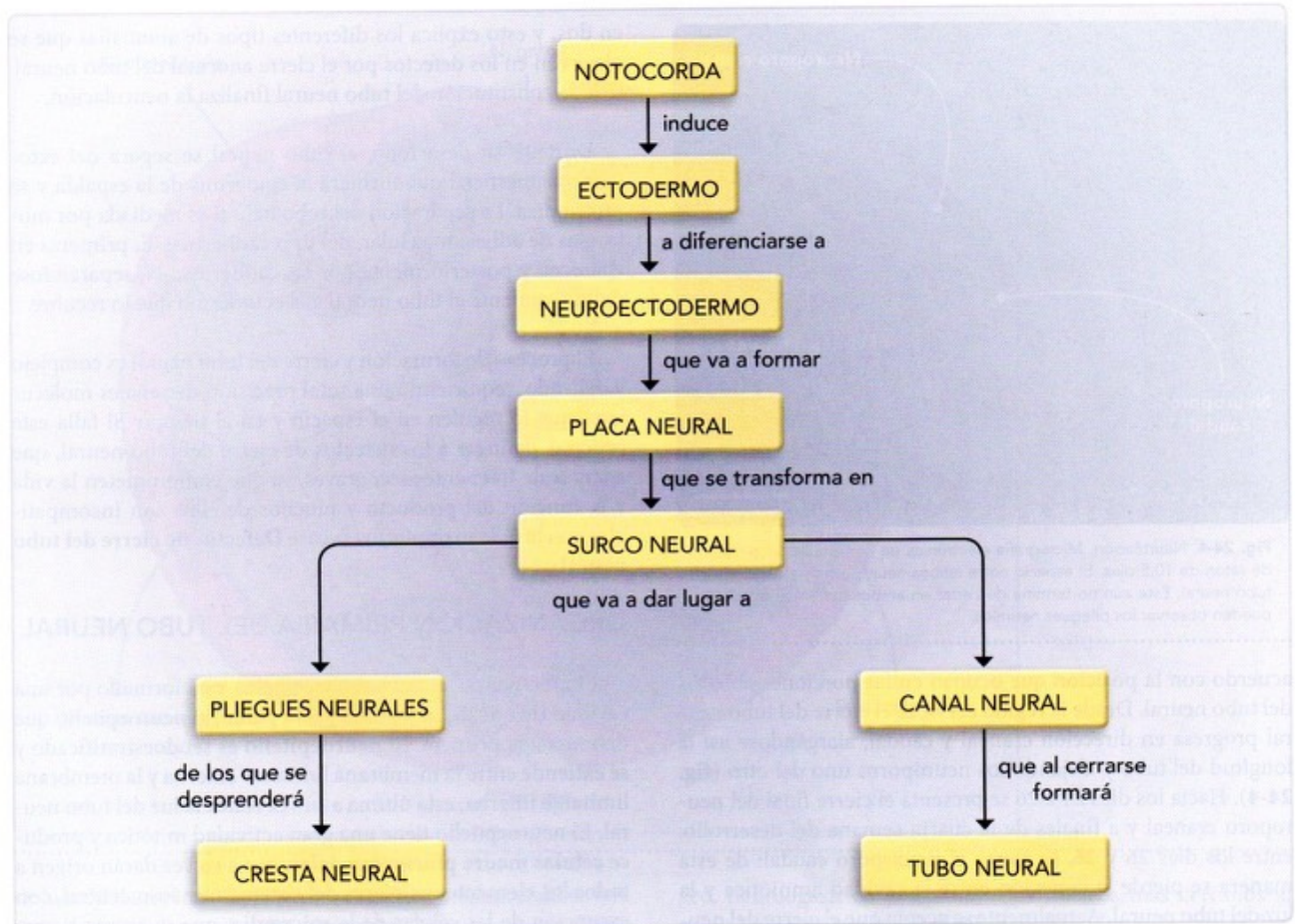


Fig. 24-1. Esquema que muestra el proceso de neurulación.

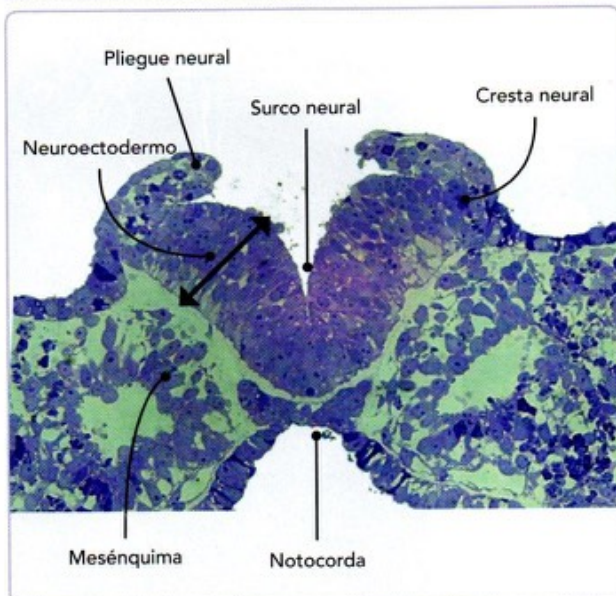


Fig. 24-2. Neurulación. Corte semifiño de la región cefálica de un embrión humano de la tercera semana de desarrollo, para observar la neurulación. Azul de toluidina y rojo de pironina.

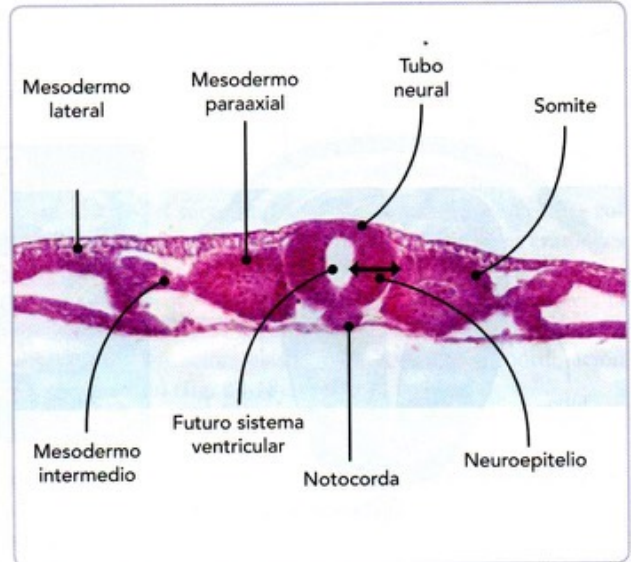


Fig. 24-3. Neurulación. Micrografía de un corte transversal de un embrión de pollo de 50 horas de incubación. Hematoxilina y eosina. Nótese el tubo neural y la notocorda, y a ambos lados el mesodermo con sus diferentes porciones.

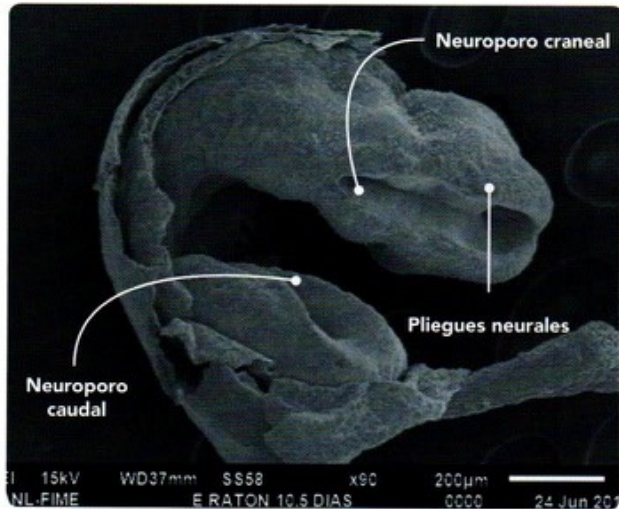


Fig. 24-4. Neurulación. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón de 10,5 días. El espacio entre ambos neuroporos corresponde al tubo neural. Este aún no termina de cerrar en ambos extremos donde se pueden observar los pliegues neurales.

acuerdo con la posición que ocupan en las porciones abiertas del tubo neural. Desde la región cervical, el cierre del tubo neural progresa en dirección craneal y caudal, alargándose así la longitud del tubo y alejando los neuroporos uno del otro (**fig. 24-4**). Hacia los días 24 a 26 se presenta el cierre final del neuroporo craneal y a finales de la cuarta semana del desarrollo, entre los días 26 y 28, se cierra el neuroporo caudal; de esta manera se pierde la conexión entre la cavidad amniótica y la luz del tubo neural. Actualmente se acepta que el cierre del neuroporo craneal ocurre en tres sitios y el del neuroporo caudal

en dos, y esto explica los diferentes tipos de anomalías que se observan en los defectos por el cierre anormal del tubo neural. Con la constitución del tubo neural finaliza la neurulación.

Durante su desarrollo, el tubo neural se separa del ectodermo superficial que formará la epidermis de la espalda y se profundiza. La separación del tubo neural es mediada por moléculas de adhesión celular, del tipo cadherinas-E, primeras en aparecer, y posteriormente por las cadherinas-N, separándose definitivamente el tubo neural y el ectodermo que lo recubre.

El proceso de formación y cierre del tubo neural es complejo y delicado, requiriendo una total precisión de señales moleculares que lo regulen en el espacio y en el tiempo. Si falla este proceso, da lugar a los defectos de cierre del tubo neural, que además de frecuentes son graves, ya que comprometen la vida y la función del producto y muchos de ellos son incompatibles con la vida extrauterina (véase **Defectos de cierre del tubo neural**).

ORGANIZACIÓN PRIMARIA DEL TUBO NEURAL

El tubo neural, como ya se mencionó, está formado por una cavidad (luz del tubo neural) y una pared, el **neuroepitelio** que delimita a la primera. El **neuroepitelio** es pseudoestratificado y se extiende entre la membrana limitante externa y la membrana limitante interna; esta última a su vez rodea la luz del tubo neural. El neuroepitelio tiene una gran actividad mitótica y produce **células madre pluripotenciales**, que a su vez darán origen a todos los elementos celulares del sistema nervioso central, con excepción de las células de la **microglia**, que se acepta tienen un origen mesenquimático (**fig. 24-5**).

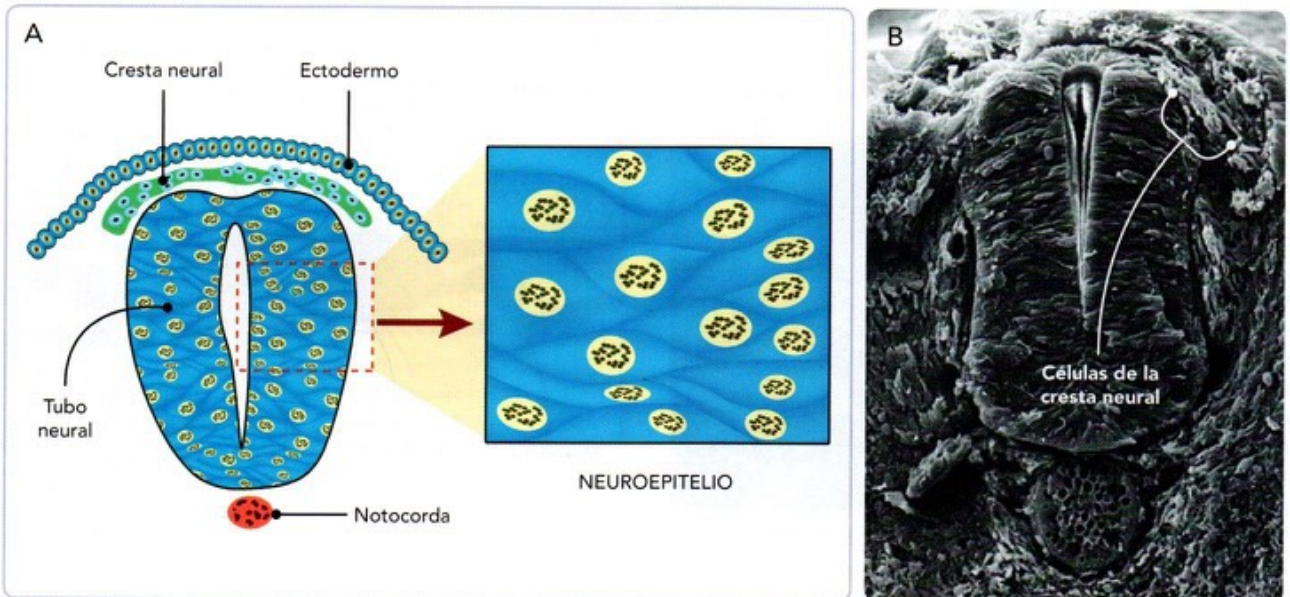


Fig. 24-5. Neuroepitelio. **A.** Tubo neural cortado transversalmente que muestra el neuroepitelio. **B.** Micrografía electrónica de barrido de un corte transversal del tubo neural en embrión de pollo. Obsérvese la morfología del neuroepitelio en el tubo neural y de la notocorda; se aprecian ya algunas células de la cresta neural en la región dorsolateral del tubo neural.

Las primeras oleadas de células que se originan del neuroepitelio constituyen los neuroblastos, los cuales abandonan el neuroepitelio y se distribuyen externos a él formando una capa que recibe el nombre de **zona intermedia** (también llamada “capa del manto”); esta dará origen a la denominada **sustancia gris**. Los neuroblastos son células parcialmente diferenciadas y han perdido su capacidad de dividirse; ellas emiten prolongaciones dendríticas y axónicas conformando la **zona (capa) marginal**, futura **sustancia blanca**; al neuroepitelio original se le conoce ahora como **zona ventricular**. Esta distribución zonal del sistema nervioso central se mantiene en toda la extensión del tubo neural (fig. 24-6).

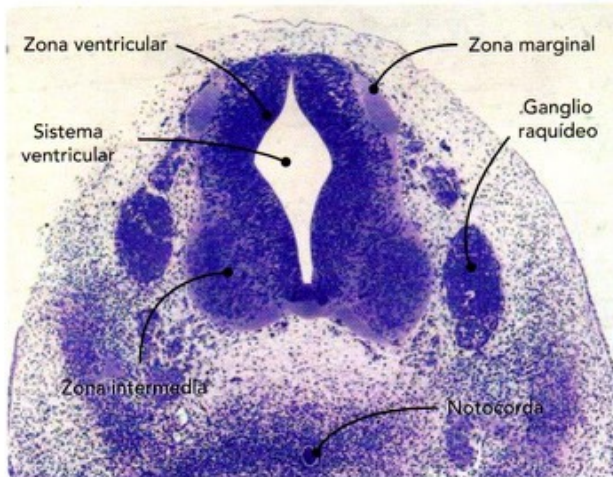


Fig. 24-6. Neuroepitelio. Corte transversal de un embrión de cerdo. Se observa la constitución que muestra el tubo neural. En la zona ventricular se llevan a cabo las divisiones celulares, posteriormente las células migran para formar la zona intermedia (futura sustancia gris); a la vez sus prolongaciones se acomodan en la periferia para dar lugar a la zona marginal (futura sustancia blanca), en la que también se encuentran oligodendrocitos y astrocitos. Hematoxilina y eosina.



DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Los defectos de cierre del tubo neural son aquellos secundarios a una alteración de la neurulación generada por anomalías de la fusión de los pliegues neurales durante la formación del tubo neural. Los más frecuentes son la anencefalia y la espina bífida (véase más adelante), y entre los menos frecuentes está el encefalocele. La incidencia aproximada de los defectos de cierre del tubo neural a nivel mundial es de 1 por cada 10 000 recién nacidos vivos; la frecuencia aumenta notablemente en lugares como China y México, con reportes de 20 a 30 casos por cada 10 000. Se considera que su etiología es multifactorial, y se incluye una predisposición genética, factores ambientales y la ingesta insuficiente o deficiente de ácido fólico (donde se ha observado la disminución en la mitosis del tubo neural durante la neurulación). La ingesta diaria de ácido fólico disminuye la incidencia de estos defectos hasta en un 80%.

3 HISTOGÉNESIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La mayoría de las células del sistema nervioso se originan a partir de células madre pluripotenciales situadas en el neuroepitelio del tubo neural. La excepción son las células de la microglia, cuyo origen es a partir del mesodermo.

En el neuroepitelio se localizan **células madre nerviosas** capaces de formar los diversos tipos celulares que se encuentran en el sistema nervioso central. Estas células madre pluripotenciales expresan una proteína de filamentos, la nestina, y experimentan múltiples mitosis aumentando así su número. El siguiente paso es cuando ellas dan origen a células madre bipotenciales que seguirán la línea de diferenciación neuronal o glial.

Las primeras en diferenciarse son las de la línea neuronal. Estas células expresan **proteína de neurofilamentos** y se transforman en **neuroblastos**, células que, como anteriormente se señaló, han perdido la capacidad de dividirse. Los neuroblastos emiten prolongaciones celulares y primariamente son **neuroblastos bipolares**; dichas prolongaciones tienen contacto tanto con la membrana limitante interna como con la externa. Posteriormente pierden una de sus prolongaciones dando lugar a un estadio intermedio: el de **neuroblastos unipolares**; el siguiente y último paso es cuando se transforman en **neuroblastos multipolares** (neuronas), emitiendo prolongaciones dendríticas y axónicas para establecer contacto (sinapsis) con otras neuronas (fig. 24-7).

El otro camino que toman las células madre bipotenciales es cuando expresan **proteína ácida gliofibrilar** para dar lugar a las células de la línea glial. Estas células aún tienen varias divisiones mitóticas, al cabo de las cuales pueden tomar tres líneas principales de diferenciación: 1) las células precursoras de los **astrocitos tipo II** y los **oligodendrocitos**, 2) las células precursoras de los **astrocitos tipo I** y 3) las células precursoras de la **glía radial**. Algunas de las células precursoras de la glía radial se van a diferenciar a su vez en **células ependimarias**, que limitan la luz del tubo neural, y algunos autores también consideran que pueden dar origen a astrocitos tipo I (fig. 24-7).

Existe otra población celular dentro del sistema nervioso central, las **células de la microglia**, cuya función es actuar como macrófagos y que no tienen origen en el neuroepitelio sino que provienen del mesodermo, cuando penetran los vasos sanguíneos al tubo neural; ellas representan monocitos modificados. Las células de la microglia solo se identifican una vez que se ha establecido la irrigación del sistema nervioso central.

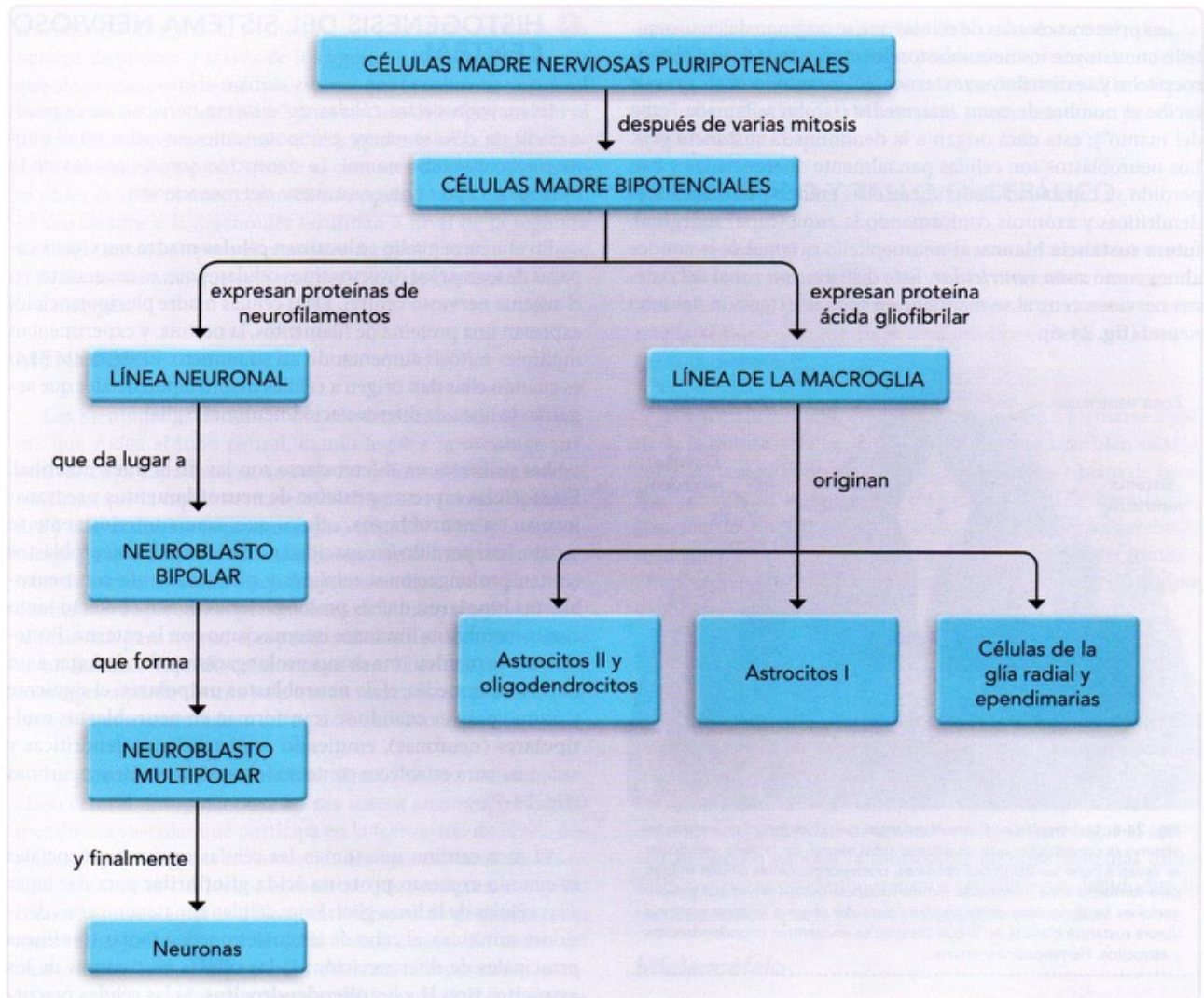


Fig. 24-7. Histogénesis del neuroepitelio.

4 CRESTA NEURAL

La cresta neural se desprende del tubo neural a nivel de sus pliegues neurales, y sus células se transforman en mesenquimáticas y migran para originar o contribuir en el desarrollo no solo de estructuras del sistema nervioso sino también de muchos otros órganos, tales como el corazón, la epidermis, la médula suprarrenal, las glándulas del cuello, etcétera.

La cresta neural es una subpoblación de células que se localizan entre el ectodermo no neural y la porción más elevada (cresta) de los pliegues neurales. Se extiende desde la región prosencefálica hasta la caudal. La cresta neural se desprende del neuroepitelio bien antes de la fusión de los pliegues, como ocurre en la región cefálica o después de que se ha formado el tubo neural, como en el caso de la médula espinal (figs. 24-2 y 24-5). Estas células que se especifican desde la gastrulación

requieren para ello de *Pax-7*; una vez que se han determinado, expresan los factores de transcripción *snail-1* y *snail-2* (anteriormente llamado *slug*), lo que las diferencia de las otras células neuroepiteliales. Las concentraciones de BMP también ejercen su función en su determinación como cresta neural, ya que los niveles altos de BMP mantienen al ectodermo como ectodermo superficial, los valores bajos permiten que se determine a neuroectodermo y se necesitan valores intermedios para las células de la cresta neural; las diferencias en las concentraciones de BMP son dadas por otras moléculas como Shh, que al expresarse inhiben a las BMP. Las células de la cresta neural experimentan una transformación epitelio-mesenquimatoso y pierden sus moléculas de adhesión celular, lo que les confiere la capacidad de migrar y originar una gran cantidad de derivados que van desde óseos, cartilaginosos, melanocíticos, cardiovasculares, suprarrenales y dentales, entre otros, hasta nerviosos, como los ganglios raquídeos y las neuronas simpáticas y parasimpáticas. Por toda esta amplia variedad de tejidos a que

Cuadro 24-1. Tejidos en los que participa la cresta neural.

Cresta	Tejidos
Cresta neural craneal	<ul style="list-style-type: none"> • Ganglios sensitivos y parasimpáticos • Células de Schwann • Leptomeninges • Melanocitos • Cuerpo carotídeo • Células parafoliculares de la tiroides • Huesos de la cara • Dermis • Córnea • Odontoblastos • Tejido conectivo de timo, tiroides, paratiroides, glándulas salivales y lacrimales • Músculo liso del cuerpo ciliar, de la dermis y vascular • Corazón
Cresta neural troncal	<ul style="list-style-type: none"> • Ganglios raquídeos • Ganglios parasimpáticos y simpáticos • Células de Schwann • Melanocitos • Médula suprarrenal • Células neurosecretoras de pulmón y corazón

puede dar origen, algunos autores han denominado a la cresta neural como la “cuarta hoja germinativa” (cuadro 24-1). El desprendimiento y migración de las células de la cresta neural se da en sentido craneocaudal. Las células de la cresta neural migran preferentemente en sustratos con fibronectina, laminina y colágena tipo IV; los sustratos con proteoglicanos ricos en sulfato de condroitina no son buenos para la migración de estas células.

La potencialidad de la cresta neural para formar tan diversos derivados reside por un lado en su propia programación y por otro en los estímulos con los que interactúa en el medio ambiente. Se acepta sin embargo que entre más temprano migran, mayor es su capacidad de originar más tipos celulares diferentes, mientras que las últimas en migrar muestran una capacidad disminuida. Debido a la gran variedad de tejidos en los que participa, las anomalías de la cresta neural producen también una amplia variedad de padecimientos conocidos como **neurocristopatías** (véase **Neurocristopatías**). La cresta neural se puede dividir en craneal, circunfaríngea (vagal y cardíaca) y troncal.

Cresta neural craneal. Se extiende desde el prosencéfalo posterior hasta el rombencéfalo anterior (primeras rombómeras). Las estructuras a las que da origen son: **ganglios del III, V, VII, IX y X pares craneales, músculos del iris y ciliares y epitelio posterior de la córnea**. Una contribución muy importante de la cresta neural craneal es como fuente del **mesénquima**

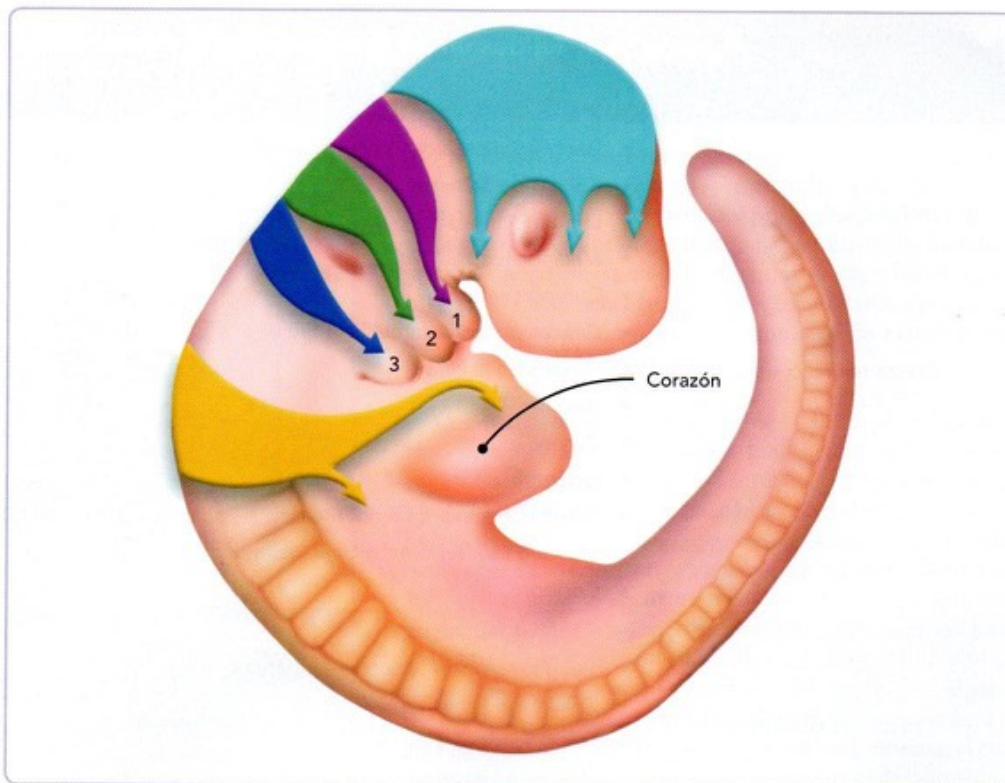
cefálico, el cual va a formar **elementos óseos y cartilaginosos** craneales que han permitido la evolución de la cabeza de los vertebrados. No menos importante es la colonización que estas células hacen de los **arcos faríngeos**, donde originan su mesénquima, cuya contribución al desarrollo de la cabeza y el cuello ya ha sido explicada en el Capítulo 16 (fig. 24-8).

Cresta neural circunfaríngea. Comprende a la población que se desprende desde el rombencéfalo posterior hasta el somite 7. De ellas, la **cardíaca** lo hace desde el rombencéfalo hasta el somite 5, y la **vagal** desde el somite 1 al 7. Estas células migran desde el neuroepitelio y se desplazan por niveles caudales al VI arco faríngeo para alcanzar su situación definitiva.

Las células de la **cresta neural cardíaca** colonizan el corazón y los arcos aórticos en desarrollo. En el corazón contribuyen a formar el **tabique aortopulmonar** (troncoconal), las **válvulas semilunares**, el **tabique interventricular** y las paredes de la porción proximal de las **arterias coronarias principales** (fig. 24-8). También participan en el desarrollo del **tejido conjuntivo** que acompaña y rodea los **músculos intrínsecos de la lengua** y origina también las **células de Schwann** de algunos pares craneales.

Las células de la **cresta vagal** migran más distalmente que las de la cresta cardíaca; se introducen en el mesénquima y colonizan las paredes del intestino primitivo formando las neu-

Fig. 24-8. Cresta neural craneal. Territorio de migración de las células de la cresta neural hacia la región cefálica y hacia los arcos faríngeos.



ronas del **sistema nervioso entérico**, que se extienden desde el esófago hasta el recto. La células de la cresta vagal, junto con las de la cresta craneal, contribuyen a la formación del **timo**, de las **paratiroides** y de las **células parafoliculares de la glándula tiroides**.

Cresta neural troncal. Se encuentra desde el somite 6 hasta la región caudal. La población celular de la cresta troncal sigue varios caminos de migración, y aunque sus derivados son numerosos, no se comparan a la diversidad de aquellos que se observan en la cresta neural craneal. Algunas de las células migran ventralmente y dan origen a **ganglios raquídeos**, a las **cadenas ganglionares simpáticas y parasimpáticas** del sistema nervioso autónomo y a la **médula suprarrenal**. Las últimas células troncales en migrar lo hacen ventrolateralmente y se incorporan a la piel como **melanocitos**. En la formación de las células de Schwann, células gliales de los ganglios periféricos, leptomeninges y ganglios entéricos, participan la cresta troncal y la craneal (fig. 24-9).

Una vez que se ha leído esta pequeña información sobre la cresta neural, se puede entender el gran alcance de las neurocristopatías y el enorme interés que tienen como campo de investigación, no solo para resolver problemas de salud, sino como un modelo de experimentación para entender las interacciones que permiten a estas células pluripotenciales seguir tan diversos caminos de diferenciación.



NEUROCRISTOPATÍAS

Debido a la gran cantidad de derivados tan diversos, las neurocristopatías presentan un gran número de signos y síntomas aparentemente sin relación entre sí.

Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Su frecuencia es de 1:5 000 recién nacidos vivos y la proporción varones-mujeres puede ser de 4:1. Se origina por un defecto en la migración de las células de la cresta neural troncal que se traduce en una ausencia total de ganglios mioentéricos y submucosos (regiones aganglionares), lo que causa una obstrucción intestinal parcial o total. Los segmentos más afectados son el colon sigmoide y el recto, y se caracterizan por no presentar peristalsis. Las porciones ganglionares del colon proximales a la zona aganglionar muestran paredes engrosadas por hipertrofia muscular al tratar de empujar el bolo fecal (véase fig. 20-17). El tratamiento consiste en reseca la porción afectada y aproximar las partes restantes.

Secuencia velocarديوfacial (síndrome de DiGeorge)

En esta entidad, la migración inadecuada involucra a la

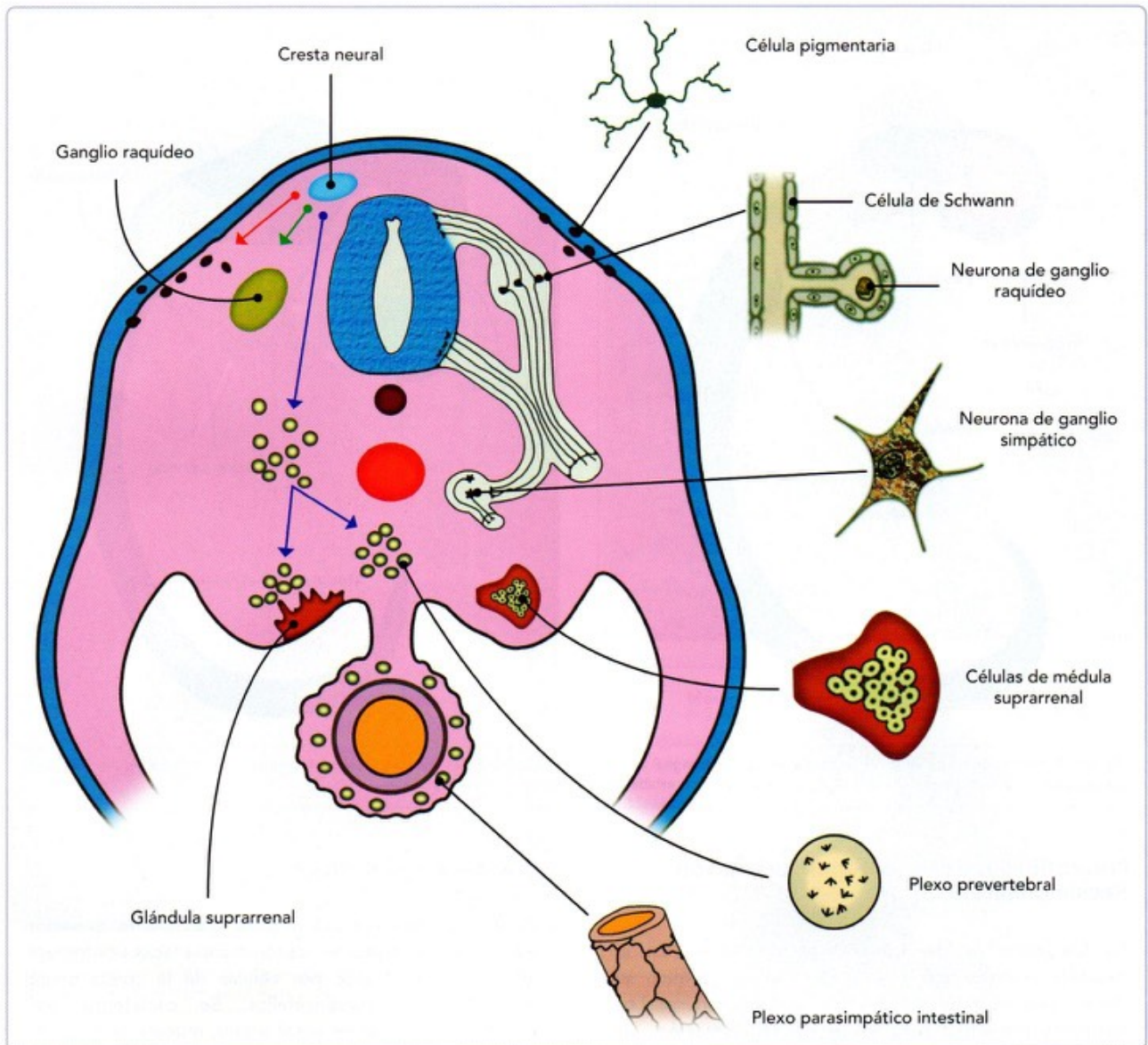


Fig. 24-9. Cresta neural troncal. Vías principales de migración que siguen las células de la cresta neural para formar diversos tejidos.

cresta neural craneal y circunfaríngea. Se asocia con una microdelección 22q11.2. Entre los defectos que presentan estos pacientes se encuentran a nivel craneofacial: micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, paladar hendido e hipertelorismo; del aparato faríngeo: ausencia total o parcial de los derivados de la tercera bolsa faríngea (paratiroides superior y timo) y de la cuarta bolsa (paratiroides inferior), así como defectos cardíacos, del tipo tronco arterioso persistente (véase fig. 14-12).

Asociación CHARGE

Se asocia con defectos de la cresta neural craneal y troncal. La asociación CHARGE involucra a varios de sus compo-

nentes; el nombre resulta de un acrónimo de los defectos que en ella se observan: coloboma ocular "C", defectos cardíacos "H" (de heart), atresia de las coanas "A", retraso en el crecimiento y desarrollo "R", defectos genitales y urinarios "G" y defectos en el oído "E" (de ear).

Síndrome de Waardenburg

Se asocia con defectos de la cresta neural craneal y troncal. Existen cuatro tipos de este síndrome y los más frecuentes son el tipo I y II. Se caracteriza por defectos de pigmentación como heterocromía del iris y la presencia de un mechón de pelo blanco en la región frontal, además de sordera congénita, paladar hendido e hipertelorismo.

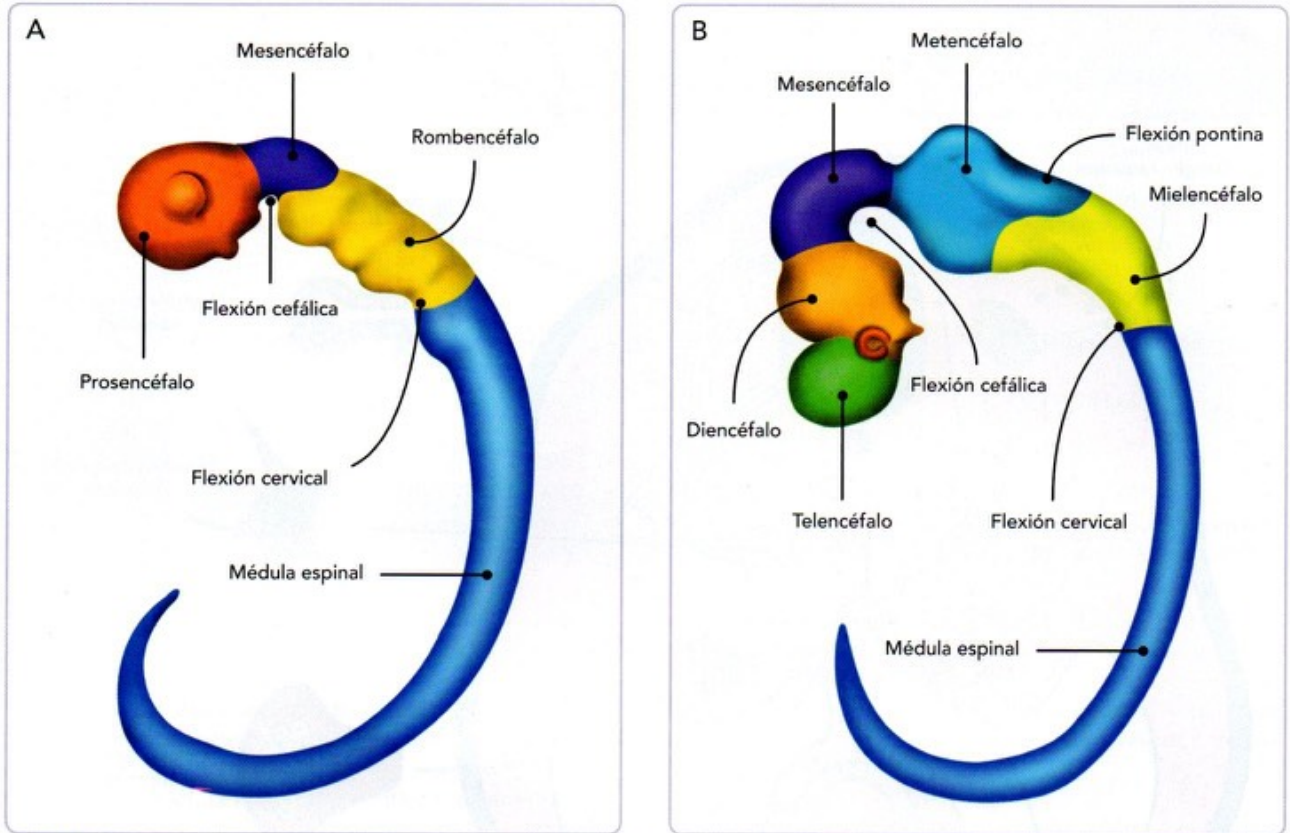


Fig. 24-10. Formación de las vesículas cerebrales en una vista sagital izquierda. A. Tubo neural del principio de la quinta semana que muestra las vesículas cerebrales primarias. B. Tubo neural del final de la quinta semana que exhibe las vesículas cerebrales secundarias.

Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen)

Su frecuencia es de 1:3 000 nacidos vivos. En la neurofibromatosis tipo 1, el padecimiento genético se debe a una mutación del gen *NF1* (neurofibromina). Los pacientes presentan defectos en la pigmentación, las típicas "manchas café con leche" y múltiples tumores, los neurofibromas. Los tumores contienen varios tipos celulares, entre ellos: células de Schwann, neuronas, fibroblastos y células cebadas.

Neuropatía hereditaria Charcot-Marie-Tooth

Es una polineuropatía desmielinizante crónica (sensitiva y motora). Existen cuatro variedades de la neuropatía hereditaria. CMT1 y CMT2 son autosómicas dominantes, CMT4 es autosómica recesiva y CMTX está ligada al cromosoma X (10-20% de estas neuropatías). Se presenta en las primeras dos décadas de la vida con debilidad distal progresiva y pérdida sensitiva. Las biopsias muestran una pérdida de fibras mielinizadas, signos de desmielinización y remielinización y estructuras concéntricas laminares "bulbos de cebolla", formadas por las células de Schwann.

Displasia frontonasal

Es una variedad de defectos producidos por la formación inadecuada de tejido en la prominencia facial frontonasal, la cual es colonizada por células de la cresta neural telencefálica y mesencefálica. Se caracteriza por: hipertelorismo, puente nasal ancho, muesca en la punta de la nariz o narinas divididas y déficit en la línea media del hueso frontal.

Otras neurocristopatías incluyen el **feocromocitoma**, un tumor de la glándula suprarrenal (cresta neural troncal), y el **albinismo** o falta de pigmentación por defecto metabólico en los melanocitos.

5 VESÍCULAS CEREBRALES

En la cuarta semana, el tubo neural da lugar a la formación de las vesículas cerebrales primarias: prosencéfalo, mesencéfalo y metencéfalo. Durante la quinta semana estas vesículas a su vez se dividen y forman las vesículas cerebrales secundarias: telencéfalo, diencefalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo.

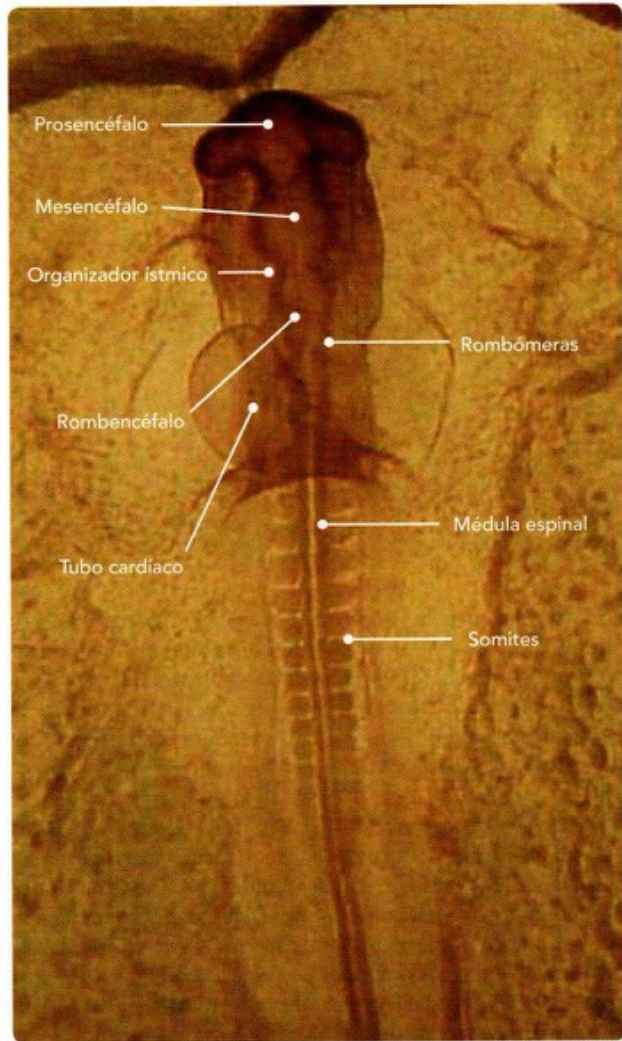


Fig. 24-11. Vesículas cerebrales primarias en un montaje en bloque de un embrión de pollo de 29 horas; vista ventral. Se observan las vesículas encefálicas primarias y el organizador istmico. Hematoxilina de Ehrlich.

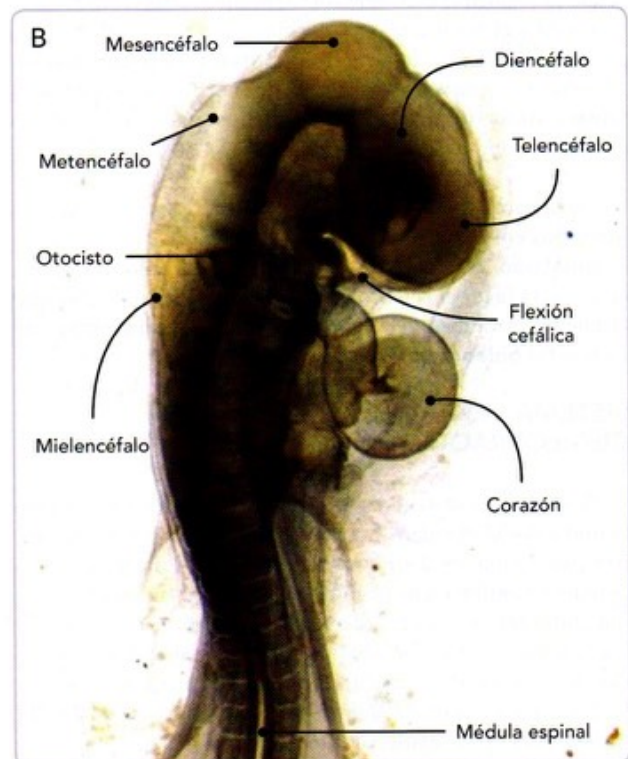
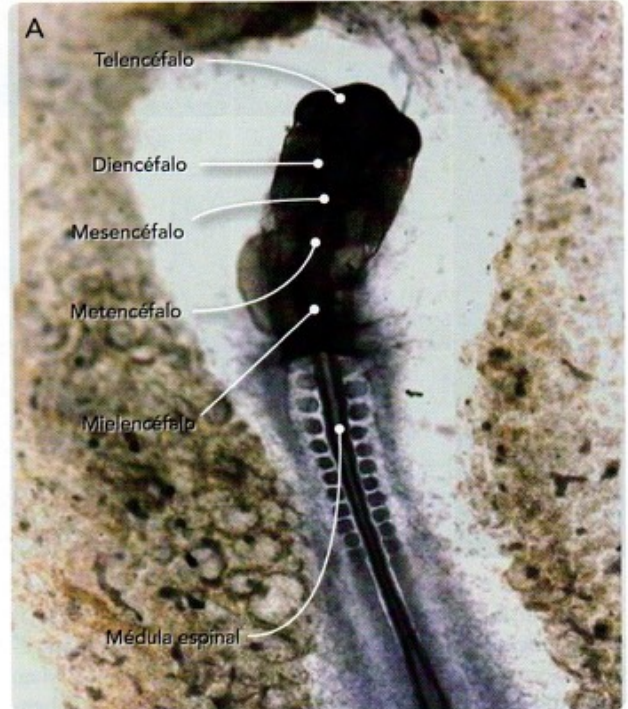


Fig. 24-12. Vesículas cerebrales secundarias. **A.** Montaje en bloque de un embrión de pollo de 30 horas de incubación en una vista ventral, donde se observan las vesículas encefálicas secundarias. Hematoxilina de Ehrlich. **B.** Montaje en bloque de un embrión de pollo de 72 horas, equivalente a la quinta semana del humano, donde se observan las vesículas encefálicas secundarias y las acodaduras. Hematoxilina de Ehrlich.

Una vez que ha concluido la neurulación, el tubo neural se establece como el **tubo encefalomedular**. El extremo craneal es más ancho que el caudal, y a la cuarta semana presenta tres dilataciones, las llamadas **vesículas encefálicas primarias**. La más rostral de estas vesículas se denomina **prosencefalo** (cerebro anterior), que se continúa caudalmente con el **mesencefalo** (cerebro medio) y la última de las vesículas primarias es el **rombocéfalo** (cerebro posterior); esta última a su vez se continúa con la porción más estrecha y uniforme del tubo que originará la **médula espinal** (fig. 24-10A). En el rombocéfalo embrionario se distinguen subdivisiones sutiles, los **rombómeros**, visibles entre la cuarta y la quinta semana (fig. 24-11). La formación de las vesículas cerebrales primarias y la flexión cefálica del embrión da lugar a dos acodaduras o flexiones en su superficie ventral: la **acodadura cefálica** o **mesencefálica** (a nivel del mesencefalo) y la **acodadura cervical** (en la unión del rombocéfalo con la médula espinal).

Cuadro 24-2. Vesículas cerebrales primarias y secundarias.

	Vesícula primaria	Vesícula secundaria	Derivados del neuroepitelio	Derivados de la cavidad
Tubo neural	Prosencéfalo	Telencéfalo	• Hemisferios cerebrales	• Ventriculos laterales
		Diencefalo	• Epitálamo • Tálamo • Hipotálamo • Infundíbulo	• Tercer ventrículo
	Mesencéfalo	Mesencéfalo	• Cerebro medio	• Acueducto cerebral
	Rombencéfalo	Metencéfalo	• Puente • Cerebelo	• Cuarto ventrículo
		Mielencéfalo	• Bulbo raquídeo	
	Médula espinal		• Sustancia gris • Sustancia blanca	• Conducto ependimario

Durante la quinta semana, las vesículas cerebrales primarias dan lugar a las **vesículas cerebrales secundarias**. Del prosencéfalo se forman el **telencéfalo** y el **diencefalo**; el mesencéfalo no se subdivide y permanece como tal, mientras que del rombencéfalo provienen el **metencéfalo** y el **mielencéfalo**. Entre el metencéfalo y el mielencéfalo se forma una nueva acodadura en su superficie dorsal, la **acodadura pónica** o **protuberancia**. El telencéfalo a su vez se dividirá en dos porciones, las **vesículas telencefálicas** (futuros hemisferios del encéfalo), unidas en su cara dorsal por la lámina terminal (figs. 24-10B y 24-12).

De la pared (neuroepitelio) del telencéfalo surgirán los **hemisferios encefálicos** (cerebrales); del diencefalo se formarán el **epitálamo**, **tálamo**, **hipotálamo** e **infundíbulo**; el mesencéfalo dará lugar al cerebro medio; el metencéfalo dará origen al **puente** (protuberancia) y al **cerebelo**; y del mielencéfalo se formará el **bulbo raquídeo** (cuadro 24-2).

SISTEMA VENTRICULAR Y LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El **sistema ventricular** representa la luz (cavidad) del tubo neural y por él circula el líquido cefalorraquídeo, que también baña externamente al sistema nervioso central. La luz del tubo neural es continua a lo largo de todos sus segmentos y recibe diferentes nombres dependiendo de su localización a nivel de las vesículas encefálicas o de la médula espinal. Así, las cavidades de los hemisferios cerebrales que se formaron de las vesículas telencefálicas constituyen los **ventrículos laterales (I y II)**, que a través de los **agujeros interventriculares** (de Monro) se comunican con la cavidad del diencefalo conocida como **tercer ventrículo**; desde ahí el líquido cefalorraquídeo pasa a través del **acueducto cerebral** (de Silvio), que es la cavidad del mesencéfalo, llegando al **cuarto ventrículo**, nombre que recibe la luz del tubo neural a nivel del metencéfalo y mielencéfalo. La continuación de la cavidad a nivel de la médula espinal se de-

nomina **conducto ependimario**. Con el crecimiento de los hemisferios cerebrales y la formación de los lóbulos, se modifica también la forma de los ventrículos laterales, apareciendo así las **astas anteriores, inferiores y posteriores** en el interior de los lóbulos frontales, temporales y occipitales, respectivamente (figs. 24-13 y 24-14).

Los sitios de producción del líquido cefalorraquídeo son básicamente los **plexos coroideos**, que recuerdan la forma de penachos; son estructuras constituidas por invaginaciones de mesénquima formador de vasos sanguíneos que empujan la tela coroidea. Los plexos se localizan en el suelo (fisura coroidea) de los ventrículos laterales y en el techo del tercer y cuarto ventrículo. El acueducto cerebral y el conducto ependimario normalmente carecen de plexos coroideos. La función del líquido cefalorraquídeo es proteger el sistema nervioso central, ya que este prácticamente "flota" en él. Su volumen es de aproximadamente 150 mL y su producción es de 500 mL en 24 horas, por lo que se recambia varias veces al día. El líquido cefalorraquídeo abandona el sistema ventricular a nivel del cuarto ventrículo, en cuyo techo se localizan tres orificios: uno central, la apertura mediana (**agujero de Magendie**), y dos laterales (**agujeros de Luschka**); a través de ellos drena hacia las **vellosidades aracnoideas** (de Pacchioni), donde es reabsorbido y se incorpora a la circulación venosa general del cuerpo.

6 MÉDULA ESPINAL

La médula espinal se origina de la porción estrecha del tubo neural. En la zona intermedia de su neuroepitelio se forman las **astas grises dorsales y ventrales**. Alrededor de la médula aparecen las meninges que le van a dar protección. El crecimiento de la médula espinal es menor que el de la columna, por lo que en la vida posnatal la médula termina a un nivel más alto que su envoltura ósea.

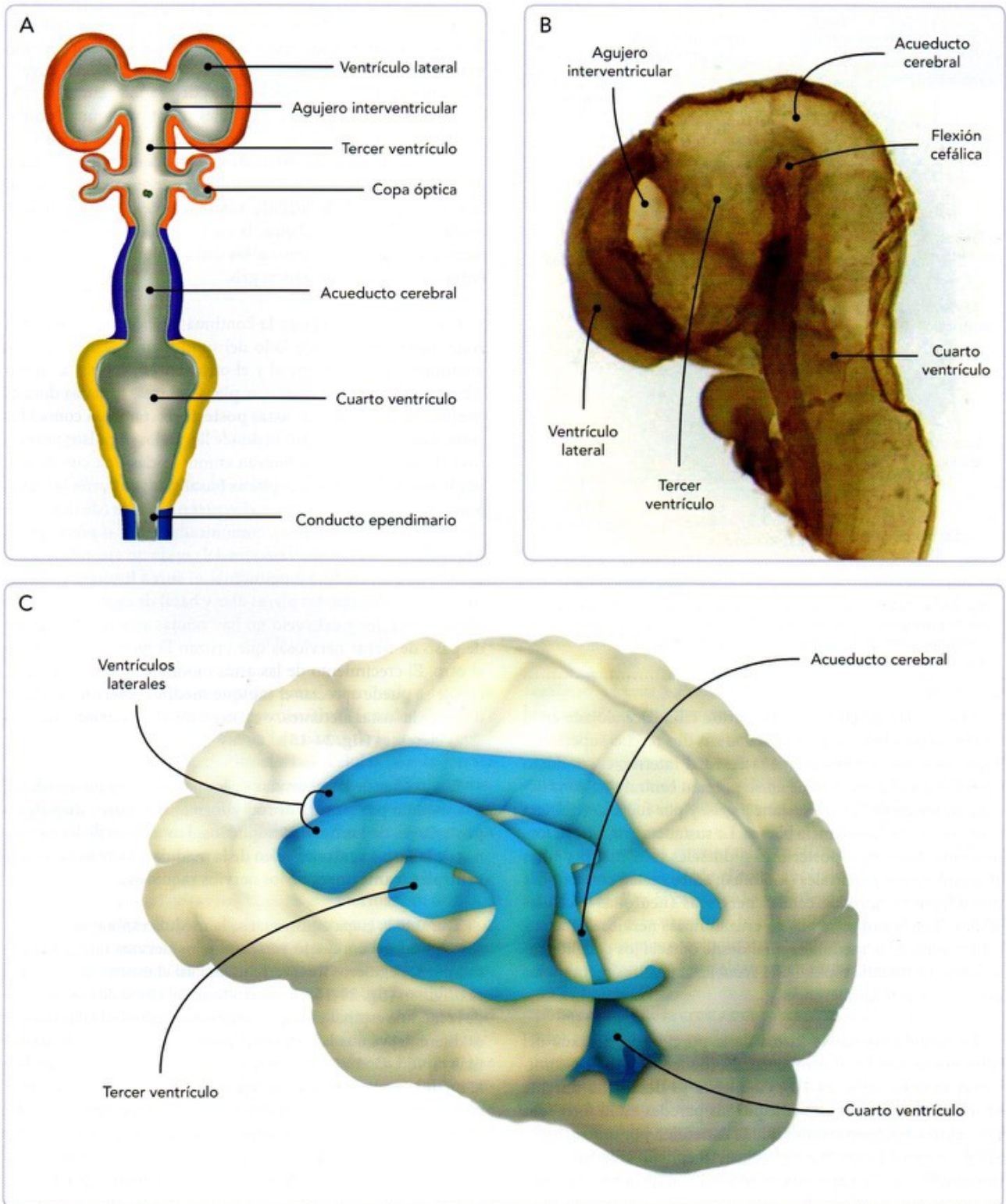


Fig. 24-13. Sistema ventricular. **A.** Sistema ventricular temprano de las vesículas cerebrales secundarias. **B.** Montaje en bloque de un embrión de ratón en una etapa más avanzada en el desarrollo, mostrando la formación de los lóbulos cerebrales a partir de las vesículas telencefálicas, y cómo hay modificaciones importantes a nivel de los ventrículos laterales, con la formación de los cuernos (astas). Hematoxilina de Ehrlich. **C.** Representación esquemática del sistema ventricular definitivo.

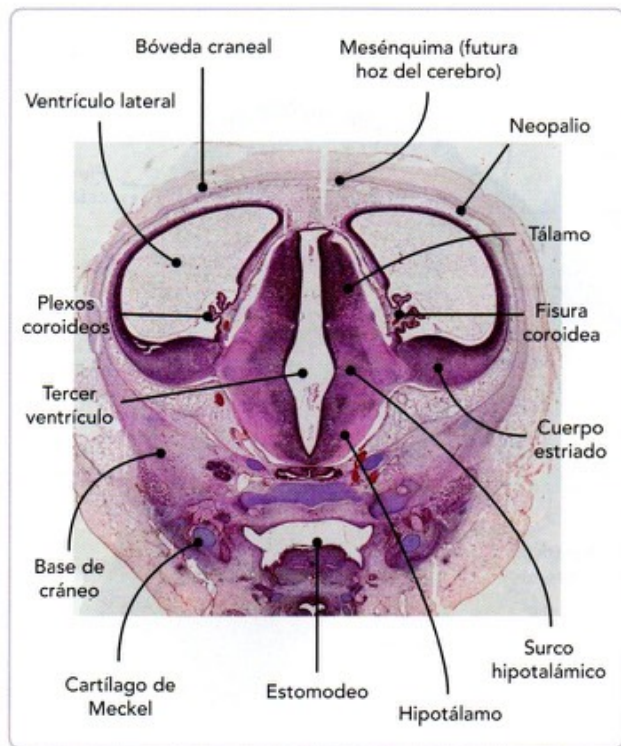


Fig. 24-14. Corte coronal de la cabeza de un feto humano de 8,5 semanas. Se distinguen estructuras correspondientes al telencéfalo y diencéfalo. Obsérvese cómo en el suelo de los ventrículos laterales los plexos coroides emergen por la fisura coroidea.

La médula espinal es una estructura cilíndrica alojada en el conducto vertebral, en el cual ocupa sus dos tercios superiores. Tiene una pared y una pequeña cavidad interna, el conducto endimario. La pared tiene en su porción central una zona oscura en forma de "H", la sustancia gris, y por fuera de ella una zona más clara, la sustancia blanca. La sustancia gris, por su forma, tiene unas astas posteriores o dorsales (sensitivas) y unas astas anteriores o ventrales (motoras); ambas están constituidas por diferentes tipos de células nerviosas (neuronas y células gliales). Por la sustancia blanca cruzan fibras nerviosas que entran o salen de la médula espinal desde o hacia los ganglios raquídeos. La médula espinal está recubierta por tres membranas que la protegen: las meninges.

La médula espinal se forma de la porción no dilatada del tubo neural caudal al rombencéfalo (del cuarto par de somites hacia abajo) (fig. 24-10). Comienza su desarrollo durante la cuarta semana. En un principio sus paredes están formadas por células neuroepiteliales que se extienden por todo el espesor de la pared y constituyen un grueso epitelio cilíndrico pseudoestratificado: la **capa neuroepitelial** o **neuroepitelio** (figs. 24-5 y 24-6). Las células del neuroepitelio se dividen de manera constante y producen una capa cada vez más gruesa que poco a poco va estrechando el tamaño de la luz, y que para el principio de la etapa fetal está reducido a un diminuto conducto central, el **conducto endimario** (fig. 24-15).

Las células neuroepiteliales más internas constituyen la **zona ventricular** (capa endimial), las más externas la **zona marginal**, y las que quedan en medio la **zona intermedia** o **de manto** (fig. 24-6). Son las células de la zona ventricular las que se dividen por rápidas divisiones mitóticas, y una vez que se dividen migran hacia la zona intermedia, donde se diferenciarán en **neuronas** o en **astrocitos** y **oligodendrocitos** (células de la macroglia). Las zonas ventricular e intermedia formarán la sustancia gris de la médula, mientras que la zona marginal originará la sustancia blanca, la cual estará desprovista de células nerviosas y dará paso a los axones de las neuronas que entran o salen de la sustancia gris.

Como consecuencia de la continua adición de células a la zona intermedia, a cada lado del tubo neural se forman dos engrosamientos: uno dorsal y el otro ventral, las placas alares y basales, respectivamente. Las **placas alares**, situadas dorsalmente, darán origen a las **astas posteriores**, también conocidas como **aferentes** o **sensitivas** (a donde llegan los impulsos nerviosos); dichas astas se encuentran comunicadas una con la otra por la **placa del techo**. Las **placas basales** organizarán las **astas anteriores**, llamadas también **eferentes** o **motoras** (de donde salen los impulsos nerviosos), comunicadas entre sí por la **placa del suelo**. En las paredes laterales del conducto endimario se aprecia una escotadura longitudinal, el **surco limitante**, el cual marca el límite entre las placas alar y basal de cada lado. En las placas del techo y del suelo no hay células y sirven como vías de paso de fibras nerviosas que cruzan la médula de un lado al otro. El crecimiento de las astas modifica la zona marginal, donde se puede apreciar el **tabique medio posterior**, localizado entre las astas aferentes, y el **surco medio anterior**, entre las astas eferentes (fig. 24-15).

Los axones de las neuronas de los ganglios raquídeos entran a la médula por su cara dorsal y forman las **raíces dorsales** o **posteriores** de los nervios raquídeos. Los axones de las neuronas de las astas ventrales salen de la médula y forman las **raíces ventrales** o **anteriores** de los nervios raquídeos.

Durante la etapa embrionaria, la médula espinal ocupa toda la longitud del conducto vertebral y los nervios raquídeos pasan por los agujeros intervertebrales casi al mismo nivel en que se originan (fig. 24-16A). Sin embargo, el ritmo de crecimiento de la médula espinal y el de la columna vertebral y la duramadre es diferente, ya que la columna vertebral y la duramadre crecen más rápido. Como consecuencia de esto, el extremo caudal de la médula espinal se desfase con respecto a la columna conforme avanza el desarrollo; en el feto de 6 meses la médula espinal termina a la altura de la primera vértebra sacra, mientras que en el recién nacido de término (38 semanas) se encuentra ya a nivel de la segunda o tercera vértebra lumbar (L2-L3), y en el adulto termina entre la última vértebra dorsal y la segunda lumbar (D12 a L2) (fig. 24-16B,C). Este conocimiento es importante para determinar el sitio donde se debe efectuar una punción para obtener líquido cefalorraquídeo cuando la situación clínica lo amerite. También como consecuencia de este

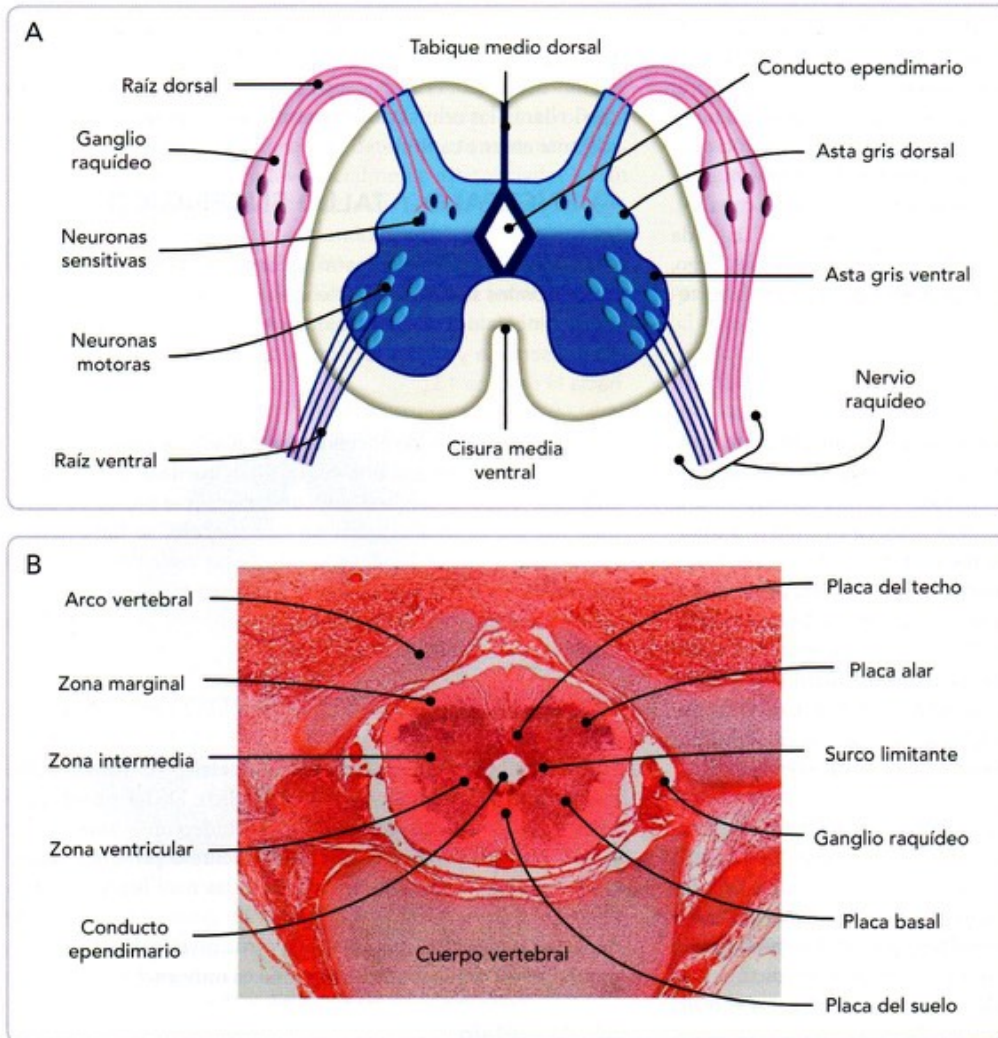


Fig. 24-15. Médula espinal. A. Esquema de un corte transversal de la médula espinal que muestra la disposición de la sustancia gris y la sustancia blanca. **B.** Corte transversal de un feto humano de 10 semanas donde se observa la organización temprana de la médula espinal.

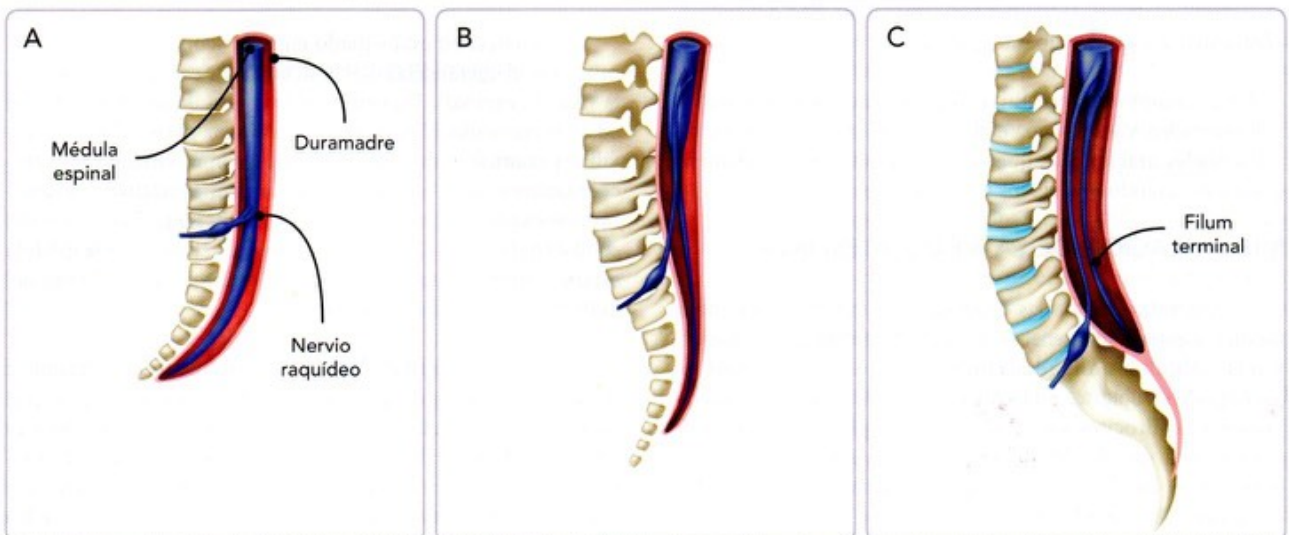


Fig. 24-16. Médula espinal en una vista sagital izquierda. A. Etapa fetal temprana. **B.** Feto de término. **C.** Adulto. Nótese cómo cambia la altura en la que termina la médula espinal con respecto a los cuerpos vertebrales en las diferentes etapas de la vida.

crecimiento diferencial, se modifica el patrón de salida de los nervios raquídeos a través de los agujeros intervertebrales, ya que al ser más corta la médula espinal que la columna vertebral los nervios deben "descender", pues su sitio de origen real no se ha modificado; esta situación es más evidente en la región caudal de la médula espinal, donde al conjunto de nervios que ahí se observa se le conoce como *cauda equina* (cola de caballo). La duramadre y la aracnoides terminan a nivel de la segunda vértebra sacra (S2), pero la piamadre forma un filamento largo, el *filum terminale*, que se fija al periostio de la primera vértebra coccígea.

MENINGES

Las meninges se forman por la condensación del mesénquima que rodea al tubo neural, dando lugar a la **meninge primitiva**, cuya capa externa se engrosa y forma la **duramadre**, mientras que la capa interna es más delgada y forma la **piamadre** y la **aracnoides** (leptomeninges) (fig. 24-16). En la constitución de la piamadre definitiva habrá una contribución de células de la cresta neural. Hacia la quinta semana, en la piamadre comienzan a aparecer espacios llenos de líquido que finalmente se fusionan para formar el **espacio subaracnoideo**, que se llena de un fluido, el **líquido cefalorraquídeo**. El origen de estas dos meninges a partir de una sola queda marcado en el adulto por las trabéculas aracnoideas del espacio subaracnoideo.

La piamadre está en contacto directo con el sistema nervioso central, invaginándose en sus surcos anatómicos; es una membrana vascular que participa en la formación de la tela coroidea, la cual ingresa en las cavidades ventriculares del encéfalo para formar sus plexos coroides, que producen el líquido cefalorraquídeo a partir de la quinta semana de gestación. Esta membrana presenta a nivel de la mitad caudal del techo del cuarto ventrículo tres pequeños orificios que permiten la comunicación y la salida del líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular al espacio subaracnoideo.

La aracnoides es la meninge intermedia entre la duramadre y la piamadre, y junto con células endoteliales, va a formar las vellosidades aracnoideas que absorberán el líquido cefalorraquídeo dirigiéndolo hacia los senos venosos.

MIELINIZACIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La mielinización de las neuronas y fibras nerviosas de la médula espinal y en general de todo el sistema nervioso central la realizan los **oligodendrocitos**, los cuales se originan de los oligodendroblastos en la zona intermedia del neuroepitelio. Los oligodendrocitos son células con múltiples prolongaciones; cuando una de estas prolongaciones contacta con una fibra nerviosa, se enrolla alrededor de ella formando varias vueltas o espirales. El oligodendrocito comienza a producir una sustancia blanquecina, la **mielina**, la cual se acumula en las capas periféricas de la envoltura de la prolongación. Este proceso se

inicia en la etapa fetal, alrededor del cuarto mes, y termina durante el primer año de la vida posnatal. El proceso de mielinización de las fibras nerviosas extramedulares es diferente, ya que lo darán las células de Schwann, y será tratado un poco más adelante en este capítulo.

7 ENCÉFALO Y TALLO ENCEFÁLICO

El encéfalo y el tallo encefálico forman a partir de las vesículas cerebrales secundarias: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo. Comienzan su desarrollo en la quinta semana y su morfogénesis principal queda establecida hacia la semana 13.

El encéfalo y el tallo encefálico comienzan a formarse a partir de la quinta semana, una vez que han quedado bien establecidas las vesículas cerebrales secundarias. Con objeto de hacer más sencilla la comprensión de este proceso, se hará la descripción del desarrollo de cada una de las vesículas cerebrales secundarias, comenzando por las que se originan del rombencéfalo (cerebro posterior) y terminando por las que se originan del prosencéfalo (cerebro anterior).

ROMBENCÉFALO (CEREBRO POSTERIOR)

Del rombencéfalo surgen el mielencéfalo y el metencéfalo, y entre ambos formarán el tallo encefálico. De las paredes del mielencéfalo se desarrolla el bulbo raquídeo, mientras que de las del metencéfalo se originarán el puente o protuberancia y el cerebelo. La cavidad de ambas vesículas dará lugar al cuarto ventrículo. En general la morfología de estas vesículas difiere de la que presenta el tubo neural a otros niveles debido fundamentalmente a que la placa del techo es muy ancha.

Mielencéfalo

El mielencéfalo está situado entre la acodadura pónica (límite con el metencéfalo) y la acodadura cervical (límite con la médula espinal). Da origen al bulbo raquídeo y a parte del cuarto ventrículo. El bulbo raquídeo forma parte del tallo encefálico y controla funciones autónomas como la digestión, la frecuencia cardíaca y la respiración. En el mielencéfalo la estructura de su porción caudal y cefálica es diferente. En su porción caudal (parte cerrada del bulbo raquídeo) se parece a la médula espinal, mientras que en la porción cefálica (parte abierta del bulbo) se parece a la del puente.

En la **porción caudal**, el bulbo es más o menos redondeado y el conducto del tubo neural es pequeño y está situado casi en el centro, semejante a lo que sucede con el conducto endimario de la médula espinal. A diferencia de la médula, los neuroblastos de las placas alares migran dorsalmente hacia la periferia y forman núcleos aislados de sustancia gris: los **núcleos gráciles** (en posición medial) y los **núcleos cuneiformes** (en posición lateral). Estos núcleos forman vías nerviosas que penetran des-

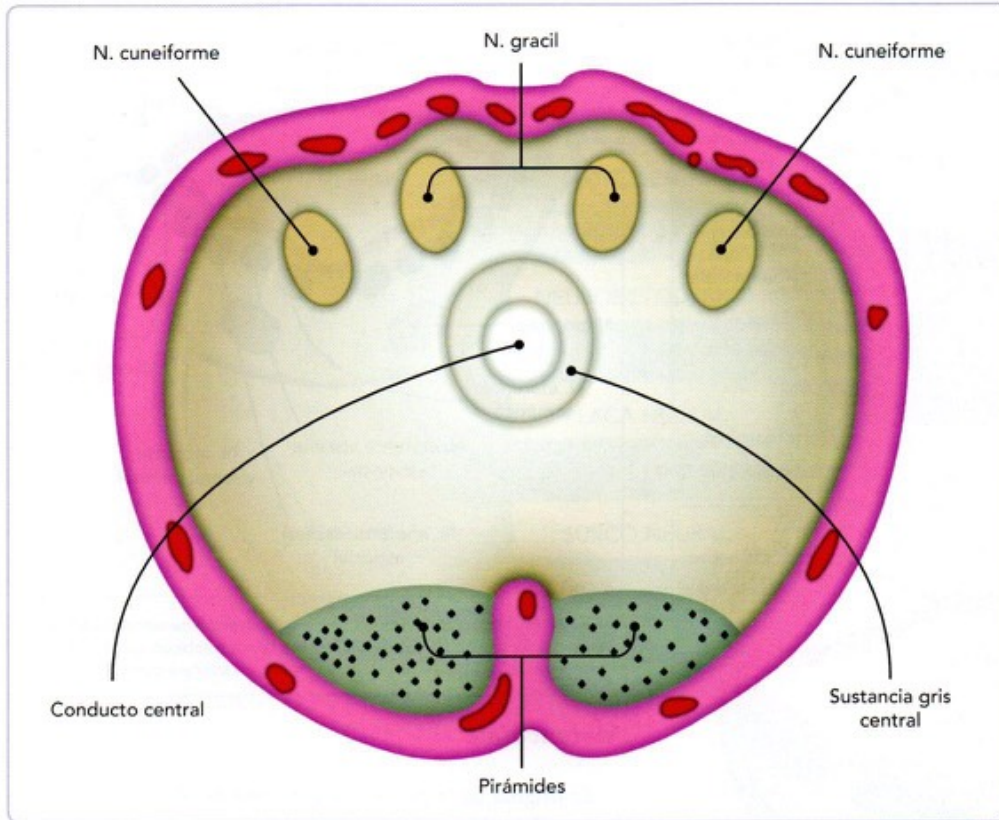


Fig. 24-17. Mielencéfalo (porción cerrada). Corte transversal del mielencéfalo en su porción caudal (cerca de la médula espinal). Nótese la posición de los núcleos neuronales que se han formado a este nivel.

de la médula espinal. En la parte ventral del mielencéfalo se forman dos protuberancias, las **pirámides**, consistentes en fibras corticoespinales que descienden desde la corteza cerebral y van hacia la médula espinal (fig. 24-17).

En la **porción rostral**, el bulbo es ovalado y la cavidad interna es grande, de forma romboidal y con la placa del techo delgada y muy larga, semejante a un libro abierto (fig. 24-18A). Debido a esta morfología, las placas alares quedan ubicadas por fuera y ligeramente dorsales a las placas basales (fig. 24-18B). Los neuroblastos de las placas alares dan lugar a neuronas sensitivas y los de las placas basales a neuronas motoras; en cada una de sus placas alares y basales se organizan tres núcleos. Las placas se continúan caudalmente con las de la médula espinal y cranealmente con las del metencéfalo, organizando así las columnas motoras y sensitivas.

Tomando como referencia el surco limitante, en las placas basales (motoras), los núcleos más mediales (inmediatamente laterales a la placa del suelo y por lo tanto los más alejados del surco limitante) son los **núcleos eferentes somáticos**, de cuyas células se origina el **XII par craneal** (hipoglosa), que inerva la musculatura intrínseca de la lengua. Limitando lateralmente con los eferentes somáticos, se localizan los **núcleos eferentes viscerales especiales**, que inervan a derivados de los arcos faríngeos mediante los **pares craneales IX, X y XI** (glossofarín-

geo, neumogástrico y espinal). Los núcleos más cercanos al surco limitante son los **núcleos eferentes viscerales generales**, los cuales inervan la musculatura lisa del aparato respiratorio y el aparato digestivo, además del corazón (fig. 24-18C). De la placa alar se originan los **núcleos aferentes viscerales generales** (inmediatamente laterales al surco limitante) que reciben información del aparato digestivo y corazón. Laterales a estos se localizan los **núcleos aferentes viscerales especiales**; a ellos llegan los impulsos gustativos (de la lengua, paladar, orofaringe y epiglotis). Por último, los más laterales, y en consecuencia los más alejados del surco limitante, son los **núcleos aferentes somáticos**, los cuales reciben información de los **pares craneales V y VIII** (trigémino y auditivo). Además, de las placas alares migran células que se dirigen ventral y medialmente hacia la zona marginal, donde organizan las **olivas bulbares** (núcleos olivares), cuya función se asocia con el cerebelo (coordinación de movimiento) (fig. 24-18C).

La zona marginal está integrada por fibras nerviosas que ascienden desde la médula espinal hacia el encéfalo o descienden de este hacia la médula espinal. La cavidad del mielencéfalo, el **cuarto ventrículo**, es grande y en su techo se observa la tela coroidea de donde emergen los **plexos coroides del cuarto ventrículo**; ahí se localizan también las aperturas medial y laterales (agujeros de Luschka y Magendie) que permiten la salida del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo.

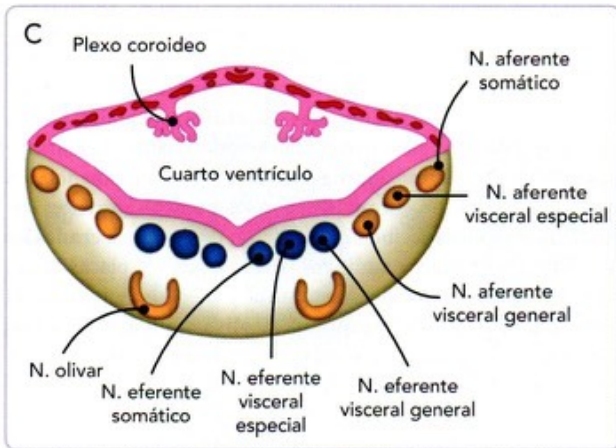
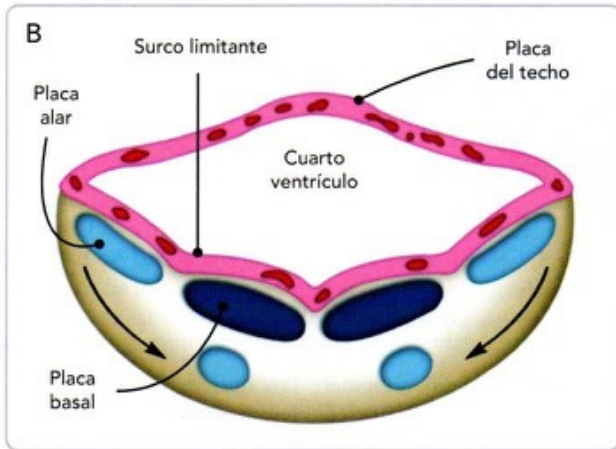
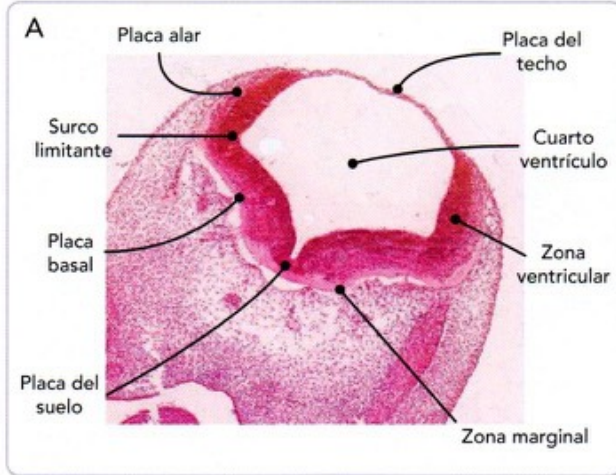


Fig. 24-18. Mielencéfalo (porción abierta). **A.** Corte transversal de un embrión humano de 5 semanas a nivel del mielencéfalo en su porción craneal; se observa cómo se ha modificado la forma del tubo neural; las placas alares son ahora laterales al surco limitante, mientras que las placas basales son mediales. La zona ventricular, debido a su intensa actividad mitótica, se observa engrosada, mientras que la zona marginal es incipiente. Hematoxilina y eosina. **B.** Esquema de la misma zona que muestra la estructura y relaciones de las placas alares y basales. **C.** Esquema donde se observa la organización de los núcleos eferentes, aferentes y olivares a este nivel.

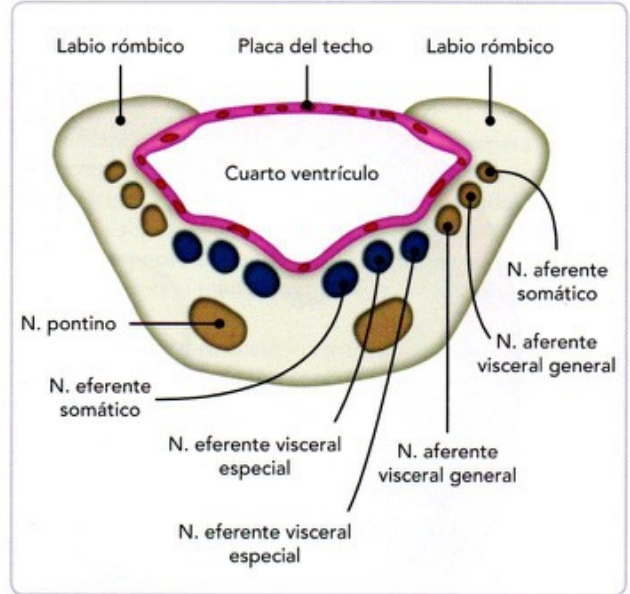


Fig. 24-19. Metencéfalo. Corte transversal a nivel del metencéfalo para observar la formación de sus derivados. Los labios rómicos (porción dorsal) originarán el cerebelo y la porción ventral se establecerá como el puente.

Metencéfalo

Se origina de la porción más rostral del rombencéfalo y se le describen dos partes: una dorsal, que originará al cerebelo, y otra ventral, de la que proviene el puente o protuberancia. Se extiende de la flexura pónica al mesencéfalo.

La parte ventral del metencéfalo, de la que se origina el **puente**, recuerda la forma del mielencéfalo, es decir, de sus placas alares también migran células hacia la zona marginal, donde organizan a los **núcleos pontinos o protuberanciales**. La cavidad del metencéfalo es amplia y representa la porción más rostral del **cuarto ventrículo**. Sus placas alares y basales presentan igualmente la formación de núcleos que guardan la misma situación con respecto al surco limitante y reciben los mismos nombres que en el bulbo: en la columna motora: **núcleos eferentes somáticos**, que a este nivel originan el **VI par craneal** (abducens); **núcleos eferentes viscerales especiales**, origen de los **pares craneales V y VII** (trigémino y facial); y **núcleos eferentes viscerales generales**, que inervan a las glándulas submaxilares y sublinguales. En la columna sensitiva se organizan también tres núcleos a cada lado: los más laterales son los **núcleos aferentes viscerales generales** y los **núcleos aferentes viscerales especiales**, que reciben impulsos del **VII par**, y los mediales, cercanos al surco limitante, son los **núcleos aferentes somáticos**, los cuales reciben impulsos de los **pares craneales V y VIII**. La zona marginal es más gruesa que en el bulbo, ya que sirve de paso para las fibras que conectan al cerebro y la médula espinal con el cerebelo; es de esa situación en la que sirve como puente, de donde toma su nombre (**fig. 24-19**).

El **cerebelo** se forma de la porción dorsal del metencéfalo,

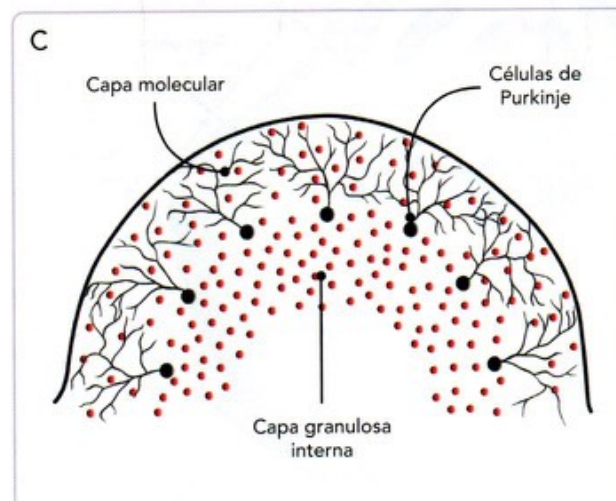
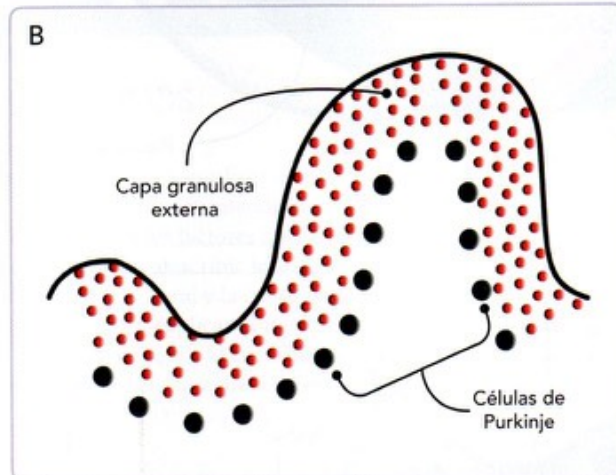
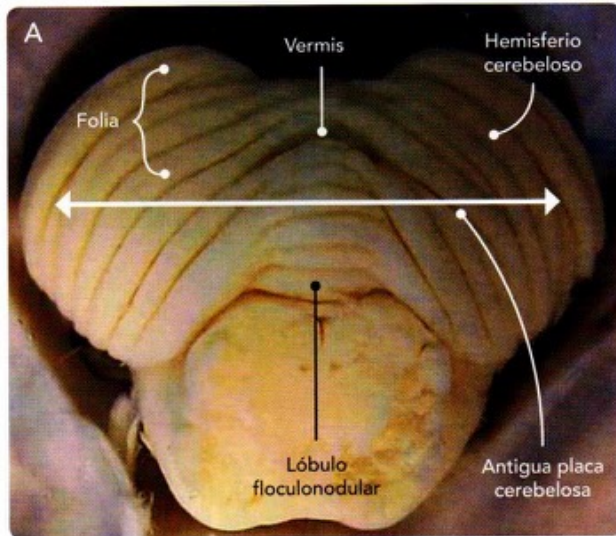


Fig. 24-20. Formación del cerebelo. A. Cerebelo humano de 20 semanas donde se distinguen los pliegues, lóbulos y giros (folia). B, C. Histogénesis del cerebelo.

por el crecimiento de unas estructuras pares situadas lateralmente y por encima del cuarto ventrículo, los llamados “**labios rómicos**”. A ellos migran células sensitivas originadas en las placas alares del metencéfalo. Los labios rómicos crecen hacia la línea media, donde al fusionarse uno con el otro en el segundo mes originan la llamada **placa cerebelosa**, dividida por el surco posterolateral en una porción craneal de crecimiento rápido y otra caudal. La porción caudal forma el **lóbulo floculonodular**, mientras que la craneal, en su porción medial, forma el **vermis**, y las porciones laterales constituyen los **hemisferios cerebelosos**. La placa cubre el cuarto ventrículo en sus porciones rostrales. El vermis y los hemisferios experimentan un gran crecimiento que los lleva a formar pliegues, lóbulos y giros conocidos como **folia** (fig. 24-20A). Los neuroblastos de la placa cerebelosa experimentan un proceso de división y migración celular, de tal manera que las células se desplazan a través de la zona marginal y se localizan externa a esta en situación subpial (por debajo de la piamadre) y se establece así, en el tercer mes del desarrollo, la **capa germinal externa** (granular externa). Ahí las células continúan su proceso de división y vuelven a migrar hacia las porciones más internas para formar la **capa germinal interna** (granular interna). En el cuarto mes del desarrollo, y originadas de la zona ventricular, aparecen las **células de Purkinje**, las **células estrelladas** y las **células en cesta**. Ellas migran hacia la corteza cerebelosa para formar la **capa molecular** y establecen sus conexiones con otros cuerpos celulares incluidos los **núcleos cerebelosos** (fig. 24-20B,C). Debido a ese proceso de migración neuronal se invierte la disposición original de las sustancias gris y blanca en el tubo neural, ahora tanto en el cerebelo como en el cerebro (que se revisa más adelante). La sustancia gris tiene una posición externa, formando las **cortezas cerebelosa y cerebral**, mientras que la sustancia blanca se localiza internamente.

Plexos coroideos

El **techo endotelial** del cuarto ventrículo está recubierto por la **piamadre**, que deriva del mesénquima que rodea al rombencéfalo. En conjunto, piamadre y techo endotelial van a formar la **tela coroidea**. La piamadre, que está en constante proliferación en esta etapa, hace que la tela coroidea se invagine al interior del cuarto ventrículo, donde se va a diferenciar en el **plexo coroideo** (fig. 24-18). Este proceso no es exclusivo del cuarto ventrículo, ya que plexos similares se desarrollan en el techo del tercer ventrículo y en las paredes mediales de los ventrículos laterales.

Los plexos coroideos tienen a su cargo la producción de un líquido que, al unirse a diversos elementos de la superficie del encéfalo, médula espinal y piamadroides, se convertirá en el **líquido cefalorraquídeo**. Este líquido se producirá durante toda la vida del individuo. En el techo del cuarto ventrículo se forman tres pequeños orificios que permitirán la salida del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo, para que finalmente sea absorbido por las vellosidades aracnoideas en los senos venosos duros.

A

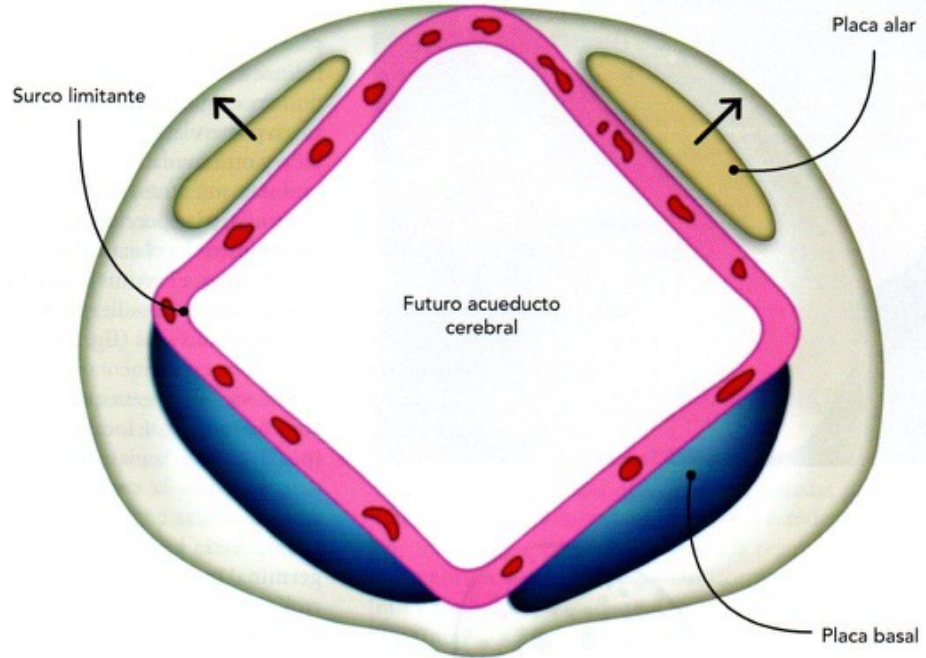
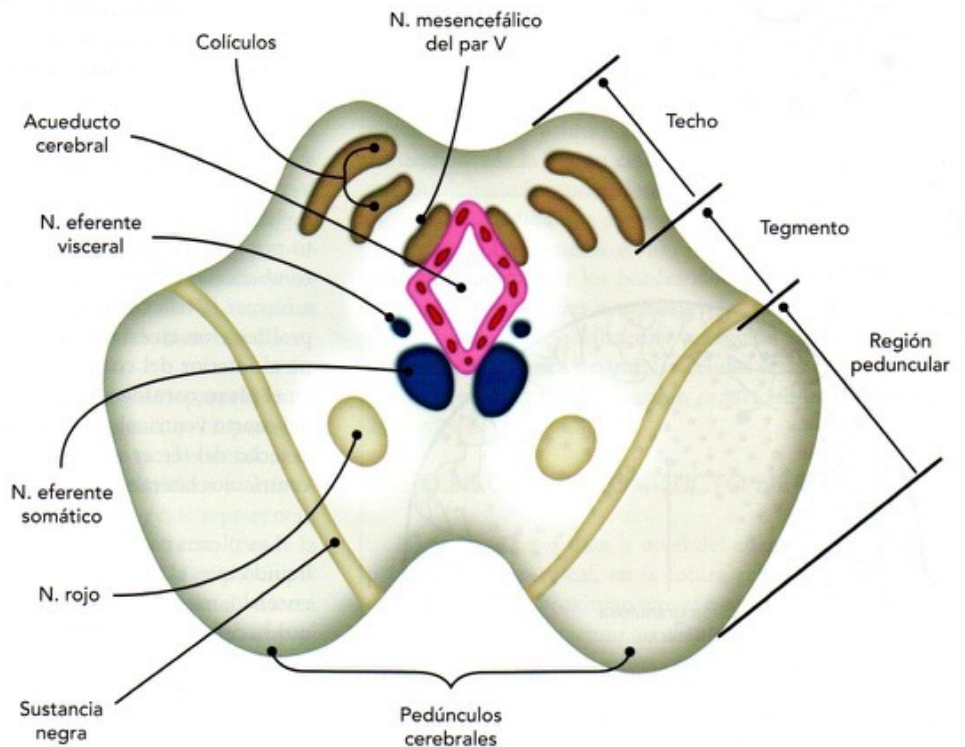


Fig. 24-21. Mesencéfalo. A. Esquema de un corte transversal a nivel de mesencéfalo. Las flechas en las placas alares marcan la futura migración de las neuronas aferentes hacia la porción cortical de la zona marginal para formar los colículos superiores e inferiores. De las placas basales migrarán neuronas eferentes (no mostradas) para establecer el núcleo rojo y la sustancia negra. **B.** Muestra los componentes del mesencéfalo una vez que estos se han establecido.

B



MESENCÉFALO (CEREBRO MEDIO)

El mesencéfalo se localiza entre el diencefalo y el metencéfalo, y de las vesículas encefálicas es la menos evolucionada, lo cual se explica por sus componentes involucrados en la visión y audición, que, junto con la olfacción, están fuertemente relacionadas con la supervivencia de la especie.

Al observar un corte transversal del mesencéfalo, se ve cómo las placas alares han migrado dorsal y lateralmente para formar los **colículos superiores e inferiores** (tubérculos cuadrigéminos), que sirven como relevo para las conexiones visuales y auditivas, respectivamente. Las placas basales, a diferencia de lo que ocurre en el mielencéfalo y metencéfalo, han organizado solo dos núcleos eferentes, los **núcleos eferentes somáticos**, de los que se originan los **pares craneales III y IV** (oculomotor y troclear), y los **núcleos eferentes viscerales generales**, que organizan a los **núcleos de Edinger-Westphal** que controlan a los músculos constrictores pupilares y a los ciliares (parasimpático). El sistema ventricular a nivel del mesencéfalo presenta un calibre reducido y se le denomina **acueducto cerebral** (de Silvio). Ventral a las placas basales se observan los **núcleos rojos** y la **sustancia negra**, cuyo origen es incierto pero se acepta que provienen de las placas basales. Hacia la región ventral, la zona marginal experimenta un gran engrosamiento por la aparición de los **pedúnculos cerebrales**, estructuras voluminosas que contienen haces de fibras cerebroespinales, frontopontinas y temporo-pontinas. Al mesencéfalo se le estudian tres partes: el **techo**, que es la región donde se localizan los colículos; el **tegmento**, donde se reconocen los diferentes núcleos, la sustancia negra y el acueducto cerebral; y, por último, la **región peduncular** (fig. 24-21).

PROSENCÉFALO (CEREBRO ANTERIOR)

Del prosencéfalo se forman el diencefalo y el telencefalo. De las paredes del diencefalo se desarrollan el tálamo, epitálamo e hipotálamo, así como el lóbulo posterior de la hipófisis, mientras que de las del telencefalo surgen los hemisferios encefálicos. La cavidad del diencefalo dará origen al tercer ventrículo y la del telencefalo a los ventrículos laterales.

Diencefalo

Se acepta que el diencefalo carece de placas basales. Al crecer sus placas alares, al final de la quinta semana forman unas elevaciones conocidas como **epitálamo**, **tálamo** e **hipotálamo**; ellas se proyectan hacia la luz del diencefalo, el **tercer ventrículo**. El límite entre el epitálamo y el tálamo es el surco talámico, y entre el tálamo e hipotálamo se localiza el surco hipotalámico; es preciso mencionar que estos surcos no son homólogos del surco limitante, ya que a nivel del diencefalo no se reconocen placas basales. La placa del techo, en su porción más dorsal cercana al mesencéfalo, da lugar a una evaginación glandular, la glándula **epifisis** o **pineal**, involucrada en el ritmo circadiano, que secreta melatonina. En el techo del tercer ventrículo se observa también la formación de **plexos coroides**.

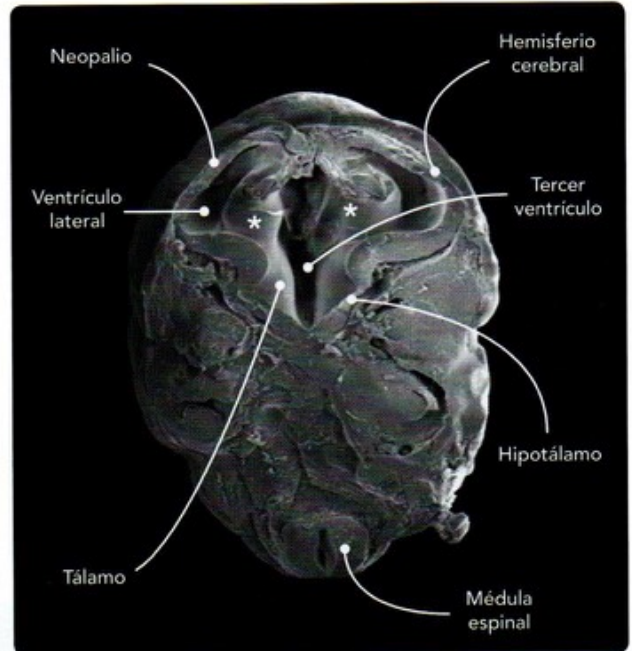


Fig. 24-22. Diencefalo y telencefalo. Micrografía electrónica de barrido de un corte transversal de embrión humano de 6,5 semanas para observar la formación incipiente de derivados diencefálicos y telencefálicos. Los asteriscos marcan los agujeros interventriculares.

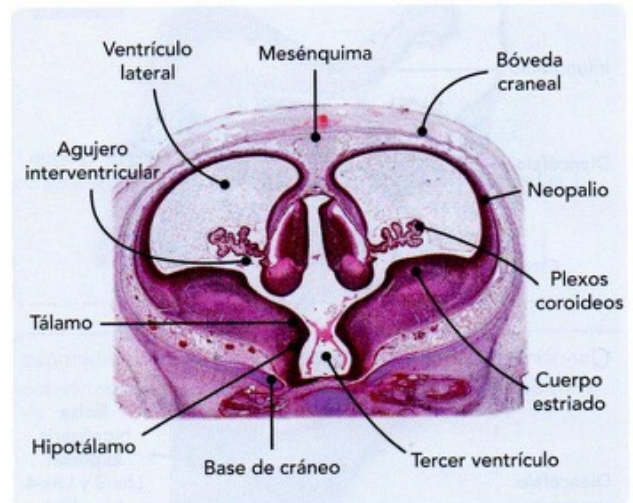


Fig. 24-23. Diencefalo y telencefalo. Micrografía de un corte coronal de un feto humano de 9 semanas. Se observan algunos de los derivados del diencefalo y telencefalo. El cuerpo estriado empieza a sobresalir en el suelo de los hemisferios cerebrales. Los ventrículos laterales comunican con el tercer ventrículo a través de los agujeros interventriculares. Hematoxilina y eosina.

El **epitálamo** forma los **núcleos habenulares** y las **comisuras habenular y posterior**; posee además conexiones con el sistema olfatorio. El **tálamo** crece de manera importante en la semana 7 y puede fusionarse en uno o varios puntos con su homólogo del lado contrario; se establece así la **comisura gris intertalámica**, cuya presencia es más una variante anatómica

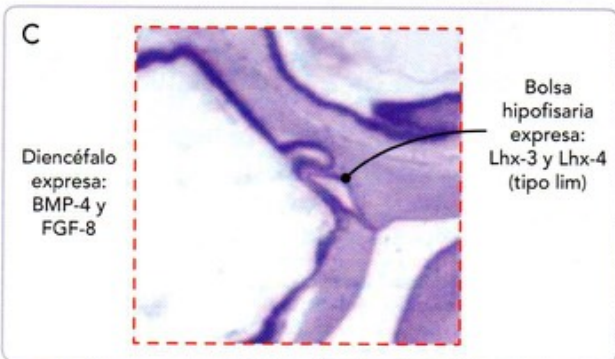
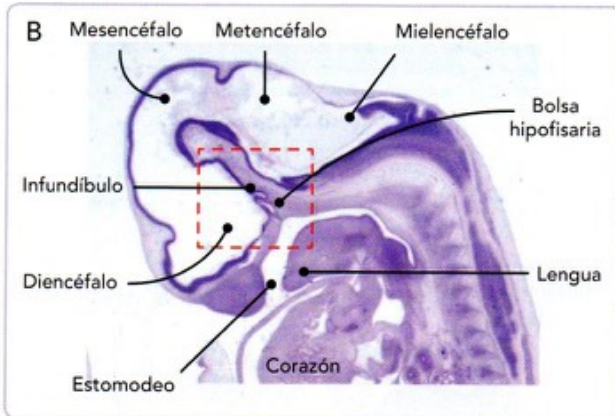
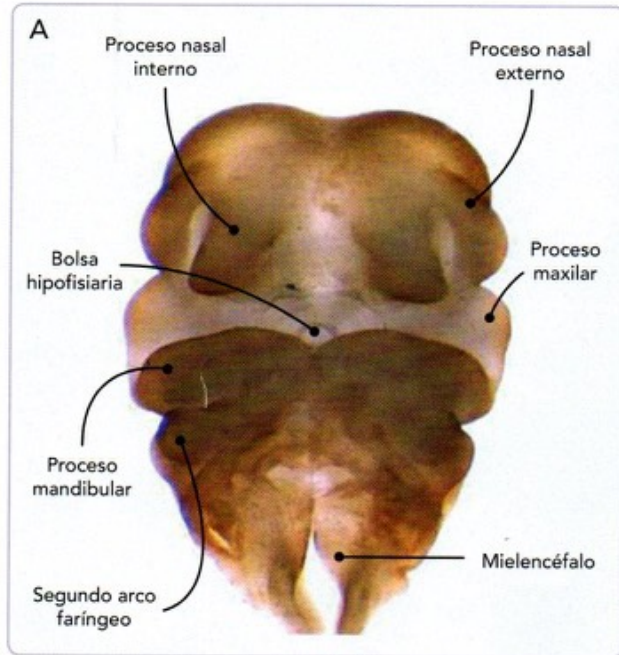


Fig. 24-24. Formación de la hipófisis. **A.** Embrión de ratón de 11 días, donde se observa la invaginación del techo del estomodeo. Hematoxilina de Ehrlich. **B.** Micrografía de un corte sagital de un embrión de cerdo de 10 mm. Como respuesta a la inducción del diencefalo, la bolsa hipofisaria se invagina y desprende del techo del estomodeo. Hematoxilina y eosina. **C.** Inserto del recuadro en B, que consigna las moléculas participantes en el desarrollo de la hipófisis.

que una variante fisiológica. El tálamo actúa principalmente como una estación de relevo para la corteza cerebral, ya que recibe la información, la procesa y la dirige a las áreas corticales apropiadas, y en él se forman los núcleos **geniculado lateral** y **geniculado medio**. El **hipotálamo** regula la actividad endocrina de la hipófisis y controla también las emociones mediante su participación en el sistema límbico; en su superficie ventral se forman los **cuerpos mamilares** (figs. 24-14, 24-22 y 24-23). En la superficie ventral del diencefalo, justo entre los dos hipotálamos, se forma un divertículo, el **infundíbulo**, que será el responsable del desarrollo del **lóbulo posterior** de la hipófisis.

Hipófisis

En la formación de esta importante glándula participan dos estructuras embrionarias diferentes: el **diencefalo** y el **estomodeo** (boca primitiva); este origen dual de la hipófisis explica por qué anatómicamente esta glándula está compuesta por dos tejidos diferentes: la **adenohipófisis** o **lóbulo anterior**, que se forma del ectodermo del techo del estomodeo, y la **neurohipófisis** o **lóbulo posterior**, que se origina del neuroectodermo del diencefalo.

En la tercera-cuarta semana del desarrollo se forma desde el piso del tercer ventrículo, y conectada con el hipotálamo, una evaginación, el **infundíbulo**, que crece ventralmente en dirección al estomodeo. Al mismo tiempo, la secreción de BMP-4 y factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF-8) por parte del diencefalo induce la aparición en el techo del estomodeo de una placoda ectodérmica que se invagina para formar la **bolsa hipofisaria** (de Rathke). La bolsa expresa los genes de homeosecuencia *Lhx-3*, *Lhx-4* y *Hesx-1*, y se desprende del ectodermo para formar una pequeña vesícula de la que deriva la adenohipófisis. Esta vesícula se aproxima al infundíbulo, que formará la neurohipófisis, para que finalmente ambas estructuras se fusionen y den lugar a la **hipófisis** (fig. 24-24).

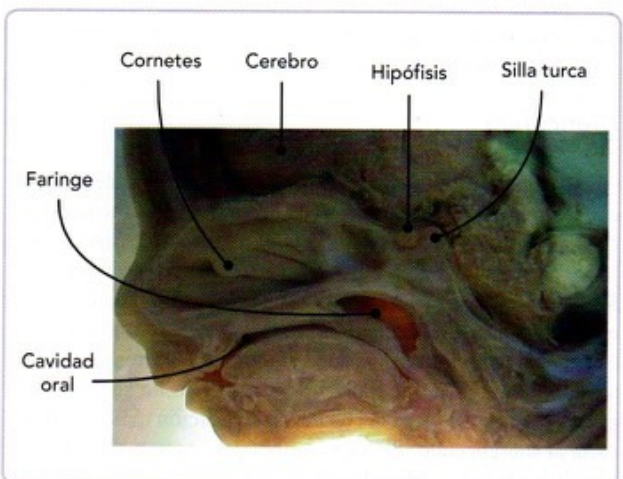


Fig. 24-25. Corte sagital de la cabeza de un feto humano de 14 semanas. La hipófisis se encuentra ya alojada en la silla turca del esfenoides.

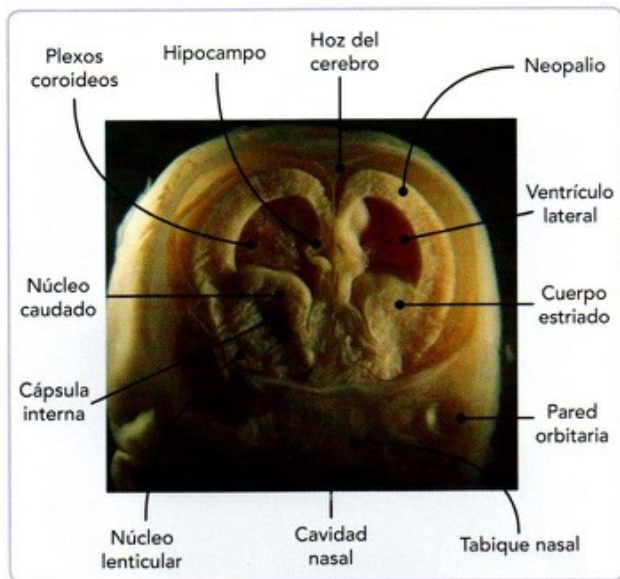


Fig. 24-26. Corte coronal de la cabeza de un feto humano de 14 semanas. Comparar con la micrografía de la figura 24-22.

La mayor parte de la pared anterior de la bolsa hipofisaria se engrosa para formar el **lóbulo anterior** (porción anterior), y el resto origina la **porción tuberal** de la glándula. La pared posterior de la bolsa no experimenta cambios y se convierte en el **lóbulo intermedio** (porción intermedia), cuya función no ha sido determinada. La luz de la bolsa habitualmente se oblitera, aunque en caso de persistir porciones de ella no afecta la función glandular. Durante la sexta semana, el tallo que conectaba a la bolsa hipofisaria con el estomodeo degenera y desaparece, perdiéndose la conexión entre ambas estructuras.

Del infundíbulo se forman el **tallo** y el **lóbulo posterior** (porción nerviosa) hipofisarios. Las células del infundíbulo se diferencian en **pituiticos**, que semejan células neurogliales y cuyas fibras se extienden hasta el hipotálamo, al cual está unido el infundíbulo.

Finalmente, la hipófisis asciende y cruza el mesénquima que dará lugar al esfenoides, alojándose en una depresión que forma en su cara superior la **silla turca** (fig. 24-25).

Telencéfalo

Los futuros **hemisferios cerebrales** emergen del telencéfalo como **vesículas telencefálicas** a mediados de la quinta semana. Las vesículas se encuentran unidas una con la otra mediante la **lámina terminal**, que también es un derivado telencefálico. El rápido crecimiento y expansión de los hemisferios permite pronto reconocer en ellos diferentes regiones: el suelo, las paredes interna y externa y el techo que formarán la **corteza cerebral**, y las cavidades de las vesículas telencefálicas que corresponden a los **ventrículos laterales**, en cuyo interior se observa cómo de la **cisura coroidea** emergen los plexos coroideos (figs. 24-14, 24-22, 24-23 y 24-26).

Al principio los ventrículos laterales se comunican con el tercer ventrículo por dos amplios orificios, los agujeros inter-ventriculares (de Monro). Durante el segundo mes, la porción basal de los hemisferios cerebrales (en su zona de unión con el tálamo) aumenta mucho de tamaño, constituyendo el cuerpo estriado y sobresaliendo hacia la cavidad de los ventrículos laterales, con lo cual se estrechan los agujeros inter-ventriculares.

En el sitio donde se une el hemisferio cerebral al **techo del diencéfalo** no se producen neuroblastos y la pared es muy delgada. En esta zona el epitelio vascularizado que lo rodea forma el plexo coroideo, que está unido a la pared a través de la **cisura coroidea**. Inmediatamente por arriba de la cisura coroidea la pared está engrosada formando el **hipocampo**.

El crecimiento acelerado del cerebro se debe a la expansión de las vesículas telencefálicas que crecen en todas direcciones, terminando por cubrir el diencéfalo, mesencéfalo y parte del cerebelo. Esta expansión permite además distinguir el establecimiento de los lóbulos cerebrales, de los cuales el lóbulo temporal es el último en aparecer. La expansión medial termina fusionando el cerebro con el diencéfalo. La fusión no ocurre con los hemisferios cerebrales entre sí, ya que permanecen separados por un pliegue de las meninges: la **hoz del cerebro**. La expansión asimismo modifica la forma de los ventrículos laterales (véase **Sistema ventricular**).

El crecimiento y curvatura de los hemisferios conlleva también cambios en la morfología de los ventrículos laterales. El extremo caudal de cada hemisferio cerebral gira en sentido ventral y rostral formando el lóbulo temporal, y arrastra con él al ventrículo lateral dando lugar al cuerno o asta temporal del ventrículo lateral.

La corteza cerebral se divide en la corteza antigua, el **arquipalio** (**paleopalio**), que es la primera en aparecer durante la evolución, y la corteza nueva, el **neopalio**, de aparición posterior y cuya complejidad va aumentando de acuerdo a la posición de las especies en la escala zoológica. El arquipalio, también conocido como la **corteza olfatoria**, está representado por el **hipocampo**, estructura situada en las porciones caudales y mediales de la pared interna de los hemisferios cerebrales. El neopalio es el resto (paredes y techo) de las vesículas telencefálicas. En el suelo, la otra región de esas vesículas se localiza en un abultamiento de neuronas que sobresale hacia el sistema ventricular; es en ese sitio donde se formarán los **ganglios basales**: el **globo pálido** y el **cuerpo estriado**. Debido a la fusión de telencéfalo y diencéfalo previamente mencionada, el cuerpo estriado se encuentra ahora entre la corteza cerebral (neopalio) y el tálamo. De la corteza cerebral emergen fibras que van a hacer sinapsis con el tálamo y viceversa; dichas fibras son la **cápsula interna**, que en su camino cruza al cuerpo estriado (de ahí su nombre) y lo divide en dos estructuras: el **núcleo caudado** (dorsomedial) y el **núcleo lenticular** (ventrolateral) (figs. 24-23 y 24-26). El núcleo caudado se alarga y toma la forma de una herradura, ajustándose al contorno del ventrículo lateral;

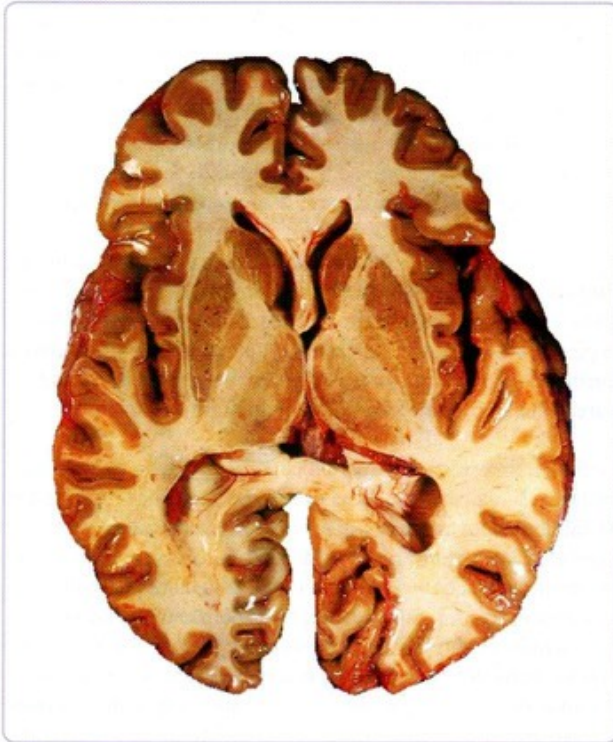


Fig. 24-27. Corteza cerebral en un encéfalo humano adulto. Corte coronal. Obsérvese la disposición de la corteza cerebral acompañando a las entrantes y salientes que tiene el encéfalo.

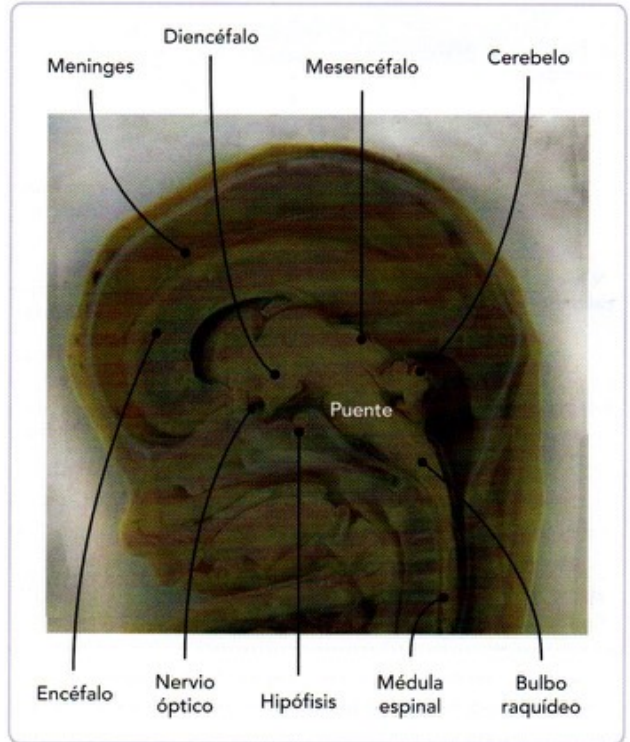


Fig. 24-29. Corte sagital de la cabeza de un feto humano de 14 semanas. Se observa la disposición de los componentes del sistema nervioso central.

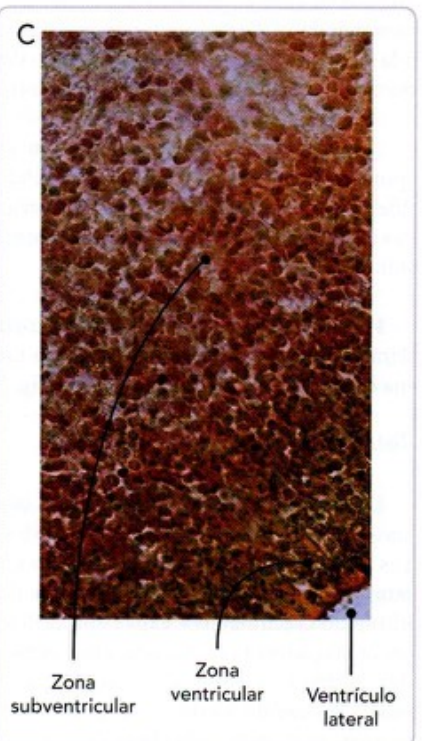
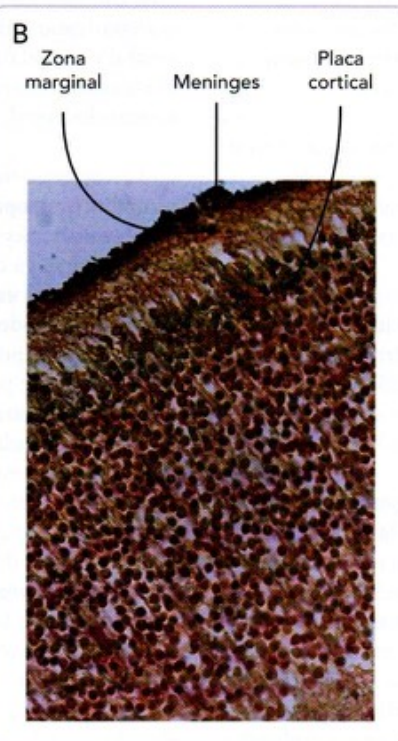
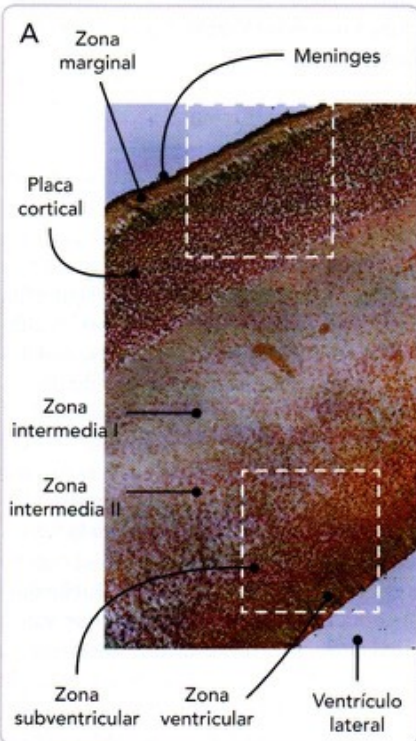


Fig. 24-28. Corteza cerebral. Micrografía de la corteza cerebral de un feto humano de 12 semanas. Impregnación argéntica. A. Vista panorámica. B. Inserto del recuadro de la porción superficial de la corteza. C. Inserto del recuadro de la porción profunda de la corteza.

su cabeza queda situada en el piso del asta o cuerno frontal del ventrículo lateral, y su cola en el techo del asta o cuerno temporal del ventrículo lateral.

Corteza cerebral

La corteza cerebral inicialmente es lisa; sin embargo, hacia el cuarto mes inician las modificaciones que son evidentes al sexto mes. De esta manera aparecen los **surcos** y **circunvoluciones** que dan al cerebro su aspecto característico y permiten aumentar considerablemente el área cortical con un incremento pequeño del volumen. Durante el desarrollo existe una zona cerebral cuyo crecimiento no es tan acelerado como el del resto; dicha zona, localizada entre el lóbulo temporal por un lado y los lóbulos frontal y parietal por el otro, es la **ínsula** (ínsula de Reil); su tamaño disminuye a medida que los lóbulos se expanden, hasta que alcanza una posición profunda con respecto a la **cisura lateral** (cisura de Silvio).

La histogénesis de la corteza cerebral es un fenómeno complejo que modifica la disposición de las zonas ventricular, in-

termedia y marginal. La zona ventricular muestra una gran actividad mitótica. Los neuroblastos ahí generados inician en oleadas una migración que los lleva hasta una situación periférica inmediatamente internos a la piamadre (fig. 24-27). Cada nueva oleada se localiza externa a la anterior, de manera que se origina la **placa cortical** (sustancia gris) que presenta una situación externa, mientras la sustancia blanca es interna. La presencia de la glucoproteína **reelina** y las **células de la glía radial** es indispensable para la correcta migración neuronal. A la quinta semana del desarrollo, la corteza cerebral presenta las zonas ventricular, intermedia y marginal; para la semana 8 ya se distingue en las paredes corticales laterales una estratificación que de profunda (contacto con los ventrículos laterales) a superficial (contacto con las meninges) permite identificar las siguientes zonas: ventricular, subventricular, intermedia 2 (futura sustancia blanca), intermedia 1, placa cortical y zona marginal. Esta zonificación presenta características diferentes de acuerdo con cada región cortical en particular (figs. 24-28 y 24-29).

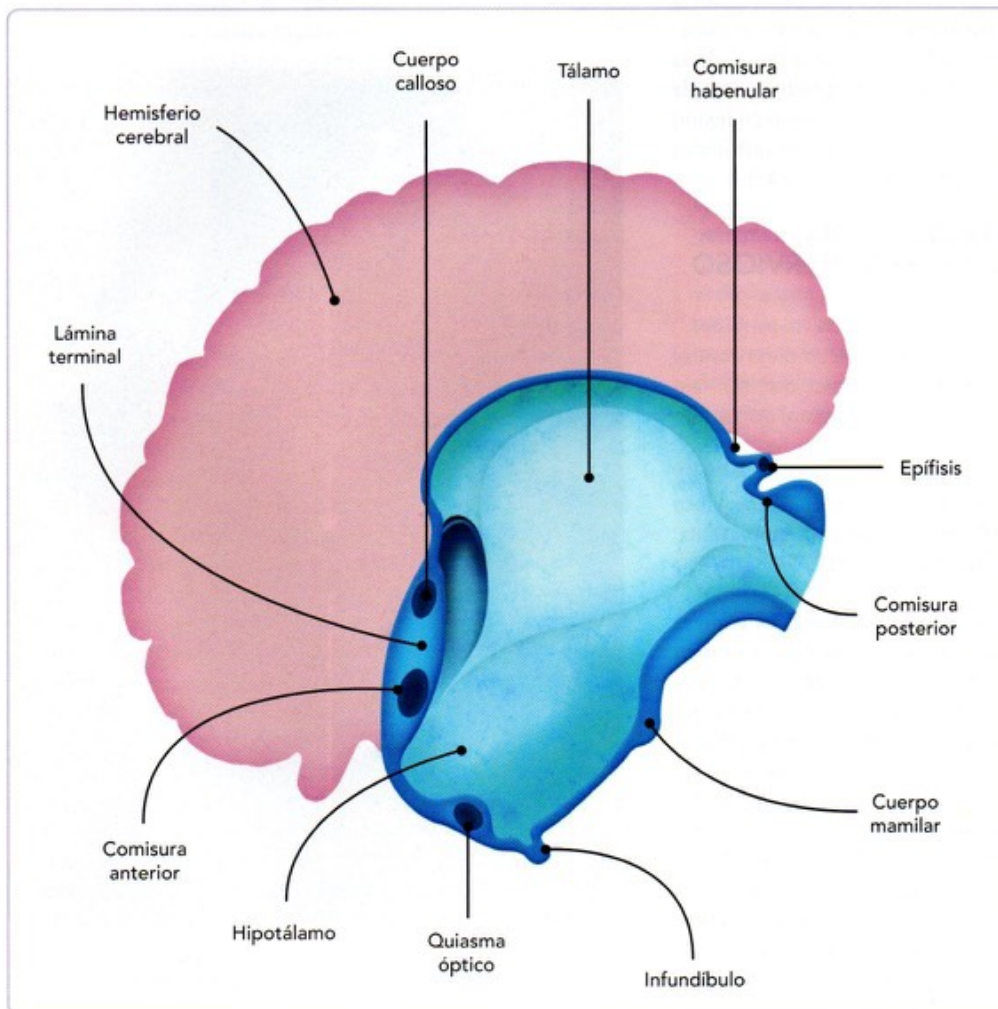


Fig. 24-30. Comisuras cerebrales. Las comisuras cerebrales principales utilizan la lámina terminal para conectar ambos hemisferios cerebrales; la habenuar y la posterior lo hacen a través de la placa del techo del diencefalo.

Comisuras cerebrales

Las **comisuras cerebrales** son haces de fibras que conectan entre sí a los hemisferios cerebrales. Algunas de ellas utilizan la **lámina terminal** como sitio de cruce entre un hemisferio y otro. La lámina terminal, que representa el límite rostral del tercer ventrículo, es la parte del telencéfalo que une a las vesículas telencefálicas y su localización corresponde al sitio de cierre del neuroporo craneal.

De las comisuras que atraviesan la lámina terminal, la primera que aparece es la **comisura anterior**, la cual se puede identificar ya a la séptima semana del desarrollo; ella conecta la corteza olfatoria de ambos hemisferios. Para la semana 9 aparecen la **comisura del hipocampo (fórnix)**, que conecta los hipocampos (arquipalio) derecho e izquierdo, y el **cuerpo calloso**, la comisura más importante, que a su vez conecta las regiones derecha e izquierda del neopallio. El cuerpo calloso presenta una gran expansión y adquiere una forma curvada; su formación se completa hacia finales del cuarto mes de embarazo.

Las comisuras que no utilizan la lámina terminal como vía de paso son la **habenular** y la **posterior**, situadas rostral y dorsal a la epífisis, respectivamente; ellas lo hacen a través de la placa del techo del diencefalo. El **quiasma óptico** es otra de las comisuras que utiliza también al diencefalo como conexión al decusar (cruzarse) las fibras de los nervios ópticos que llevan la información de los campos ópticos nasales (fig. 24-30).

8 REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central tiene un fino y complejo control molecular en el que participan diferentes genes que son responsables de la diferente expresión del tubo neural en sentido cefalocaudal y dorsoventral.

El control molecular del desarrollo del sistema nervioso central es mucho más complejo que el que aquí se presenta; este apartado pretende simplificar dicho control.

Patrón craneocaudal. En el ectodermo dorsal se expresa BMP-4, el cual impide al ectodermo tomar características neurales. Cuando la nogina, cordina y folistatina producidas por la notocorda (que actúa como inductora neural) inhiben la acción de la BMP-4, el ectodermo así inducido se determina hacia **neuroectodermo**, y se organiza de esta manera la placa neural, que continúa su desarrollo para formar el tubo neural. Otros inductores neurales implicados en el desarrollo de las porciones craneales del sistema nervioso central están representados por la zona limitante, la placa precordial y el endodermo visceral anterior; los dos últimos, junto con la notocorda, determinan la formación del prosencéfalo. La presencia y distribución de *Wnt-8* y *Otx-2* caracterizan al prosencéfalo/mesencéfalo, mientras que *Wnt-8* y *Gbx-2* lo hacen con el rombencéfalo/

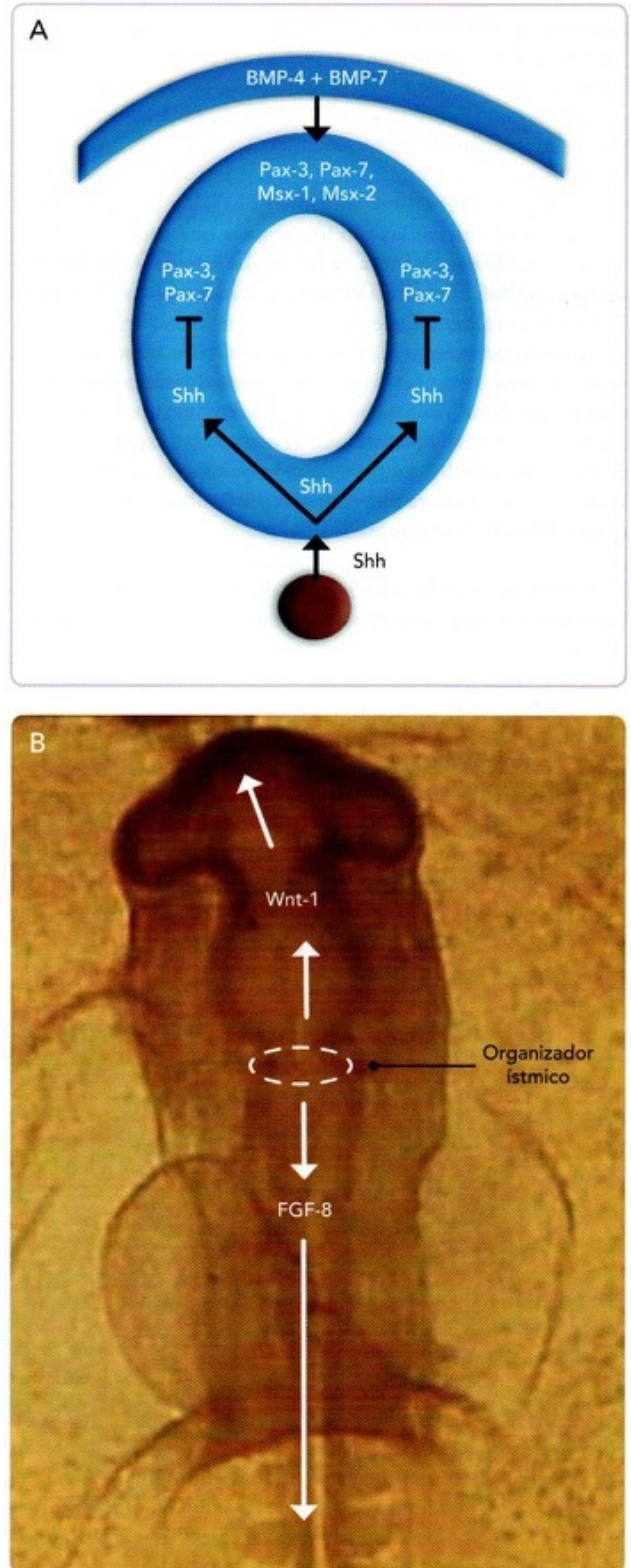


Fig. 24-31. Regulación molecular del tubo neural. A. Patrón dorsoventral. B. Patrón cefalocaudal. Para una explicación más detallada, véase el texto.

médula espinal. Posteriormente, la cresta neural anterior, junto con *FGF-8* y *Shh*, establecen la formación del telencéfalo, mientras *Foxg-1* se relaciona con el desarrollo de los hemisferios cerebrales. La zona limitante con *Shh* determina la formación del tálamo. La segmentación de la médula espinal está dirigida por *FGF-8*, que en ese sitio procede básicamente del mesodermo somítico.

Otra región importante como centro señalizador es el **organizador ístmico** (fig. 24-11), estructura anular localizada en la región que separará el mesencéfalo del rombencéfalo. Rostral al organizador ístmico, la influencia de *Wnt-1* contribuye a la organización del prosencéfalo/mesencéfalo, mientras que caudal a él la influencia del *FGF-8* lo hace a la del rombencéfalo.

En la aparición del patrón craneocaudal del sistema nervioso central también están involucrados los genes de homeosecuencia: *Otx-2*, *Gbx-2*, *Lim-1*, *Engrailed 1 y 2*, *Emx-1 y 2*, y *HOX*, además de otros como *GBX-1*, que se expresan de manera superpuesta en diversas regiones del tubo neural. En general, *Otx-2*, *Lim-1*, *Emx-1 y 2*, entre otros, actúan para determinar el prosencéfalo y mesencéfalo, mientras que *Gbx-2* y *HOX* lo hacen para el rombencéfalo y la médula espinal. En la determinación del rombencéfalo se involucra además el ácido retinoico y la folistatina.

Patrón dorsoventral. Inicialmente, en toda la superficie de la placa neural se están expresando *Pax-3*, *Pax-7*, *Msx-1* y *Msx-2*; dicha expresión debe modificarse para que se puedan establecer las regiones sensitivas y motoras del tubo neural. La notocorda expresa *Shh*, que actúa sobre el neuroectodermo suprayacente y lo induce para que forme la placa del suelo; la placa ahora se convierte también en un centro emisor de *Shh*. Esta molécula señalizadora inhibe la acción de *Pax-3* y *Pax-7*, y hasta donde se extiende esta acción inhibidora permite que el tubo neural “se ventralice” organizando así la región motora. La acción de *BMP-4* y *BMP-7*, que siguen siendo producidas por el ectodermo no neural adyacente, permite que se establezca la placa del techo, que facilita la acción de *Pax-3* y *Pax-7* (que escapan a la acción inhibitoria de *Shh*) y de *Msx-1* y *Msx-2* como moléculas dorsalizantes, estableciéndose así la región sensitiva (fig. 24-31).

Como se puede observar, el desarrollo del sistema nervioso es muy complejo y requiere de la interacción de múltiples tejidos del embrión que deben tener una perfecta armonía en el espacio y en el tiempo. Si hay algún fallo en cualquiera de los tejidos que participan, es muy fácil que se presente un error de la morfogénesis del tubo neural a cualquiera de sus niveles que afecte no solo la morfología y funcionamiento del sistema nervioso central, sino también a otros órganos y tejidos supeditados al control de este sistema (véase **Alteraciones congénitas del sistema nervioso**).



Fig. 24-32. Mielorraquisquisis parcial en un feto humano. El defecto del tubo neural se presentó por la falta de fusión de los pliegues neurales desde la región torácica, lo que deja expuesto el tejido nervioso. El defecto a nivel óseo se debe a la falta de una inducción adecuada del tubo neural anómalo sobre el mesénquima del esclerotomo para la formación de los arcos neurales.



ALTERACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Los defectos congénitos del sistema nervioso ocupan uno de los primeros sitios entre las anomalías congénitas, con una frecuencia de presentación de 10 por cada 1 000 recién nacidos vivos, y pueden estar relacionados con una **neurulación anormal** o con una formación anómala o ausente de las estructuras que lo cubren y protegen.

Los defectos por neurulación anormal se pueden observar tanto en la región craneal como en la caudal del tubo neural, o presentarse en toda la longitud de este. Cuando la anomalía involucra el defecto de cierre del neuroporo cau-



Fig. 24-33. Feto humano con meroanencefalia. Este defecto del tubo neural se debe a la falta de cierre del neuroporo craneal, por lo que las porciones más rostrales del tubo neural permanecen abiertas. La formación de los hemisferios encefálicos generalmente está ausente o bastante anómala. La acrania se explica por la falta del efecto inductor del cerebro sobre el mesénquima céfalico que formaría la bóveda craneal.

dal, se habla de una **mielosquisis** (médula espinal hendida), en la cual se observan los pliegues neurales no fusionados y el neuroporo caudal abierto. La longitud puede ser variable y se acompaña de **raquisquisis** (columna vertebral hendida); debido a que el tubo neural actúa como inductor para la correcta formación de la columna vertebral, cuando ese estímulo falla, ocurre la formación anormal de la vértebra. La gravedad de la lesión depende de la altura a la que los pliegues no hayan cerrado: entre más alto el sitio, mayores las implicaciones neurológicas. La mielosquisis puede ser parcial o abarcar el total de la médula espinal (**fig. 24-32**).

La falla en el cierre del neuroporo craneal da como resultado una **meroencefalia**, término preferible a **anencefalia**, ya que no falta todo el encéfalo sino partes de él (generalmente el tallo encefálico está bien conservado). La meroencefalia se acompaña de acrania, debida también a la falta de inducción del encéfalo ausente sobre el mesénquima que formaría la bóveda craneal (**exencefalia**) (**fig. 24-33**). Los embarazos que cursan con meroencefalia se acompañan de polihidramnios, ya que los fetos carecen de reflejo de deglución y eso permite la acumulación excesiva de líquido amniótico. Cuando desde la región cefálica hasta la caudal los pliegues neurales no se fusionan, se origina una **encefalomielosquisis**,

que se acompaña de una **craneorraquisquisis**. Esta y la meroencefalia son incompatibles con la vida extrauterina.

Espina bífida (raquisquisis)

Esta alteración involucra a la médula espinal y tiene que ver con la formación inadecuada o falta de formación de los arcos vertebrales (neurales). Cuando el defecto se presenta en un cuerpo vertebral aislado o en varios pero que estén cubiertos por la piel y otros tejidos blandos, hablamos de una **espina bífida oculta**, ya que externamente el aspecto es normal; ocasionalmente se puede observar una mancha oscura o un mechón de pelos en el sitio en cuestión. El defecto en sí puede pasar inadvertido o diagnosticarse de manera incidental al efectuar estudios de imagen por algún otro motivo y no implica disfuncionalidad neurológica, aunque algunos pacientes se quejan de dolor lumbar sobre todo si además de la espina bífida oculta presentan sobrepeso u obesidad.

Cuando el defecto óseo abarca varios segmentos contiguos de la columna vertebral y la médula espinal, o sus cubiertas protectoras (meninges) se hernian a través del defecto óseo, esto origina un **meningocele**, caracterizado por que la tumoración contiene solo meninges y líquido cefalorraquídeo. Por el contrario, si el saco herniario contiene además de meninges y líquido cefalorraquídeo a la médula espinal, entonces hablamos de un **mielomeningocele**. La espina bífida se puede presentar a cualquier nivel de la columna vertebral, aunque la más frecuente es a nivel lumbosacro. La sintomatología se relaciona con la gravedad de la tumoración y el nivel al que se presenta, y entre más craneal, más grave. La espina bífida oculta representa la lesión menos grave, mientras que la mielosquisis sería la de mayor gravedad; entre ellas se encontrarían el meningocele y el mielomeningocele (**fig. 24-34**).

Encefalocele (craneosquisis)

En la región cefálica pueden también presentarse defectos óseos que permiten la herniación del tejido nervioso, sus cubiertas e inclusive del sistema ventricular. La región donde más frecuentemente se observan es a nivel **occipital**, aunque pueden presentarse a cualquier nivel. Cuando la herniación comprende solo las meninges y el líquido cefalorraquídeo, se trata de un **meningoencefalocele**. En caso de que la tumoración contenga meninges, líquido cefalorraquídeo y tejido nervioso, recibe el nombre de **mielomeningoencefalocele**, y si a lo anterior se agrega la presencia de porciones del sistema ventricular, la anomalía se denomina **meningohidroencefalocele** (**fig. 24-35**).

Los defectos del tubo neural se han relacionado con deficiencias vitamínicas, específicamente con el **ácido fólico**, lo que ha llevado a campañas de salud pública enfocadas al consumo de suplementos de ácido fólico

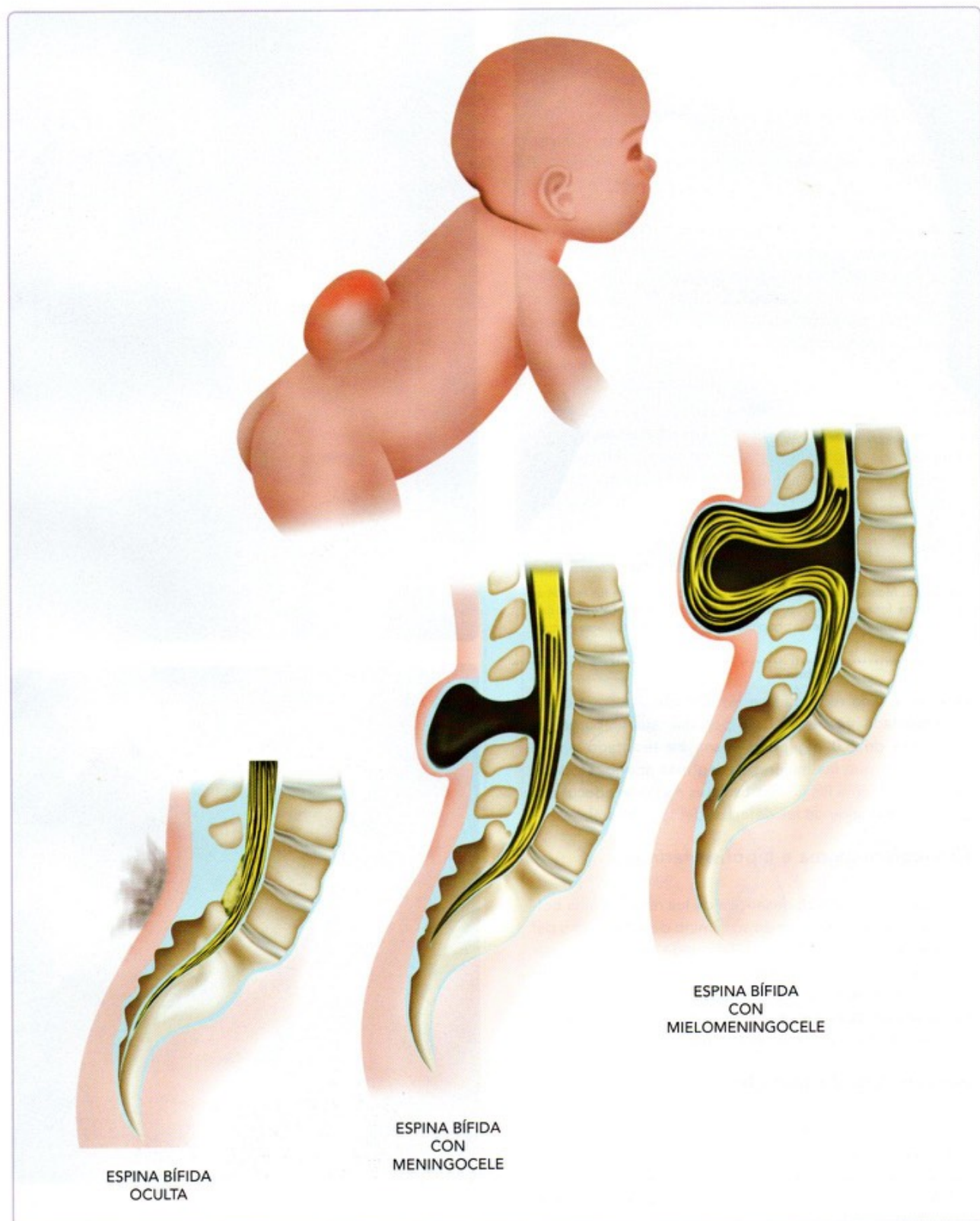


Fig. 24-34. Muestra de diferentes tipos de espina bífida. La gravedad depende del grado y localización del defecto (véase texto).

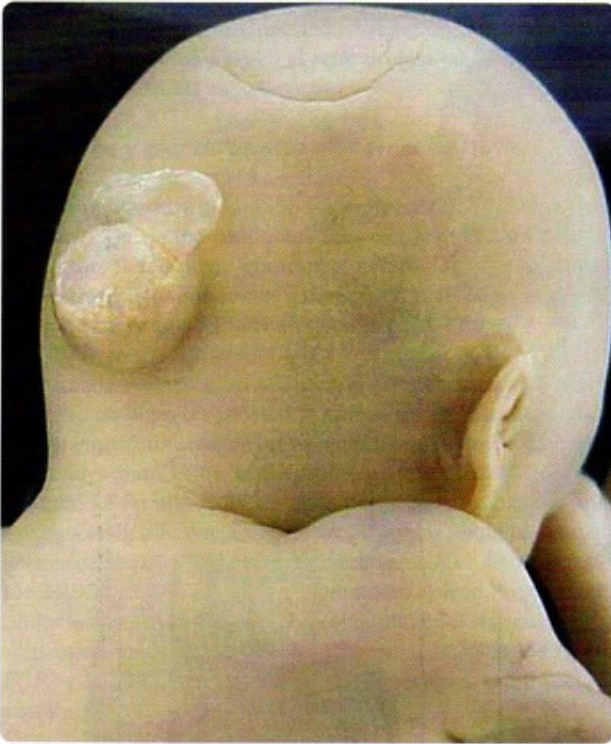


Fig. 24-35. Meningoencefalocelo occipital. La herniación de los tejidos se debe a una formación inadecuada de la bóveda craneal. La región más frecuentemente afectada es la occipital, aunque puede presentarse en cualquier otro sitio.

durante la vida reproductiva de la mujer. La dosis diaria recomendada es de 400 μg por día; sin embargo, la utilización de 5,0 mg por semana ha resultado en un esquema al que las mujeres tienen más apego. La dosis semanal aumenta los niveles tisulares a valores adecuados para la prevención de los defectos del tubo neural.

Craneofaringioma e hipófisis faríngea

El craneofaringioma se desarrolla de los restos que la bolsa hipofisaria puede dejar en su camino desde el techo del estomodeo hasta la silla turca. Se puede localizar en cualquier punto del ascenso, intraóseos o extraóseos. Cuando son funcionales, la sintomatología estará relacionada con las hormonas que produzcan. La hipófisis faríngea se debe a la falta de ascenso de la bolsa hipofisaria.

Secuencia de Arnold-Chiari

Este conjunto de entidades tiene como elemento disparador el que la médula espinal se encuentre fijada (anclada) a la región sacra de la columna vertebral. Como la diferencia en la tasa de crecimiento de la médula espinal comparada con la columna vertebral hace que la médula más corta sea traccionada por la columna vertebral –lo que lleva a que el bulbo raquídeo y en ocasiones el



Fig. 24-36. Holoprosencefalia. **A.** Ciclopia en un feto de 30 semanas. **B.** Cebocefalia en un feto de 17 semanas. Ambos defectos resultan de la disminución de tejido en la línea media.

cerebelo, al ser "jalados" por la médula espinal, se hernien y obstruyan el agujero occipital-, se origina un impedimento a la circulación del líquido cefalorraquídeo y se desarrolla una **hidrocefalia**. El tratamiento consiste en liberar a la médula espinal en la porción caudal y reducir (resolver) la herniación de tejido nervioso para restituir la libre circulación del líquido cefalorraquídeo. El nombre actual para esta patología es el de **secuencia** en lugar del de **síndrome** de Arnold-Chiari, ya que las anomalías son consecuencia de una anomalía primaria que actúa como disparadora de las anomalías secuenciales que se presentan.

Hidrocefalia

Cualquier situación que interfiera con la circulación o reabsorción del líquido cefalorraquídeo puede causar un aumento de volumen de la cabeza conocida como **hidrocefalia**. Si el problema reside en un defecto en la reabsorción se denomina **hidrocefalia comunicante** (externa); por el contrario, si lo afectado es la circulación por obstrucción (la más frecuente es a nivel del acueducto cerebral), se le cataloga como **hidrocefalia no comunicante** (interna). El tratamiento consiste en normalizar los volúmenes de líquido cefalorraquídeo, derivando hacia la circulación venosa o cavidad peritoneal parte del líquido.

Hidranencefalia

En la hidranencefalia se observan unas estructuras quísticas que reemplazan a los hemisferios cerebrales. Los quistes tienen una pared delgada y están llenos de líquido cefalorraquídeo. El acueducto cerebral generalmente presenta **atresia**. El aumento de la presión generado por el líquido provoca un agrandamiento de la cabeza. La preservación de los lóbulos cerebrales, ganglios basales y diencefalo es variable. El cerebelo y el tallo cerebral generalmente están intactos, lo que lleva a que al nacimiento la apariencia de los bebés sea normal. El origen de la hidranencefalia se considera una **disrupción** (mecanismo de formación de defectos congénitos) causada probablemente por una isquemia in utero de las regiones irrigadas por las arterias carótidas. Las estructuras quísticas se pueden observar por transluminación.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Se caracteriza por un retraso en el crecimiento prenatal y posnatal, **microcefalia**, **retraso mental grave**, defectos faciales, hipospadias y sindactilia entre los dedos del pie 2 y 3. Se acompaña de la mutación del gen *7-dehidrocolesterol reductasa* (11q12-q13), lo que provoca una disminución del colesterol y un aumento del 7-dehidrocolesterol. También están involucrados: *Shh*, *SIX3*, *TGIF* y *ZIC2*.

Holoprosencefalia

Es la anomalía del desarrollo del **prosencefalo** más frecuente y resulta de una disminución importante en el número de células de la línea media, lo que clarifica la amplia gama de defectos que se observan. En su forma más grave solo se desarrolla una vesícula telencefálica central en lugar de las dos laterales, como normalmente ocurre; se encuentran también afectados los componentes olfatorios y sus estructuras asociadas (hipocampo, cuerpos mamilares); en ocasiones el cuerpo calloso es anormal. En la región facial resultan anómalas las estructuras derivadas del proceso frontonasal, lo que se puede traducir en **cebocefalia** (narina única) y **ciclopía**. En las formas leves y medias del defecto, las anomalías tienden a ser menos evidentes (fig. 24-36).

Esquizencefalia

Este defecto poco común de la migración neuronal se caracteriza por **hendiduras llenas de líquido cefalorraquídeo** delimitadas por bordes de sustancia gris (labios). La hendidura se extiende a todo lo largo del hemisferio cerebral, desde la capa endodimaria hasta la periferia del cerebro. Las hendiduras pueden ser unilaterales o bilaterales. En la esquizencefalia tipo I, los labios están fusionados, mientras que en la tipo II, están separados. Aproximadamente el 50% de los casos se acompañan de convulsiones.

Microcefalia

Es un desarrollo anormal del encéfalo, lo que se refleja en un tamaño disminuido de la cabeza. Entre sus causas se aceptan: **anormalidades cromosómicas** como el síndrome de Down; **infecciones virales intrauterinas** causadas por citomegalovirus, virus de la rubéola y varicela; **infestaciones parasitarias** como la toxoplasmosis; y **exposición a medicamentos, alcohol y químicos tóxicos**. La **fenilcetonuria** materna mal controlada también se ha relacionado con microcefalia. La microcefalia posnatal es causada por **pancraneosinostosis**, debido a la fusión temprana de todas las suturas craneales que impide la expansión de la cabeza a pesar del crecimiento encefálico. El tratamiento de reapertura de las suturas es recurrente, ya que estas tienden a soldarse de nuevo. La frecuencia de microcefalia debida a factores genéticos es de 1 por cada 30 000 a 50 000 recién nacidos vivos y de 1 por cada 10 000 en microcefalia por otras causas.

Agenesia del cuerpo calloso

Existen algunos otros defectos, como la agenesia del cuerpo calloso, que sorprendentemente puede ser asintomática o manifestarse con crisis convulsivas ligeras; en estos casos el desarrollo intelectual es normal.

Lisencefalia

Se debe a una migración neuronal incompleta entre el tercer y cuarto mes de desarrollo. Los pacientes con lisencefalia presentan una **superficie cerebral lisa**, acompañada de paquigiria (circunvoluciones gruesas) y agiria (ausencia de circunvoluciones), ventrículos ensanchados y defectos del cuerpo calloso. Los recién nacidos se ven normales, pero después presentan retraso mental grave. La frecuencia es de 1 por cada 100 000 recién nacidos vivos.

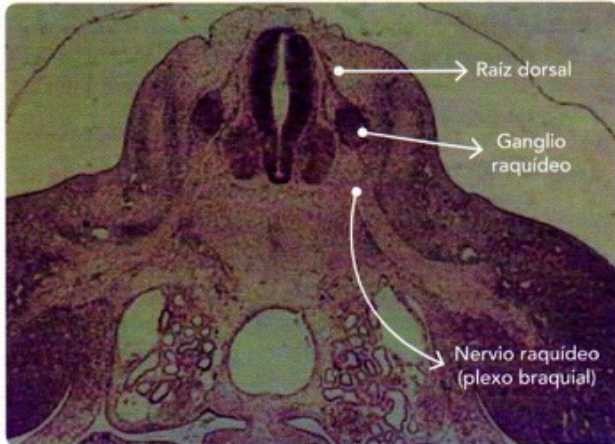


Fig. 24-37. Micrografía de un corte transversal de un embrión de cerdo de 10 mm. Se distingue la formación de los nervios raquídeos. Hematoxilina y eosina.

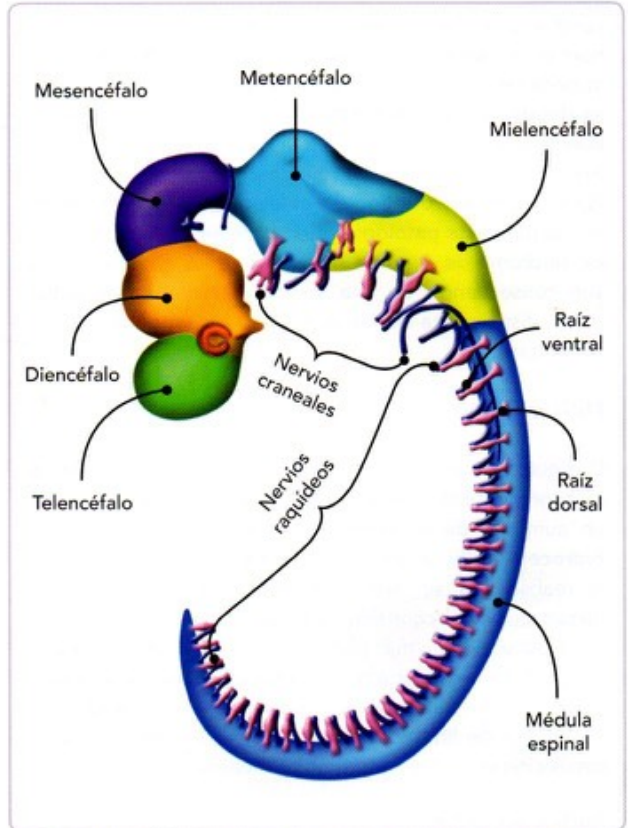
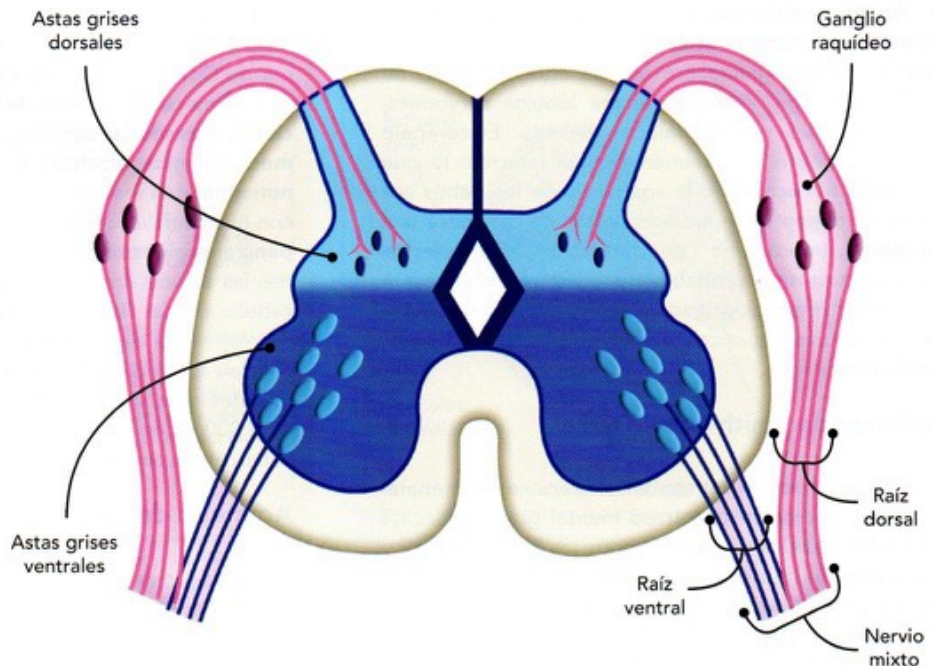


Fig. 24-38. Desarrollo de los nervios craneales y raquídeos. Vista sagital izquierda del tubo neural del final de la quinta semana.

Fig. 24-39. Nervios raquídeos. Corte transversal de la médula espinal que muestra las astas grises dorsales y ventrales. A las astas dorsales llegan las fibras nerviosas procedentes de las neuronas de los ganglios raquídeos, que forman la raíz posterior del nervio. En las astas ventrales, las neuronas motoras ahí presentes emiten sus fibras nerviosas que salen formando la raíz ventral del nervio. Una vez que la raíz dorsal y ventral se unen, forman un nervio mixto.



9 SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico está formado por los nervios raquídeos, los nervios craneales y el sistema nervioso autónomo, con sus divisiones simpática y parasimpática. Se origina de diferentes fuentes: neuroepitelio, cresta neural y placodas ectodérmicas cervicocraneales.

FORMACIÓN Y CRECIMIENTO NEURONALES

Las prolongaciones de los neuroblastos, llamadas **neuritas**, organizan las dendritas y el axón, el cual crece de manera considerable para hacer sinapsis con su sitio diana. En las neuritas (dendritas o axones) se identifica el llamado **cono de crecimiento**, el cual emite prolongaciones (filópodos con grandes cantidades de actina) que “exploran” la ruta a seguir. Esa ruta que los llevará hasta su sitio final está marcada por moléculas atrayentes y moléculas repelentes. Un ejemplo de moléculas atrayentes

son las **netrinas** que guían los axones, mientras que entre las repelentes se encuentran las **slits**, **semaforinas** y **efrinas**. Las moléculas repelentes le marcan a las neuritas en crecimiento una especie de “corredor” que será interpretado como “avanzar, retroceder o cambiar de dirección”. Otras moléculas que se han relacionado con la orientación de las neuritas son **Shh** (atrayente) y **BMP** (repelente). Se acepta la existencia de un cono de crecimiento precursor (pionero) que marca el camino que después será seguido por otros axones. También en el ambiente que rodea a las neuritas existen señales que les marcan la ruta, como la porción caudal de los **somites** (repelente para neuritas y células de la cresta neural) y la **laminina** y **fibronectina** (atrayentes). Las moléculas de adhesión celular, como las **cadherinas**, han sido señaladas como coadyuvantes en la migración y alargamiento de las neuritas. En el desarrollo neuronal normal se observa también la **apoptosis**, que regula la cantidad final de neuronas que hacen sinapsis con su tejido diana.

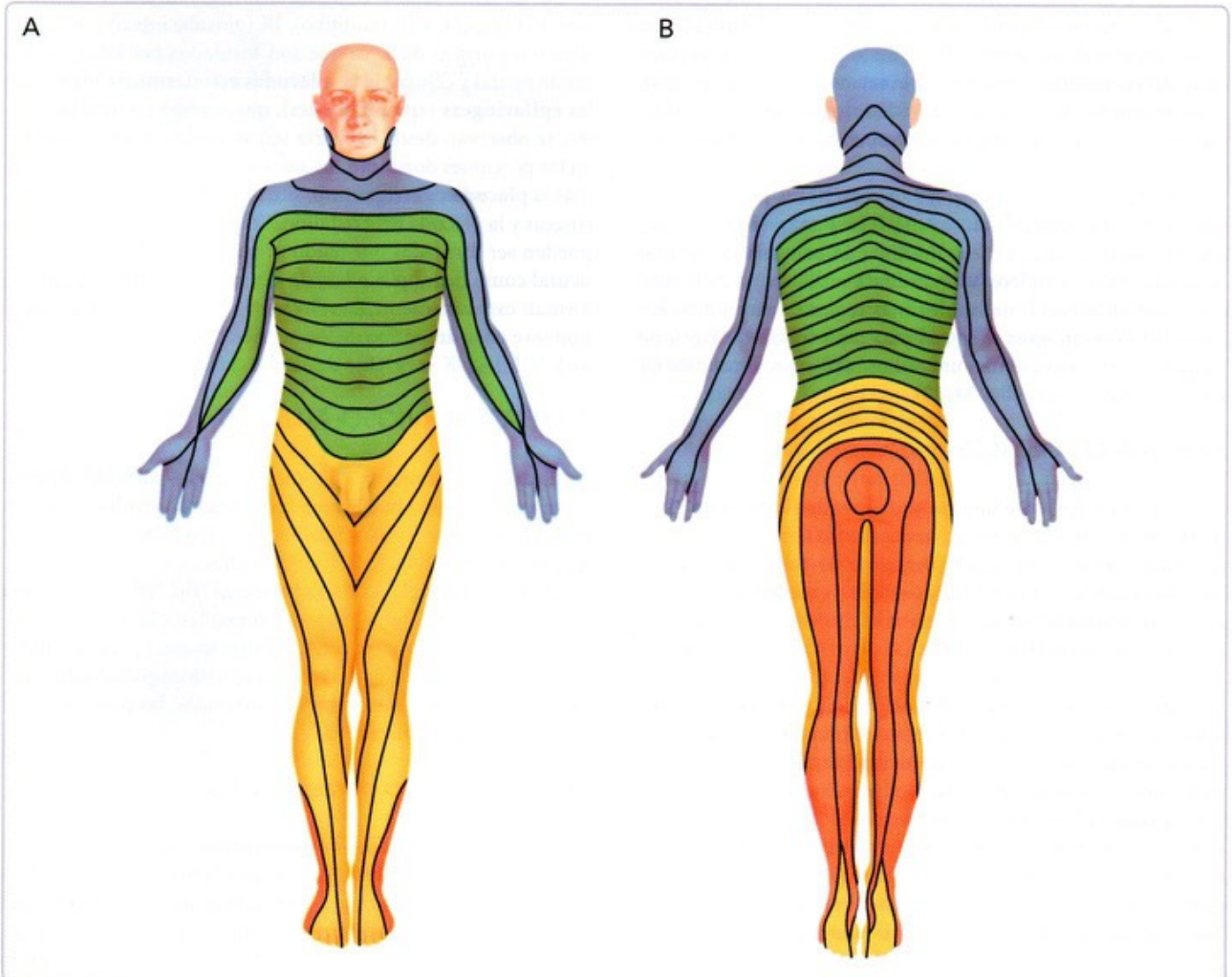


Fig. 24-40. Disposición de los dermatomas definitivos. A. Vista anterior del cuerpo. B. Vista posterior.

NERVIOS RAQUÍDEOS

Los nervios raquídeos comienzan su formación al final de la cuarta semana con el crecimiento de los axones de los neuroblastos motores de la placa basal. Se originan de manera segmentaria de la médula espinal. Son de función mixta **sensitiva** y **motora** y son mielinizados como el resto del sistema nervioso periférico por las **células de Schwann**, un derivado de la cresta neural. Sus ramas motoras provienen de neuronas situadas en las astas anteriores de la médula espinal (columnas motoras), y abandonan la médula espinal como la **raíz ventral**, que se unirá con la **raíz dorsal** (preganglionar); se constituyen así los **nervios raquídeos** (figs. 24-37, 24-38 y 24-39). Estos salen de la columna vertebral a través de los agujeros de conjunción. Los nervios raquídeos llevan información motora a sus tejidos diana y regresan información sensitiva de esas mismas regiones, la cual antes de llegar a la médula espinal efectúa una sinapsis en su ganglio raquídeo (también derivado de la cresta neural) correspondiente. Las fibras sensitivas posganglionares a su vez efectúan su sinapsis en neuronas localizadas en las astas posteriores de la médula espinal (columnas sensitivas). Se establecen así los arcos reflejos si entre el estímulo y la respuesta no median **interneuronas** (neuronas de asociación); por el contrario, si se involucran las interneuronas, la información será procesada por otros centros originando respuestas más elaboradas.

A los nervios raquídeos se les agregan fibras preganglionares del sistema nervioso autónomo (véase más adelante), que los utilizan para alcanzar sus destinos. El origen segmentario de los nervios raquídeos se manifiesta en la inervación sensitiva que ellos hacen de las distintas regiones corporales, los llamados **dermatomos**; ellos nos permiten trazar el origen de su inervación y representan una valiosa información clínica en lesiones neurológicas (fig. 24-40).

NERVIOS CRANEALES

Los nervios (pares) craneales se desarrollan entre la quinta y sexta semana. Son doce, y a diferencia de los nervios raquídeos, que tienen una organización segmentaria y son mixtos, los nervios craneales no tienen disposición segmentaria y algunos son exclusivamente sensitivos, otros exclusivamente motores y otros sí son mixtos (fig. 24-38).

Con excepción del I par (olfatorio) y el II par (óptico), cuyos orígenes son externos (de la mucosa olfatoria que se forma de la placoda nasal y de la retina, respectivamente), el resto de los nervios craneales se originan de núcleos situados en el tallo encefálico. El I par está formado por neuronas bipolares que se diferencian de células del revestimiento epitelial del saco nasal primitivo; constituyen alrededor de 20 haces que, sin mielinizar, terminan en el bulbo olfatorio. El II par está compuesto por más de un millón de fibras nerviosas procedentes de neuroblastos de la retina.

Los pares III, IV, VI y XII son nervios motores, homólogos de las raíces ventrales de los nervios raquídeos. Sus axones se dis-

tribuyen en los músculos que se originan de los miotomos de la cabeza (preótico y occipital). El XII par es el que más se parece a los nervios raquídeos y se forma por la fusión de las raíces ventrales de tres o cuatro nervios occipitales, que salen del bulbo raquídeo y van a inervar los músculos de la lengua.

Los pares V, VII, IX y X son nervios mixtos, con componentes sensitivos y motores, e inervan los arcos faríngeos.

Los pares I, II, VIII y XI son nervios exclusivamente sensitivos. El par VIII (auditivo) consta de dos haces: los nervios vestibular y coclear, que se originan de los conductos semicirculares y del conducto coclear. El XI par (espinal) tiene dos orígenes: la raíz dorsal, que es una prolongación posterior del par X, y la raíz raquídea, que surge de los primeros cinco o seis segmentos cervicales de la médula espinal; inervan los músculos del paladar blando, la musculatura intrínseca de la laringe y los músculos esternocleidomastoideo y trapecio.

Los ganglios sensitivos de los nervios craneales V (trigémino), VII (facial), VIII (auditivo), IX (glossofaríngeo) y X (vago) tienen un origen dual, ya que son formados por células de la cresta neural y células de las **placodas ectodérmicas**, entre ellas las **epifaringeas** (epibranchiales), que, siendo un total de cuatro, se observan desde la cuarta semana como engrosamientos en las porciones dorsales a los surcos faríngeos; interviene además la **placoda del trigémino**, situada entre las placodas epifaringeas y la placoda del cristalino. En los ganglios, las neuronas pueden ser formadas por tejido proveniente tanto de la cresta neural como de las placodas; sin embargo, las células gliales se forman exclusivamente de células de la cresta neural. El **componente parasimpático** de los nervios craneales III (oculomotor), VII, IX y X se origina de células de la cresta neural.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo es aquella parte del sistema nervioso periférico que asume las funciones involuntarias del organismo, como la actividad de las glándulas, la motilidad del aparato digestivo, la frecuencia cardíaca, el tono vascular y la actividad de las glándulas sudoríparas (fig. 24-41). Se divide en dos partes: el sistema nervioso simpático (T1 a L2) y el sistema nervioso parasimpático (regiones craneal y sacra). Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático están formados por ganglios y dos tipos de neuronas: las preganglionares y las posganglionares.

Sistema nervioso parasimpático

El **sistema nervioso parasimpático**, también conocido como **craneosacro**, se relaciona con funciones viscerales anabólicas. Su componente craneal está representado por algunos de los nervios craneales (véase antes) y su componente sacro abarca de S2 a S4. Las neuronas preganglionares se localizan en la columna visceral eferente a nivel de mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo, y en la columna intermediolateral de los segmen-

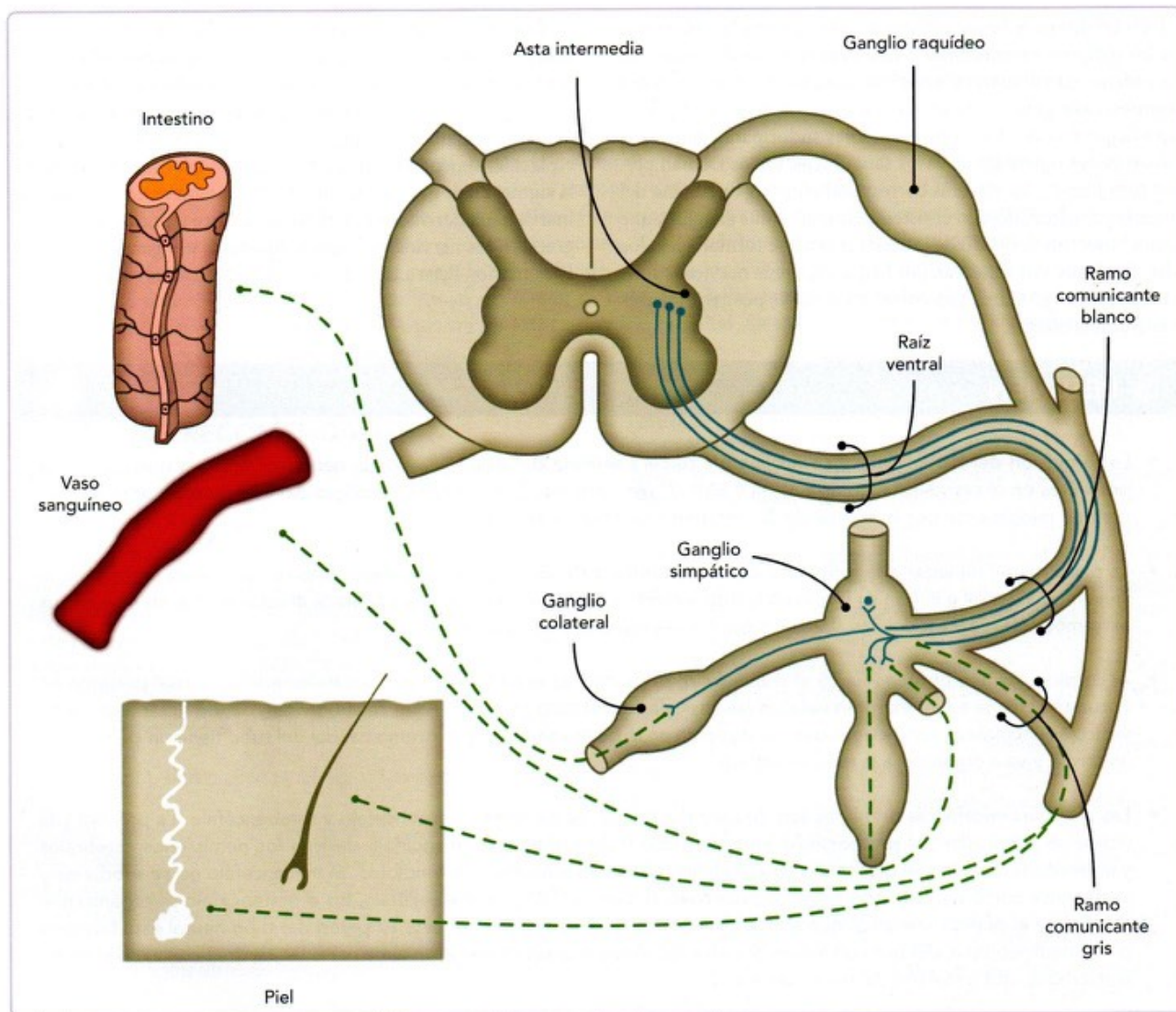


Fig. 24-41. Sistema nervioso autónomo. Corte transversal a nivel de la médula espinal torácica. Nótese la posición de las neuronas preganglionares y posganglionares, y el trayecto de fibras nerviosas hacia o desde los ganglios simpáticos.

tos sacros de la médula espinal. Debido a que los ganglios parasimpáticos, que también son un derivado de la cresta neural, se forman vecinos a los sitios que van a inervar, las fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares son muy largas y las fibras posganglionares relativamente cortas. Las fibras preganglionares de los nervios craneales III, VII y IX hacen sinapsis en los ganglios parasimpáticos y desde ahí sus fibras posganglionares alcanzan sus destinos correspondientes situados en la cabeza. Las fibras parasimpáticas preganglionares del nervio craneal X se unen a las fibras sensitivas y motoras propias del nervio y hacen sinapsis con los ganglios o plexos entéricos parasimpáticos derivados de la cresta neural vagal. Sus fibras posganglionares inervan a órganos como intestino, riñones, glándulas suprarrenales, gónadas, hígado, pulmones y corazón. El vago también inerva estructuras cefálicas. La inervación parasimpática proveniente del segmento sacro alcanza sus destinos en las paredes

del colon descendente, sigmoide y recto, e inerva además úter, próstata, vejiga, uretra y falo, vía los nervios pélvicos viscerales. Las neuronas posganglionares derivan de la cresta neural y son colinérgicas.

Sistema nervioso simpático

Al **sistema nervioso simpático** se le llama también *dorsolumbar*, y se relaciona con las situaciones de estrés (**fig. 24-41**). Sus neuronas centrales (preganglionares) se localizan en el asta intermediolateral de los segmentos de T1 a L2-3 de la médula espinal; sus axones mielinizados se unen a la raíz ventral de los nervios raquídeos y los acompañan en su trayecto, y las fibras abandonan al nervio como **ramo comunicante blanco**. Así pueden entrar en su cadena ganglionar correspondiente y hacer sinapsis con neuronas autónomas periféricas (posganglionares),

o bien continuar y hacer sinapsis en otra cadena ganglionar o en los ganglios prevertebrales. Los axones no mielinizados de las cadenas ganglionares simpáticas periféricas forman el **ramo comunicante gris**; estos se reincorporan al nervio raquídeo para llegar a su destino como glándulas sudoríparas, músculos piloerectores o paredes de vasos sanguíneos. Otros forman plexos para llegar a las vísceras correspondientes. A diferencia del sistema parasimpático, en el sistema simpático sus ganglios, que también son un derivado de la cresta neural, se forman alejados a los sitios que van a inervar, por lo que las fibras nerviosas simpáticas preganglionares son cortas y las fibras posganglionares relativamente largas.

El segmento T1-T4 ejerce el control simpático de corazón, tráquea, pulmones, glándulas lagrimales, músculo dilatador de la pupila y la mucosa oral y nasal; el segmento T5-T9, mediante los nervios viscerales mayores y el ganglio celiaco, lo hace con los derivados del intestino anterior; T10-T11, a través de los nervios espláncnicos menores y el ganglio aortorrenal, controla el riñón y la suprarrenal; T12, por medio del ganglio mesentérico superior, inerva a los derivados del intestino medio; y por último L1-L3, gracias a los nervios espláncnicos lumbares y al ganglio mesentérico inferior, llega a los derivados del intestino caudal.

10 RESUMEN

- La formación del sistema nervioso inicia en la tercera semana del desarrollo con la neurulación, en la que moléculas presentes en el ectodermo, como BMP-4 y BMP-7, son inhibidas en regiones específicas del ectodermo por el Shh secretado inicialmente por la notocorda. Se establece así la placa neural.
- La placa neural da lugar a la formación del surco neural y de los pliegues neurales; estos se aproximan entre sí en la línea media dorsal e inician su fusión en la futura región cervical. De esta manera aparece el tubo neural, abierto en sus extremos cefálico y caudal; las aberturas son los neuroporos craneal y caudal.
- Al cerrarse los neuroporos (día 25 el craneal y 28 el caudal), se establece el tubo encefalomedular, el cual presenta en la cuarta semana en su extremo cefálico las vesículas encefálicas primarias, que se subdividen dando lugar a las cinco vesículas encefálicas secundarias que se observan en la quinta semana. El extremo caudal del tubo tiene un calibre más uniforme y va a organizar a la médula espinal.
- Las vesículas encefálicas primarias son de rostral a caudal: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. La primera y la última se subdividen: el prosencéfalo en telencéfalo y diencefalo (del telencéfalo derivan los hemisferios cerebrales y la lámina terminal); y el diencefalo en epítalamo, tálamo, hipotálamo e infundíbulo. El mesencéfalo no se subdivide y permanece como tal. Del rombencéfalo provienen el metencéfalo y el mielencéfalo. En el metencéfalo se organizan el cerebelo y el puente, mientras que el mielencéfalo da lugar al bulbo raquídeo. La pared del tubo neural está formada por el neuroepitelio, del que van a derivar todos los elementos celulares del sistema nervioso central, con excepción de la microglia, que proviene del mesénquima.
- La luz (cavidad) del tubo neural se transforma en el sistema ventricular, por el cual circula el líquido cefalorraquídeo, que es producido por los plexos coroideos localizados en los ventrículos laterales (telencéfalo), tercer ventrículo (diencefalo) y cuarto ventrículo (metencéfalo y mielencéfalo). El acueducto cerebral (mesencéfalo) y el conducto endodimario (médula espinal) carecen de plexos coroideos. El líquido cefalorraquídeo sale de las cavidades por unos agujeros localizados en el techo del cuarto ventrículo y es reabsorbido hacia la circulación venosa.
- Las células de la cresta neural se desprenden de los bordes de los pliegues neurales inmediatamente antes o después de su fusión y experimentan una profusa migración. Participan en la formación de ganglios raquídeos, ganglios craneales, sistema nervioso autónomo y células de Schwann, entre sus derivados nerviosos, así como en una gran diversidad de otros tejidos, por lo que la cresta neural es considerada la cuarta capa germinativa. Sus defectos dan origen a las neurocristopatías.
- El neuroepitelio se transforma en la zona ventricular, donde las células neuroepiteliales proliferan importantemente para migrar y originar la zona intermedia (sustancia gris), que se localiza periférica a la zona ventricular. Los neuroblastos de la zona intermedia producen axones que se organizan por fuera de ella para constituir la zona marginal, que con la mielinización forma la sustancia blanca. El tubo encefalomedular está rodeado de mesénquima que dará origen a las meninges.
- Mediante fenómenos moleculares el tubo encefalomedular se estructura en sentido cefalocaudal, siendo el organizador ístmico, el endodermo visceral anterior, la placa precordial y la cresta neural anterior elementos importantes para ello. La estructuración también es en sentido ventrodorsal, y en este caso es la notocorda la que inicialmente desempeña

un papel importante. La ventralización por la acción de Shh organiza a las placas basales, de función motora, que están comunicadas por la placa del suelo. La acción de: *Pax-3*, *Pax-7*, *Msx-1* y *Msx-2* determina la formación de las placas alares, de función sensitiva, que a su vez están comunicadas por la placa del techo. El área sensitiva está separada del área motora por el surco limitante.

- Los defectos del tubo neural pueden ser el resultado de una neurulación anormal o de un defecto en sus estructuras óseas protectoras. Entre los primeros se encuentran la meroanencefalia y la raquisquisis, por la falta de cierre del neuroporo craneal y caudal, respectivamente. Cuando el tejido nervioso o sus cubiertas protectoras se hernian a través de defectos óseos, da lugar al meningocele y mielomeningocele (espina bífida quística); cuando el defecto es solo óseo y sin manifestaciones neurológicas, se trata de espina bífida oculta; la localización más frecuente de estos defectos es a nivel lumbar. Si la anomalía se presenta en el cráneo, se trata de meningocele, meningoencefalocele o meningoencefalocele; la localización más frecuente de estos es a nivel occipital. Existen otros defectos del sistema nervioso relacionados con alteraciones cromosómicas.

11 LECTURAS RECOMENDADAS

- Baroffio A, Dupin E, Le Douarin NM. Common precursors for neural and mesodermal derivatives in the cephalic neural crest. *Development*. 1991; 112: 301.
- Barres BA. A new role for glia: generation of neurons. *Cell*. 1999; 97: 667.
- Basch ML, Bronner-Fraser M, García-Castro MI. Specification of the neural crest occurs during gastrulation and requires Pax7. *Nature*. 2006; 441: 218.
- Basler K, Edlund T, Jessell TM, Yamada T. Control of cell pattern in the neural tube: regulation of cell differentiation by dorsalin-1, a novel TGF β family member. *Cell*. 199; 73: 687.
- Bjorklund A, Svendsen C. Breaking the brain-blood barrier. *Nature*. 1999; 397: 569.
- Bronner-Fraser M. Making sense of the sensory lineage. *Science*. 2004; 303: 966.
- Carlson BM. Sistema nervioso. En: *Embriología humana y biología del desarrollo*. 4a edición. Barcelona, España: Elsevier Mosby; 2009. p. 239.
- Copp AJ, Greene NDE, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nature Reviews Genetics*. 2003; 4: 784.
- Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Álvarez-Bulley A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*. 1999; 97: 703.
- Fukuchi-Shimogori T, Grove EA. Neocortex patterning by the secreted signaling molecule FGF-8. *Science*. 2001; 294: 1071.
- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287: 1433.
- Gould SJ, Howard S, Papadaki L. The development of ependyma in the human fetal brain: an immunohistological and electron microscopic study. *Dev Brain Res*. 1990; 55: 255.
- Graham A, Francis-West P, Brickell P, Lumsden A. The signalling molecule BMP4 mediates apoptosis in the rhombencephalic neural crest. *Nature*. 1994; 372: 684.
- Hatten ME. New directions in neuronal migration. *Science*. 2002; 297: 1660.
- Heanue TA, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007; 8: 466.
- Helms JA, Schneider RA. Specification of the neural crest occurs during gastrulation and requires Pax7. *Nature*. 2006; 441: 218.
- Hildebrand JD, Soriano P, Shroom, a PDZ domain-containing actin-binding protein, is required for neural tube morphogenesis in mice. *Cell*. 1999; 99: 485.
- Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6: 671.
- Knecht AK, Bronner-Fraser M. Induction of the neural crest: a multigene process. *Nature Reviews Genetics*. 2002; 3: 453.
- Liu A, Niswander LA. Bone morphogenetic protein signalling and vertebrate nervous system development. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6: 945.
- Lopes CF, Cendes F, Piovesana AM, Torres F, Lopes-Cendes I, Montenegro MA, Guerreiro MM. Epileptic features of patients with unilateral and bilateral schizencephaly. *J Child Neurol*. 2006; 21: 757.
- Matsuoka T, Ahlberg PE, Kessaris N, Iannarelli P, Denhehy U, Richardson WD, McMahon AP, Koentges G. Neural crest origins of the neck and shoulder. *Nature*. 2005; 436: 347.
- McCauley DW, Bronner-Fraser M. Importance of SoxE in neural crest development and the evolution of the pharynx. *Nature*. 2006; 441: 750.
- Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
- Moore KL, Persaud TVN. Sistema nervioso. En: *Embriología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008. p. 380.
- Müller F, O'Rahilly R. The development of the human brain and the closure of the rostral neuropore at stage 11. *Anat Embryol*. 1986; 175: 205.
- Müller F, O'Rahilly R. The human brain at stages 18-20, including the choroid plexuses and the amygdaloid and septal nuclei. *Anat Embryol*. 1990; 182: 285.
- Müller F, O'Rahilly R. The human brain at stages 21-23, with particular reference to the cortical plate and the development of cerebellum. *Anat Embryol*. 1990; 182: 375.
- O'Rahilly R, Müller F. Bidirectional closure of the rostral neuropore in the human embryo. *Am J Anat*. 1989; 184: 259.
- O'Rahilly R, Müller F. Ventricular system and choroid plexuses of the human brain during the embryonic period proper. *Am J Anat*. 190; 189: 285.
- Ourednik V, Ourednik J, Flax JD, Zawada WM, Hutt C, et al. Segregation of human neural stem cells in the developing primate forebrain. *Science*. 2001; 293: 1820.
- Pearse II RV, Tabin CJ. Twists of the fate in the brain. *Nature*. 2006; 439: 404.
- Santagati F, Rijli FM. Cranial neural crest and the building of the vertebrate head. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003; 4: 806.
- Sheng G, dos Reis M, Stern CD. Chirchill, a zinc finger transcriptional activator, regulates the transition between gastrulation and neurulation. *Cell*. 2003; 115: 603.
- Scherson T, Serbedzija G, Fraser S, Bronner-Fraser M. Regulative capacity of the neural tube to form neural crest. *Development*. 1993; 118: 1049.

- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West P. Larsen's Human embryology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
- Spitzer NC. Electrical activity in early neuronal development. *Nature*. 2006; 444: 707.
- Sur M, Rubenstein JLR. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science*. 2005; 310: 805.
- Tanaka O, Yoshioka T, Shinohara H. Secretory activity in the floor plate neuroepithelium of the developing human spinal cord: morphological evidence. *Anat Rec*. 1988; 222: 185.
- Temple S. The development of neural stem cells. *Nature*. 2001; 414: 112.
- Xie Z, Sanada K, Samuels BA, Shih H, Tsai LH. Serine 732 phosphorylation of FAK by Cdk5 is important for microtubule organization, nuclear movements, and neuronal migration. *Cell*. 2003; 114: 469.
- Yamada T Pfaff SL, Edlund T, Jessell TM. Control of cell pattern in the neural tube: motor neuron induction by diffusible factors from notochord and floor plate. *Cell*. 1993; 73: 673.
- Zecevic N. Cellular composition of the telencephalic wall in human embryos. *Early Hum Dev*. 1993; 32: 131.

12 CASOS CLÍNICOS



Caso clínico 24-1 (véase sitio web)

Recibe a un recién nacido, quien presenta una tumoración grande (de aproximadamente 2 por 5 cm) a nivel lumbar, cubierta con una delgada membrana que se rompe durante la exploración, dejando al descubierto tejido nervioso. El paciente presenta déficit motor (incapacidad para el movimiento) de las extremidades inferiores. El resto de la exploración física es normal.

Usted mantiene al paciente bajo vigilancia y discute con los padres las medidas a seguir para evitar al máximo las complicaciones. Estudios posteriores le informan que la médula se encuentra anclada y el paciente desarrolla hidrocefalia.

De acuerdo con sus conocimientos de embriología, responda:

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable? ¿Por qué?
2. ¿Cuál sería la explicación para la complicación de la hidrocefalia?
3. ¿Cómo clasificaría la hidrocefalia en cuestión?

Caso clínico 24-2 (véase sitio web)

Es llamado para revisar a un recién nacido que presenta un labio hendido lateral derecho, micrognatia leve y pabellones auriculares pequeños ligeramente cuadrados en la parte superior. A la exploración física se reúne información que hace pensar que presenta además un tronco arterioso persistente, por lo que se ordena un ecocardiograma que confirma la cardiopatía. Se decide ingresar al paciente al área de hospitalización para continuar con su manejo. Los resultados de los exámenes muestran niveles anormalmente bajos de Ca^{++} sérico y de linfocitos.

De acuerdo con sus conocimientos de embriología, responda:

1. ¿Cuál sería el diagnóstico presuntivo? ¿Por qué?
2. ¿A qué se deben los bajos niveles de linfocitos observados?
3. ¿Los bajos niveles del calcio sérico se deben a un defecto en la migración de cuáles crestas neurales?
4. ¿El defecto cardíaco se debe a un defecto en la migración de cuáles crestas neurales?

Caso clínico 24-3 (véase sitio web)

Autor: Laura Gabriela Flores Peña

Encefalopatía congénita

Paciente del sexo femenino de 5 meses de edad. Padres jóvenes, 26 años al nacimiento de la paciente, aparentemente sanos y sin datos de importancia para el padecimiento actual. Hermana de 3 años sana. Producto de la gesta II, obtenida de parto eutócico de término.

Antecedentes perinatales. Respiración espontánea al nacer, con peso de 2 400 g, talla de 48 cm, Apgar 6/9 y Silverman-Andersen 2. Al nacimiento se observa labio y paladar hendido central, así como dismorfias faciales, motivo por el cual se envía a la consulta de genética.

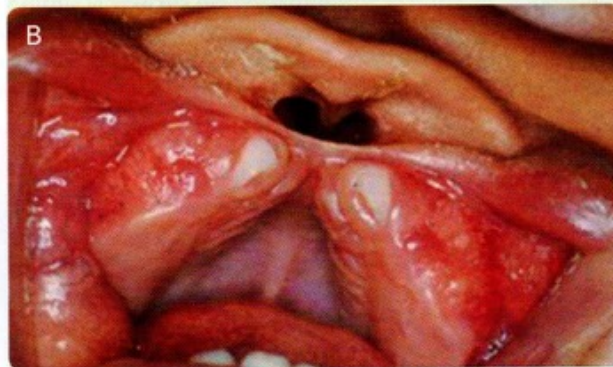


Fig. 24-42. Fotografías de la paciente. A. Cara que muestra los defectos faciales presentes. B. Paladar y encía superior.

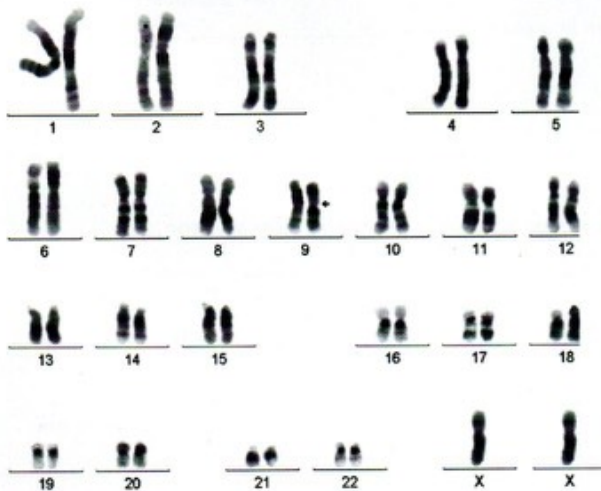


Fig. 24-43. Estudio citogenético de la paciente.

Padecimiento actual. Comienza desde su nacimiento, cuando notan labio y paladar hendido central y dismorfias faciales menores. Alimentada desde el primer día de vida extrauterina con leche materna, mediante gotero y biberón. Vacunas completas. Sostén cefálico: inicia.

Exploración física. Peso 4 500 g, talla 53 cm, perímetro cefálico 33 cm. Frecuencia cardíaca de 100 por minuto, frecuencia respiratoria de 28 por minuto, tensión arterial de 90/60 mm Hg, temperatura de 36,7 °C.

Microcefalia, cabello con adecuada implantación, frente estrecha, cejas escasas y dispersas, hipotelorismo, fisuras palpebrales de adecuado tamaño, ligeramente oblicuas dirigidas hacia arriba, hipoplasia media facial, puente nasal estrecho y plano, dorso nasal hipoplásico, sin punta, ausencia de columela y premaxila (fig. 24-42A). Labio hendido central, ausencia de encía en la línea media, paladar hendido incompleto (fig. 24-42B). Pabellones auriculares bien implantados y conformados. Resto de exploración física sin alteraciones que consignar.

Estudios de laboratorio y gabinete. Se realiza estudio citogenético, en el cual se reporta inv (9)(p11q13), y tomografía computarizada de cráneo a la paciente (figs. 24-43 y 24-44).

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿Qué mecanismos estuvieron alterados?
3. ¿Cuál es el pronóstico?
4. ¿Cuál es el tratamiento médico o quirúrgico que recomendaría en este caso?

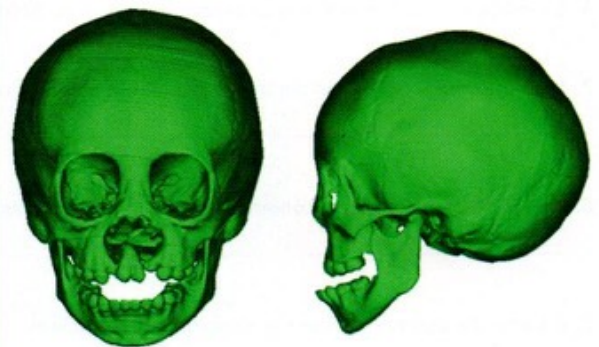


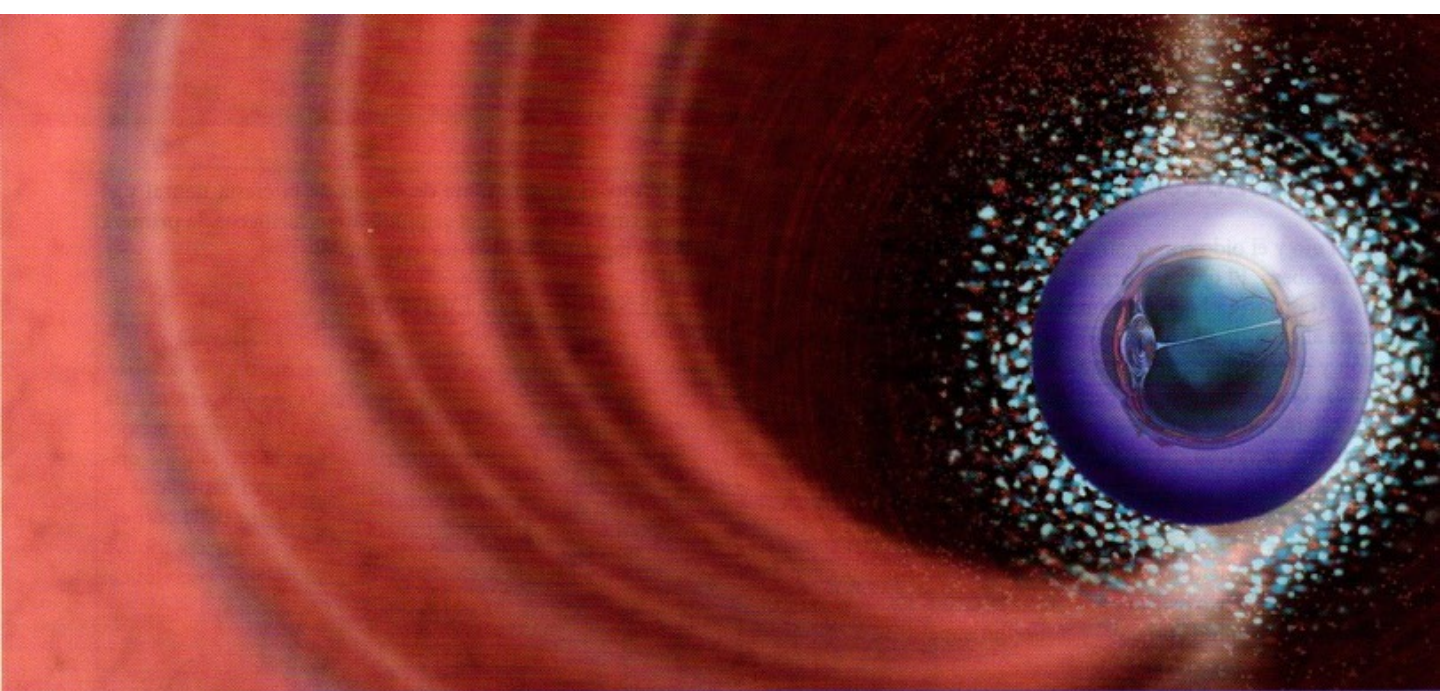
Fig. 24-44. Tomografía computarizada de la paciente.

13 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. En preparación para su migración, las células de la cresta neural se transforman de epiteliales a mesenquimatosas, lo cual se acompaña de una pérdida de moléculas:
- A. BMP-4
 - B. Wnt
 - C. Fibronectina
 - D. N-CAM
- () 2. Es un defecto de cierre de los arcos vertebrales con protrusión de la médula espinal y meninges:
- A. Espina bífida oculta
 - B. Mielomeningocele
 - C. Seno dérmico raquídeo
 - D. Meningocele
- () 3. Estructura que origina a la glándula pineal:
- A. Piso del telencéfalo
 - B. Cuarto ventrículo
 - C. Techo del diencefalo
 - D. Placa del piso del diencefalo
- () 4. ¿Qué porción de la hipófisis deriva de la bolsa hipofisaria?
- A. Lóbulo anterior
 - B. Tallo de la hipófisis
 - C. Neurohipófisis
 - D. Infundíbulo
- () 5. El siguiente es un derivado de las placas alares de la médula espinal:
- A. El tabique medio posterior
 - B. Las astas ventrales
 - C. La sustancia blanca
 - D. Las astas dorsales
6. La estructura que induce al ectodermo para que se diferencie en la placa neural es _____
7. Las vesículas secundarias derivadas del prosencéfalo son _____
y _____
8. En el sistema nervioso autónomo, las células encargadas de dar origen a las neuronas preganglionares son _____
9. A partir del cuerpo estriado se desarrollan los núcleos _____ y _____
10. A nivel del mielencéfalo, los núcleos gráciles se forman por _____ y las pirámides por _____



CAPÍTULO 25

DESARROLLO DEL OJO Y EL OÍDO

Isabel García Peláez, Manuel Arteaga Martínez y Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS

- Describir la morfogénesis del ojo y del oído.
- Explicar los mecanismos de inducción en la formación de las diferentes estructuras embrionarias y su desarrollo.
- Relacionar los genes, moléculas de señalización y factores de transcripción, con los mecanismos de inducción, la morfogénesis y las alteraciones en el desarrollo.
- Describir algunas de las alteraciones congénitas del ojo y el oído, e identificar su etiología y posible patogenia.

CONTENIDO

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 508 | Oído medio 522 |
| 2 DESARROLLO DEL OJO 508 | Oído externo 522 |
| Retina 512 | 4 RESUMEN 526 |
| Cuerpo ciliar 513 | 5 LECTURAS RECOMENDADAS 526 |
| Iris 513 | 6 CASO CLÍNICO 527 |
| Cristalino 513 | 7 AUTOEVALUACIÓN 529 |
| Córnea 513 | |
| Esclerótica y coroides 515 | |
| Anexos del ojo 515 | |
| 3 DESARROLLO DEL OÍDO 517 | |
| Oído interno 517 | |

1 INTRODUCCIÓN

El ojo y el oído son órganos sensoriales complejos situados en la cabeza. El ojo es el órgano de la visión, ya que detecta la luz y transforma la energía lumínica en señales nerviosas que envía al cerebro. El oído es el órgano de los sentidos de la audición y el equilibrio, pues convierte las vibraciones producidas por las ondas sonoras y los cambios de posición y movimientos de aceleración del cuerpo en estímulos nerviosos que se envían al sistema nervioso.

El ojo y el oído se forman por derivados de distintas fuentes embrionarias. El ojo se forma a partir de interacciones coordinadas entre el neuroectodermo, el ectodermo superficial y el mesénquima, cuyo origen es de cresta neural y del mesodermo (fig. 25-1). El oído surge del ectodermo superficial, el neuro-

ectodermo, el mesénquima de origen de la cresta neural y el mesodermo del primero y segundo arcos faríngeos, la primera bolsa faríngea y el primer surco faríngeo.

2 DESARROLLO DEL OJO

El ojo proviene de diferentes fuentes de origen ectodérmico que interactúan mediante procesos de inducción para formar las estructuras oculares. Del neuroectodermo provienen las vesículas ópticas de las que surgen la retina y los epitelios de cuerpo ciliar y el iris. Del ectodermo superficial se crea la vesícula del cristalino y el epitelio anterior de la córnea. De la cresta neural se diferencia el mesénquima que contribuye a la formación del cuerpo ciliar, el iris, la córnea, la esclerótica, la coroides y los anexos del ojo.

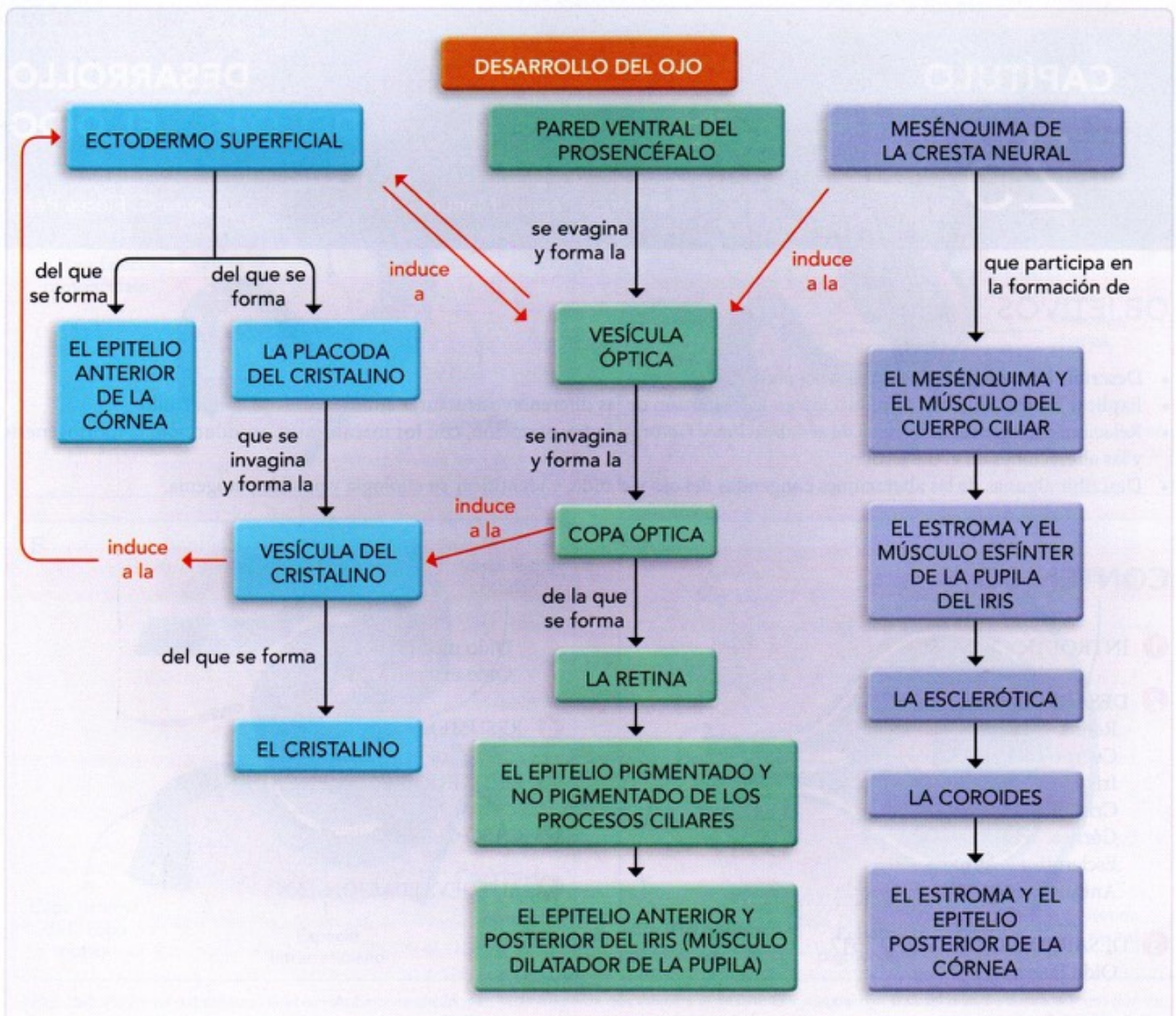


Fig. 25-1. Diagrama del desarrollo del ojo.

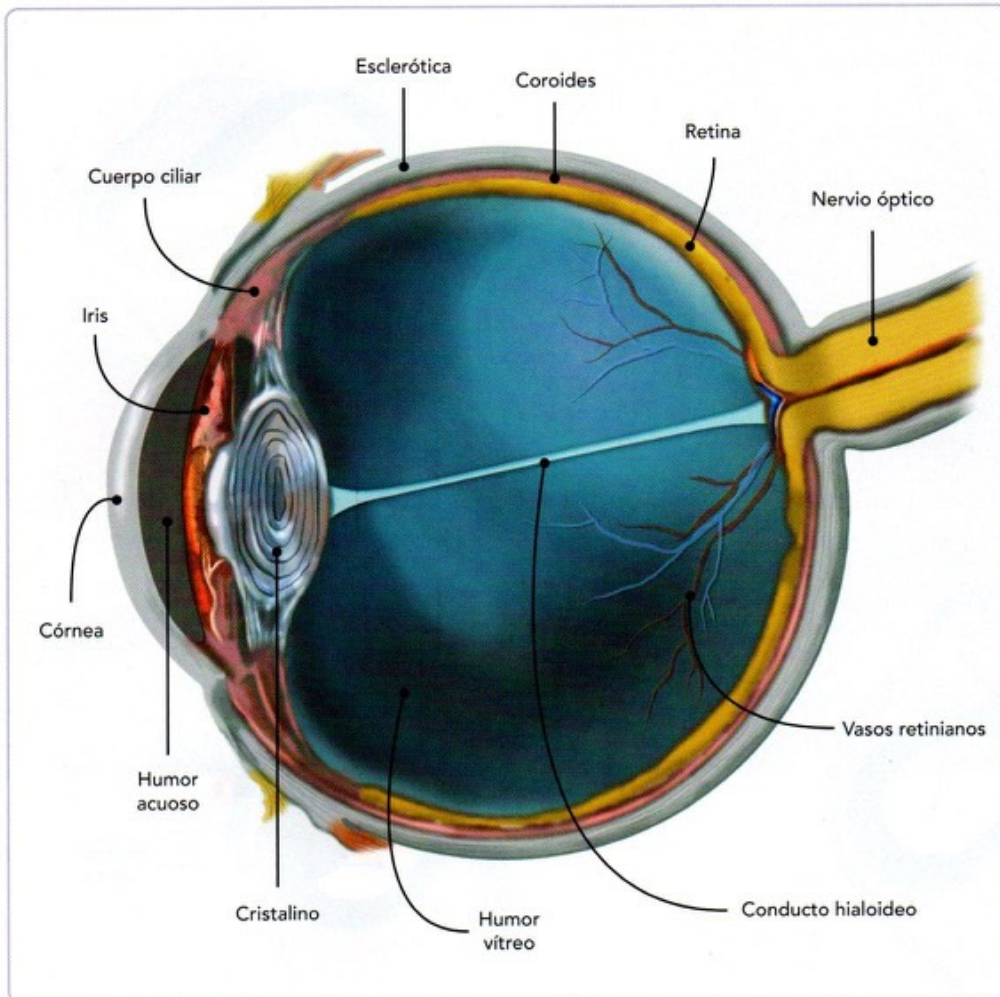


Fig. 25-2. Esquema de las estructuras que componen el ojo.

El ojo es una estructura esférica llena de humor vítreo y relacionado con sus anexos, que son los párpados, las glándulas lagrimales y la conjuntiva.

La pared del ojo está compuesta por tres capas (fig. 25-2):

- La capa externa, conformada por la esclerótica, el limbo esclerocorneal y la córnea.
- La capa media, constituida por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris.
- La capa interna, formada por la retina.

Situado entre el iris y el humor vítreo se localiza el cristalino, sujeto mediante fibras al cuerpo ciliar. Entre la córnea y el iris se ubica la cámara anterior del ojo, y entre la superficie posterior del iris, el cristalino y el cuerpo ciliar, se encuentra la cámara posterior del ojo. Las cámaras anterior y posterior están llenas del humor acuoso.

La luz penetra en el ojo y atraviesa la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el cuerpo vítreo hasta llegar a la retina, en la que los fotorreceptores, al recibir este estímulo, lo transforman en estímulos eléctricos que se transmiten por las neuronas de la retina y a través del nervio óptico llegan al cerebro.

El desarrollo del ojo comienza con la evolución de dos **campos oculares** en la placa neural. Los campos oculares se determinan por la expresión del factor de transcripción *PAX-6* en regiones específicas de la placa neural, regulado por la expresión de *Shh* en la placa precordial. Cuando de la placa neural se forma el tubo neural, en la región más anterior de los pliegues neurales se crean los **surcos ópticos** a los 22 días (fig. 25-3A). Al fusionarse los pliegues neurales, los surcos ópticos quedan ubicados a nivel del **prosencéfalo**, y a los 24 días, por evaginación del prosencéfalo, aparecen las **vesículas ópticas**, que quedan unidas al prosencéfalo (fig. 25-3B,C). El *Rx/RAX*, factor de transcripción de homeodominio de la retina, está implicado en los movimientos celulares y los cambios en la forma de las células esenciales para la evaginación del prosencéfalo durante la formación de las vesículas ópticas. Las vesículas ópticas se

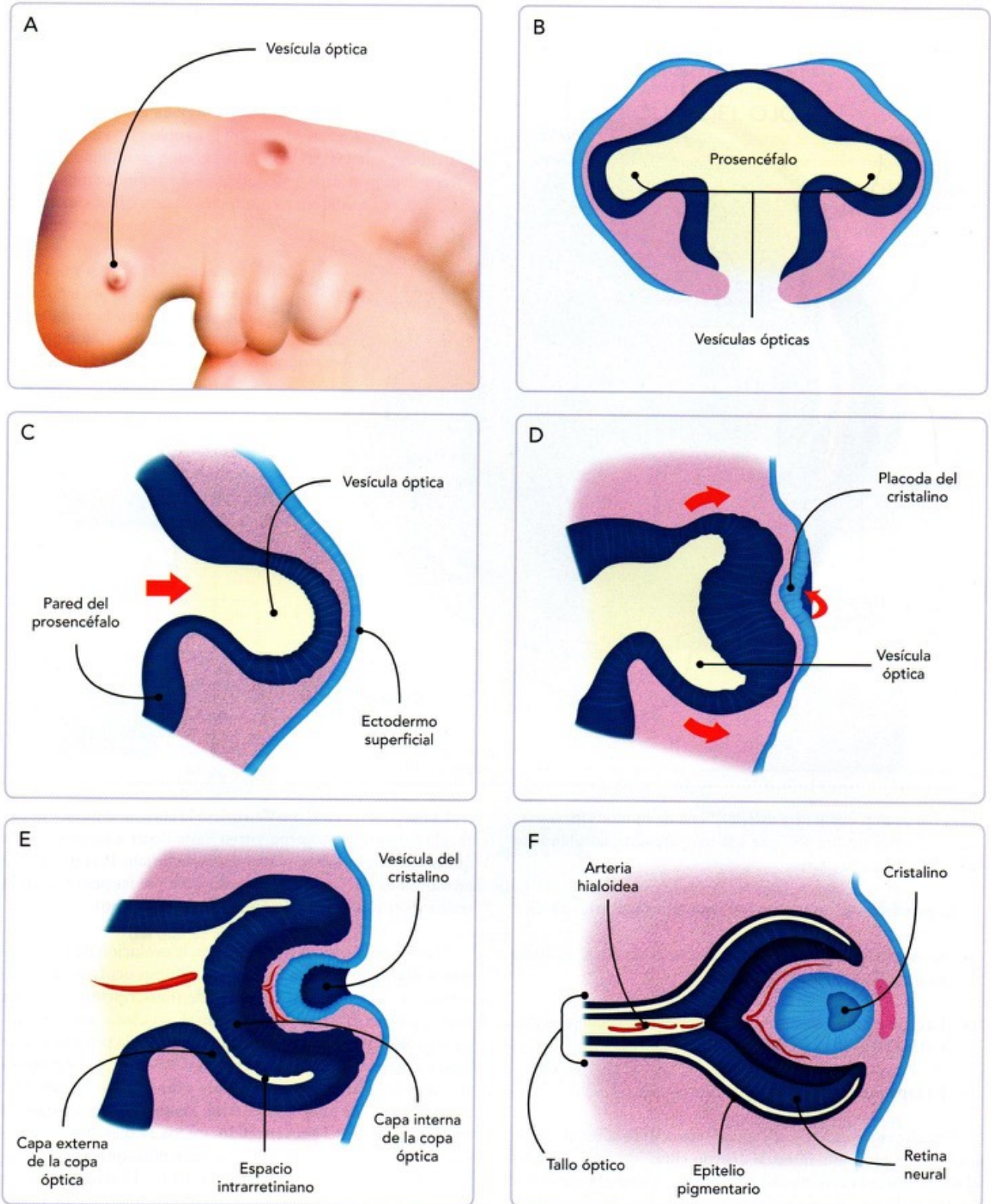


Fig. 25-3. Esquema del desarrollo del ojo. A. Embrión de 24 días. Vista izquierda que muestra el desarrollo inicial del ojo. B,C. 24 días. Se ilustra la formación de las vesículas ópticas por la evaginación del prosencéfalo. D. Día 28. Inicia la invaginación de la vesícula óptica y la de la placoda del cristalino. E. Día 32. F. Día 36. Formación de la copa óptica y la vesícula del cristalino.

proyectan hacia el **ectodermo superficial** y quedan rodeadas por mesénquima, que se origina fundamentalmente de la **cresta neural** del diencéfalo posterior, mesencéfalo y el metencéfalo correspondiente a los dos primeros rombómeros. Mediante estudios experimentales realizados sobre todo en embrión de pollo, se ha demostrado que las células mesenquimáticas que se diferencian de las crestas neurales contribuyen a la formación de muchas de las estructuras intraoculares y extraoculares (**cuadro 25-1**).

A los 28 días, la vesícula óptica expresa proteína morfogénica ósea 4 y 7 (BMP-4 y BMP-7) e induce al **ectodermo superficial** a engrosarse y formar la **placoda del cristalino**. La placoda del cristalino expresa *SIX-3*, que activa *SOX-2* y *PAX-6*, que a su vez regulan a otros genes para la invaginación de la placoda y la morfogénesis del cristalino. El factor de transcripción *PAX-6* resulta fundamental para el desarrollo del ojo y en ausencia del gen se produce anoftalmia. A los 32 días, de forma simultánea, la placoda del cristalino y la superficie distal de la vesícula óptica se invaginan. Por la invaginación de la placoda del cristalino se forma la **vesícula del cristalino**, que se libera del ectodermo superficial. Asimismo, por la invaginación de la vesícula óptica se forma la **copa óptica**, de la que se desarrollan la retina y los epitelios del cuerpo ciliar y el iris (**fig. 25-3D,E,F**). La invagina-

ción de la copa óptica ocurre por el cambio en la forma de las células de la superficie externa de la vesícula óptica, y la sincronización de la invaginación de la copa óptica con la de la placoda del cristalino es por la formación de filopodios en la placoda que se extienden hasta la vesícula óptica. Se ha demostrado que el ácido retinoico es fundamental para la morfogénesis de la copa óptica.

La copa óptica está compuesta por dos capas, una interna y la otra externa, y entre estas capas se localiza el **espacio intrarretiniano**. En su concavidad queda alojada la vesícula del cristalino. La copa óptica en este momento está unida al diencéfalo por el **tallo óptico** (**fig. 25-3F**). A lo largo de la superficie ventral de la copa óptica y el tallo óptico se desarrolla un surco denominado **cisura coroidea**, por la que transcurren la arteria y vena hialoideas (**fig. 25-4**). Los vasos hialoideos nutren la capa interna de la copa óptica y se proyectan hasta el cristalino. Estos vasos desaparecen en su porción más distal pero de su porción proximal van a formar los vasos retinianos que nutren las capas más internas de la retina. En las células del tallo óptico se expresa *PAX-2*, a diferencia del resto de la copa óptica, que expresa *PAX-6*, que sirve para la orientación de los axones de las células ganglionares de la retina que se introducen en el tallo óptico para llegar hasta el cerebro y formar el nervio óptico. La

Cuadro 25-1. Origen de las estructuras oculares y extraoculares.

EPITELIO SUPERFICIAL	NEUROECTODERMO	MESÉNQUIMA	
ECTODERMO SUPERFICIAL	CEREBRO ANTERIOR	CRESTA NEURAL	MESODERMO
Epitelio de la córnea	Retina	Estroma y epitelio posterior de la córnea	Endotelio de los vasos oculares
Cristalino	Epitelio del iris y músculo dilatador de la pupila	Estroma y músculo esfínter de la pupila	Fibras musculares de los músculos extraoculares
Epitelio y glándulas de los párpados	Epitelio de los procesos ciliares	Estroma y músculo de cuerpo ciliar	
Epitelio de la conjuntiva		Pared del conducto de Schlemm	
Glándulas lagrimales		Limbo esclerocorneal	
		Esclerótica	
		Coroides	
		Pericitos de los capilares oculares	
		Músculo y mesénquima de los párpados	
		Mesénquima de la conjuntiva	
		Mesénquima que rodea a las glándulas lagrimales	
		Tejido conectivo de los músculos extraoculares	
		Huesos de la órbita	

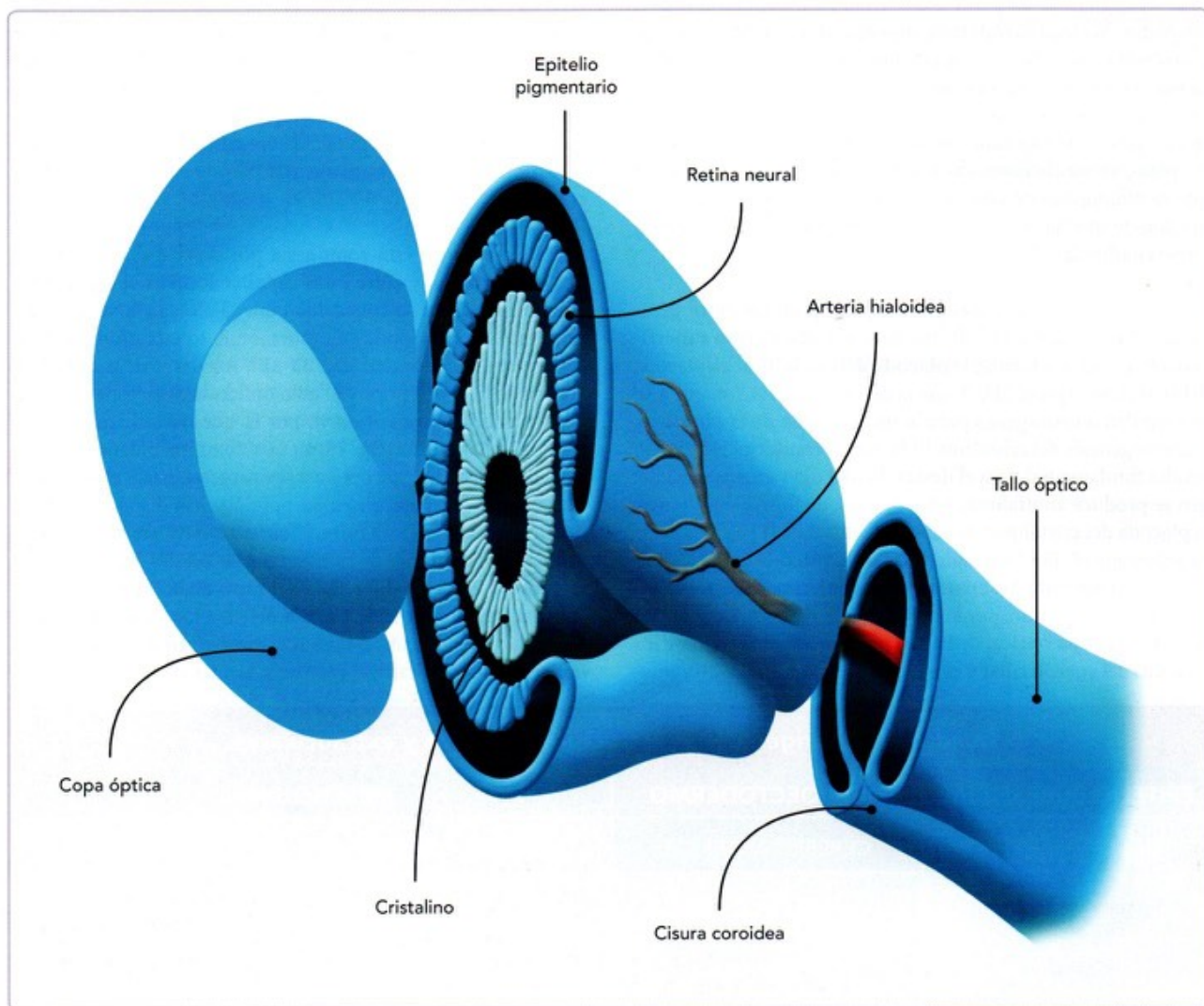


Fig. 25-4. Esquema que muestra el tallo óptico y la cisura coroidea por la que transcorre la arteria hialoidea.

La cisura coroidea se cierra a la séptima semana, y si este proceso no se realiza, se produce un defecto denominado *coloboma* que puede afectar a la retina o al iris.

RETINA

La **retina** es la capa más interna del ojo y está recubierta por la coroides. Está formada por una capa externa, que es el epitelio pigmentario, y una más interna, que es la retina neural, que contiene a los fotorreceptores, las neuronas y las células de la glía.

La retina se desarrolla de la **copa óptica**, constituida por una capa externa de la que se diferencia el **epitelio pigmentario de la retina** y la capa interna de la que se desarrolla la **retina neural**.

La diferenciación del epitelio pigmentario y la retina neural

se establece desde la vesícula óptica. En un principio en toda la vesícula óptica se expresan diferentes factores de transcripción, como *PAX-6*, *Rx*, *OTX-2*, *SIX-3*, *LHX-2*, así como el factor de transcripción *MITF* por inducción del mesénquima que la rodea. Luego el ectodermo superficial secreta factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), que activa la expresión de *VSX-2* y *SOX-2* y reprime la expresión de *MITF* en la porción más distal de la vesícula, que es la que posteriormente se va a invaginar y forma la capa interna de la copa óptica. La capa más externa de la copa óptica mantiene la expresión de *MITF* y se diferencia en el epitelio pigmentario, y la capa más interna no expresa *MITF* sino *VSX-2* y *SOX-2*, que son fundamentales para la diferenciación de la retina neural.

Para la posterior diferenciación del epitelio pigmentario intervienen múltiples factores durante un tiempo prolongado, como la vía de señalización *Shh*, el ácido retinoico, distintos BMP y *Wnt* a través de la vía de señalización de la β -catenina.

CUERPO CILIAR

El **cuerpo ciliar** es una estructura que se continúa dorsalmente con la coroides y ventralmente con el iris. Está formado por tejido conectivo vascularizado en el que se encuentra el músculo ciliar, responsable del cambio en la forma del cristalino y por lo tanto de la acomodación. De su porción anterior se proyectan los procesos ciliares por los que se secreta el humor acuoso. La superficie más interna del cuerpo ciliar está compuesta por dos epitelios que se originan de la **copa óptica** (fig. 25-5):

- El **epitelio interno del cuerpo ciliar**, no pigmentado, se origina de la **capa interna de la copa óptica** y por lo tanto se continúa con la retina neural.
- El **epitelio externo del cuerpo ciliar**, pigmentado, surge de la **capa externa de la copa óptica** y se continúa con el epitelio pigmentado de la retina.

El **tejido conjuntivo** y el **músculo ciliar** provienen del mesénquima de la **cresta neural**.

IRIS

El **iris** se continúa con el cuerpo ciliar y se sitúa en el polo anterior del ojo. Es un disco con una perforación en el centro, la pupila. Los músculos esfínter y dilatador de la pupila cambian el tamaño de esta regulando la cantidad de luz que penetra en el ojo. La superficie posterior del iris, en relación con el cristalino, está formada por dos epitelios que derivan de la **copa óptica** (fig. 25-5):

- El **epitelio posterior del iris**, pigmentado, se continúa con el no pigmentado del cuerpo ciliar y también se deriva de la **capa interna de la copa óptica**.
- El **epitelio anterior del iris** está compuesto por células mioepiteliales que forman el **músculo dilatador de la pupila** y deriva de la **capa externa de la copa óptica**; por lo tanto, el músculo dilatador de la pupila es de origen neuroectodérmico, aunque hay trabajos que sugieren que este músculo proviene de la cresta neural.

Recubriendo los epitelios se localiza el **estroma del iris**, formado por tejido conjuntivo con melanocitos, y en él se localiza el **músculo esfínter de la pupila**. Todos estos elementos derivan de la **cresta neural**.

El color del iris está dado por la cantidad y tipo de melanina que hay en el epitelio del iris y en los melanocitos del estroma. Los genes *EYCL-1*, *EYCL-2*, *EYCL-3*, *SLC24A4* y *TYR* se han asociado a la determinación del color de los ojos.

CRISTALINO

El **cristalino** está situado entre el iris y el cuerpo o humor vítreo, y consiste en un disco transparente biconvexo que, gracias a que puede cambiar su forma, actúa como una lente para enfocar las imágenes en la retina. Está formado por la **cápsula del cristalino**, que es una membrana acelular que rodea a todo el cristalino, un **epitelio subcapsular**, situado solo en la superficie anterior del cristalino hasta el ecuador, y las **fibras del cristalino**, que dan lugar al cuerpo del cristalino.

El cristalino se forma a partir de la **vesícula del cristalino** que surge del **ectodermo superficial** y está compuesta por un epitelio cúbico simple. Aproximadamente a los 34 días, en el **epitelio posterior del cristalino** se expresan *PAX-6*, *SOX-2* y *FOXE-3*, por señales que provienen de la retina, y estas células comienzan a diferenciarse en células alargadas, las **fibras primarias del cristalino**, que obliteran la cavidad de la vesícula del cristalino y forman el **núcleo del cristalino** (fig. 25-5). El **epitelio anterior del cristalino** se mantiene y forma el epitelio subcapsular. El cristalino sigue creciendo prenatal y posnatalmente por la proliferación y diferenciación de las células del epitelio anterior situadas en el ecuador del cristalino. Las fibras así formadas son las **fibras secundarias**, que rodean a las fibras primarias. La cápsula del cristalino es una membrana basal gruesa que es producida por el epitelio anterior y las fibras del cristalino.

En las primeras etapas del desarrollo del cristalino, este es nutrido por la **arteria hialoidea** que atraviesa el globo ocular pero degenera dejando un conducto que se observa en el ojo adulto y que se llama **conducto hialoideo**. Asimismo, al inicio el cristalino está rodeado por un mesénquima vascularizado que forma la **túnica vascular del cristalino** y es irrigado por la arteria hialoidea. Esta túnica también cubre la pupila y forma la **membrana pupilar**. Cuando desaparece la arteria hialoidea, también desaparece la túnica vascular y la membrana pupilar y, a partir de este momento, la luz atraviesa libremente la pupila y el cristalino se nutre a través del humor acuoso.

CÓRNEA

La **córnea** es la capa externa que está situada en el polo anterior del ojo y se continúa dorsalmente con la **esclerótica**. Entre ambas se sitúa el **limbo esclerocorneal**, donde se localiza el drenaje del humor acuoso. La córnea está compuesta por el **epitelio anterior de la córnea**, que es plano estratificado y que forma su superficie más externa, un estroma conformado por tejido conjuntivo, y un **epitelio posterior de la córnea** o **endotelio de la córnea**, que es un epitelio plano simple. La córnea es la primera capa que atraviesa la luz y su curvatura y transparencia son muy importantes para que se enfoquen claramente las imágenes en la retina.

La córnea comienza a desarrollarse cuando el cristalino induce al **ectodermo superficial**, que se diferencia en el epitelio

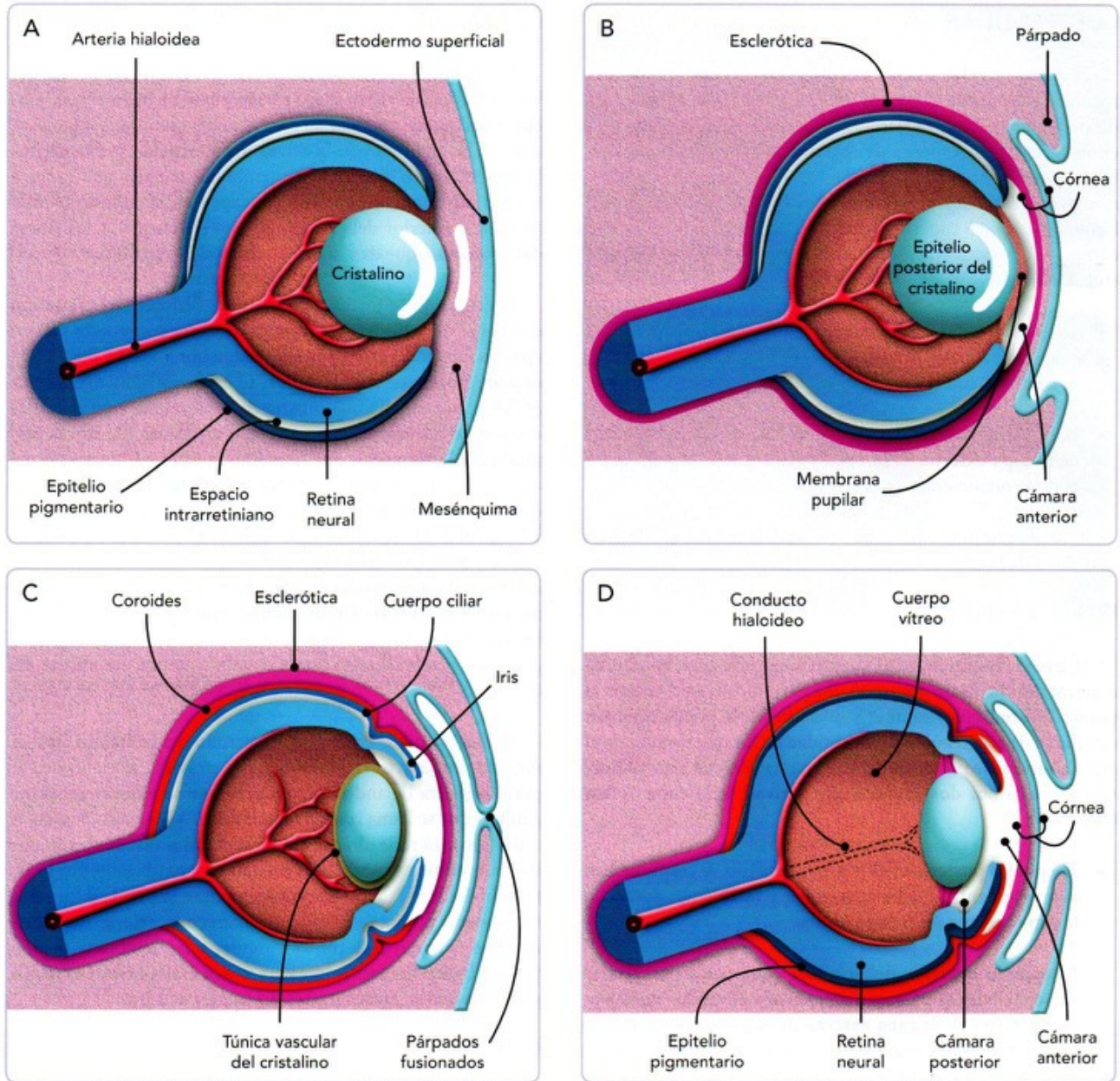


Fig. 25-5. Esquema del desarrollo del ojo. **A.** Quinta semana. De la capa externa de la copa óptica se forma el epitelio pigmentario, y de la capa interna la retina neural. Por el tallo óptico transcurre la arteria hialoidea, que nutre la capa interna de la copa óptica y el cristalino. **B.** Sexta semana. El mesénquima que rodea a la copa óptica se diferencia en la esclerótica. El epitelio posterior del cristalino crece y va ocupando el espacio interno de la vesícula. La córnea se forma a partir del ectodermo superficial y el mesénquima. Se forma la cámara anterior del ojo y los párpados por pliegues cutáneos. **C.** Semana 20. Se ha formado la coroides entre el epitelio pigmentario y la esclerótica. De los bordes anteriores de la copa óptica se forman los epitelios del cuerpo ciliar y el iris. Desaparece el mesénquima que rodea el cristalino. Los párpados están fusionados. **D.** Al final de la gestación ya están conformadas todas las estructuras, ha desaparecido la arteria hialoidea y los párpados se han abierto.

anterior de la córnea, y para que el ectodermo pueda responder a la inducción del cristalino tiene que expresar el **PAX-6**. Al inicio el epitelio anterior de la córnea está formado por una capa basal de células cúbicas recubierta de una capa de células planas: el peridermo. Las células de la capa basal comienzan a secretar elementos extracelulares como colágeno I, II y IX, y estas moléculas forman el **estroma primario de la córnea**, que

es acelular. Posteriormente, células mesenquimáticas cuyo origen es de la **cresta neural** migran sobre el estroma primario y se diferencian en el **epitelio posterior de la córnea** (fig. 25-5). En este momento del desarrollo la córnea está compuesta por:

- Epitelio anterior de la córnea.

- Estroma primario acelular
- Epitelio (endotelio) posterior de la córnea

Después, el epitelio posterior de la córnea secreta ácido hialurónico que se incorpora al estroma primario. El ácido hialurónico forma un sustrato que permite que las células mesenquimáticas que provienen de la cresta neural migren y se incorporen al estroma primario. Estas células se diferencian en los fibroblastos y así el estroma primario se transforma en el **estroma secundario de la córnea**, que es celular. Los fibroblastos de la córnea, o **queratocitos**, sintetizan y secretan los elementos extracelulares de la córnea y degradan parte del ácido hialurónico.

El epitelio anterior de la córnea prolifera convirtiéndose en un epitelio estratificado. Ambos epitelios de la córnea, anterior y posterior, secretan las moléculas de las láminas basales formando así la **membrana de Bowman** y la **membrana de Descemet**, respectivamente, concluyendo así la histodiferenciación de la córnea.

Al final del desarrollo la córnea adquiere su transparencia mediante la eliminación de agua del estroma por medio de dos mecanismos:

- Degradación del ácido hialurónico por los queratocitos del estroma, ya que este ácido es higroscópico y por lo tanto retiene agua.
- Eliminación de agua por el epitelio posterior, en el que intervienen las hormonas tiroideas que hacen que el epitelio posterior bombee sodio del estroma de la córnea, y al salir el sodio también sale el agua del estroma que se incorpora al humor acuoso de la cámara anterior.

La córnea se continúa con la esclerótica y en la zona de transición se localiza el limbo esclerocorneal. En esta región las crestas neurales contribuyen a la formación de la **red trabecular** y el **conducto de Schlemm**, que drenan el humor acuoso.

ESCLERÓTICA Y COROIDES

La **esclerótica** es la capa más externa del ojo y está formada por tejido conectivo en el que se encuentran melanocitos. Las funciones de la esclerótica son proteger los componentes del ojo y darle forma.

La **coroides** se localiza entre la esclerótica y la retina y está formada por tejido conectivo muy vascularizado con abundantes melanocitos. Su función es nutrir fundamentalmente a las capas más superficiales de la retina.

La esclerótica y la coroides se desarrollan de una capa de células mesenquimatosas cuyo origen es la **cresta neural**. Este mesénquima es inducido por el epitelio pigmentario, capa más externa de la retina, que regula la diferenciación de este me-

sénquima en los elementos que conforman la esclerótica y la coroides (fig. 25-5).

ANEXOS DEL OJO

Los **párpados** comienzan a desarrollarse en la séptima semana mediante pliegues de ectodermo, en cuyo interior se localiza mesénquima; estos pliegues van cubriendo la córnea hasta que hacen contacto entre sí y se fusionan en la novena semana mediante señales de BMP. Los párpados se abren hasta el séptimo mes (fig. 25-5).

El desarrollo de los párpados comienza por la proliferación del ectodermo, que rodea al ojo y que expresa el factor *FOXL-2*, inducido por el mesénquima de **cresta neural**. Para el adecuado desarrollo de los párpados el mesénquima recibe señales *EGF* y se diferencia en el tejido conectivo y muscular de los párpados. El ectodermo se diferencia en epidermis, glándulas y pestañas.

La **conjuntiva palpebral** y la **conjuntiva ocular** se desarrollan del ectodermo que reviste el interior de los pliegues de los párpados, que se va a diferenciar en el epitelio superficial, y del mesénquima de cresta neural, que se diferencia en el tejido conectivo de la mucosa. Las glándulas tarsales o de Meibomio se forman después del nacimiento por proliferación del epitelio de la conjuntiva palpebral. Para el correcto desarrollo de la conjuntiva y las glándulas de Meibomio se requiere la expresión de *FOXC-2* en el epitelio.

Las **glándulas lagrimales** se desarrollan de la interacción entre el epitelio y el mesénquima de la conjuntiva palpebral en desarrollo. El mesénquima, cuyo origen es la cresta neural, expresa *FGF-10* e induce al epitelio de la conjuntiva, cuyo origen es el ectodermo, a que exprese *PAX-6*, y así por proliferación del epitelio se forman los adenómeros y los conductos de las glándulas lacrimales. El mesénquima que rodea a la glándula se diferencia en el tejido conectivo asociado a esta.



ALTERACIONES OCULARES

Anoftalmia y microftalmia

La anoftalmia es la ausencia del ojo y la microftalmia es la presencia de un pequeño ojo en la órbita; en ambos casos hay algunos anexos y párpados. Los estudios clínicos, post mortem y genéticos sugieren que esta condición presenta un fenotipo continuo. Ambas alteraciones tienen una prevalencia de 30 casos por cada 100 000 nacimientos. Se pueden observar como alteración única o como parte de un síndrome, como ocurre en la tercera parte de los casos. La etiología de estas alteraciones es compleja y puede ser por:

- Alteraciones cromosómicas como las trisomías 13 y 18, duplicaciones, deleciones y translocaciones.

- Mutaciones de un gen (monogénicas) como el *SOX-2*, que se considera la más frecuente, aunque también hay otros genes implicados como *PAX-6*, *OTX-2*, *CHX-10* y *RAX*. Las mutaciones en *SOX-2* y *PAX-6* actúan alterando la inducción del cristalino. Las mutaciones de *FOXE-3* se con agenesia del cristalino y se han encontrado en pacientes con microftalmia. *OTX-2*, *CHX-10* y *RAX* se expresan durante la diferenciación de la retina y su alteración es causa de anoftalmia y microftalmia.
- Factores ambientales como infecciones gestacionales (rubéola, varicela y citomegalovirus), deficiencia de vitamina A, hipertermia, exposición a rayos X, solventes y fármacos como talidomida, warfarina y alcohol.

Ciclopia

Se caracteriza por presentar una única órbita central que contiene un ojo (fig. 25-6). Se acompaña por una estructura cilíndrica que se denomina *proboscis*, que usualmente se ubica por encima de la órbita. Es resultado de una secuencia que empieza por un defecto en la división del cerebro que lleva a la holoprosencefalia y a la fusión de los ojos, produciendo un un solo ojo central. Se considera que esta patología ocurre por la expresión de *PAX-6* en la línea media. Si la fusión de los ojos es parcial, se presenta una única órbita con dos ojos fusionados, y a esto se le denomina *sinoftalmia*. La prevalencia es de 1,05 por cada 100 000 nacidos vivos o muertos y es más frecuente en el sexo femenino. La causa de esta alteración es heterogénea y se ha relacionado con:

- Factores cromosómicos como la trisomía 13.
- Factores genéticos que han sido asociados a la holoprosencefalia y la ciclopia, como las mutaciones en los genes *Sonic Hedgehog (Shh)*, *ZIC-2*, *SIX-3* y *TGIF*, entre otros.
- Factores ambientales, entre los que destaca la diabetes materna, que aumenta 200 veces el riesgo. Otros factores son la infección por citomegalovirus, el consumo de alcohol y la ingestión de salicilatos en el primer trimestre.

Opacidad corneal congénita

Es una pérdida de la transparencia en alguna o todas las capas de la córnea y que está presente al nacimiento. Las causas son variadas, como la alteración en la migración de las crestas neurales, atrofia en el endotelio posterior, falta de separación del cristalino del ectodermo superficial y que bloquea la migración de las crestas neurales, distrofia del endotelio posterior con alteración de la membrana de Descemet y edema del estroma e infecciones congénitas causadas por virus como el de la rubéola o herpes, o por bacterias como *Neisseria gonorrhoeae* o estafilococo.



Fig. 25-6. Ciclopia. Feto humano de 32 semanas. Vista anterior.



ALTERACIONES DEL IRIS

Aniridia

Es la falta total o parcial del iris presente al nacimiento. La incidencia es de 1 en 64 000 nacidos vivos y afecta tanto a hombres como a mujeres. Es una afectación bilateral por un trastorno en el desarrollo de la porción más anterior de la copa óptica, por lo que también se ven afectadas otras estructuras oculares como la córnea, el cristalino y la retina. La causa más frecuente es la mutación del gen *PAX-6*.

Coloboma del iris

Es cuando falta una porción del iris y se observa como un orificio, muesca irregular o fisura que va desde la pupila hasta el borde del iris. Puede afectar solo al iris o, si el defecto es extenso, extenderse hasta el cuerpo ciliar, coroides, retina y nervio óptico. La incidencia es de 1 por cada 49 000 nacimientos. Es por una falta en el cierre de la cisura coroidea.

Heterocromía

Es una alteración en la pigmentación iridiana de forma que el iris de cada ojo es de diferente color. En los humanos es una afección rara, y resulta más común en perros, gatos y caballos. La heterocromía congénita, en la mayoría de los casos, se presenta esporádicamente, es benigna y no hay otros defectos asociados. En menor frecuencia es una anomalía congénita asociada presente en síndromes como el de Sturge-Weber, Waardenburg y Parry-Romberg.

Policaria

Se trata de la presencia de varios orificios pupilares por la persistencia de restos de la membrana pupilar.



ALTERACIONES DEL CRISTALINO

Afaquia

Es la ausencia del cristalino. Es un defecto muy raro y se asocia a la aplasia del segmento anterior del ojo. En los casos familiares se ha identificado la mutación del gen *FOXE-3*.

Microesferofaquia

Consiste en la formación de un cristalino pequeño y esférico. Es un defecto raro que afecta bilateralmente. Este pequeño cristalino puede desplazar al iris y obstruir el drenaje del humor acuoso produciendo glaucoma. Se piensa que este defecto es por una alteración en el desarrollo de las fibras que surgen de los procesos ciliares y que se anclan en el cristalino. Como defecto aislado puede ser familiar o de causa desconocida. Asociado con otras anomalías puede formar parte de síndromes como el de Marfan, Weil-Marchesani, o el causado por la rubéola.

Catarata congénita

Se trata de la opacidad del cristalino. Es de las alteraciones congénitas oculares más comunes. Afecta de 1 a 15 niños de cada 10 000 nacimientos y es responsable del 10 al 39% de los casos de ceguera en niños. Las causas son diversas, pero puede ser por defectos genéticos heterogéneos, ya que se han implicado numerosos genes, como los que codifican para las cristalinas, los de las conexinas específicas del cristalino, acuaporinas, del citoesqueleto, etcétera. Otros factores son cromosómicos, como el síndrome de Down, trastornos metabólicos como la galactosemia o hipoglucemia neonatal, exposición a Rx, ingestión de fármacos como corticoides y sulfonamidas, deficiencia en la ingestión de vitaminas A, B1, C, D y ácido fólico e infecciones intrauterinas como la rubéola, herpes, citomegalovirus o toxoplasmosis.

3 DESARROLLO DEL OÍDO

El oído se origina de diferentes estructuras embrionarias que se tienen que relacionar morfológicamente para la transmisión y detección del sonido. El oído interno proviene de la vesícula ótica, que se origina del ectodermo superficial. El oído medio se desarrolla del receso tubotimpánico, el cual se forma por el crecimiento de la primera bolsa faríngea y engloba a los huesecillos que se originan del mesénquima de la cresta neural de los dos primeros arcos faríngeos. El conducto auditivo externo se forma del primer surco faríngeo, que se localiza entre los dos primeros arcos faríngeos de los que se desarrolla el pabellón auricular.

El oído es el responsable del sentido de la audición y el equilibrio; se divide en tres partes (fig. 25-7):

- El oído externo, formado por el pabellón auricular y el

conducto auditivo externo. Al fondo de este conducto se localiza la membrana timpánica.

- El oído medio, compuesto por la membrana timpánica, la cavidad timpánica que está llena de aire y en su interior los huesecillos del oído, y la trompa o tuba faringotimpánica, que comunica la cámara timpánica con la nasofaringe. El oído medio transmite y amplifica las ondas sonoras que penetraron por el conducto auditivo externo.
- El oído interno está formado por una serie de conductos membranosos que conforman el laberinto membranoso en el que se localizan las células vellosas (sensoriales) del sentido de la audición, en el órgano espiral o de Corti del laberinto coclear, y del equilibrio, en los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del laberinto vestibular. El laberinto membranoso está recubierto de una funda de hueso que se llama *laberinto óseo*. En el interior del laberinto membranoso se localiza un líquido que se denomina *endolinfa*, y entre el laberinto membranoso y el óseo se localiza la *perilinf*a.

El sentido del oído ocurre a través de las ondas sonoras que penetran el conducto auditivo externo y hacen vibrar el tímpano. Las vibraciones del tímpano se transmiten a través de los huesecillos del oído y hacen vibrar la membrana de la ventana oval que separa el oído medio del interno. Estas vibraciones se transmiten por la perilinf a y son captadas por las células sensoriales auditivas del órgano de Corti, que las transforman en señales eléctricas que se transmiten hasta el cerebro. El sentido del equilibrio es posible por los cambios en la posición de la cabeza o las fuerzas de aceleración que son detectados por las células sensoriales del equilibrio situadas en el laberinto vestibular, y que al ser estimuladas transmiten señales eléctricas que llegan hasta el cerebro y el cerebelo.

El oído es un órgano complejo que se desarrolla de las tres hojas germinativas, ectodermo, mesodermo y endodermo, y cada parte va a tener diferentes orígenes (fig. 25-8).

OÍDO INTERNO

El oído interno comienza su desarrollo con la formación de dos **placodas óticas**, engrosamientos del ectodermo superficial, que están simétricamente localizadas a ambos lados del cerebro posterior a los 20 días del desarrollo. La placoda ótica se forma por la inducción del ectodermo superficial por señales de *FGF-3* y la expresión de *Wnt-8c* en el **cerebro posterior** y *FGF-9* en el **mesodermo**. La morfogénesis de la placoda está regulada por la expresión de *DLX-5*, *DLX-6* y *PAX-2* en el ectodermo superficial presuntivo y en la placoda ótica.

La inducción de la placoda ótica viene seguida de la formación de la **fosa ótica** (23 días) por la invaginación de la placoda ótica hasta formar la **vesícula ótica** u **otocisto**, que se libera del ectodermo al final de la cuarta semana (fig. 25-9). Con el uso

de marcadores celulares se ha podido demostrar que en el epitelio del otocisto se van a incorporar células del **neuroectodermo** de la superficie ventral del **rombencéfalo** y posteriormente células de la **cresta neural**, por lo que las células de la vesícula ótica tienen tres orígenes y se van a diferenciar en distintos tipos celulares (**cuadro 25-2**).

El otocisto está rodeado de mesénquima y va cambiando su forma para constituir el laberinto membranoso. La pared dorsal se evagina para formar el **apéndice endolinfático**, mientras que el resto del otocisto se alarga y ensancha; de su parte dorsal se forma la porción utricular y de la ventral la porción sacular. De estas porciones surgen las estructuras que componen el oído interno (**fig. 25-10**):

- Del **apéndice endolinfático** surgen el conducto y el saco endolinfático. El saco endolinfático es un reservorio de la endolinfa y se comunica con el utrículo y el sáculo a través del conducto endolinfático.
- De la **porción utricular** surgen el utrículo, los conductos semicirculares y el ganglio vestibular.
- De la **porción sacular** provienen el sáculo, el conducto coclear y el ganglio espiral coclear.

Entre la quinta y la octava semana se realiza la morfogénesis de las estructuras del oído interno, aunque la histodiferenciación concluye posteriormente. En la quinta semana, del oto-

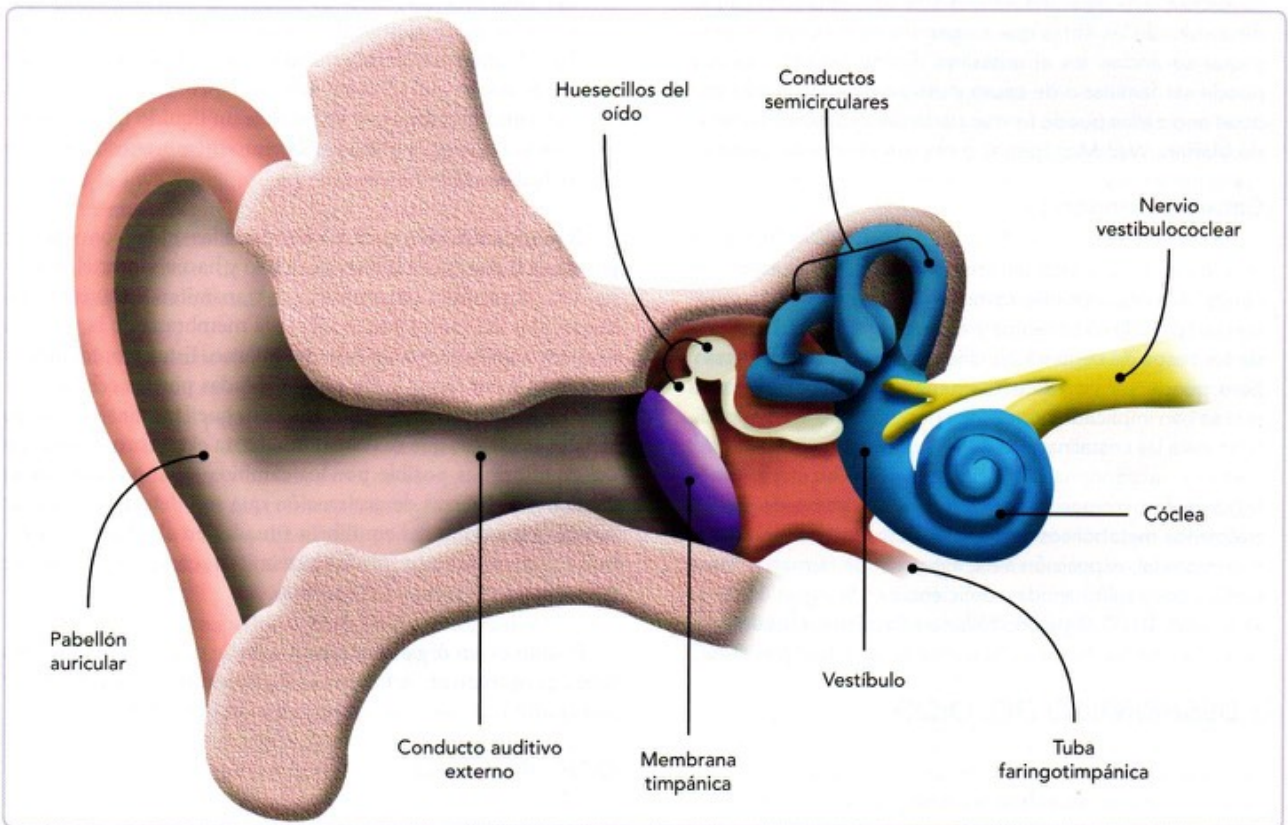


Fig. 25-7. Esquema en el que se muestran los componentes anatómicos del oído.

Cuadro 25-2. Origen de las células de la vesícula ótica y su diferenciación.

Ectodermo superficial	Cresta neural	Neuroectodermo del cerebro posterior
Células no sensoriales del laberinto membranoso	Células de la estría vascular localizadas en el conducto coclear	Células vellosas (sensoriales) del órgano espiral, utrículo, sáculo y canales semicirculares
	Células satélite de los ganglios espiral coclear y vestibular	Células de soporte de las células vellosas
	Células de Schwann de los nervios vestibular y coclear	Neuronas de los ganglios espiral coclear y vestibular

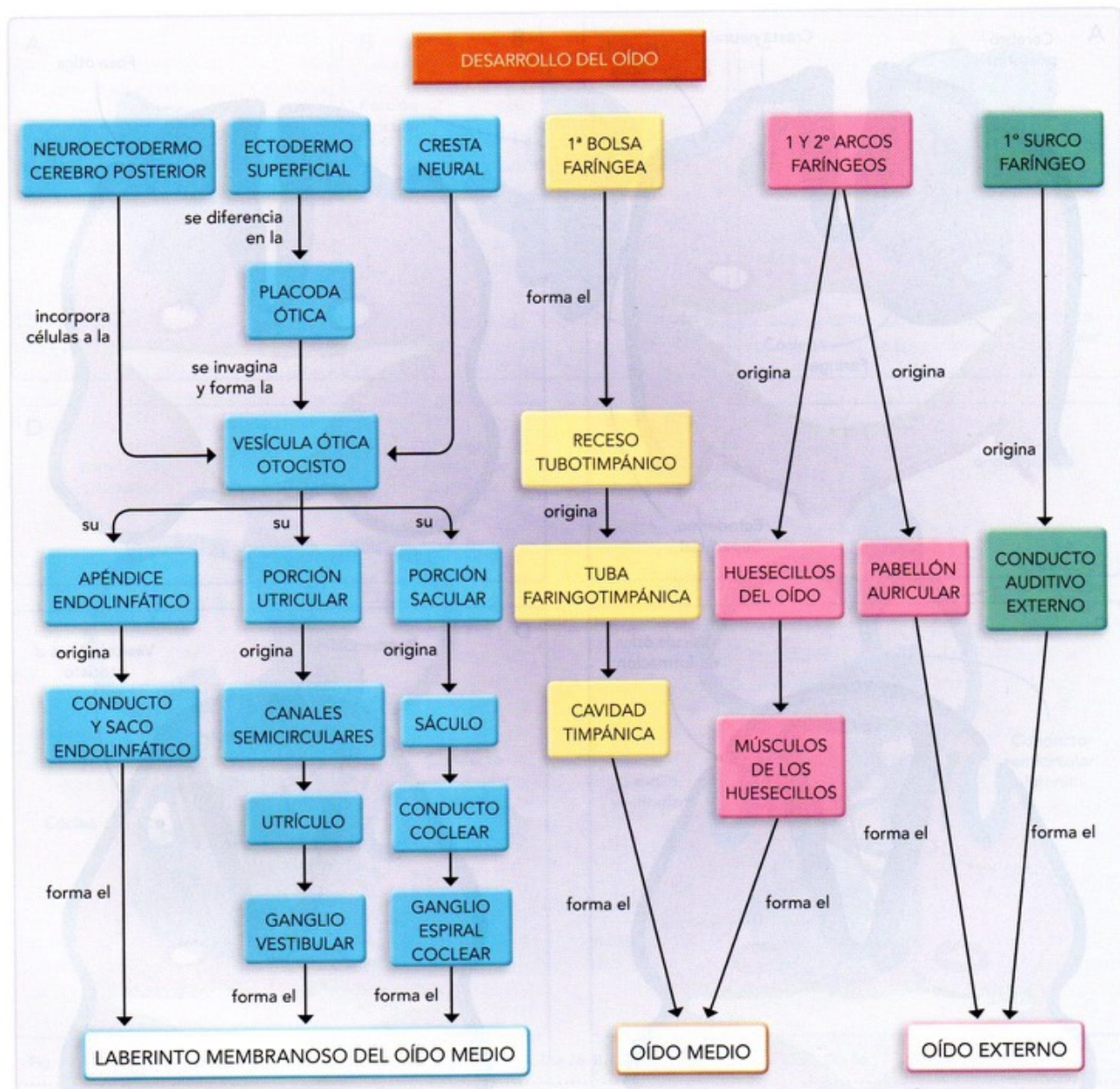


Fig. 25-8. Diagrama del desarrollo del oído.

cisto se inicia la formación de los canales semicirculares por la expansión de tres bolsas aplanadas en cuyo centro las paredes se fusionan y reabsorben, quedando solo el borde de las bolsas que son los canales semicirculares. A partir de la sexta semana se separan el utrículo y el sáculo, y el sáculo del conducto coclear. El conducto coclear se forma del extremo de la porción sacular que se alarga y se enrolla. El órgano espiral se desarrolla de la pared del conducto coclear. Los **ganglios vestibular y espiral** aparecen por delaminación del otocisto.

La especificación de las estructuras que se van a formar del otocisto está determinada por la expresión de genes especifi-

cos en este. *Shh* es secretado por la **notocorda** y mantiene la expresión de *PAX-2*, *OTX-1* y *OTX-2* en el epitelio del otocisto, lo que contribuye a la formación del conducto coclear. La secreción de Wnt en el cerebro posterior induce la expresión de *DLX-5*, *DLX-6* y la de *GBX-2* en el epitelio del otocisto, que contribuye a la formación del laberinto vestibular. *DLX-5* y *DLX-6* dependen de la expresión de *GBX-2* y *BMP-4*.

Las **células vellosas** y las de soporte se originan de células progenitoras situadas en las áreas sensoriales específicas del otocisto. Estas áreas sensoriales corresponden a las que posteriormente serán las crestas ampollares de los conductos semi-

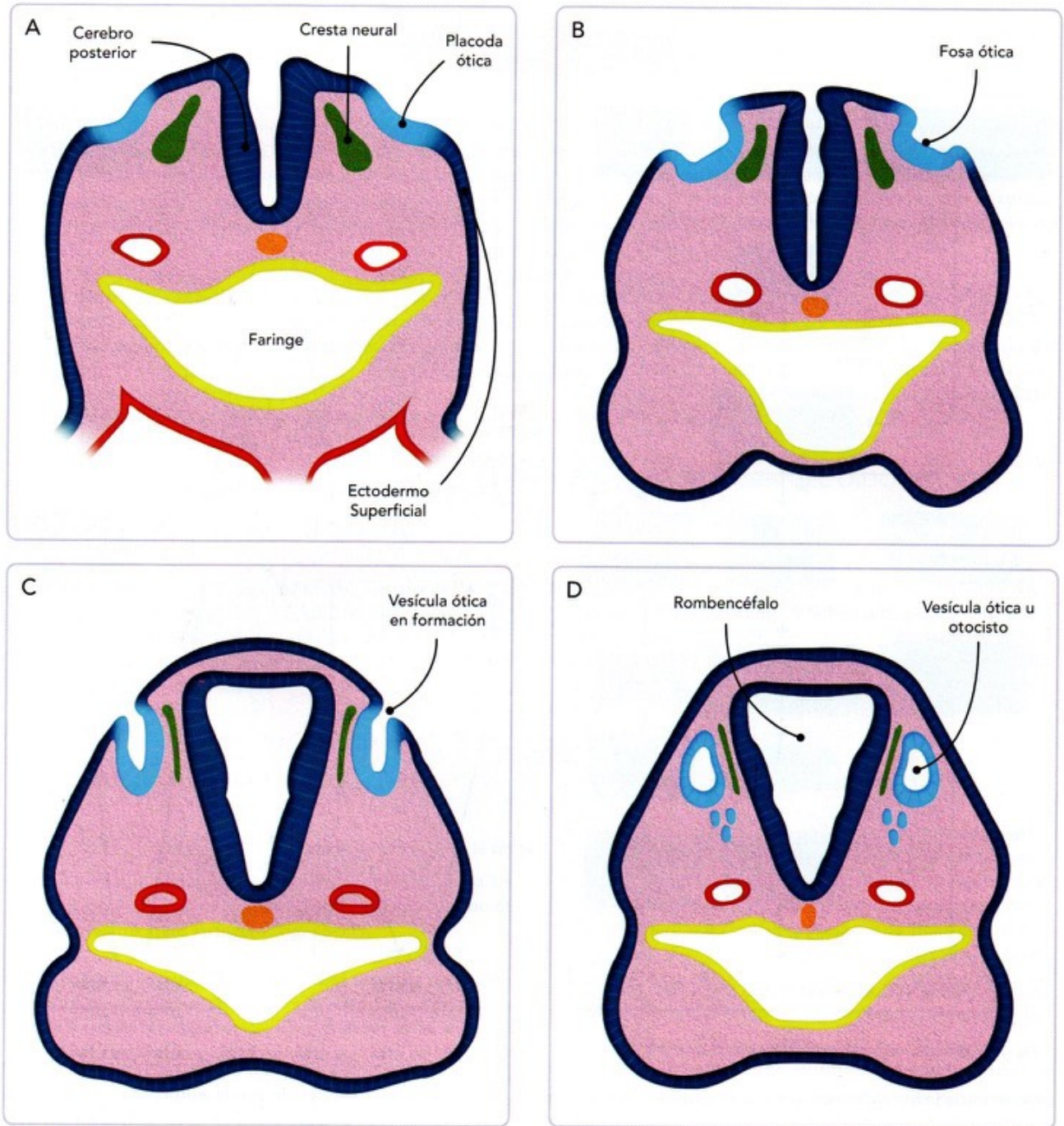


Fig. 25-9. Esquema del desarrollo del oído interno. A. Día 20. Se forman las placodas óticas en el ectodermo superficial. B. Día 23. Las placodas óticas comienzan a invaginarse. C. Día 30. D. Día 32; se han formado las vesículas óticas.

circulares, las máculas del utrículo y el sáculo, y el órgano espiral del conducto coclear. Las señales *Notch* están implicadas en la definición de los límites de las áreas sensoriales y las células precursoras de estas áreas expresan *Notch-1* y *JAG-1*. Posteriormente la expresión de *Match-1* regula la diferenciación de estas células en las células vellosas.

La **estria vascular** está situada en la pared lateral del conducto coclear y está formada por un epitelio vascularizado que secreta la endolinfa. Se forma a partir del epitelio del conducto coclear que se origina del epitelio del otocisto en el que se incorporaron las células de la cresta neural. La endolinfa es muy importante para el funcionamiento de las células vellosas del oído interno. *KCNQ-1* y *KCN-1* codifican proteínas asociadas a

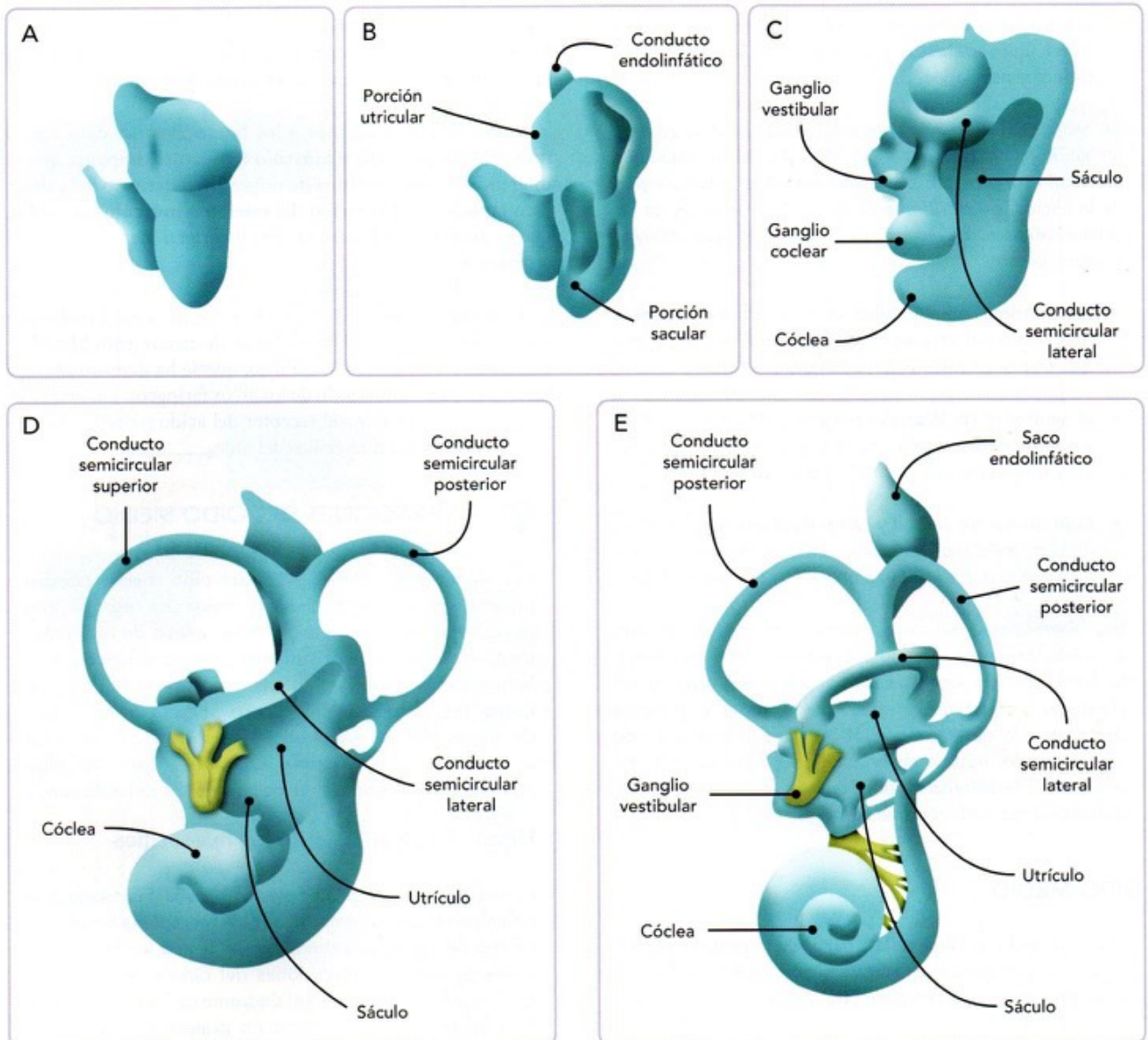


Fig. 25-10. Esquema en el que se muestra el desarrollo del oído interno. A. Día 28. B. Día 33. C. Día 41. D. Día 50. E. Día 56.

canales de potasio en las células de la estría vascular importantes para la secreción del potasio en la endolinfa. Las mutaciones de estos genes causan sordera.

La formación del **laberinto óseo** comienza con la expresión de *BMP-4* en el epitelio del otocisto que induce al mesénquima periótico. El mesénquima se diferencia en cartilago y forma la **cápsula ótica cartilaginosa** que rodea al laberinto membranoso. Durante el desarrollo aparecen espacios en la cápsula ótica cartilaginosa y estos espacios se van a unir formándose así el espacio perilinfático. Finalmente, el cartilago se osifica y se constituye el laberinto óseo.



ALTERACIONES AUDITIVAS

La discapacidad auditiva es el trastorno sensorial más común y se estima que afecta a 1 de cada 850 nacidos vivos. Las personas afectadas tienen problemas para su integración social, desarrollo del habla y calidad de vida. Las causas son por:

- **Factores ambientales**, como infecciones que producen meningitis, fármacos ototóxicos o bajo peso al nacer.
- **Factores genéticos**, que son los responsables de más de la mitad de los casos de sordera. Estos se

subdividen a su vez en *no sindrómicos*, si la sordera es el único defecto, y *sindrómicos*, si tienen otros defectos asociados.

Se han identificado 36 genes relacionados con la sordera no sindrómica, por ejemplo, *MYO-15*, cuya alteración produce acortamiento en los estereocilios vestibulares y de la cóclea, o *GJB-2*, que produce degeneración de las células vellosas. Hay diferentes síndromes que incluyen sordera, como:

- El **síndrome renal-coloboma**, que presenta sordera neurosensorial asociada a defectos renales y oculares y que es por una alteración en el gen *PAX-2*.
- El **síndrome de Waardenburg** tipo IIA, que presenta sordera neurosensorial asociada con heterocromía del iris y que es por una alteración del gen *MITF*.
- El **síndrome de Jervell y Lange-Nielsen**, que presenta discapacidad auditiva asociada a enfermedad cardíaca funcional y que es por una alteración del gen *KCNQ-1*.

Las alteraciones del oído interno van desde la falta o adelgazamiento de los conductos semicirculares, la formación de una cavidad quística vestibular o un conducto coclear corto o malformado, hasta la ausencia del desarrollo de la vesícula ótica y con la formación de un quiste. Las mutaciones en los genes *EYA-1* y *POU3F4* producen alteraciones en el desarrollo de la cóclea. Estos defectos a menudo generan sordera.

OÍDO MEDIO

El oído medio se desarrolla a partir de la primera bolsa faríngea, de mesénquima de la cresta neural y del mesodermo de los dos primeros arcos faríngeos (fig. 25-11).

En la cuarta semana, la **primera bolsa faríngea** crece lateralmente hacia la primera hendidura faríngea y esta proyección forma el **receso tubotimpánico**. De la porción distal se forma la **cavidad timpánica** y de la porción proximal la trompa o **tuba faringotimpánica**, que comunica a la cavidad timpánica con la faringe.

Los **huesecillos del oído** se desarrollan a partir de condensaciones de mesénquima de la cresta neural de los primeros y segundos arcos faríngeos. El mesénquima se diferencia en los precursores cartilaginosos de los huesecillos que posteriormente se osifican. Del mesénquima del primer arco se originan el martillo y el yunque, y del segundo arco, el estribo. El receso tubotimpánico rodea a los huesecillos incluidos en un mesénquima que desaparece al final de la gestación por un proceso de cavitación, y el epitelio de origen endodérmico de la cavidad timpánica ta-

piza el interior de la cavidad así formada. Los huesecillos quedan libres en el interior de la cavidad, unidos a su pared por ligamentos de sostén derivados del mesénquima de la cresta neural.

Los músculos asociados a los huesecillos del oído son el **músculo del martillo** o **músculo tensor del tímpano**, que se diferencia del mesénquima de origen mesodérmico del primer arco faríngeo, y el **músculo del estribo** o **músculo estapedio**, que se diferencia del mesénquima de origen mesodérmico del segundo arco faríngeo.

El desarrollo del oído medio depende de señales moleculares como endotelina (EDN-1), factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8) y el ácido retinoico, que se ha demostrado que intervienen en el desarrollo de los arcos faríngeos. Las mutaciones en EDN-1, FGF-8 o el receptor del ácido retinoico afectan el desarrollo de los huesecillos del oído.



ALTERACIONES DEL OÍDO MEDIO

Las alteraciones morfológicas del oído medio pueden presentarse con una cavidad timpánica normal con displasia de los huesecillos, con hipoplasia de la cavidad timpánica con huesecillos rudimentarios o aplásicos, o en la forma más grave con aplasia de la cavidad timpánica. Como resultado se produce una sordera o hipoacusia de transmisión o conducción y puede estar asociada a hipoacusia neurosensorial por alteraciones del oído interno. Las alteraciones en los huesecillos del oído son:

Hipoplasia o aplasia de los huesecillos

El martillo puede ser hipoplásico y estar fusionado a la pared de la cavidad timpánica o a la membrana timpánica. Es uno de los defectos más frecuentes de los huesecillos y que se asocia a alteraciones del oído externo. Causa sordera y está presente en el síndrome de Treacher-Collins. El yunque y el estribo también presentan alteraciones como la falta del proceso lenticular en el yunque o la fijación de la platina del estribo.

Fusión de los huesecillos

También pueden estar fusionados a la pared de la cavidad timpánica.

Las anomalías de los huesecillos frecuentemente se asocian con alteraciones de los músculos relacionados.

OÍDO EXTERNO

El oído externo se desarrolla del primer surco faríngeo y los dos primeros arcos faríngeos (fig. 25-11).

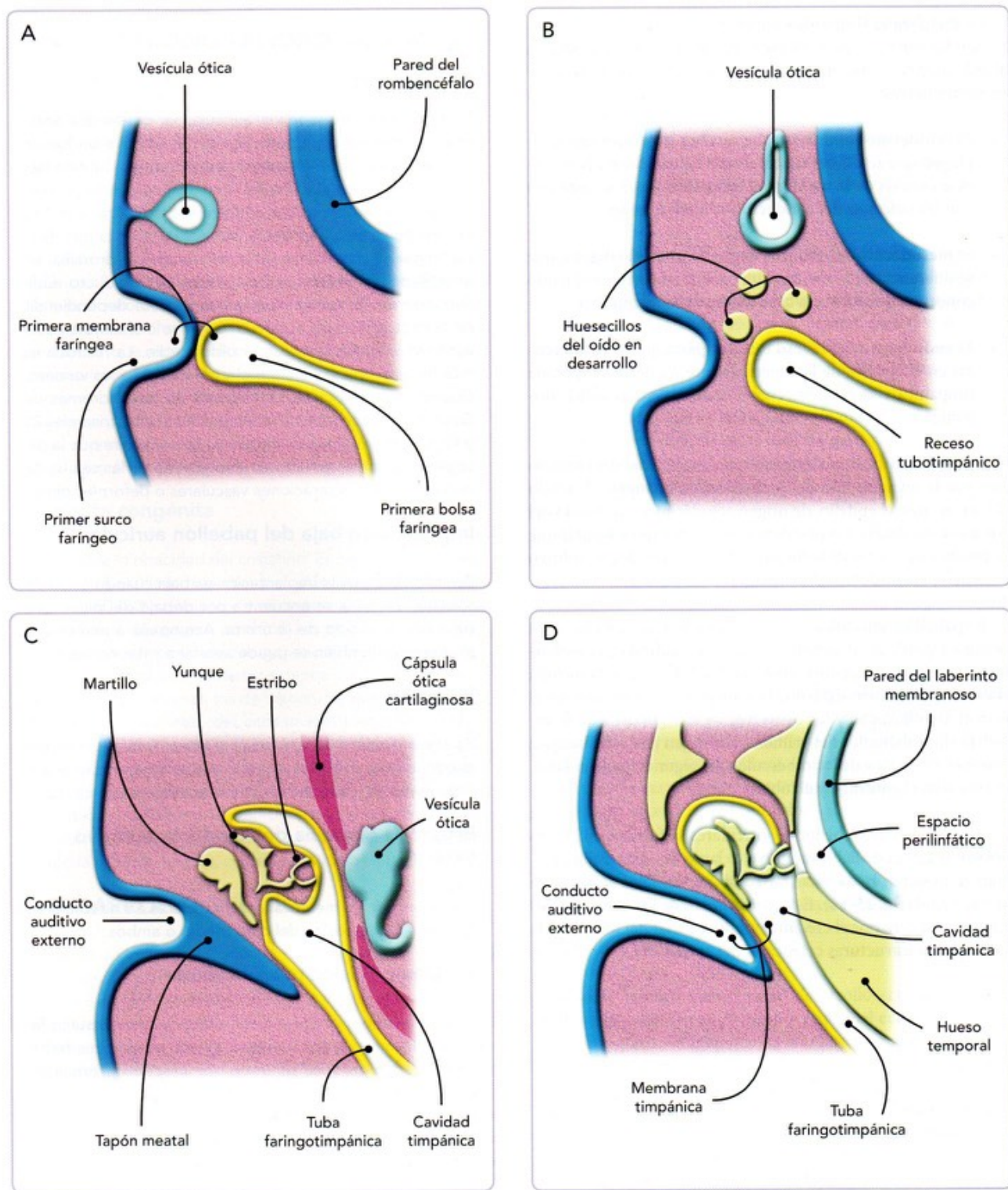


Fig. 25-11. Esquema del desarrollo del oído medio y del conducto auditivo externo. **A.** Cuarta semana. Se observa la primera bolsa faríngea en relación con el primer surco faríngeo y la vesícula ótica ya formada. **B.** Quinta semana. Se puede ver la formación del receso tubotimpánico de la primera bolsa faríngea y los precusores cartilaginosos de los huesecillos del oído. **C.** El receso tubotimpánico rodea a los huesecillos y está en la proximidad del otocisto y el conducto auditivo externo, en cuyo fondo se localiza el tapón meatal. **D.** El oído ya se ha desarrollado y se ilustra la relación del oído medio con el interno y el desarrollo de la membrana timpánica.

La **membrana timpánica** separa el oído medio del externo. Las ondas sonoras hacen vibrar al tímpano y así se transmiten al oído medio. La membrana timpánica se forma de las tres hojas germinativas:

- El **ectodermo** superficial, que recubre el **primer surco faríngeo** que se diferencia en el epitelio que forma la superficie externa de la membrana timpánica y que se continúa con la epidermis del conducto auditivo externo.
- El **mesodermo** del primer y segundo **arcos faríngeos**, que se diferencia en el mesénquima del que se origina el tejido conectivo que forma la capa media de la membrana.
- El **endodermo** del **receso tubotimpánico**, que se diferencia en el epitelio de la superficie interna de la membrana timpánica y se continúa con el epitelio de la cavidad timpánica.

El **conducto auditivo externo** se forma al final del segundo mes por la invaginación del **primer surco faríngeo**. Al inicio del tercer mes, el epitelio, de origen ectodérmico, del fondo del conducto en desarrollo prolifera y forma el **tapón meatal** que se canaliza alrededor de la semana 28, y así el conducto auditivo externo se extiende hasta la membrana timpánica.

El **pabellón auricular** comienza su formación en la sexta semana a partir de seis protuberancias, los **tubérculos auriculares**, alrededor del primer surco faríngeo del que se desarrolla el conducto auditivo externo. Tres tubérculos se forman en el primer arco faríngeo y los otros tres en el segundo arco faríngeo. De los tubérculos del primer arco surgen parte del hélix, la concha y el trago; y de los tubérculos del segundo arco, el hélix, el antihélix, el antitrigo y el lóbulo.

Al principio los pabellones auriculares se forman en el embrión a la altura de la boca, pero a lo largo del desarrollo cambian su posición hasta alcanzar su ubicación final al inicio de la etapa fetal (**fig. 25-12**). Este movimiento de los pabellones es relativo y ocurre por el crecimiento diferencial del tamaño y la forma de las estructuras cefálicas y del cuello.



ALTERACIONES DEL OÍDO EXTERNO

Microtia/anotia

La hipoplasia del pabellón auricular va desde una anomalía mínima o un apéndice único unido a un lóbulo rudimentario, hasta la ausencia total (anotia). Cuando hay una alteración en el pabellón auricular, se puede presentar también un conducto auditivo estrecho que termina en una bolsa ciega, es decir, una ausencia de la membrana timpánica. En el caso de la microtia no sindrómica, en el 80% de los individuos hay atresia del conducto auditivo externo. Es común que exista sordera dependiendo de la obstrucción del conducto auditivo o si también está asociada a alteraciones en el oído medio. La microtia es más frecuentemente unilateral y afecta más a los varones. Cuando es sindrómica, se presenta en los síndromes de Goldenhar, Treacher-Collins, Nager, Fraser, las trisomías 21 y 18, y en la embriopatía diabética. Se considera que la patogenia es por un defecto en la migración de las células de la cresta neural, alteraciones vasculares o deformaciones.

Implantación baja del pabellón auricular

Se considera que la implantación es baja cuando el borde superior del hélix se encuentra por debajo del plano que pasa por el ángulo de la órbita. Acompaña a numerosos síndromes y también se puede asociar a rotación anormal.

Poliotia

Es una anomalía muy rara que consiste en la duplicación del pabellón auricular. Es más frecuente encontrar tubérculos rudimentarios y que se asocie a la anotia o a la microtia.

Estenosis o atresia del conducto auditivo externo

Puede ser ósea o membranosa y asociarse a alteraciones del pabellón auricular, del oído medio o ambos.

Fístulas y quistes preauriculares

Se producen por el cierre incompleto del primer surco faríngeo. La mayoría son unilaterales y de predominio femenino. Pueden producir síntomas por infección y formación de abscesos.



Fig. 25-12. Desarrollo del pabellón auricular humano. A. Embrión del estadio 16 (sexta semana). B. Embrión del estadio 18 (séptima semana). C. Embrión del estadio 19 (séptima semana). D. Embrión del estadio 22 (octava semana). E. Feto de 10 semanas. F. Feto de 13 semanas. G. Feto de 20 semanas.

4 RESUMEN

- El ojo y sus anexos son de origen ectodérmico, ya que se desarrollan del ectodermo superficial, el neuroectodermo y la cresta neural.
- El ojo comienza su desarrollo con la formación de la vesícula óptica por evaginación del prosencéfalo. La vesícula óptica induce al ectodermo superficial para que se engrose y forme la placoda del cristalino. La vesícula óptica y el ectodermo superficial se invaginan y forman la copa óptica y la vesícula del cristalino.
- De la porción posterior de la copa óptica se desarrolla la retina y del borde anterior surgen los epitelios del cuerpo ciliar y del iris. El estroma y los músculos del cuerpo ciliar y del iris se forman a partir del mesénquima que rodea a la copa óptica y que proviene de la cresta neural. La esclerótica y la conjuntiva se crean a partir del mesénquima que proviene de la cresta neural.
- La córnea se desarrolla a partir del ectodermo superficial inducido por el cristalino. El ectodermo superficial se diferencia en el epitelio anterior de la córnea y el mesénquima de la cresta neural se diferencia en el estroma y el epitelio posterior.
- Los párpados y la conjuntiva se forman por pliegues de ectodermo superficial y mesénquima de la cresta neural. Las glándulas lagrimales y las del párpado se originan del ectodermo y el tejido conectivo, y los músculos del párpado del mesénquima de las crestas neurales.
- El oído interno se forma a partir de la vesícula ótica, que surge por invaginación del ectodermo superficial. A esta vesícula se van a incorporar las células de la cresta neural y del neuroectodermo del cerebro posterior adyacente.
- Las células sensoriales del sentido del equilibrio y de la audición y las neuronas de los ganglios relacionados derivan del neuroectodermo, las células de la estría vascular, las células satélite de los ganglios y las de Schwann de la cresta neural, mientras que el epitelio no sensorial del ectodermo superficial.
- El oído medio se forma del receso tubotimpánico, que proviene de la primera bolsa faríngea, y de él se van a desarrollar la cavidad timpánica y la tuba faringotimpánica. Los huesecillos del oído son creados por osificación endocondral de precursores cartilaginosos de los dos primeros arcos faríngeos.
- El conducto auditivo externo se forma del primer surco faríngeo y el pabellón auricular de los dos primeros arcos faríngeos.

5 LECTURAS RECOMENDADAS

- Bartel-Friedrich S, Wulke C. Classification and diagnosis of ear malformations. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 6: Doc05.
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier-Mosby; 2009.
- Chatterjee S, Kraus P, Thomas L. A symphony of inner ear developmental control genes. *Genetics*. 2010; 11: 68.
- Creuzet S, Vincent C, Couly G. Neural crest derivatives in ocular and periorbital structures. *Int J Dev Biol* 2005; 49: 161.
- Ferretti P, Copp A, Tickle C, Moore G. Embryos, genes and birth defects. 2a edición. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006.
- Freyer L, Aggarwal V, Morrow BE. Dual embryonic origin of the mammalian otic vesicle forming the inner ear. *Development*. 2011; 138, 5403.
- Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 93: 61.
- Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 8a. ed. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2008.

6 CASO CLÍNICO 25-1 (VÉASE SITIO WEB)

Autores: María del Rocío Arce González y Laura Gabriela Flores Peña

Patología ocular

Paciente masculino de 60 años, originario y residente del estado de Michoacán, México. Escolaridad primaria incompleta, actualmente desempleado, previamente agricultor. Actualmente cursa con diabetes mellitus tipo 2, de 18 años de evolución, con tratamiento farmacológico y dietético, con regular apego. Hipertensión arterial sistémica diagnosticada un mes antes, con tratamiento farmacológico no especificado. Hace 2 años necesitó desbridación en pie derecho por necrobiosis diabética.

Padecimiento actual. Acude a consulta oftalmológica por referir mala visión y deslumbramiento de larga evolución, que ha ido empeorando con el transcurso de los años.

Exploración física. Talla de 1,70 m, peso de 82 kg. Signos vitales: temperatura: 36,5 °C, frecuencia cardíaca 100 por minuto, frecuencia respiratoria 30 por minuto y tensión arterial 140/90 mm Hg.

Exploración oftalmológica:

Agudeza visual: ojo derecho: cuenta dedos a 3 m de distancia; ojo izquierdo: sólo percibe luz y discrimina colores.

Biomicroscopia y fundoscopia:

Ojo derecho: párpados, anexos y conjuntiva sin alteraciones, córnea transparente, cámara anterior formada sin celularidad, iris con coloboma, pupila hiporrefléctica y catarata corticonuclear con ausencia zonular inferonasal (fig. 25-13A). Retina aplicada, papila naranja, con bordes bien definidos, excavación 40%, mácula con brillo foveolar ausente, relación arteria-vena conservada, algunos microaneurismas, microhemorragias y exudados duros, coloboma retinocoroideo (fig. 25-13B).

Ojo izquierdo: párpados, anexos y conjuntiva sin alteraciones, córnea transparente, cámara anterior formada sin celularidad, iris con coloboma, pupila hiporrefléctica y catarata total de apariencia nigra con ausencia zonular inferonasal, la cual impide la valoración fundoscópica (fig. 25-13C).

Se realizó estudio de fondo de ojo, ecografía y microscopia espectral, que son mostrados en la figura 25-14.

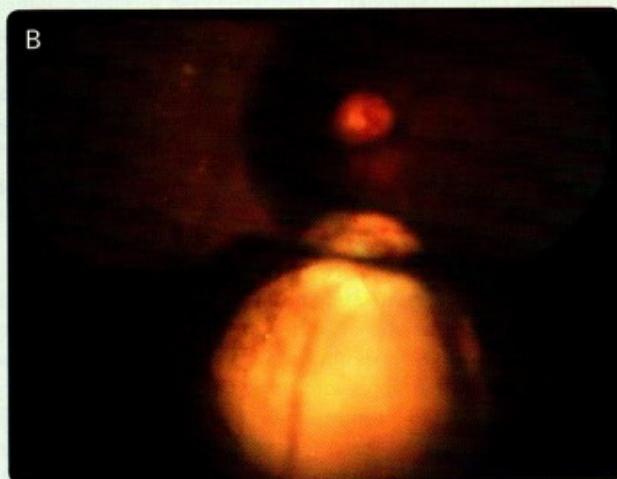


Fig. 25-13. Fotografía de los ojos del paciente. A. Aspecto del iris del ojo derecho. B. Imagen de la retina de ese mismo ojo derecho. C. Fotografía del ojo izquierdo.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿Qué mecanismos estuvieron alterados?
3. ¿Cuál es el pronóstico?
4. ¿Cuál es el tratamiento médico o quirúrgico que recomendaría en este caso?

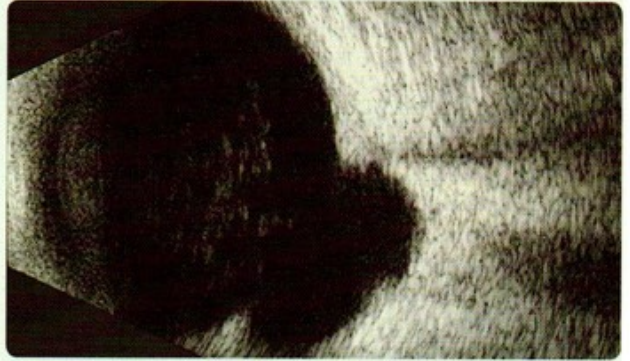
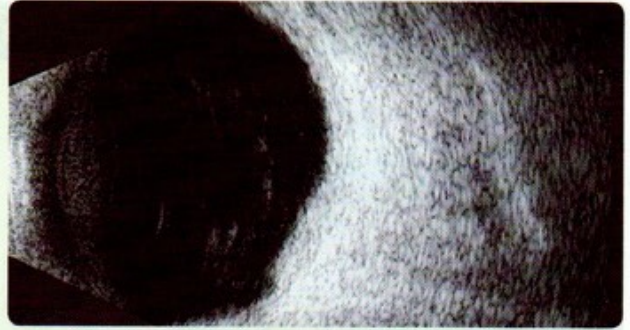


Fig. 25-14. Estudios especiales en los ojos del paciente.

7 AUTOEVALUACIÓN



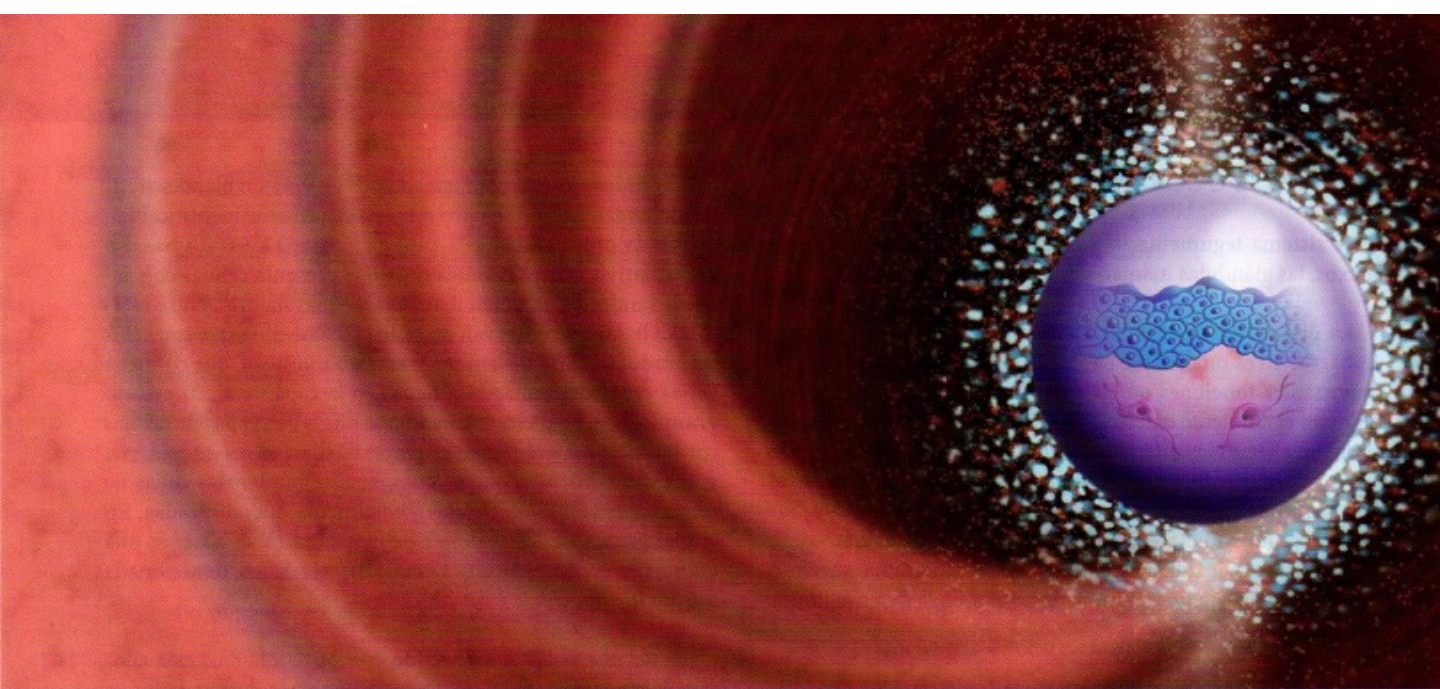
Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. De la capa interna de la copa óptica se desarrolla:
- A. El epitelio pigmentado de la retina
 - B. El músculo dilatador de la pupila
 - C. El epitelio pigmentado del cuerpo ciliar
 - D. La retina neural
- () 2. El músculo ciliar se desarrolla a partir de:
- A. La capa interna de la copa óptica
 - B. La capa externa de la copa óptica
 - C. El mesodermo que rodea la copa óptica
 - D. El mesénquima de la cresta neural
- () 3. Su origen es de la vesícula ótica:
- A. El laberinto óseo
 - B. La cavidad timpánica
 - C. Los conductos semicirculares
 - D. Los huesecillos del oído
- () 4. Las células sensoriales del órgano de Corti se originan de:
- A. La porción sacular
 - B. La porción utricular
 - C. La cresta neural
 - D. El apéndice endolinfático
- () 5. La cavidad timpánica se desarrolla a partir de:
- A. La vesícula ótica
 - B. El primer surco faríngeo
 - C. La primera bolsa faríngea
 - D. Las crestas neurales
6. ¿Cuál sería el mecanismo por el que se origina el coloboma del iris? ¿Por qué el coloboma del iris puede asociarse con el coloboma de la retina? _____
7. ¿Qué estructura ocular induce al ectodermo superficial para que se diferencie en el epitelio anterior de la córnea? ¿El resto de los componentes de la córnea también se diferencian del ectodermo superficial? _____
8. Si la vesícula óptica no expresara BMP-4 y BMP-7, ¿qué estructura del ojo no se formaría y cómo se denomina esta patología? _____



9. ¿Cuál es el origen de las células de la vesícula ótica que se van a diferenciar en las células sensoriales del oído interno?
¿Sus ganglios tienen el mismo origen que el de las neuronas? _____

10. Si hubiera una alteración en la migración de las células de la cresta neural a los dos primeros arcos faríngeos, ¿qué estructuras del oído medio no se formarían? ¿Esto produciría sordera? ¿Por qué? _____



CAPÍTULO 26

DESARROLLO DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

Hilda Gloria Pérez Pineda, Héctor R. Martínez Menchaca,
Gerardo Rivera Silva, Isabel García Peláez y Laura G. Flores Peña

OBJETIVOS

- Identificar los procesos que ocurren durante el desarrollo normal del sistema tegumentario, así como los diferentes tipos de células y tejidos que lo integran.
- Explicar los mecanismos de inducción en la formación de las estructuras.
- Describir la patogenia de algunas alteraciones de este sistema.

CONTENIDO

- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1 INTRODUCCIÓN 532 | 5 DESARROLLO DE LOS DIENTES 543 |
| 2 DESARROLLO ESTRUCTURAL Y DIFERENCIACIÓN DE LA PIEL 533 | Odontogénesis 544 |
| Epidermis 533 | Etapas del desarrollo dentario 545 |
| Dermis 537 | Erupción dentaria 549 |
| 3 DESARROLLO DE LOS ANEXOS DE LA PIEL 537 | 6 RESUMEN 550 |
| Pelo 537 | 7 LECTURAS RECOMENDADAS 550 |
| Glándulas sebáceas 539 | 8 CASOS CLÍNICOS 551 |
| Glándulas sudoríparas ecrinas 539 | 9 AUTOEVALUACIÓN 553 |
| Glándulas sudoríparas apocrinas 539 | |
| Uñas 539 | |
| 4 DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS MAMARIAS 541 | |

1 INTRODUCCIÓN

El sistema tegumentario está constituido por la piel y sus anexos, las glándulas mamarias y los dientes.

La piel reviste la superficie externa de todo el cuerpo; sin embargo, no es una simple cubierta inerte, sino un órgano con importantes funciones que le permiten al organismo interactuar con el ambiente exterior. Presenta variaciones en grosor y estructura según las diferentes regiones del cuerpo, para poder llevar a cabo sus funciones adecuadamente. La piel protege al organismo de pérdidas de agua, cambios de temperatura, radiaciones ultravioleta e infecciones, además de actuar como órgano sensorial, transmitir información al sistema nervioso de tacto, dolor y temperatura, y participar en la defensa inmunitaria del organismo.

Estructuralmente, la piel está constituida por dos capas: la **epidermis** y la **dermis**, las cuales provienen de diferentes orígenes embrionarios. La epidermis se origina del ectodermo superficial, con participación de la cresta neural y del sistema hematopoyético. La dermis proviene del mesodermo lateral, y la cresta neural (fig. 26-1).

La **epidermis** está conformada por un epitelio plano estratificado, organizado en cuatro estratos claramente identificables, que de la profundidad a la superficie son: 1) **estrato basal o germinativo**, que es la única capa que presenta células con actividad mitótica, también llamadas "células madre"; entre estas células basales se observan otras, los melanocitos, que son células productoras de melanina; 2) **estrato espinoso**, que contiene varias capas de células originadas en la capa basal; 3) **estrato granuloso**, el cual está formado por una a tres capas de células con numerosos gránulos de queratohialina en su citoplasma; y 4) **estrato córneo**, que se compone de numerosas capas de células aplanadas, anucleadas y totalmente queratinizadas. En la piel gruesa de las regiones palmoplantares se observa una quinta capa entre el estrato granuloso y el córneo, denominada **estrato lúcido**.

La **dermis** es la capa de tejido conectivo a la cual está adosada la epidermis. En el tejido conectivo de la dermis se insertan los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. La dermis está constituida por dos capas: la más superficial, por debajo de la epidermis, es el **estrato papilar**, y la más profunda es el **estrato reticular**.

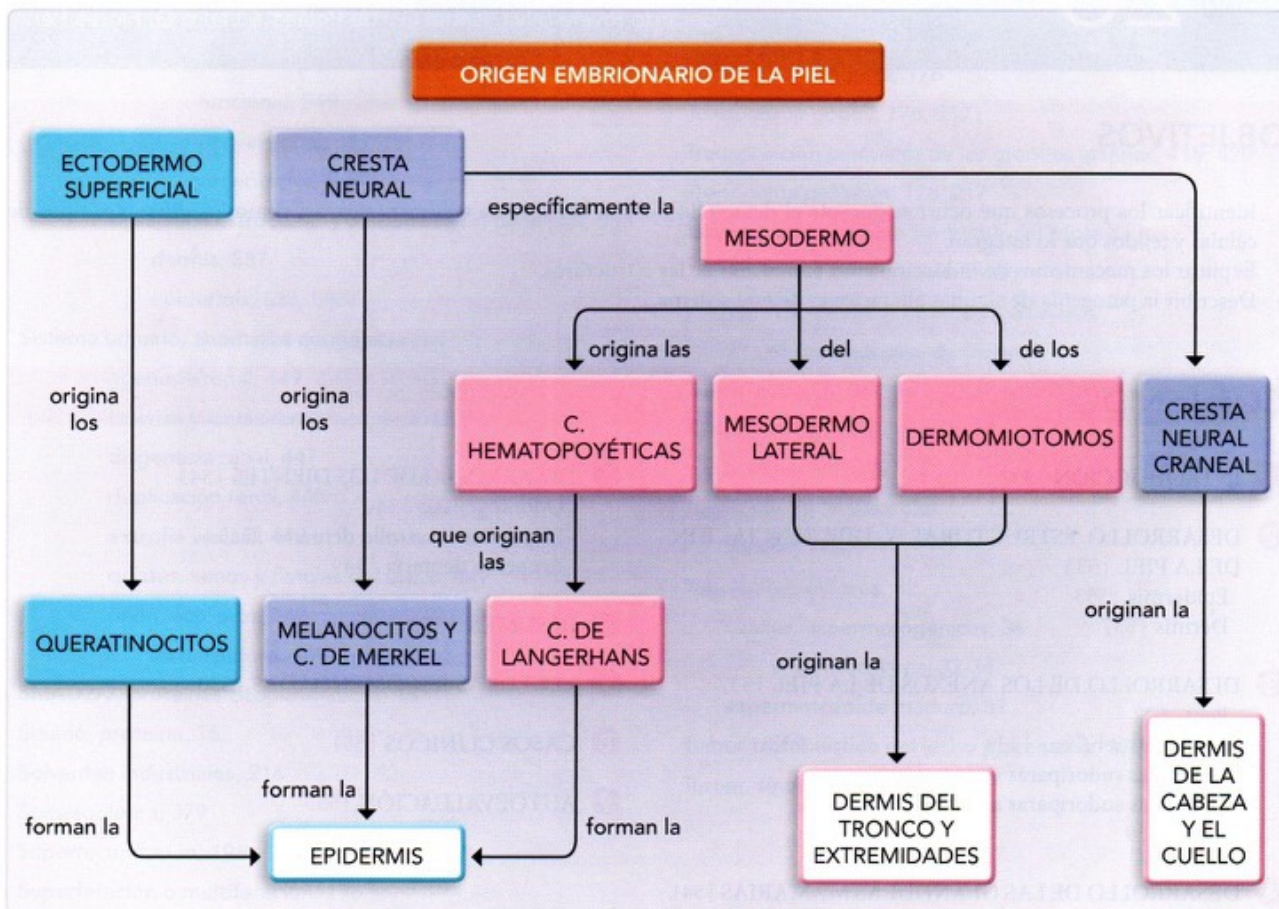


Fig. 26-1. Diagrama en el que se muestra el origen embrionario de la piel.

2 DESARROLLO ESTRUCTURAL Y DIFERENCIACIÓN DE LA PIEL

La epidermis se origina por la diferenciación del ectodermo superficial. La dermis se forma a partir del mesodermo o las crestas neurales en la cabeza y el cuello. Las células del ectodermo se diferencian en los queratinocitos y constituyen un epitelio plano estratificado al que se incorporan las células de la cresta neural, que se diferencian en los melanocitos y las células de Merkel, y las de la médula ósea, que se diferencian en las células de Langerhans.

EPIDERMIS

El **ectodermo superficial**, después de la gastrulación, está conformado por una capa única de células que da origen al sistema nervioso y al epitelio de la piel o epidermis. Para que el

ectodermo desarrolle su destino hacia epidermis, es necesaria la acción de las moléculas señalizadoras Wnt para bloquear a los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), ya que si se expresan estos factores de crecimiento el ectodermo se diferenciará a tejido nervioso; además, las células del ectodermo no neural tienen que expresar proteínas morfogénicas óseas (BMP) para su diferenciación en epidermis.

Después de la neurulación, la **epidermis** inicia su desarrollo como una capa única de células epiteliales que proliferan y forman los diferentes estratos (fig. 26-2A). En la séptima semana, las células del ectodermo proliferan y dan origen a una segunda capa superficial denominada **peridermo** (figs. 26-2B y 26-3A); el peridermo es una capa transitoria de células aplanadas con alto contenido de glucógeno. En este momento la epidermis está formada por dos capas: la **capa basal** o **germinativa**, con actividad mitótica, y el **peridermo** propiamente dicho. A partir de la semana 10, la capa basal da lugar a otra capa, entre esta

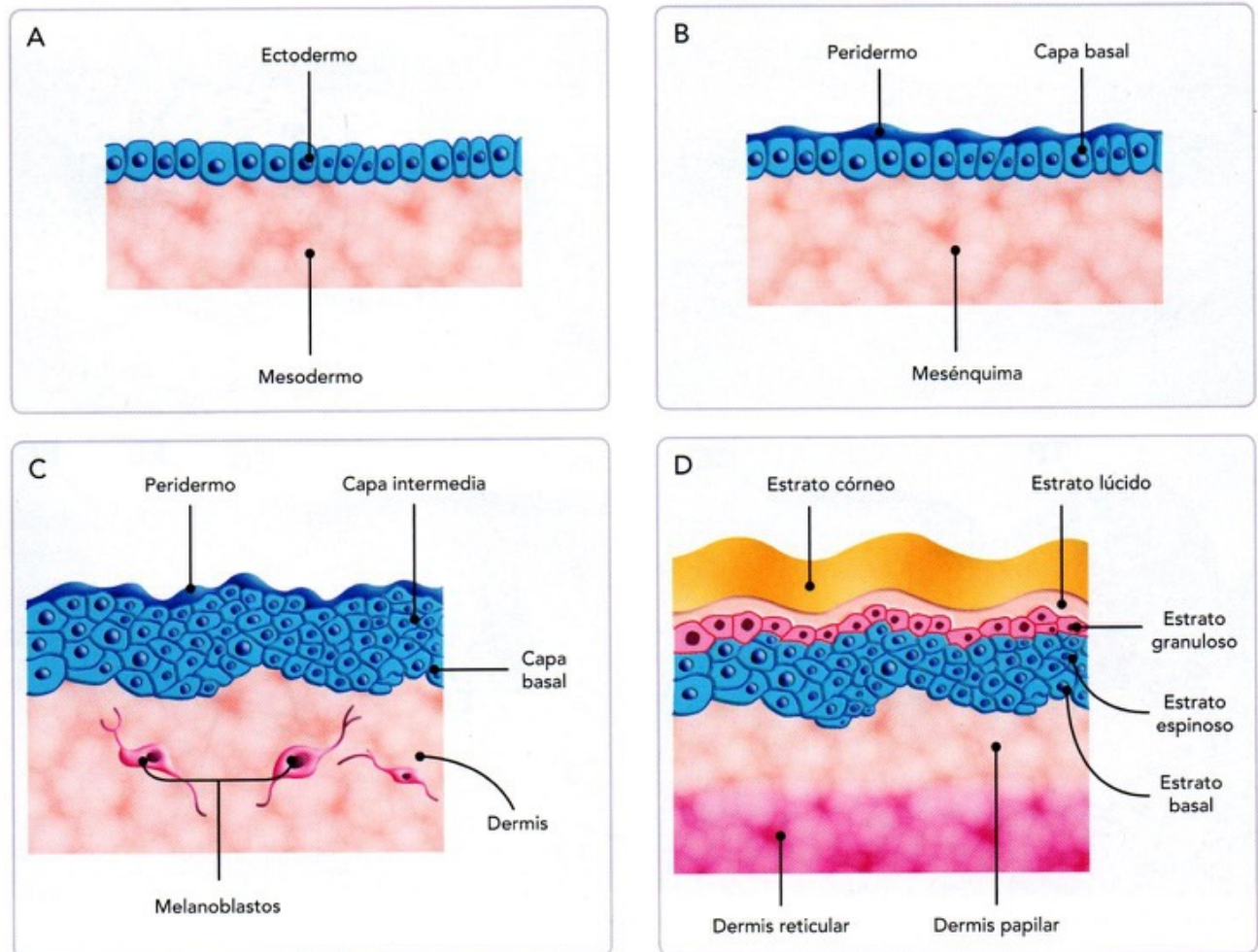


Fig. 26-2. Esquemas que ilustran el desarrollo de la epidermis. A. Cuarta semana. Se muestra la capa ectodérmica única después de la neurulación. B. Séptima semana. Se observa el desarrollo de una segunda capa superficial, el peridermo. C. Semana 10. Se forma una tercera capa, el estrato intermedio; además están presentes los melanoblastos en la dermis para posteriormente desplazarse a la epidermis. D. Final del cuarto mes. Ya están presentes todos los estratos que caracterizan a la epidermis y las capas de la dermis.

y el peridermo, conocida como **capa intermedia** (figs. 26-2C y 26-3B). A medida que avanza el desarrollo, las células de la capa basal continúan dividiéndose y sus células hijas se desplazan hacia la superficie para formar las capas características de la epidermis posnatal, las cuales se pueden reconocer al final del cuarto mes: **estrato basal** o germinativo, que es la capa más profunda, el **estrato espinoso** o primera capa suprabasal; las células del estrato espinoso subsecuentemente se diferencian en el **estrato granuloso**, siguiente capa hacia el exterior; y, por último, el **estrato córneo** (figs. 26-2D y 26-3D). Cuando estas capas están ya diferenciadas desaparece el peridermo. Las células peridérmicas presentan apoptosis y descamación continua, siendo sustituidas por células provenientes del estrato germinal. Las células descamadas del peridermo y posteriormente las del estrato córneo se desprenden hacia el líquido amniótico, y estas células, junto con el sebo que se produce en las glándulas

sebáceas, forman la **vernix caseosa** que recubre la piel del feto. La **vernix caseosa** protege la piel del feto de la exposición al líquido amniótico, el cual ya contiene orina (fig. 26-4).

La diferenciación de la epidermis empieza a partir de las células madre localizadas en la capa basal, las cuales se dividen y dan origen a células hijas llamadas **células transitoriamente amplificadas**. Después de algunas divisiones, las células transitoriamente amplificadas se retiran del ciclo celular, salen de la capa basal y comienzan a desplazarse hacia la superficie de la epidermis para llevar a cabo su diferenciación terminal. Para permitir la migración celular, tienen que desaparecer las integrinas de los hemidesmosomas, que anclan las células basales a las moléculas de la membrana basal de la epidermis, así como las cadherinas de los desmosomas de las uniones intercelulares. Durante el desarrollo de la epidermis fetal, la expresión de

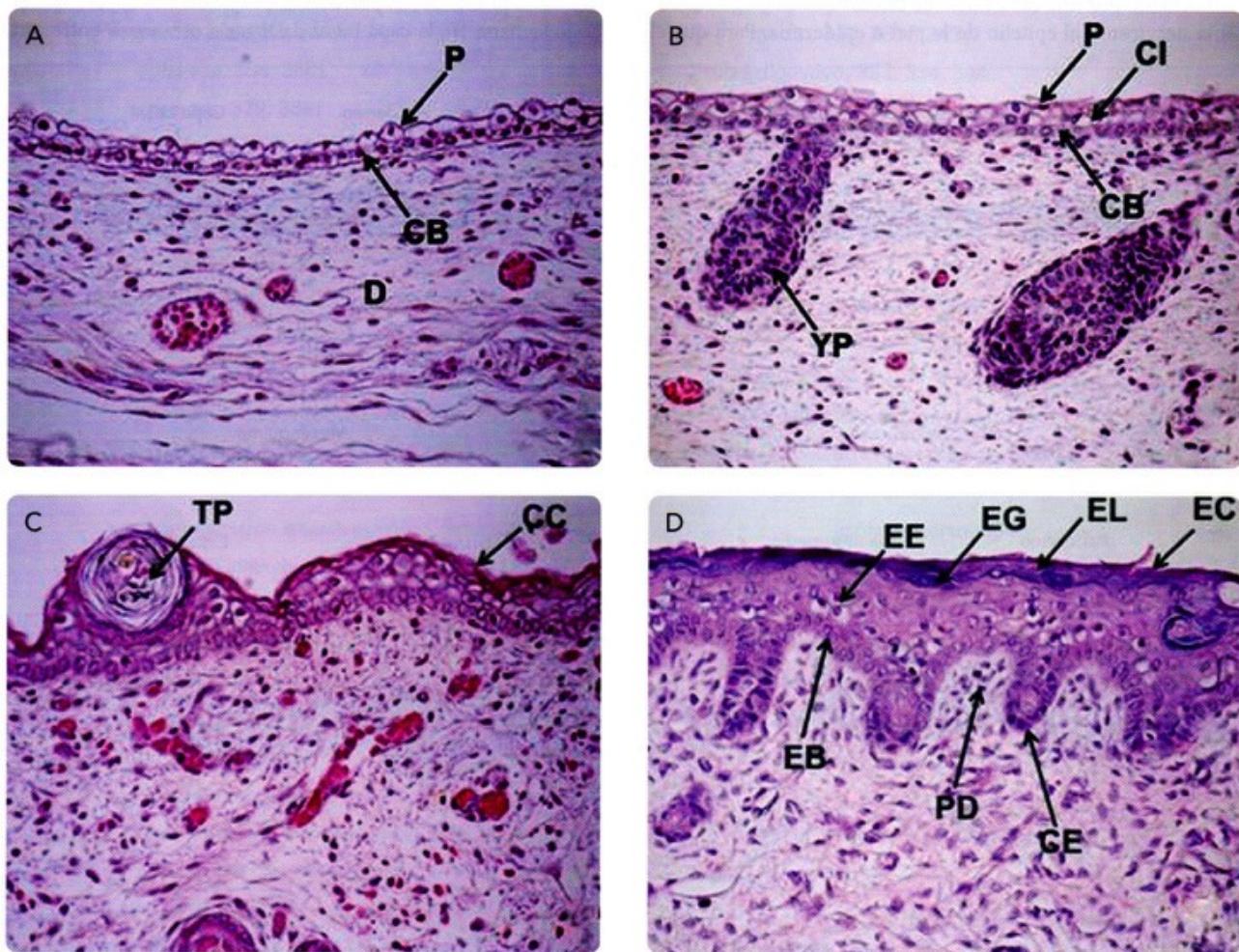


Fig. 26-3. Micrografías de piel de fetos humanos. A, B y C, piel delgada de abdomen. D, piel gruesa de la planta del pie. A. Semana 9. Se observa la epidermis formada por una capa basal (CB) y el peridermo (P). La dermis (D) está formada por tejido conjuntivo laxo. B. Semana 15. La epidermis está formada por la capa basal (CB), la capa intermedia (CI) y el peridermo. En la dermis se observa la yema del pelo (YP). C, D. Semana 20. "C" es piel delgada en la que se ve la epidermis menos diferenciada que en "D", que es piel gruesa. En "C" se observa que la capa superficial está formada por células queratinizadas aunque no forman un estrato córneo; en la superficie se observa un tallo del pelo (TP) y en la dermis se observan abundantes capilares. En "D" se pueden observar en la epidermis todos los estratos. Estrato córneo (EC), estrato lúcido (EL), estrato granuloso (EG), estrato espinoso (EE) y estrato basal (EB). En "C" se observa el tallo del pelo ya en la superficie y en "D" las crestas epidérmicas (CE) y las papilas dérmicas (PD).



Fig. 26-4. Feto de 20 semanas que se observa cubierto por la vernix caseosa.

diferentes patrones de citoqueratinas se considera como marcadores de diferenciación. Las **queratinas** K5 y K14 están presentes desde las 8 semanas de gestación. En las semanas 9 y 10 se registra la presencia de K1 y K10. Las queratinas K8 y K19 aparecen en la etapa fetal, pero están ausentes en la epidermis adulta.

Algunos estudios recientes sugieren que el factor de transcripción **p63** es un factor clave en el desarrollo de la piel, ya que interviene en diferentes procesos tales como la diferenciación del linaje celular de la epidermis, la diferenciación de la epidermis, la adhesión celular y la formación de la membrana basal y de la barrera de la epidermis; ciertas alteraciones en la ruta de p63 dan como resultado trastornos en los cuales intervienen estos procesos. Se ha reportado que la alteración del factor de transcripción p63 está asociada a un gran número de **displasias ectodérmicas**, que son un complejo grupo de enfermedades congénitas caracterizadas por afectar el desarrollo de las estructuras ectodérmicas. Las estructuras más comprometidas en las displasias ectodérmicas son la epidermis, las uñas, el pelo, las glándulas sudoríparas ecrinas y los dientes (véase **Alteraciones congénitas de la piel**).



ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA PIEL

Ictiosis

Son un grupo heterogéneo de genodermatosis que se presentan tanto en forma hereditaria como adquirida, caracterizadas por un defecto de la queratinización cuya manifestación clínica principal es el agrietamiento y la descamación de la epidermis (fig. 26-5). Hay varios tipos de ictiosis hereditarias, aunque las más frecuentes son:

Ictiosis vulgar. Es la forma más común de ictiosis, se presenta en 1 de cada 300 recién nacidos, y se hereda con un patrón autosómico dominante con expresión variable. En dos tercios de los casos se manifiesta en el primer año de vida, mientras que en el otro tercio lo hace después de los 6 meses. La enfermedad se caracteriza por la presencia de escamas romboidales grandes y translúcidas, predominantemente en las caras extensoras



Fig. 26-5. Fotografía de un embrión del estadio 22 (8 semanas) con ictiosis. Nótese la película transparente que cubre la superficie obstaculizando el desarrollo de ojos, nariz y boca.

de los miembros; los pliegues axilares, interglúteos, poplíteos e inguinales no están afectados. Su intensidad puede variar con el clima y la humedad ambiental, y hay tendencia a la involución del cuadro con la edad. En el examen histopatológico se observa hiperqueratosis, el estrato granuloso puede estar disminuido o ausente, y la actividad mitótica y el tránsito transepidérmico son normales. En esta patología se ha detectado una alteración de la profilagrina que causa disminución de la filagrina. La filagrina interactúa con la queratina, y al estar disminuida, se altera la queratinización y la descamación por retención de las células cornificadas.

Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X. Es el segundo tipo más común de ictiosis, presentándose en 1 de cada 2 000 a 6 000 recién nacidos. Afecta a varones y se hereda con patrón recesivo ligado al cromosoma X. Se presenta poco tiempo después del nacimiento con descamación que va disminuyendo y posteriormente regresa a los 3 o 4 meses de edad. Se distingue de la ictiosis vulgar por el compromiso de los pliegues de flexión y afecta cuello, pabellones auriculares y cuero cabelludo. Puede estar asociada con opacidad corneal que no afecta la visión. Se debe a una deficiencia en la actividad de la enzima sulfatasa esteroidea, con acumulación de sulfato de colesterol en las células epidérmicas, lo que permite que haya mayor adhesividad entre estas, probablemente al impedir la proteólisis de los desmosomas en el estrato córneo.

Bebé arlequín. Se hereda en forma autosómica recesiva. Se caracteriza por una hiperqueratosis que produce una especie de coraza con profundas hendiduras que restringe los movimientos, incluso los respiratorios, y dificultad en la succión. Los individuos afectados presentan ectropión, eversion de los labios, ojos pequeños y orejas adheridas. Mueren a los pocos días o semanas del nacimiento.

Bebé colodión. El bebé colodión nace envuelto en una membrana transparente que cubre todo el cuerpo, la cual puede alterar la respiración, la succión y dificultar el control de la temperatura. Además, puede presentar ectropión, boca de pescado, obstrucción de las narinas y atrofia ungueal. En las primeras dos semanas la membrana se rompe, dejando escamas laminares y fisuras palmoplantares en los pliegues flexores. En el examen histopatológico se observa hiperqueratosis, el estrato granuloso disminuido y obstrucción de las glándulas sudoríparas ecrinas. En el 10% de los casos la enfermedad remite y los pacientes tendrán la piel normal, pero la mayoría de los bebés desarrollarán ictiosis laminar.

Ictiosis laminar (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampular). Se hereda en forma autosómica recesiva. Afecta la piel de todo el cuerpo y los pliegues están comprometidos. En casi todos los casos se presenta eritema que puede variar en cuanto a intensidad aun en

una misma familia; además se puede observar ectropión, deformidad de las orejas, pelo fino y corto, fisuras palmoplantares y obstrucción de las glándulas sudoríparas con disminución de sudor y elevación de la temperatura. Al examen histopatológico se encuentra hiperqueratosis, mitosis aumentadas y el tiempo de tránsito epidérmico está disminuido.

Eritrodermia ictiosiforme congénita ampular. Se hereda en forma autosómica dominante. Se presenta en 1 de cada 250 000 nacimientos. Su origen es por mutación del gen de las queratinas 1 y 10. Las lesiones presentes al nacimiento son eritema y ampollas, que pueden ser leves o intensas. Al examen histopatológico se observa epidermolisis con degeneración granulosa, vacuolización perinuclear, actividad mitótica aumentada y tránsito epidérmico disminuido.

Origen de las células de la epidermis

Las células de la epidermis tienen diferentes orígenes:

- **Queratinocitos.** Son las células que forman el epitelio plano estratificado de la epidermis. Proviene del ectodermo superficial después de la neurulación.
- **Melanocitos.** Son células productoras de melanina. Se originan al final de la etapa embrionaria cuando las células de la cresta neural migran a la dermis en desarrollo y de ahí a la epidermis. Estas células desarrollan abundantes prolongaciones ramificadas, diferenciándose a melanoblastos. Cuando los melanoblastos inician la producción de melanina, pigmento que da color a la piel, estos se diferencian a melanocitos. Los melanocitos no desarrollan desmosomas ni ningún mecanismo de adherencia con los queratinocitos. La melanina se empieza a producir a mitad del embarazo y se detecta primero en los fetos de piel oscura que en los de piel blanca. El número de melanocitos es aproximadamente el mismo en todas las razas, lo que varía es el número, tamaño y disposición de los melanosomas, lo cual está determinado genéticamente. Si por alguna causa el proceso de producción de la melanina no es adecuado, da lugar a varias patologías de la piel, la cual no presenta su color normal (véase **Trastornos de la pigmentación de la piel**).
- **Células de Langerhans.** Son células presentadoras de antígeno que se originan en la médula ósea. Migran hacia la epidermis al final de la semana 12, alojándose principalmente en el estrato espinoso, donde terminan su diferenciación. No establecen adhesión a través de desmosomas con los queratinocitos y son responsables del reconocimiento de antígenos presentes en la epidermis, para tratarlos y presentarlos a los linfocitos T, induciendo una respuesta inmunitaria.

- **Células de Merkel.** Funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta en la piel. Están presentes entre las semanas 8 y 12. Son abundantes en los pulpejos de los dedos y la palma de las manos y la planta de los pies. Su origen es incierto, ya que se ha considerado que provienen de la cresta neural; sin embargo, investigaciones recientes sugieren que se originan de células epidérmicas. Se localizan entre las células basales, a las cuales están adheridas por desmosomas, y contienen filamentos de queratina en su citoplasma.



TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL

Albinismo

Es una enfermedad con patrón de herencia autosómica recesiva caracterizada por la falta de melanina en todo el cuerpo y con alteraciones en la piel, el pelo y la retina. Los melanocitos suelen estar presentes en cantidades normales, pero no producen melanina por falta de la enzima tirosinasa. La piel y el pelo de estos individuos son totalmente blancos. La melanina protege a las células de la luz ultravioleta, por lo que en este caso la exposición al sol representa un alto riesgo de cáncer de piel.

Piebaldismo o albinismo parcial

Es una enfermedad con un patrón de herencia autosómica dominante, con ausencia de melanina en un mechón de pelo y en algunas placas de piel en diferentes partes del cuerpo. Cuando se asocia con heterocromía del iris y sordera se conoce como **síndrome de Waardenburg**. Se origina por defectos de la migración de células de la cresta neural.

Dermatoglifos

La epidermis y la dermis se unen de manera sinuosa e interpenetrante. La epidermis penetra en la dermis por medio de las **crestas epidérmicas** y la dermis se proyecta en la epidermis a través de las **papilas dérmicas** (fig. 26-3D). Las crestas epidérmicas se forman por proliferación de las células de la capa basal y producen surcos y bordes en la superficie palmar y plantar, creando un dibujo único para cada individuo determinado genéticamente y conocido como **dermatoglifos**. Las crestas comienzan a formarse en la semana 10 y se establecen de manera permanente en la semana 17. Se presentan primero en las manos, con una semana de diferencia respecto de los pies.

DERMIS

La **dermis** se origina del mesodermo, el cual proviene de dos zonas diferentes: el **mesodermo lateral** y el mesodermo de los **dermomiótomos** de los somites. También participan células de la cresta neural en la formación de la dermis en la cara, cráneo y región anterior del cuello.

Inicialmente la dermis está representada por células mesenquimáticas que se encuentran unidas a través de sus prolongaciones y secretan una matriz extracelular constituida principalmente, en este momento, por ácido hialurónico. Al principio del tercer mes las células mesenquimáticas adquieren el aspecto fusiforme de los fibroblastos y aparecen las primeras fibras de colágeno y fibras elásticas (fig. 26-3). Por la semana 16, la dermis se encuentra organizada en dos capas, la superior o **capa papilar**, que contiene fibras finas, y otra, la profunda o **capa reticular**, que contiene haces de grandes fibras de colágeno. La dermis del feto de 20 semanas presenta las características de la dermis adulta, aunque comparativamente aún es delgada. Al mismo tiempo se forman vasos de tipo capilar, que más tarde se diferencian en arterias y venas (fig. 26-3C).

Las estructuras nerviosas empiezan a aparecer en la quinta semana y tienen diferentes orígenes. Entre la semana 8 y 12, los nervios sensitivos completan los arcos reflejos.

El desarrollo coordinado de la epidermis y la dermis se lleva a cabo a través de señales inductivas recíprocas entre las dos capas. Estas señales inductivas permiten el desarrollo de los derivados epidérmicos, así como de las diferencias regionales de su estructura. En experimentos de recombinación se ha visto que cuando el ectodermo de una zona del organismo se combina con la dermis de otra zona, el ectodermo se diferencia de acuerdo al patrón regional de la dermis subyacente, y no al patrón que corresponde al lugar de origen del ectodermo.

3 DESARROLLO DE LOS ANEXOS DE LA PIEL

Los anexos de la piel: pelo, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas, son estructuras que se originan en la epidermis. El desarrollo temprano de estos anexos es similar, iniciándose con la aparición de una condensación epitelial que forma una placoda, que posteriormente se invagina para producir una yema. La morfogénesis de los anexos depende de una interacción inductiva epitelio-mesénquima a través de señales moleculares.

PELO

Los folículos del pelo comienzan su desarrollo a principios de la etapa fetal, siguiendo un gradiente cefalocaudal. Los primeros folículos aparecen en las cejas, los párpados, el labio superior y el mentón, y poco tiempo después cubren el cuero cabelludo.

El **folículo piloso** se desarrolla a partir de una condensación local de células de la capa basal de la epidermis que forman una **placoda**, que se invagina hacia la dermis subyacente para dar lugar a una **yema** o **bulbo del pelo** (fig. 26-3B y 26-6A,B). La posición y determinación específica de las placodas se establece a través de señales tempranas del mesénquima. Las principales

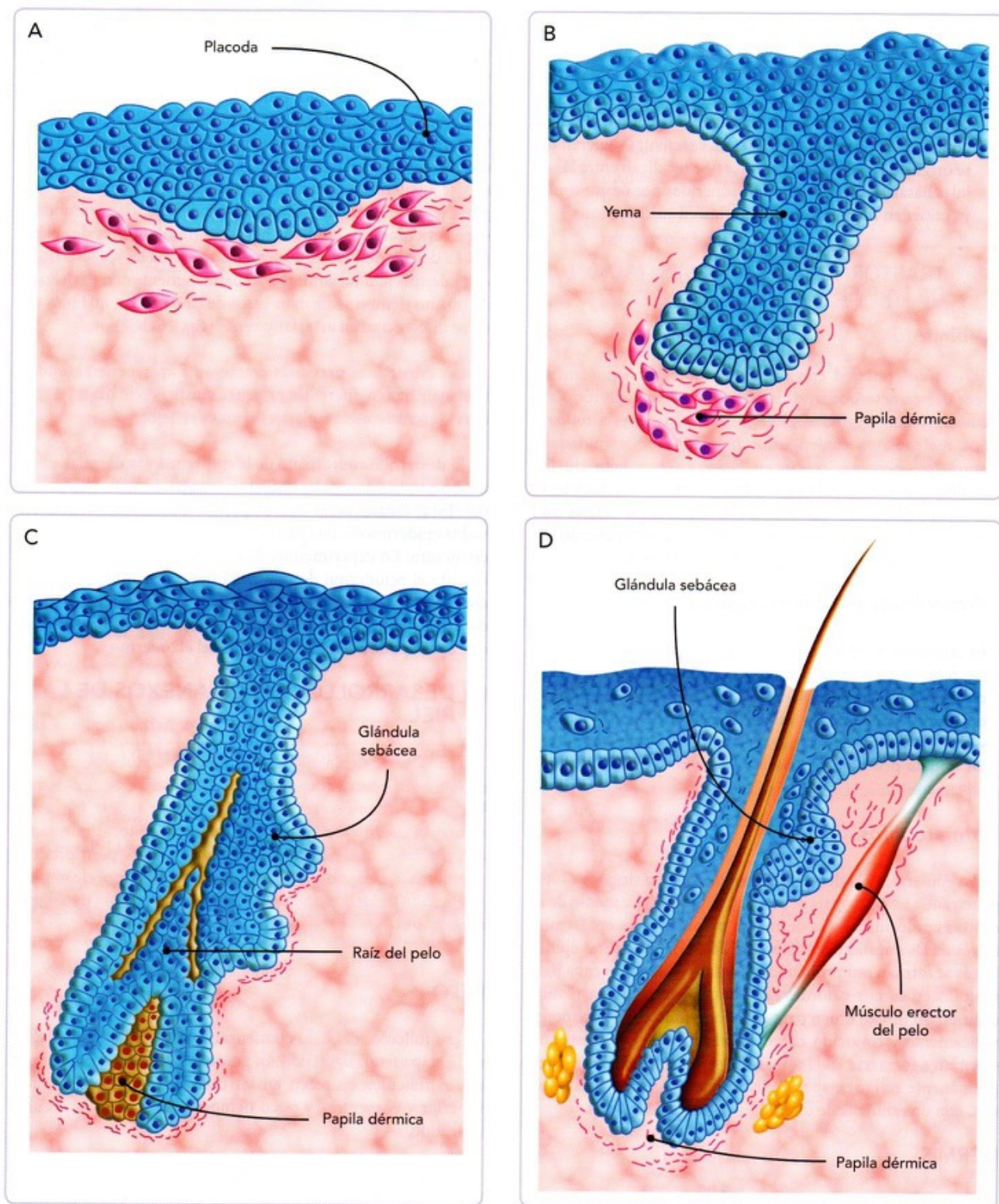


Fig. 26-6. Esquemas del desarrollo de un folículo piloso. A. Se forma una placoda en la capa basal de la epidermis. B. La placoda crece en forma de yema, introduciéndose en la dermis, y se pone en contacto con la papila dérmica en desarrollo. C. Se invagina la papila dérmica en el extremo distal de la yema; además se observa una evaginación de la pared del folículo que da origen al primordio de la glándula sebácea. D. Entre la semana 16 y 20, el folículo piloso está completamente desarrollado y el pelo sobresale en la epidermis; se observa la glándula sebácea y el músculo erector del pelo originado del mesénquima circundante.

señales promotoras incluyen factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y las inhibidoras son las proteínas morfogenéticas óseas (BMP). Además de estas señales tempranas, señales ectodérmicas Wnt instruyen a las células epidérmicas para crecer y formar una yema hacia el interior de la dermis. Los principales genes expresados en las yemas son *Sonic hedgehog* (*Shh*), cuya expresión induce a las células de la dermis a que se condensan y formen la **papila dérmica**, que se asocia a la yema en desarrollo.

La papila dérmica se invagina en el extremo distal de la yema (fig. 26-6C), a la cual le envía señales para continuar su crecimiento hacia la dermis; en su porción inferior, el bulbo se ensancha envolviendo a la papila dérmica e inicia la formación del folículo piloso, cuya maduración continúa bajo señales recíprocas epitelio-mesénquima. Las células centrales de cada bulbo forman la matriz germinal; estas células proliferan durante la maduración del folículo. El crecimiento del pelo se lleva a cabo por la multiplicación constante de las células que rodean la papila dérmica empujando el tallo hacia el exterior a través del canal folicular. A partir del mesénquima circundante se diferencia la vaina dérmica y también se diferencian fibras musculares lisas que dan origen al músculo erector del pelo, el cual se une a la vaina dérmica de la raíz y a la capa papilar de la dermis (fig. 26-6D). Las contracciones de los músculos erectores del pelo hacen que este quede en una posición casi vertical, y al mismo tiempo deprimen la piel en el sitio donde el músculo se fija (piel de gallina). Los pelos de las cejas y pestañas no tienen músculos erectores y en las axilas y algunas partes de la cara se desarrollan poco. Los melanoblastos que migran hacia el folículo piloso se diferencian en **melanocitos** y producen melanina, que es incorporada a las células de la matriz germinal y dan coloración al pelo. Los primeros pelos que se forman son finos, suaves, ligeramente pigmentados, aparecen al final de la semana 12 y reciben el nombre de **lanugo**. Los pelos del lanugo se desprenden antes del nacimiento y son reemplazados por pelos más gruesos durante el período perinatal. El pelo sobresale en la epidermis entre las semanas 15 y 20 (fig. 26-3C).

GLÁNDULAS SEBÁCEAS

Son un derivado del folículo piloso y su función principal es producir **sebo** (mezcla de lípidos), que lubrica la piel y el pelo. La mayoría de las **glándulas sebáceas** del cuerpo se forman como divertículos de las vainas epiteliales del folículo piloso, cerca de la protuberancia del músculo erector del pelo y justo abajo del orificio del tallo en la superficie de la piel (fig. 26-6C,D). En las zonas de piel lampiña, como el glande del pene y los labios menores, las glándulas sebáceas se desarrollan como invaginaciones epidérmicas independientes.

La evaginación o yema de la glándula sebácea crece hacia el tejido conjuntivo y se ramifica para formar un sistema de conductos y alvéolos. Las células externas del alvéolo o células basales representan las células germinativas de la glándula; estas se desplazan hacia el centro del alvéolo, crecen, se llenan

de lípidos, desaparece su núcleo, se mueren y se desintegran. Cuando las células se desintegran, liberan su secreción oleosa hacia el canal del pelo y a través de este hacia la superficie de la piel, donde se mezcla con las células peridérmicas descamadas para formar la **vernix caseosa**, el recubrimiento protector impermeable al que se hizo referencia anteriormente que protege la piel del feto del líquido amniótico.

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS ECRINAS

Inician su desarrollo en la vigésima semana como invaginaciones epidérmicas que crecen hacia el mesénquima subyacente en forma de **yema**. Conforme la yema se alarga, su extremo distal se enrolla para formar la parte secretora de la glándula. Las células externas de la parte secretora se diferencian hacia células secretoras rodeadas por células mioepiteliales que ayudan a expulsar el sudor de las glándulas. En la fijación de la glándula con la epidermis se forma el primordio del conducto. Las células centrales de los primordios presentan apoptosis; para formar la luz de la glándula (fig. 26-7). Las **glándulas sudoríparas ecrinas** comienzan a funcionar después del nacimiento y se localizan en la piel de la mayor parte del cuerpo.

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS APOCRINAS

Se desarrollan a partir de invaginaciones del estrato germinativo de la epidermis de la yema del pelo; por lo tanto, sus conductos no desembocan en la superficie de la piel, sino en los folículos pilosos y un poco más superficiales que las glándulas sebáceas. Se encuentran en axilas, región púbica, perineal y areolas mamarias; comienzan a funcionar después de la pubertad.

UÑAS

Los primordios de las uñas aparecen como engrosamientos epidérmicos en la punta de los dedos, en la novena semana en las manos y aproximadamente cuatro semanas más tarde en los dedos de los pies. Estos engrosamientos, llamados **campos ungueales**, migran hacia la parte dorsal de los dedos llevando consigo su innervación desde la superficie ventral.

En la porción proximal y los bordes laterales del campo ungueal se desarrollan pliegues epidérmicos, los **pliegues ungueales**. Las células del estrato germinativo del pliegue ungueal proximal proliferan y se diferencian en la **matriz ungueal**, que crece sobre el campo de la uña y se queratiniza para formar la **placa ungueal**. Una fina capa de epidermis, denominada **eponiquio**, recubre al principio la placa ungueal pero posteriormente degenera y solo persiste en la base de la uña y forma la **cutícula**. La piel bajo el borde libre de la uña se llama **hiponiquio**.

En la semana 15 están formadas completamente la matriz y la placa ungueal, y en la semana 17 finaliza la formación de la uña. Las uñas alcanzan la punta de los dedos de las manos en la semana 32 y de los pies en la 36. Se considera un signo

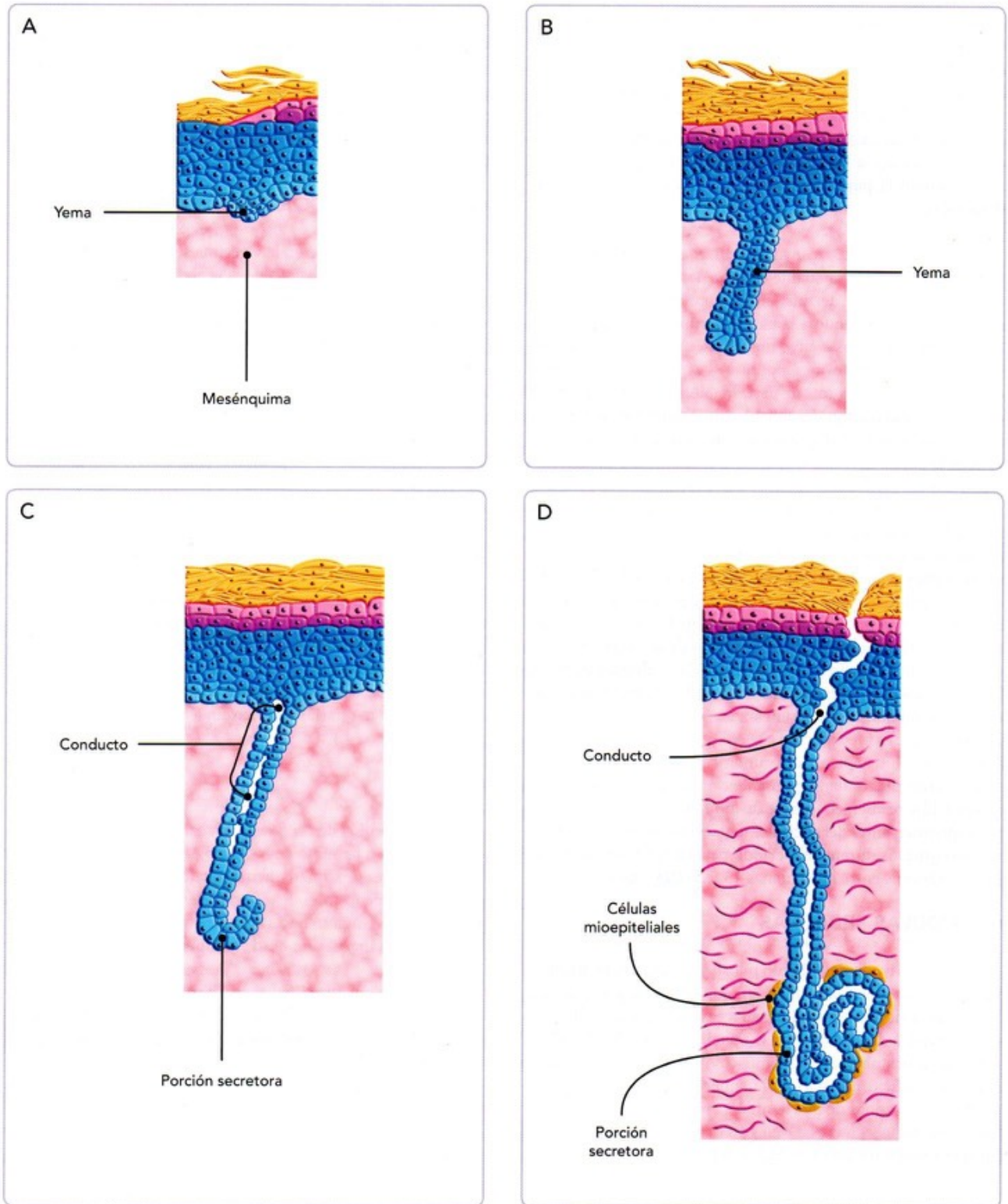


Fig. 26-7. Esquemas del desarrollo de una glándula sudorípara ecrina. A,B. Invaginaciones epidérmicas que crecen en forma de yema hacia el mesénquima. C. Yema alargada, cuyo extremo distal se empieza a enrollar para formar la porción secretora; se observa la formación del primordio del conducto por muerte celular programada. D. Glándula sudorípara desarrollada. Las células de la porción secretora están rodeadas por células mioepiteliales; la formación del conducto de la glándula ha concluido.

de posmadurez cuando las uñas sobrepasan la punta de los dedos al nacimiento.

4 DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS MAMARIAS

Las glándulas mamarias se originan de engrosamientos de ectodermo (del que se forman las porciones secretoras y los conductos) y del mesénquima relacionado con este ectodermo (del que se va a diferenciar el tejido conectivo y adiposo). Su desarrollo comienza con el engrosamiento del ectodermo que dará lugar a las líneas o crestas mamarias, que luego desaparecen excepto en la región pectoral, donde quedan formando las placodas mamarias. Las placodas mamarias crecen hacia el mesénquima y dan lugar a las yemas mamarias de las que provienen las glándulas mamarias.

Las glándulas mamarias comienzan su formación durante la embriogénesis, aunque su desarrollo se termina en la etapa posnatal al inicio de la lactación. El desarrollo involucra la inte-

racción de señales moleculares entre el epitelio y el mesénquima: **interacción epitelio-mesénquima**. La morfogénesis de la glándula mamaria es regulada por el mesénquima subyacente, pero el tipo de secreción corresponde a las características intrínsecas del epitelio.

El primer estadio en el desarrollo de la glándula mamaria lo constituye la presencia de un par de engrosamientos ectodérmicos presentes en la sexta semana, las **crestas o líneas mamarias**, que se extienden a lo largo de las paredes ventrolaterales del tronco desde las regiones axilares hasta las inguinales (fig. 26-8A). El primer marcador para el desarrollo de la cresta mamaria es la señal ectodérmica Wnt-10b, que también se expresa alrededor de la yema mamaria más tarde, además de FGF-10 y FGFR-2b. Las crestas mamarias aparecen en embriones de ambos sexos.

Para el final de la sexta semana desaparecen las crestas mamarias con excepción de la región central del tercio cefálico localizado en la región pectoral, a partir de la cual se forma una

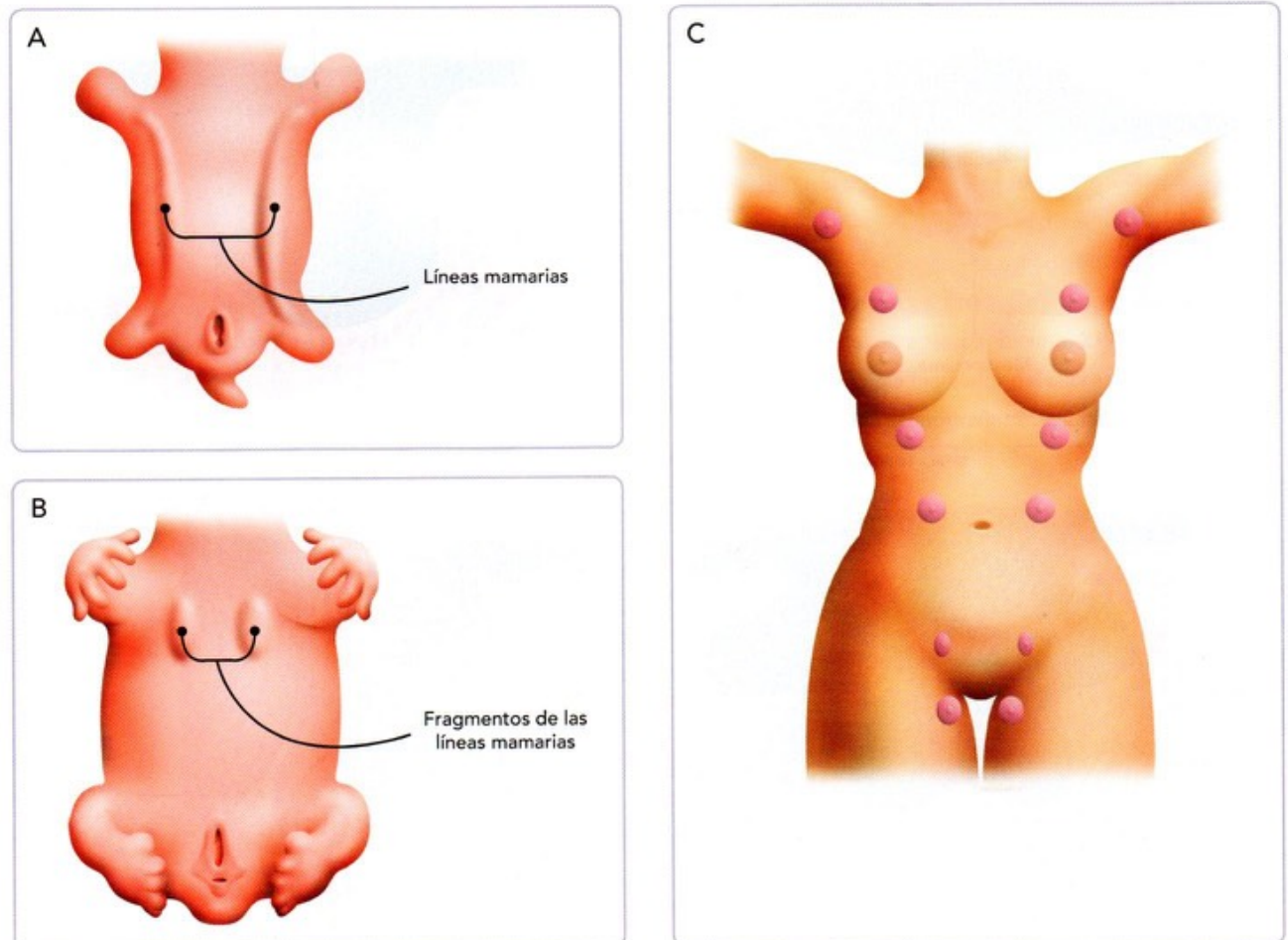


Fig. 26-8. Esquema que muestra el desarrollo de las glándulas mamarias. A. Semana 4. Se ilustra la disposición de las crestas o líneas mamarias en la superficie ventral del embrión. B. Semana 6. Se observa la posición final de los fragmentos de las líneas mamarias en la región pectoral. C. Se representa los lugares en los que pueden presentarse los pezones supernumerarios, que corresponde a la posición inicial que tuvieron las crestas mamarias.

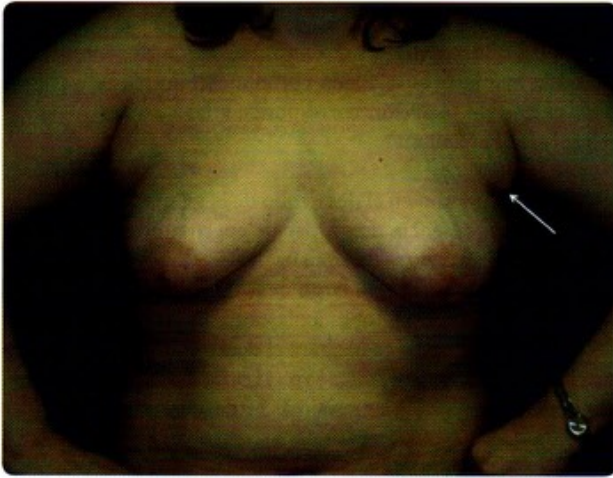


Fig. 26-9. Fotografía de una paciente con una mama supernumeraria en la región axilar del lado izquierdo.

placoda mamaria de la que se desarrollará la glándula mamaria (fig. 26-8B). En todas las especies de mamíferos se forman las crestas mamarias, y dependiendo de la porción que permanezca, será la localización de las glándulas mamarias en cada especie. En los seres humanos es pectoral, en las vacas caudal y en los perros se presenta a lo largo de la cresta mamaria. Es por esto que en el humano se puede encontrar tejido mamario o pezones ectópicos a lo largo de donde se desarrollaron las crestas mamarias (figs. 26-8C y 26-9).

La **placoda mamaria** se invagina dentro del mesénquima subyacente para formar una **yema mamaria**. El mesénquima que rodea a la yema está constituido por células parecidas a los fibroblastos y una matriz de colágeno denso. Durante la novena semana, la yema mamaria sigue creciendo hacia el interior del mesénquima (fig. 26-10A,B).

Entre las semanas 10 y 12, de la yema mamaria brotan

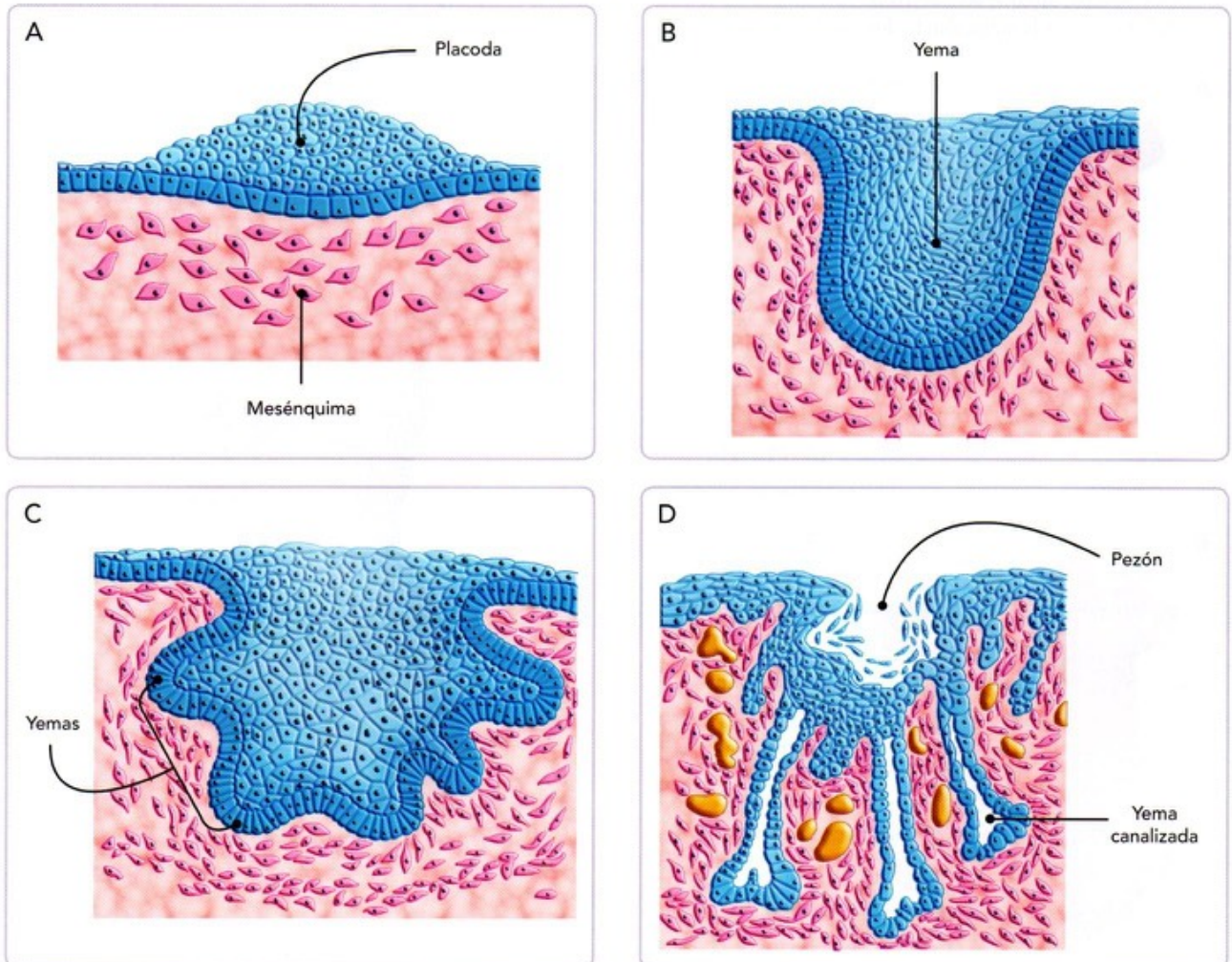


Fig. 26-10. Esquemas del desarrollo de la glándula mamaria. A. Etapa de placoda, sexta semana. B. Etapa de yema, novena semana; la placoda se invagina dentro del mesénquima para formar una yema. C. De la yema primaria se originan otras yemas entre las semanas 10 y 12. D. En la semana 20 las yemas ramificadas se canalizan. Los pezones permanecen deprimidos hasta el periodo neonatal.

otras yemas epiteliales formándose una estructura lobular con indentaciones (fig. 26-10C). Rodeando a las yemas, las células del mesénquima se están diferenciando en fibroblastos, células de músculo liso, capilares y adipocitos. En la semana 15 se ramifican las yemas, observándose de 15 a 25 cordones sólidos, los cuales se canalizan aproximadamente en la semana 20 convirtiéndose en conductos mamarios (fig. 26-10D).

El **pezón**, que comenzó a desarrollarse entre las semanas 10 y 12, en la semana 15 se deprime y forma la fosa mamaria. En los recién nacidos los pezones se encuentran deprimidos y en el período neonatal una proliferación del tejido conectivo subyacente eleva la fosa y permite la eversión de estos. Ocasionalmente el pezón queda deprimido y se le denomina **pezón invertido**.

Los conductos mamarios están revestidos por dos capas de células cuboidales: la capa luminal, que adquiere las características de las células secretoras, y la capa basal, que se diferencia en células mioepiteliales. La estructura tubular básica de la glándula mamaria queda establecida más o menos a los 6 meses de gestación. Entre los conductos se encuentran acumulaciones de tejido adiposo dentro del estroma de tejido conectivo fibroso.

El desarrollo de las glándulas mamarias es similar en fetos masculinos y femeninos. Al final de la gestación las células epiteliales pueden llegar a ser funcionales en respuesta a las hormonas maternas y producir leche en recién nacidos. Después del nacimiento, la glándula mamaria se inactiva hasta la pubertad, cuando se reanuda en la mujer con el crecimiento tanto del tejido glandular como del estroma que lo rodea, regulado por los estrógenos ováricos. Los estrógenos se unen a los receptores situados en el tejido conectivo, que manda señales paracrinas para la inducción de los conductos. Los conductos se alargan y al final de las yemas terminales se originan nuevas ramificaciones y pequeños conductos o yemas alveolares. Durante el embarazo se presentan nuevos brotes de yemas alveolares estimulados por la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario.

5 DESARROLLO DE LOS DIENTES

Los dientes provienen del ectodermo que cubre la cavidad oral primitiva y del mesénquima del primer arco faríngeo de origen mesodérmico y de la cresta neural. Del ectodermo se forma el órgano del esmalte que dará lugar al esmalte; del mesénquima de la cresta neural surge la papila dental que producirá la dentina y la pulpa dentaria; y del mesénquima del mesodermo y de la cresta neural se generará el saco dental, que se diferencia en el cemento y el ligamento periodontal. La regulación de la formación del diente y su histodiferenciación ocurre por procesos inductivos recíprocos entre el epitelio y el mesénquima.

El diente es un órgano anatómico duro por su composición de diferentes minerales, entre los que destacan el calcio y el fós-

foro. Está situado en los procesos alveolares de los huesos maxilares y mandibulares a través de un tipo especial de articulación denominada **gónfosis**, en la que intervienen diferentes estructuras como el cemento dentario y hueso alveolar unidos por el ligamento periodontal. Los dientes intervienen en la masticación de los alimentos para una buena digestión, participan en la comunicación oral al intervenir en la pronunciación de las palabras, conservan la forma correcta de la cara y mantienen una buena salud general. Para entender las odontopatías congénitas es básico conocer tanto el desarrollo embrionario como la morfología normal del diente.

En el diente se pueden identificar tres partes básicas: la **corona**, parte visible recubierta por esmalte dental, la **zona cervical** o **cuello**, que es la unión entre la corona y la raíz, y finalmente la **raíz**, que no es visible en una cavidad oral sana (fig. 26-11A). El humano, hasta los 6 o 7 años de edad, posee 20 piezas dentarias, que constituyen la dentición decidua, caduca, temporal o primaria, usualmente denominada "de leche", que será suplida por la dentición permanente o definitiva, formada por 32 dientes (fig. 26-11B). Existen cuatro grupos de dientes con funciones específicas y que brotan en tiempos diferentes, los cuales ordenados de la línea media a distal son: ocho incisivos (cortan; centrales: 7-8 años y laterales: 8-9 años), cuatro caninos (desgarran; 12-13 años), ocho premolares (fraccionan; primeros: 10-11 años y segundos: 11-12 años) y doce molares (muelen; primeros: 6-7 años, segundos: 12-13 años y terceros: 15-25 años) (fig. 26-11C).

El diente humano está formado por cuatro estructuras tisulares (fig. 26-11A):

- **Esmalte dental.** Es el tejido acelular mineralizado más duro del cuerpo humano. Lo secretan los ameloblastos, que no están presentes después de la erupción. Es translúcido. No tiene terminaciones nerviosas, por lo que es insensible al dolor. Está compuesto por hidroxiapatita cálcica y con el flúor forma cristales de fluorhidroxiapatita que hacen que los dientes sean muy resistentes a la caries dental y además los remineraliza.
- **Dentina.** Es un material mineralizado, menos duro que el esmalte, secretado por los odontoblastos que forman la capa más superficial de la pulpa dentaria. Contiene los túbulos dentarios, en donde se proyectan prolongaciones de los odontoblastos. Es responsable del color de los dientes y forma la mayor parte del diente.
- **Cemento dental.** Es un tejido similar al hueso y secretado por los cementocitos. Carece de vascularización e inervación. Forma una capa amarillenta que recubre la dentina a nivel de la raíz.
- **Pulpa dentaria.** Es un tejido conjuntivo vascularizado e inervado situado en el interior de la cavidad pulpar del diente. Las terminaciones nerviosas se pueden introducir

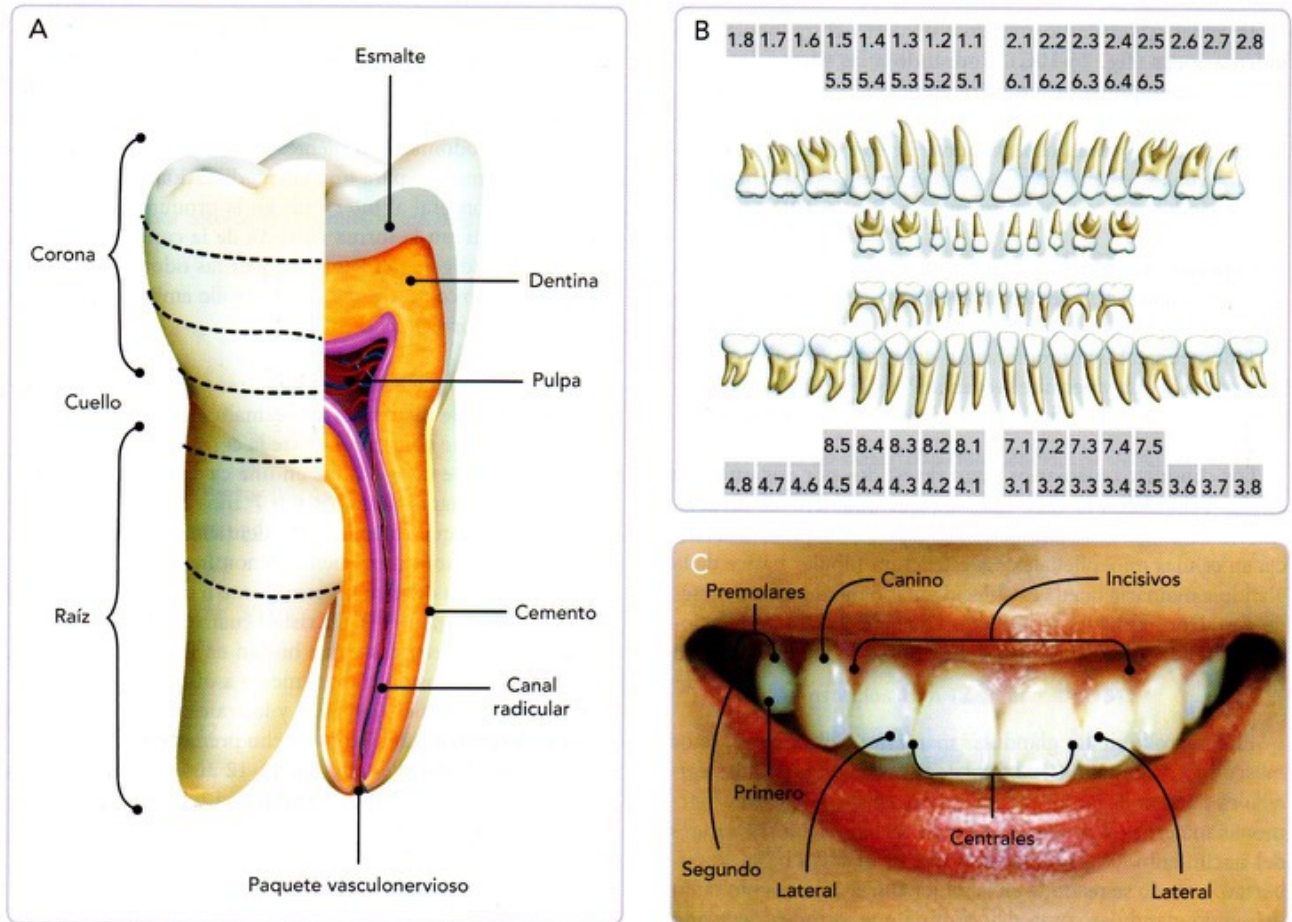


Fig. 26-11. Morfología de los dientes. **A.** Partes de la pieza dentaria y su división en tercios. **B.** Clasificación internacional, Diagrama de Walter Drum o Sistema de la Federación Dental Mundial (FDI). Las columnas periféricas de numeración corresponden a los dientes permanentes y las columnas internas a los deciduos. **C.** Dientes permanentes; cada uno de los cuatro cuadrantes consta de dos incisivos, un canino, dos premolares y tres molares en las arcadas dentales superior e inferior.

en los túbulos dentarios. La capa celular periférica está formada por los odontoblastos. La pulpa de los deciduos es un reservorio de células madre dentales.

Las estructuras que dan soporte a los dientes son los tejidos peridentarios que constituyen el **periodonto**, formado por el cemento, el **ligamento periodontal**, el hueso alveolar y la encía. El ligamento periodontal está compuesto por tejido conjuntivo vascularizado e innervado que rodea la raíz del diente y une el cemento a la pared del alvéolo. Se continúa con el tejido conectivo de la encía y a nivel del orificio apical comunica con la pulpa. El **hueso alveolar** es la parte de los huesos maxilares donde se alojan los dientes y recibe el nombre de proceso alveolar. La **encía** es la mucosa bucal que rodea al hueso que soporta al diente.

ODONTOGÉNESIS

El proceso de **odontogénesis** u **odontogénesis** es un conjunto de eventos que ocurren a partir de la sexta semana de gesta-

ción y comprende la formación y la erupción posterior de los dientes. Los diferentes tejidos que forman el diente se originan del **ectodermo** que tapiza la cavidad oral primitiva y el **mesénquima** del **primer arco faríngeo**. El mesénquima tiene dos orígenes: uno es de las células que se diferencian de las células de la **cresta neural**, que migran de la región caudal del cerebro medio y de la región craneal del cerebro posterior, y el otro origen es del **mesodermo** (fig. 26-12). El esmalte proviene del ectodermo, la dentina y la pulpa dentaria de la cresta neural y el cemento y el ligamento periodontal de la cresta neural y del mesodermo.

El número de dientes varía en cada especie y cada diente tiene su forma y ocupa un lugar determinado. La combinación específica de la expresión de genes homeóticos en las diferentes regiones de los procesos mandibular y maxilar, y en los dientes en desarrollo, determina el número, morfología y disposición de los dientes (**cuadro 26-1**).

Cuadro 26-1. Regulación del patrón de la dentición.

Genes	Expresión
<i>Dlx1</i> y <i>Dlx2</i>	Mesénquima proximal de los procesos mandibular y maxilar donde se formarán los molares
<i>Dlx2</i>	Epitelio distal donde se formarán los incisivos
<i>Dlx5</i> y <i>Dlx6</i>	Mesénquima proximal del proceso mandibular pero no en el maxilar
<i>Pitx1</i>	Mesénquima y el epitelio de los incisivos y los molares exclusivamente en la mandíbula
<i>Lhx6</i> y <i>Lhx8</i>	Mesénquima proximal de los procesos mandibular y maxilar en el desarrollo de los molares
<i>Isl1</i>	Epitelio donde se desarrollarán los incisivos en los procesos mandibular y maxilar
<i>Barx1</i>	Mesénquima proximal de los procesos mandibular y maxilar de los molares
<i>Tlx1</i>	Mesénquima distal del proceso mandibular, sitio donde se desarrollarán los incisivos inferiores antes de la etapa de lámina dental



ODONTOPATÍA CONGÉNITA

Es una la anomalía funcional o morfológica que suele presentarse en la dentición decidua o permanente, en la que puede resultar afectada la forma, el número, el tamaño, la disposición, el grado de desarrollo y la estructura de los dientes. La frecuencia de estas anomalías es de aproximadamente 1:30 000 nacidos vivos. En general son malformaciones de etiología multifactorial, que pueden presentarse aisladamente o estar en asociación con otros defectos. Su diagnóstico se realiza con la aparición de la dentición temporal o permanente y en general son bien toleradas, pero cuando se compromete la funcionalidad bucal, existen cirugías paliativas y correctivas para beneficiar a estos pacientes.

ETAPAS DEL DESARROLLO DENTARIO

El desarrollo del diente, desde su inicio, crecimiento, morfogénesis e histodiferenciación, implica una serie de señales recíprocas de inducción entre el epitelio de la cavidad oral y el mesénquima subyacente (fig. 26-12). La comunicación celular es a través de moléculas de señalización paracrinas que regulan el desarrollo del diente. La morfogénesis e histodiferenciación del diente pasan por diferentes etapas y los cambios en ellas pueden producir alteraciones dentales particulares.

Etapas de iniciación

El desarrollo del diente empieza durante la sexta semana del desarrollo embrionario, cuando el **epitelio de la cavidad oral primitiva**, que se origina del ectodermo, comienza a multiplicarse y se engrosa, formando así unas bandas epiteliales primarias en forma de "U" en ambos maxilares; estas bandas se denominan **láminas dentales** (fig. 26-13A,B). La señal inicial en el desarrollo la realiza el epitelio oral, de origen ectodérmico, que induce a las células mesenquimáticas de la cresta neural y

estas a su vez responden al epitelio. Esto se lleva a cabo de la siguiente forma:

- Las células del epitelio oral expresan *PITX-2* y secretan las moléculas de señalización BMP, FGF, Shh, Wnt y TGF.
- Las moléculas de señalización, secretadas por el epitelio, activan la expresión de algunos genes en las **células mesenquimáticas de la cresta neural**, como son *LHX-6*, *LHX-7*, *BARX-1*, *MSX*, *MSX-2*, *DIX-1*, *DIX-2*, *PAX-9*, *GLI-1*, *GLI-2* y *GLI-3*, por lo que las células mesenquimáticas secretan ahora moléculas de señalización como la BMP y activina.
- Las moléculas de señalización secretadas por las células mesenquimáticas activan a las células del **epitelio oral** para que proliferen y así se forma la **lámina dental**.

Etapas de yema o esbozo

En la séptima semana, la **lámina dental** se invagina en el mesénquima dental de la cresta neural para formar la **yema dental** (fig. 26-13C,D). Se conforman 10 yemas en cada lámina, 20 en total, de las que surgirán los dientes deciduos. La yema dental queda conectada al epitelio por la lámina dental. Debajo de la yema dental se condensan células mesenquimáticas que derivan de la cresta neural y que posteriormente darán lugar a la papila dental.

Etapas de copa o caperuza

Comprende las semanas octava y novena. La papila dental expresa *RUNX-2* y *FGF-3* e induce a la yema dental a que se invagine y adquiera la forma de una copa o caperuza. Esta estructura, que se origina del ectodermo, da lugar al **órgano del esmalte**. Por debajo del órgano del esmalte las células mesenquimáticas, originadas de la cresta neural, proliferan y se condensan para generar la **papila dental** (fig. 26-13E). Algunas células mesenquimáticas, de origen mesodérmico y de la cresta neural, rodean a la papila dental y el órgano del esmalte y componen el saco dental.

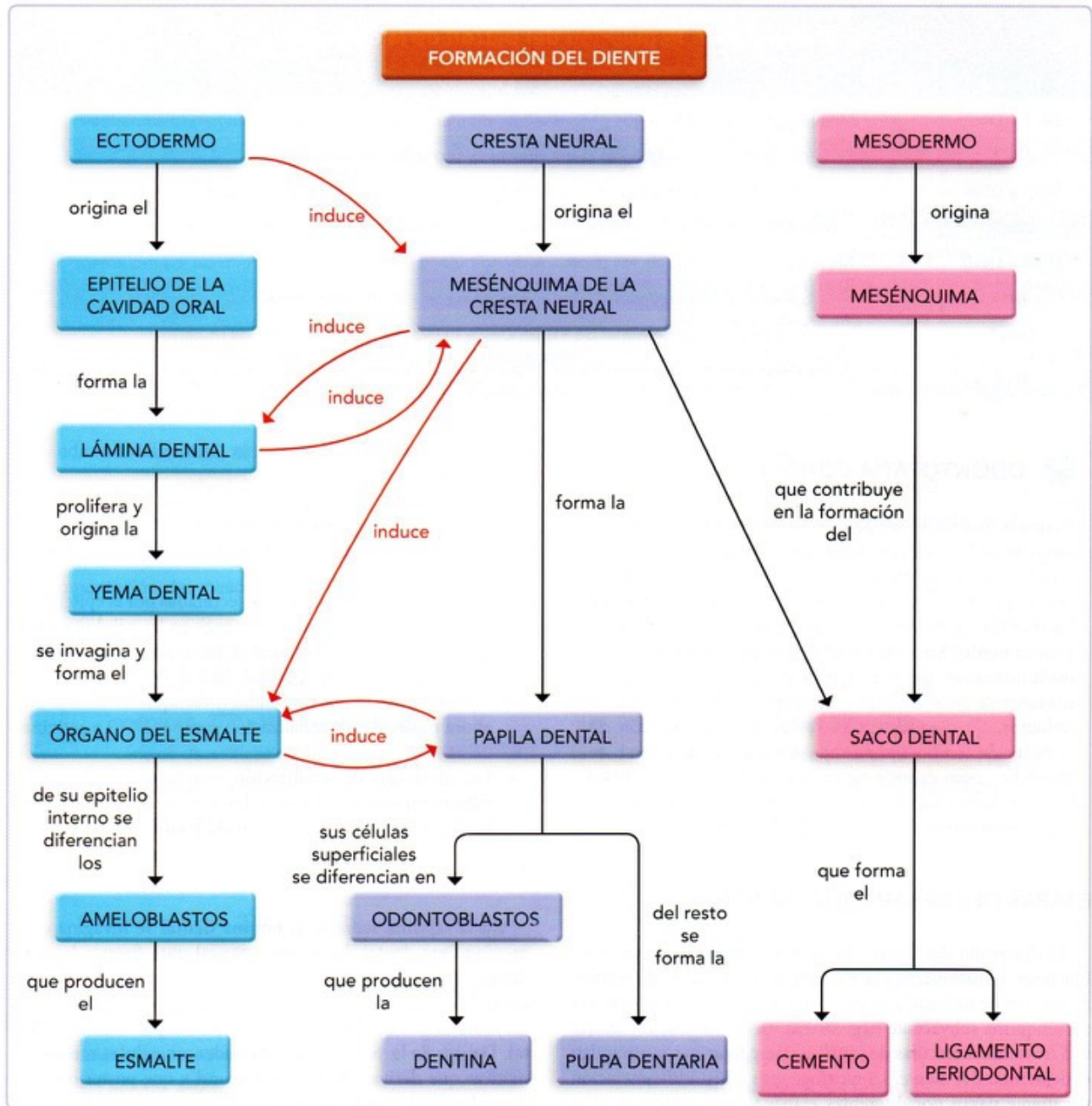


Fig. 26-12. Diagrama en el que se muestra el origen y desarrollo del diente.

En esta etapa las células de la papila dental expresan *BMP*, *FGF* y *Wnt* e inducen a las células del órgano del esmalte que están en contacto con el vértice de la papila dental y forman el **nudo del esmalte**. Las células del nudo del esmalte expresan *p21*, que se asocia con la salida de estas células del ciclo celular, y también expresan *FGF*, *BMP*, *Wnt* y *Shh*, que inducen el desarrollo del órgano del esmalte y la papila dental para que posteriormente, en la fase de histodiferenciación, formen el esmalte y la dentina.

Etapa de campana

Comienza en la décima semana. En esta etapa la papila dental se aloja en el órgano del esmalte, que adquiere la forma de una campana (fig. 26-13F). En esta etapa el **germen dentario** (fig. 26-14A) ya está formado por:

- El **órgano del esmalte**, constituido por un **epitelio externo** que es cúbico simple, un **epitelio interno**, que es cilíndrico

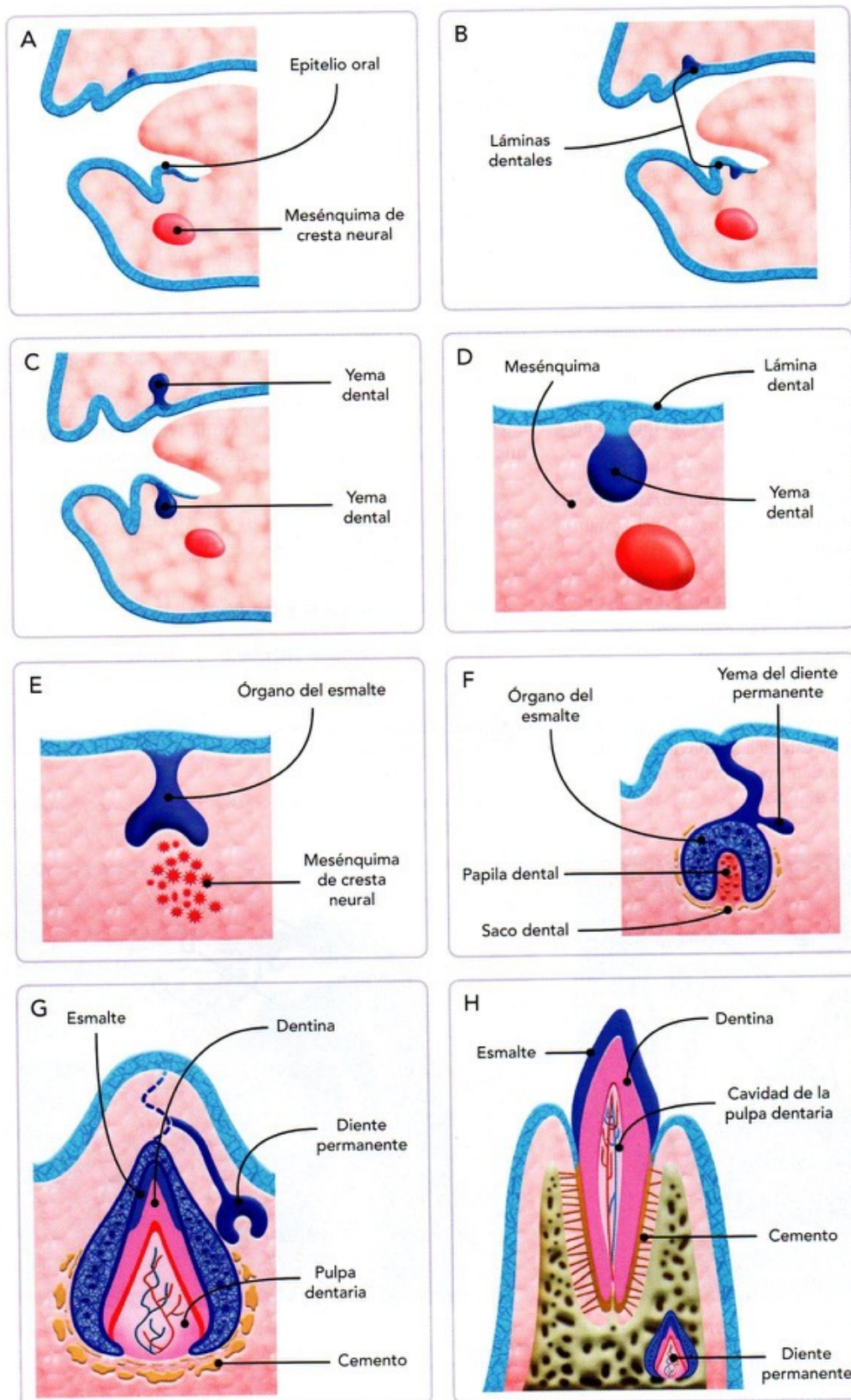


Fig. 26-13. Esquema del desarrollo de un diente incisivo. **A,B.** Sexta semana. En "A" se observan los maxilares recubiertos por el epitelio oral (ectodermo). Debajo de este epitelio se localiza el mesénquima de la cresta neural. En "B" se muestra cómo el epitelio se ha engrosado formándose las láminas dentales. **C,D.** Séptima semana. Etapa de yema dental. Se muestra la formación de la yema dental. **E.** Octava semana. Etapa de copa o caperuza. Se muestra cómo la yema dental se invagina para formar el órgano del esmalte. **F.** Décima semana. Etapa de campana. Se ilustra el germen dentario formado por el órgano del esmalte, la papila dental y el saco dental. El diente está unido al epitelio superficial por la lámina dental. Se observa el desarrollo del diente permanente que está en la etapa de yema dental. **G.** 18ª semana. Se muestra que ya ha comenzado la histodiferenciación, se ha degenerado la lámina dental y el diente permanente está en la etapa de campana. **H.** Después del primer año de vida posnatal. Se muestra un diente caduco que ya ha erupcionado completamente y el diente permanente que ya ha iniciado la histodiferenciación.

bajo simple, y entre ambos epitelios se localiza el **retículo estrellado**, formado por células con prolongaciones celulares que unen las células unas con otras. Las células están rodeadas por una matriz rica en glucosaminoglicanos.

- La **papila dental**, formada por un mesénquima condensado, está situada en la concavidad del órgano del esmalte.
- El **saco dental**, constituido por un mesénquima que rodea al órgano del esmalte y a la papila dental.

En esta etapa, en la lámina dental que une el órgano del esmalte con el epitelio de la cavidad oral, comienza a formarse la yema o esbozo del diente permanente. La lámina dental desaparece posteriormente y el diente permanente continúa su desarrollo. En la etapa de campana se produce la morfogénesis de la corona del diente por la inducción del epitelio interno del órgano del esmalte por la papila dental.

Al avanzar esta etapa comienza la histodiferenciación del diente (fig. 26-14B). El epitelio interno del órgano del esmalte se diferencia en los **ameloblastos**, que inducen a las células superficiales de la papila dental a que se diferencian en los **odontoblastos**. Los ameloblastos y los odontoblastos están separados por una membrana basal que pasa nutrientes de la papila dental al epitelio interno del órgano del esmalte.

Los odontoblastos forman un epitelio cilíndrico simple que rodea la papila dental y secretan la **predentina** hacia los ameloblastos. Cuando la predentina se calcifica se convierte en **dentina**. Cuando se ha formado la dentina, el centro de la papila dental se diferencia en la **pulpa dentaria**.

El **saco dental** está formado por una capa celular interna rodeada de fibras de colágeno. Cuando se ha formado la dentina de la capa celular del saco dental, se diferencia el **cemento** y el **ligamento periodontal**.

Etapa terminal o de aposición

Esta etapa se inicia en la semana 18 cuando en las futuras cúspides empieza la formación del esmalte sobre las capas de dentina. Los ameloblastos, inducidos por los odontoblastos, comienzan a secretar el esmalte. El crecimiento aposicional del esmalte y la dentina es por el depósito de capas sucesivas de una forma regular y rítmica, alternándose períodos de actividad y reposo a intervalos definidos. La mineralización de los dientes comienza en el quinto o sexto mes de la vida intrauterina. Cuando se produce una modificación en esta fase se generan alteraciones del esmalte y de la dentina (véase **Etapas en las que se producen las alteraciones dentales congénitas**).



ETAPAS EN LAS QUE SE PRODUCEN LAS ALTERACIONES DENTALES CONGÉNITAS

Etapas de iniciación y de yema

- **Anodoncia, aplasia dentaria y pseudoanodoncia.** Ausencia por retención o erupción tardía.
- **Oligodoncia o agenesia dentaria.** Disminución en el número de dientes.
- **Displasia ectodérmica hereditaria.** Asociación entre anodoncia y oligodoncia.

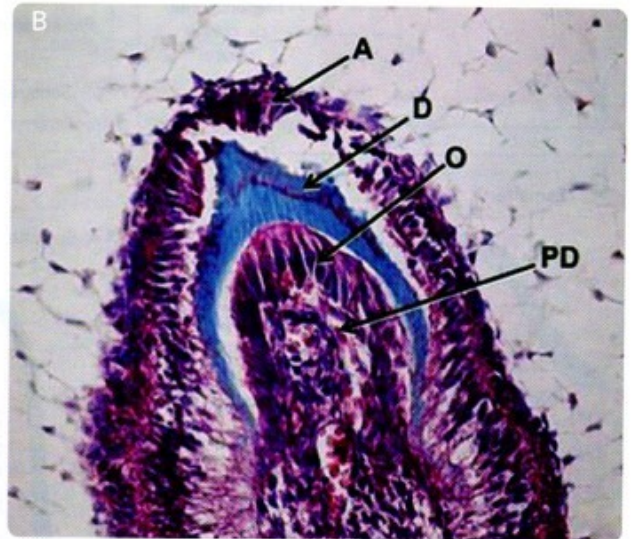
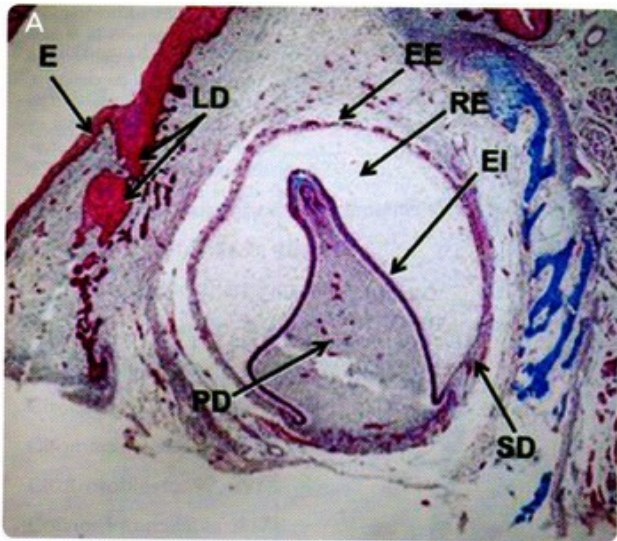


Fig. 26-14. Micrografías del germen dental de un incisivo en la etapa de campana avanzada. A. Se puede ver el epitelio oral (E), la lámina dental (LD), el epitelio externo del órgano del esmalte (EE), el retículo estrellado (RE), el epitelio interno del órgano del esmalte (EI), la papila dental (PD) y el saco dental (SD). B. Se observa un aumento del germen dental en el que se muestra el vértice de la papila dental, futura cúspide del diente; los odontoblastos (O) han comenzado a depositar la dentina (D). Asociados a la dentina se observan los ameloblastos (A). Por debajo de los odontoblastos se puede ver la pulpa dentaria (PD).

- **Dientes supernumerarios.** Exceso del número normal de dientes.
- **Dientes pretemporales.** Erupcionan antes de los dientes primarios.
- **Dientes pospermanentes.** Dientes supernumerarios múltiples sin erupcionar.

Etapas de copa y campana

- **Alteraciones de cúspides y raíces.** Cúspides o raíces supernumerarias o ausentes.
- **Dientes de Hutchinson.** Incisivos centrales superiores con forma de destornillador; sífilis congénita.
- **Molar moriforme.** Coronas de los primeros molares permanentes irregulares. Puede ser por sífilis congénita.
- **Dientes cónicos.** Forma de cuña, con raíz corta.
- **Microdoncia.** Tamaño más pequeño de lo normal.
- **Microrrizosis.** Cuando la altura de la raíz de un diente es menor que la altura de la corona.
- **Macrodoncia.** Tamaño más grande de lo normal.
- **Dens in dente.** Diente invaginado.
- **Geminación.** Diente con dos coronas.
- **Fusión.** Unión de dos gérmenes dentales.
- **Dilaceración.** Curvatura pronunciada en la raíz o corona.
- **Taurodontismo.** Raíces excesivamente cortas.

Etapas de aposición

- **Alteraciones de la estructura del esmalte.** Hipoplasia del esmalte, disminución de la cantidad de esmalte formado. Existen tres tipos: local, sistémica y hereditaria.
- **Anomalías hereditarias de la dentina.**
 - Dentinogénesis imperfecta.
 - Displasia dentaria.

ERUPCIÓN DENTARIA

La erupción presenta tres fases:

- **La fase preeruptiva:** cuando la raíz del diente comienza su formación y se desplaza de su bóveda ósea hacia la superficie de la boca.
- **La fase eruptiva prefuncional:** cuando la raíz del diente se desarrolla a través de la emergencia gingival.
- **La fase eruptiva funcional:** después de que el diente ha salido a la cavidad oral y es visible.

La sucesión de la erupción comienza con los incisivos centrales, entre los 6-8 meses después del nacimiento, y se continúa hasta que brotan los segundos molares a los 2 años. Formados los dientes permanentes, su crecimiento ocasiona la reabsorción del diente deciduo; este se cae y deja el espacio para que el diente permanente ocupe su lugar (transición isomorfa). La secuencia de la erupción de los dientes permanentes sigue el mismo modelo que la de los deciduos, pero se crean doce piezas dentarias permanentes más para un total de 32.

6 RESUMEN

- La piel está constituida por dos capas: la epidermis y la dermis. Se desarrolla con la participación de células de diferentes orígenes embrionarios. La epidermis deriva de una capa única de células, el ectodermo superficial, que da lugar a un epitelio estratificado cuya capa más interna es la capa basal o germinativa y la externa la capa córnea, que constituye la superficie de la piel.
- Las capas de la epidermis presentan un gradiente de diferenciación a medida que las células se desplazan desde la capa basal a la superficie, hasta formar el estrato córneo.
- Durante el desarrollo de la epidermis se incorporan otras células de diferentes orígenes embrionarios: los melanocitos provenientes de células de la cresta neural, células de Langerhans surgidas de la médula ósea y células de Merkel cuyo origen es incierto, aunque investigaciones recientes proponen que se diferencian de los queratinocitos epidérmicos fetales.
- La dermis se origina del mesodermo somático, mesodermo de los dermatomas y células de las crestas neurales. La matriz extracelular de la dermis fetal contiene una alta proporción de ácido hialurónico, colágeno y elastina.
- Durante su desarrollo la dermis se organiza en dos capas: la papilar más externa y la reticular; en la dermis se origina la red de vasos sanguíneos. Las estructuras nerviosas aparecen en la dermis en la quinta semana.
- Los anexos de la piel –pelo, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y uñas– son de origen epidérmico y su desarrollo depende de una interacción inductiva epitelio-mesénquima.
- Las glándulas mamarias son de origen epidérmico; además de la interacción epitelio-mesénquima, es indispensable la influencia hormonal en la pubertad y el embarazo para terminar su desarrollo.
- El diente se origina del ectodermo que recubre la cavidad oral y del mesénquima proveniente de la cresta neural y del mesodermo.
- La formación del diente comienza por inducción recíproca entre el epitelio de la cavidad oral y el mesénquima de la cresta neural, por la que del ectodermo superficial se va a formar en las láminas dentales. Por proliferación en diferentes puntos de las láminas dentales se originan las yemas dentales.
- La formación dental es una sucesión continua de diversas etapas en función de la forma del germen dental, que son: de iniciación, yema, copa y aposición.
- El germen dentario está formado por el órgano del esmalte, de origen ectodérmico, del cual surge el esmalte; la papila dental, proveniente de la cresta neural, de la que se forman la dentina y la pulpa dentaria; y el saco dental, de origen mesodérmico y de la cresta neural, del que provienen el cemento y el ligamento periodontal.

7 LECTURAS RECOMENDADAS

- Bhaskar SN. Histología y embriología bucal de Orban. 11a ed. México: Editorial Prado; 1999.
- Carlson BM. Cabeza y cuello. En: Embriología humana y biología del desarrollo. 4a ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 325.
- Cowin P, Wysolmerski J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010; 2: 3251.
- Fuchs E. Scratching the surface of skin development. Nature. 2007; 445: 834.
- Ishida K, Murofushi M, Nakao K, Morita R, Ogawa M, Tsuji T. The regulation of tooth morphogenesis is associated with epithelial cell proliferation and

the expression of *Sonic hedgehog* through epithelial-mesenchymal interactions. Biochem Biophys Res Commun. 2011; 405: 455.

- Koster ML. p63 in skin development and ectodermal dysplasias. J Invest Dermatol. 2010; 130: 2352.
- Lesot H, Brook AH. Epithelial histogenesis during tooth development. Arch Oral Biol. 2009; 54: S25.
- Moore KL, Persaud TVN. Sistema tegumentario. En: Embriología clínica. 8ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2008. p. 439.
- Parmar H, Cunha GR. Epithelial-stromal interactions in the mouse and human mammary gland in vivo. Endocr Relat Cancer. 2004; 11: 437.
- Pinkham JR. Odontología pediátrica. 2a ed. Madrid McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 147.

- Shimizu T, Maeda T. Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. Japanese Dent Sci Rev. 2009; 45: 52.
- Sternlicht MD. The cues that regulate ductal branching morphogenesis. Breast Cancer Research. 2005; 8: 201.
- Summit JB, Robbins JW, Schwartz RS. Fundamentals of operative dentistry: A contemporary approach. Carol Stream, Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2001.
- Yang Chai Y, Jiang X, Ito Y, Bringas P, Han J, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. Development. 2000; 127: 1671.

8 CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 26-1 (véase sitio web)

Odontopatía congénita

Hombre de 17 años de edad. Originario y residente de la ciudad de Monterrey, Nuevo León. Padre de 45 años y madre de 38 años aparentemente sanos, primos en segundo grado. Con antecedente de retraso en la aparición de los dientes primarios, el resto de datos sin importancia.

Padecimiento actual. Lo inicia desde la infancia al mostrar ausencia de piezas dentarias permanentes y presentar dientes apiñados tanto en el maxilar superior como en la mandíbula.

Exploración física. El paciente presentaba estatura baja, ojos prominentes, hipertelorismo, micrognatia, dedos deformados, problemas de pronunciación y con una posición de hombros encogidos. El examen de la cavidad oral reveló dientes agrupados estrechamente en relación con las arcadas superior e inferior y paladar ojival. En la vista de perfil se encontró una prominencia del hueso frontal, orejas displásicas, hundimiento del puente nasal y de los márgenes infraorbitarios.

Estudios paraclínicos. Se realizó radiografía panorámica de la cavidad oral (fig. 26-15A) y radiografía simple de cráneo (fig. 26-15B). El cariotipo fue normal.

De acuerdo a esta información:

1. ¿Cuál es el diagnóstico?
2. ¿Por qué?

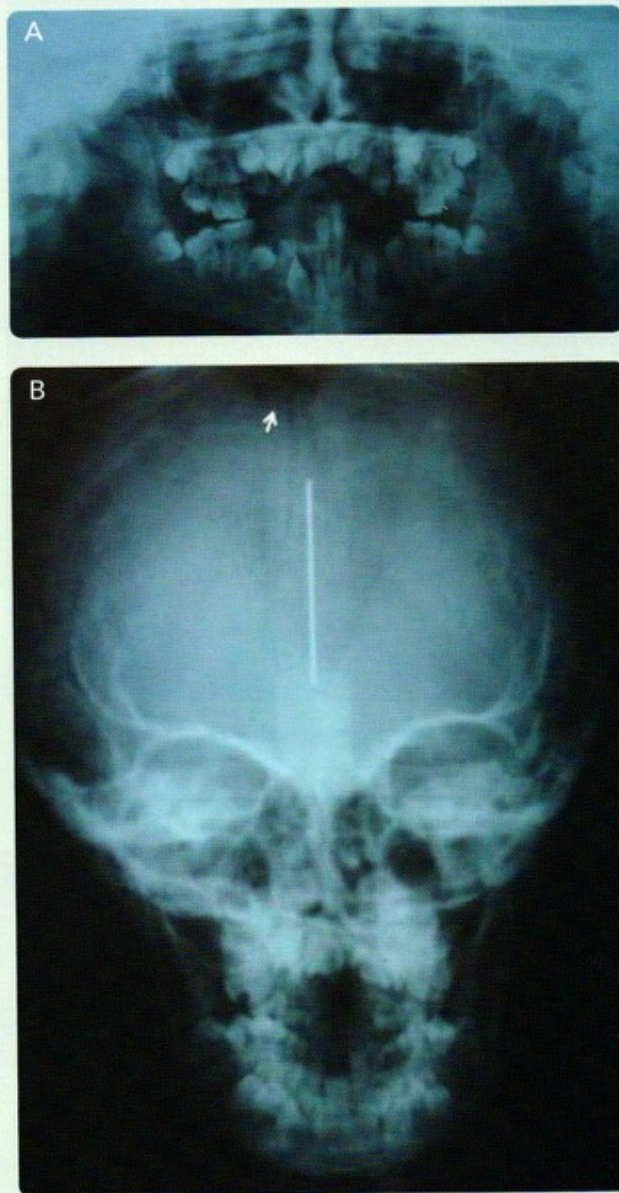


Fig. 26-15. Radiografías del Caso clínico 26-1. **A.** Radiografía panorámica de la cavidad oral que muestra varias piezas dentarias sin brotar (pseudoanodoncia). **B.** Vista posteroanterior de la radiografía simple de cráneo, donde se observa la fontanela anterior abierta (flecha), huesos faciales pequeños, puente nasal bajo y neumatización adecuada de los senos paranasales.

Caso clínico 26-2 (véase sitio web)

Autores: Laura Gabriela Flores Peña

Displasia ectodérmica

Paciente masculino de 5 años de edad, producto de la gesta II de madre de 30 años, obtenido por parto eutócico de término en medio hospitalario; peso, talla y Apgar normales. Egresa sin complicaciones. Acude a centro escolar, en donde aprende sin problemas. La madre refiere que el niño presenta infecciones frecuentes, predominando las otitis medias y las infecciones de vías aéreas; fiebres frecuentes, las cuales son difíciles de controlar pues el niño no suda. Acude a la consulta de genética canalizado por estomatólogo, quien lo valoró previamente por la falta de piezas dentales y dientes cónicos.

Durante la entrevista genética se refiere que existen otras personas que tienen alteraciones dentales en la familia. Llama la atención que todos son varones: tres primos hermanos por rama materna y el abuelo materno; el resto son sanos (fig. 26-16).

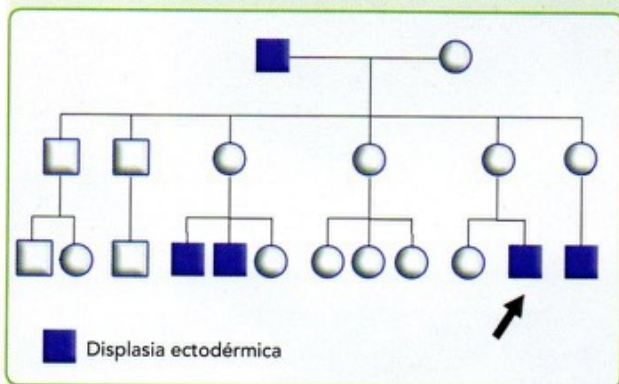


Fig. 26-16. Árbol genealógico del paciente.

Exploración física. Normocéfalo, cabello seco y rebelde. Frente prominente, arco ciliar prominente, pabellones auriculares grandes, bien implantados y conformados (fig. 26-17A). Cejas con alopecia parcial en la región terminal (cola) (fig. 26-17B), labios gruesos, paladar íntegro. Dientes cónicos, faltan los incisivos inferiores centrales y los dos premolares superiores (fig. 26-17C). Cuello, tórax y abdomen sin alteraciones. Genitales masculinos normales. Piel seca en forma generalizada, con manchas hipopigmentadas lineales (fig. 26-17D). Uñas pequeñas, sin alteraciones aparentes.

Se realizó biopsia de piel en la que se corroboró desorganización de la epidermis y ausencia de glándulas sudoríparas (fig. 26-18).

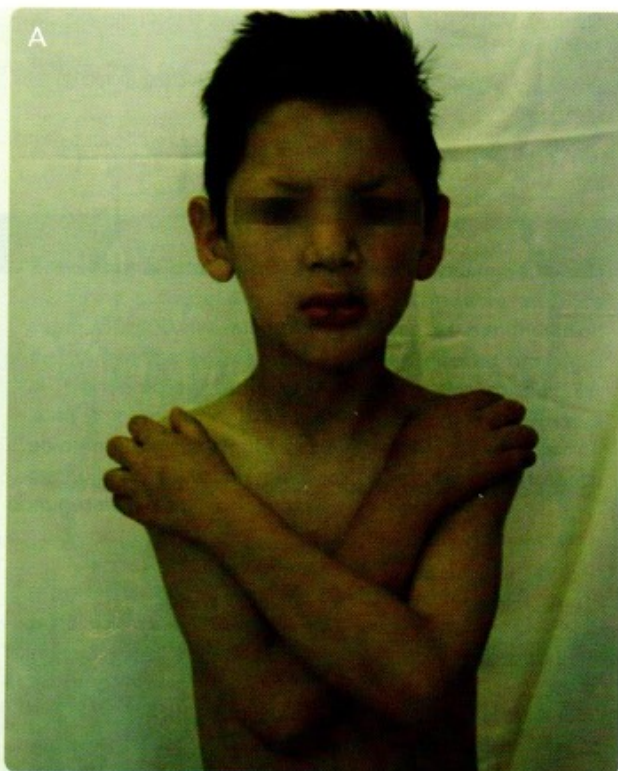




Fig. 26-17. Fotografías del paciente.

En relación con este caso:

1. ¿Cuál es el diagnóstico y por qué?
2. ¿Qué tipo de transmisión genética presenta el defecto en esta familia?
3. ¿Cuál es el pronóstico y tratamiento?

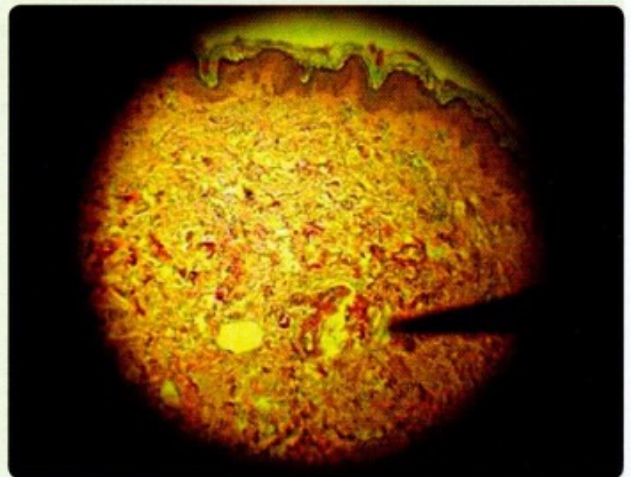
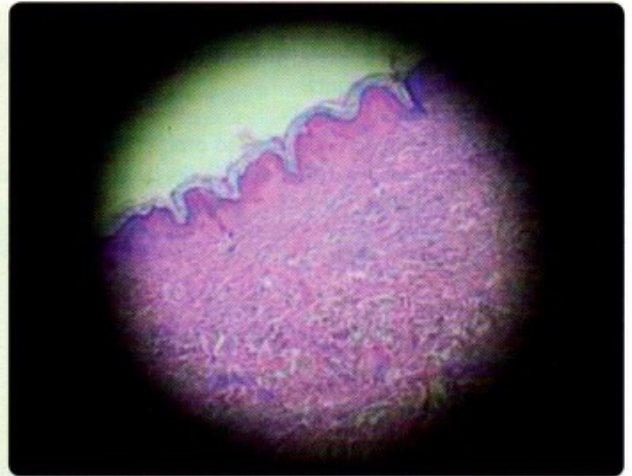


Fig. 26-18. Biopsia de la piel del paciente.

9 AUTOEVALUACIÓN



Conteste las siguientes preguntas:

- () 1. Son células derivadas de la cresta neural que participan en el desarrollo de la epidermis:
 - A. De Schwann
 - B. Langerhans
 - C. Melanocitos
 - D. Queratinocitos
- () 2. Es la zona del organismo en la que se puede presentar politelia o polimastia:
 - A. En cualquier parte del cuerpo
 - B. Exclusivamente en la región axilar
 - C. Exclusivamente en la región pectoral
 - D. A lo largo de la línea mamaria original



() 3. En la formación del diente, ¿qué estructura inicia la señalización para que comience el desarrollo?

- A. La yema dental
- B. La papila dental
- C. El epitelio de la cavidad oral
- D. Las células mesenquimáticas de la cresta neural

() 4. De la yema dental se forma:

- A. Solo el esmalte
- B. El esmalte y la dentina
- C. El esmalte, la dentina y la pulpa dentaria
- D. Todo el diente

() 5. Corresponde a la etapa de campana:

- A. Comienza la formación de la dentina
- B. Las células mesenquimáticas proliferan y forman la papila dental
- C. Se forma el nudo del esmalte
- D. Se forman capas de esmalte y dentina que se calcifican

6. ¿Qué tipo de ictiosis se produce por una alteración enzimática? _____

¿Es hereditaria? _____ Si el padre está afectado, ¿sus hijos varones van a estar afectados? _____ ¿Puede nacer un hijo afectado de padres que no presentan la enfermedad? _____ ¿Por qué? _____

7. ¿Por qué son necesarias las moléculas de señalización Wnt en el desarrollo de la epidermis? _____

8. De acuerdo a las interacciones epidermis-dermis para la regulación de la diferenciación de la epidermis y sus anexos, si en etapas tempranas se sustituyera la epidermis de las palmas de las manos por epidermis extraída de la superficie de la cabeza, ¿se formarían pelos en las palmas de las manos? _____

¿Por qué? _____

9. ¿Qué células inducen al epitelio oral para que prolifere y de él se formen las láminas dentales? _____

¿Mediante qué moléculas de señalización se da esta inducción? _____

10. ¿Qué alteraciones dentales se producen si hay errores en la etapa temprana y de yema? _____

¿Por qué? _____

ÍNDICE ANALÍTICO

Nota: los números de página seguidos de **f** corresponden a figuras; los que van seguidos por **c** indican cuadros.

A

- Aborto, espontáneo, 122, 144
 - fisiopatología del, amenaza de aborto, 144
 - diferido, 144
 - incompleto, 144
 - inevitable, 144
 - inminente, 144
 - inducido, 122
 - criminal, 122
 - electivo o voluntario, 122
 - legal, 122
 - terapéutico, 122
 - precoz o temprano, 122
 - tardío, 122
- Acalasia, 335
- Acondroplasia, 291, 323
- Acrosina, no cimógena, 74**c**
 - unida a inhibidor, 74**c**
- Adenohipófisis, 39
- Afaquia, 517
- Agnesia, 203
 - uterovaginal (síndrome de Rokitansky), 462
- Agnatia, 268**f**, 269
- Albinismo, 537
- Alcohol, 216
- Almohadilla, dorsoinferior, 401
 - ventrosuperior, 401
- Alteraciones auditivas. Véase también Oído, desarrollo del
 - factores, ambientales, 521
 - genéticos, 521
- Alteraciones del esqueleto axial. Véase también Desarrollo del sistema esquelético
 - acondroplasia, 291
 - craneosinostosis, 288
 - craneosquisis, 288
 - espina bífida, 290
 - hemivértebra, 289
 - hiperpituitarismo congénito, 290
 - macrocefalia, 288
 - microcefalia, 288
 - pectus excavatum, 290
 - síndrome de Klippel-Feil (brevicolis), 289
- Alteraciones faciales, agnathia (otocefalia), 268**f**, 269
 - displasia frontonasal, 267
 - fisuras faciales, 265
 - diferentes tipos de, 266**f**
 - hendidura facial, lateral (macrostomía), 267
 - oblicua, 266
 - holoprosencefalia, 267
 - labio, hendido, 266, 267**f**
 - y paladar hendido, 266
 - linguales, 269
 - micrognathia, 267
 - paladar, hendido, 266
- Alteraciones morfológicas, patrones en las, asociación, 204
 - defectos de campo, 204
 - secuencia, 204
 - de Potter, 204, 205**f**
 - síndrome, 204
- tipos de, agnesia, 203
 - atavismo, 204
 - atresia, 204
 - atrofia, 203
 - coristoplastia, 203
 - disgenesia, 204
 - divertículo, 204
 - ectopia, 203
 - esquizoplasia, 203
 - estenosis, 204

- fístula, 204
- hernia, 204
- hipoplasia contra, hiperplasia, 203
- hipotrofia contra, hipertrofia, 203
- metaplasia, 204
- quiste, 204
- simplasia, 203
- Amelia-meromelia, 319
- Ameloblastos, 543, 548
- Amnios o membrana amniótica, 160, 161f
- Anatomía, del desarrollo, 5
 - y la embriología, planos de corte utilizados en la, 7f
- Aneuploidia(s), 28, 47, 223-224
 - antecedentes perinatales, 223
 - estudios de laboratorio y gabinete
 - citogenético con bandas G, 224
 - exploración física, 223
- Anexos embrionarios; ecología fetal, 159-183
 - alantoides, 166
 - alteraciones del amnios y del líquido amniótico
 - oligohidramnios, 162
 - polihidramnios, 164
 - rotura prematura de membranas, 164
 - amnios, 160, 161, 172f
 - líquido amniótico, 160
 - cantidad, 160
 - circulación y absorción, 160
 - composición, 162
 - importancia, 162
 - origen, 160
 - cordón umbilical, 178, 179f
 - alteraciones, 179-180, 180f
 - arteria umbilical única, 179
 - circular del cordón, 180
 - cordón corto, 179
 - cordón largo, 179
 - nudos del cordón, 179
 - prolapso del cordón, 180
 - gelatina de Warthon, 179f
 - corion, 166, 160f
 - vellosidades coriónicas, 167, 169f
 - divertículo ileal (de Meckel), 166f, 166
 - placenta, 167, 168f, 169
 - cara fetal de la, 168
 - cara materna de la, 168
 - circulación placentaria, 172
 - fetal, 172, 175f
 - materna, 172, 173, 175f
 - decidua, 169
 - desarrollo y estructura, 169
 - placa citotrofoblástica, 169, 173, 174f
 - placa coriónica, 171, 172, 174, 174f
 - tabiques placentarios, 169, 174f
 - vellosidades coriónicas, 171, 172, 174f
 - funciones de la, 173-176
 - síntesis de hormonas, 176
 - transporte placentario, 173-175
 - agentes infecciosos, 176
 - anticuerpos, 175
 - electrolitos, 175
 - fármacos y drogas, 175
 - gases, 173
 - hormonas, 175
 - nutrientes, 173
 - productos de desecho, 175
 - sustancias tóxicas, 175
 - implantación de la, 176
 - membrana placentaria, 173
 - saco vitelino, 161f, 164-165, 165f, 166f
 - Anexos embrionarios, formación de los, 6
 - Angustia materna, 218, 220
 - Aniridia, 516
 - Anomalías congénitas del sistema urinario
 - agenesia renal, 449
 - arterias y venas renales accesorias, 449
 - disgenesia renal, 447
 - duplicación renal, 448
 - extrofia vesical, 449
 - quistes, senos y fístulas del uraco, 449
 - riñón, ectópico, 447
 - en herradura, 449
 - Antieméticos, 217
 - Aneuploidias, 28
 - Aorta dorsal izquierda, 251f

Apéndice endolinfático, 518

Arcos aórticos, 251f

- alteraciones de los, coartación aórtica, 426
- persistencia del conducto arterioso, 425, 428f
- acianógena, 425
- desarrollo de los, 425, 427f

Áreas cardíacas, diagrama del desarrollo de las, 380f

Arterias endometriales espiraladas, 173

Atresia, mitral, 402

tricuspídea, 402, 403

Artrogriposis congénita múltiple, 304

Asa, bulboventricular, etapa de, 383f

de Henle, 444

Astenozoospermia, 41

Atavismo, 204

Atresia, 204

esofágica, 332, 335f

y estenosis intestinal, 347

Atrofia, 203

Azoospermia, 40

B

Bazo, 354

Bebé, arlequín, 536. Véase Ictiosis

colodión, 536

Betaglicano, 15f, 16

Beta-glucoronidasa, 74c

Bifenilos policlorinados, 216

Biología del desarrollo, 5

- crecimiento normal y anormal, 5
- estudio de la, cortes histológicos (laminillas), 7
- regeneración y reparación tisular, 5

Biopsia, aguja de, 221f

piel del paciente, 553f

vellosidades coriónicas, 221f, 221

Blastema metanéfrico, 440, 443, 464

Blastocisto, formación del, 87

Blastómeros, 85, 86f, 87, 87f

Bridas amnióticas, 163f

Brotes ureterales, 443

Bulbo cardíaco distal (cono), 387f

C

Cápsula ótica cartilaginosa, 521, 523f

Carcinoma de células basales, 14

Cardiopatía(s), congénitas, 379, 396

"ductus dependiente", 397

troncoconales, 418-420

tetralogía de Fallot, 418-419, 421f, 422f

transposición completa de las grandes arterias, 420, 423f

Cariotipo, de trisomía 21, 209f

Catarata congénita, 517

β -catenina, 12

Cavidad(es), amniótica primitiva, 93

corporales y mesenterios, formación de las, 234

Celoma intraembrionario

en un embrión del estadio 15, división del, 238f

formación del, 232f, 233f

Célula(s), crestas neurales craneales, 388

germinales primordiales, 33f, 41

herradura cardiogénica, 388

hipoblasto, 164

Hofbauer, 172

inducida, 18

intersticiales (de Leydig), 32

Langerhans, 536

madre embrionarias, 89

Merkel, 537

mesénquima perifaríngeo, 388

mesenquimáticas, 389

en la gelatina cardíaca, 391f

microglia, 471

Centrómero, 24

Ciclo celular, 21-30

meiosis, 25f, 26

alteraciones producidas por aneuploidias, 28c

monosomía X, 28c

síndrome de Klinefelter, 28

trisomía, del X, 28c

13, 28c

18, 28c

21, 28c

- errores de la, 27-28
 - aneuploidias, 28
 - poliploidias, 28
- I, 26-27
 - metafase I, 27
 - anafase I, 27
 - profase I, etapas de
 - cigoteno, 26
 - diacinesis, 27
 - diploteno, 27
 - leptoteno, 26
 - paquiteno, 27
 - telofase I, 27
- II, 27
 - anafase II, 27
 - metafase II, 27
 - profase II, 27
 - telofase II, 27
- mitosis, 24, 25f
 - anafase, 24, 25f
 - metafase, 24, 25f
 - profase, 24, 25f
 - telofase, 24, 25f
 - y meiosis, 25f
- regulación del, complejos cdk-ciclina, 23
- puntos de control, 22f, 23-24
- Ciclo sexual femenino, 47
- Ciclopedia, 516f
- Cigoto, 6
- Circulación fetoplacentaria, 429-435
 - cambios circulatorios al nacimiento, 435
 - cortocircuitos de la, 434
 - conducto, arterioso, 434
 - venoso, 434
 - fosa oval, 434
- Citocinesis, 24
- Citomegalovirus, 217, 350, 497
- Citotrofoblasto, 97, 99f
- Cojines intercalares, 417
- Coloboma del iris, 516
- Colon descendente, 345
- Comunicación, interatrial, 399, 400f
 - interventricular, 414, 415f
- Conceptos básicos de la señalización molecular en el desarrollo, 12-20
 - factores de crecimiento, transformante beta y proteínas morfogenéticas del hueso, 15, 15f
 - y receptores con actividad tirosina-cinasa, 16
 - función, 17
 - vía de señalización, 16, 17, 17f
 - de TGF β o BMP, 16
 - efectos antiapoptóticos, 17f
- organización citoesqueleto y migración, 17f
 - proliferación y diferenciación, 17f
- perspectivas, 19
- receptor NOTCH, 17-18
 - función, 18
- Sonic Hedgehog, 13, 14f
 - función, 14
 - vía de señalización, 13
 - Shh-Ptc1-Smo, 14
 - promovida por SHH/Patched, 14f
- Wnt/FRIZZLED, 12, 13
 - vías de señalización y función
 - canónica (Wnt/ β -catenina), 12
 - dependiente de Ca²⁺ (Wnt/Ca²⁺), 13
 - no canónica (Wnt/Jun-cinasa), 12
- Conducto, deferente, 72f
 - notocordal, 110, 111f, 112
- Conexión venosa pulmonar anómala, 396
- Cor triatriatum izquierdo, 396
- Corazón(es) embrionario, 379
 - embrionario, 379
 - micrografías electrónicas de barrido de, en etapa de pos-asa, 387f
 - desarrollo del, 379
 - cavidades cardíacas primitivas, 386-389
 - estirpes o linajes celulares del corazón, 388
 - gelatina cardíaca, 388
 - etapa de, asa, 383, 388f
 - pos-asa, 384, 388f
 - pre-asa, 379, 388f

subsistemas del, 426-428
 coronario, 427
 de conducción, 428
 Cordones sexuales primarios, 442f
 Coriocarcinoma, 178
 Corion vellosa, 171f
 Cristoplastia, 203
 Córnea, 513-515
 epitelio, anterior de la, 514
 posterior de la, 515
 estroma primario de la, 514
 Coroides, 515
 Corticotropina coriónica, 176
 Cotiledones, 171, 172f
 Craneosinostosis, 288, 291f
 Craneosquisis, 288, 290f
 Crestas, neurales, 390f
 urogenitales, 441
 Cristalino, 513, 514f
 alteraciones del, afaquia, 517
 catarata congénita, 517
 microesferofaquia, 517
 túnica vascular del, 514
 Cuerpo ciliar, 513, 514f
 epitelio, externo, 513
 interno, 513
 Cuerpo lúteo de la menstruación, 51

D

Defecto(s), congénitos, 200
 del canal atrioventricular, 403-408
 atresia tricuspídea, 403
 canal atrioventricular común completo, 406
 hereditarios, 200
 Deficiencia(s), del ácido fólico, 218
 nutricionales, 218
 Deformación, 200
 por oligohidramnios, 202f
 Desarrollo de cara y cuello, 247-276
 aparato faríngeo, 248

arcos faríngeos, 248
 derivados, del botón muscular de los, 253f
 musculares, 251
 óseos y cartilaginosos, 251
 vasculares (arcos aórticos), 249
 desarrollo, 250f
 nervios de los, 254, 254f
 bolsas faríngeas, 255
 desarrollo del, 249f
 membranas faríngeas, 255
 surcos faríngeos, 255
 desarrollo de, cara, 255, 257-261f
 cavidad bucal, 262
 nariz, 260
 paladar, 264
 glándulas del cuello, 269
 paratiroides y timo, 271
 tiroides, 269
 Desarrollo de cavidades corporales, 229
 cierre de la pared ventral del cuerpo, 231
 desarrollo del diafragma, 238
 cambio postural e inervación, 241
 división del celoma intraembrionario, 235
 membranas pleuropericárdicas y pleuroperitoneales, 235
 formación del celoma intraembrionario, 230
 cavidad corporal primitiva, 230
 mesenterios, 231
 Desarrollo de los atrios y uniones venoatriales, 389
 atrios primitivos, 390
 seno venoso, 390
 septación atrial, 398
 vena pulmonar primitiva, 395, 396f
 Desarrollo de sacos coriónicos humanos, 171f
 Desarrollo del sistema esquelético, 277-298
 alteraciones del esqueleto axial, 288
 acondroplasia, 291
 craneosinostosis, 288
 craneosquisis, 288
 espina bífida, 290
 hemivértebra, 289

- hiperpituitarismo congénito, 290
- macrocefalia, 288
- microcefalia, 288
- pectus excavatum, 290
- síndrome de Klippel-Feil (brevicollis), 289
- células osteogénicas, 278
- de los miembros, 294f
- de un recién nacido de término, 278f
- esqueleto apendicular, 291
 - huesos, 292
 - articulaciones, 293
- esqueleto axial, 282
 - cráneo, 282
 - neurocráneo, 282, 283f
 - columna vertebral, 285
 - costillas y esternón, 287
- huesos de la pelvis, 279f
- segmentación del mesodermo y formación de los somites, 281
- tipos de osificación, 279, 283f
 - endocondral, 279, 279f, 280f
 - apoptosis, 279
 - centros de osificación secundaria, 279
 - condrogénesis, 279
 - diáfisis, 279
 - placa o disco de crecimiento, 279, 279f
 - vasculogénesis, 279
 - intramembranosa, 279, 279f, 281
 - osteoblastos, 281
 - centro de osificación primario u osteoide, 281
- Desarrollo del sistema urogenital, 439-466
 - glándulas suprarrenales, 462
 - sistema genital, 452
 - desarrollo del, 452
 - morfogénesis del, 452
 - diferenciación, cromosómica, 452, 453
 - fenotípica, 452, 457
 - gonadal, 452, 453
 - período indiferenciado del desarrollo, 453
 - período diferenciado del desarrollo, 454
 - trastornos del descenso testicular, criptorquidia, 455
 - no descendido, adquirido, 455
 - congénito, 455
 - retráctil, 455
- sistema urinario, 439
 - anomalías congénitas
 - agenesia renal, 449
 - arterias y venas renales accesorias, 449
 - disgenesia renal, 447
 - duplicación renal, 448
 - extrofia vesical, 449
 - quistes, senos y fístulas del uraco, 449
 - riñón, ectópico, 447
 - en herradura, 449
 - derivados del gononefrotomo, 440
 - mesonefros (riñón transitorio), 441, 442f
 - glomérulos, 441, 445, 450
 - conducto mesonefrico, 441, 444f, 450
 - crestas urogenitales, 441, 453f, 454
 - metanefros (riñón definitivo), 443, 443f
 - blastema metanéfrico, 443f
 - factores negativos, 443
 - factores positivos, 443
 - pronefros (riñón primitivo), 440, 442f
 - embriología comparada, desarrollo del ovario en el embrión de pollo, 462
 - el mesonefros del embrión de pollo, 449
 - vejiga y uretra, 450
 - alteraciones de la, 451
 - duplicación uretral, 451
 - hidronefrosis primaria, 452
 - megauréter, 452
 - persistencia del uraco, 452
 - uréter ectópico, 452
 - ureteroceles, 452
 - válvulas ureterales congénitas, 452
- Desarrollo dentario, etapas del, 545
 - campana, 546
 - copa o caperuza, 545
 - iniciación, 545
 - yema o esbozo, 545

Desarrollo embrionario presomítico,

primera semana, 83-92

- estadios u horizontes embrionarios, 84
- formación del blastocisto, 87
- potencialidad celular, impronta genómica, 88
- segmentación del cigoto, 85
 - primeros blastómeros, etapa de mórula, 85
- transporte del embrión durante la primera semana, 88

segunda semana, 93-104

- blastulación, disco embrionario bilaminar, 94, 95f, 97f
 - cavidad amniótica primitiva, 94, 95f, 96
 - celoma extraembrionario, 94, 96f
 - mesodermo extraembrionario, 94, 96f
 - saco vitelino, 94, 96f
- implantación, 97
 - del blastocisto al endometrio, 99f
 - reacción decidual, 100
 - trastornos de la, 100
 - aborto espontáneo temprano, 47, 100, 102
 - ectópica extrauterina, 100
 - ectópica intrauterina, 100
 - placenta acreta o adherida, 101

tercera semana, 105

gastrulación, 106, 106c

- formación del disco embrionario trilaminar, 107f
 - ectodermo, 107f
 - endodermo, 107f, 107
 - esquema, 107f
 - mesodermo, 107f, 107

derivados de las capas germinativas, 109c

desarrollo de las capas germinativas, 108

línea primitiva, 106

regresión, 108

movimiento celular durante la, 108

notocorda, 108

regulación molecular, 106c

neurulación, 112

crestas neurales, 112, 114f

formación de la placa neural, 112

tubo neural, 112, 114f

defectos, 112

segmentación y delaminación del mesodermo, 112

axial, 115

intermedio, 116

lateral, 116

paraaxial, 115

inicio del desarrollo del sistema circulatorio

desarrollo de los vasos sanguíneos, 116

angiogénesis, 116, 117f

remodelación, 116

vasculogénesis, 116, 117f

formación de las células sanguíneas, 116

inicio de la formación del corazón, 117

Desarrollo fetal de la novena semana al nacimiento, 141-158

características morfológicas fetales, 145

semana 9, 145, 149f

desarrollo prenatal, 145, 145f

semanas 10 a 13, 146, 149f

semanas 14 a 16, 148, 148f, 149f

semanas 17 a 20, 148f, 150f, 151, 151f

semanas 21 a 25, 151, 151f

semanas 26 a 30, 152, 153f

semanas 31 a 38, 152

fisiopatología del aborto espontáneo

amenaza de aborto, 144

completo, 145

diferido, 144

incompleto, 144

inevitable, 144

inminente, 144

séptico, 145

cálculo de la fecha probable de nacimiento 154

embarazo prolongado o posmaduro, 154

estimación de la edad morfológica del feto, 154

nacimiento prematuro, 152

bajo peso al nacer, 152

prematuros o pretérmino, 154

retraso del crecimiento intrauterino, 154

pérdida tardía del embarazo, 144

Descenso testicular, falta de, 449

Diabetes mellitus, 217, 218, 221, 297, 362

Diafragma, 240, 241f

formación del, 240

mapa conceptual del desarrollo del, 241f

Diagnóstico genético preimplantación, 222

Diagrama del desarrollo de las áreas cardíacas, 380f

Disco embrionario bilaminar, 94, 95f, 97f

Disgenesia, 204

- gonadal por alteración cromosómica de número 47,XXY, 462
- renal, 447

Dismorfología, 5, 9, 200

Displasia, 200, 203f

- ectodérmica, 552
- frontonasal, 267
- renal quística (Potter IV), 448
- tanatofórica, 291, 323

Disrupción, 200, 201f

Distrofias musculares, 304

Divertículo, 204

- ileal, 344

DNA, síntesis de, 22

Duodeno, 337, 340f

- desarrollo, 341f, 342f
- estenosis y atresia duodenal, 342f
- obstrucciones, 337

 - atresia duodenal, 337
 - estenosis duodenal, 337

Duplicación, esofágica, 334

- ureteral, 449
- uretral, 451

E

Ectopia, 203

- cordis o ectopia cardíaca, 235

Edad gestacional, 84

Electrolitos Na⁺, K⁺ o Cl⁻, 175

Embarazo abdominal, 101

Embarazo múltiple, 154, 185-198

- gemelo(s), dicigótico(s), 186, 192f
- producidos por superfecundación, 196f
- monocigótico(s), 186, 190, 193f, 197
- con separación incompleta, 190, 197

- del sexo femenino y 19 semanas de gestación, 193f, 194f
- unidos o siameses, 6, 90, 185, 190, 191, 192c

otras formas de, 191

- superfecundación, 196
- superfetación, 196
- triple, cuádruple y demás, 191-192
- mixtos, 191, 192
- monoovulares, 191, 192
- poliovulares, 191

Embrión(es), 77, 78, 84

- estadios de desarrollo del, 128c
- estimación de la edad morfológica del, 136
- morfología del, en la etapa embrionaria somítica

 - semana 3, 125
 - estadio 9 (días 20 a 21), 125, 129f
 - semana 4, 125, 127f, 131f
 - estadios 10 a 12, 125, 130f, 131f
 - semana 5, 129, 131f
 - estadios 13 a 15, 129, 132f
 - semana 6, 132
 - estadios 16 y 17, 132
 - semana 7, 132
 - semana 8, 132-135, 135f

- plegamiento o tubulación del, 123

 - cefálico y caudal, 123
 - lateral, 125

- transferencia de, 77

Embrión/feto, estudio de un

- plano, coronal o frontal, 6
- sagital, 6
- transversal, 6

Endoderma, del saco vitelino, 379

- extraembrionario, 107, 165, 167

Endoglinas solubles, 15f

Endolinfa, 517

Enfermedad, de Hirschsprung. Véase Megacolon agangliónico congénito

- trofoblástica gestacional, 177

Enzimas acrosómicas en el humano, acrosina no cimógena, 74c

- acrosina unida a inhibidor, 74c
- beta-glucoronidasa, 74c
- fosfatasa ácida, 74c
- β -galactosidasa, 74c
- β -glucosidasa, 74c
- hialuronidasa, 74c
- β -N-acetil/glucosaminidasa, 74c
- β -N-acetilgalactosaminidasa, 74c
- proacrosina, 74c
- Epispadias, 235, 462
- Epitelio seminífero, 32
- Errores de la morfogénesis, 199-225
 - alteraciones ambientales, 216
 - teratógenos, 216-218
 - físicos, hipertermia, 216
 - mecánicos, 216
 - radiaciones atómicas, 216
 - rayos X, 216
 - químicos, alcohol, 216
 - bifenilos policlorinados, 216
 - metilmercurio, 216
 - nicotina, 216
 - solventes industriales, 216
 - alteraciones cromosómicas, 204
 - estructurales, 207-210
 - reordenamientos desequilibrados, 209
 - cromosoma dicéntrico, 211, 212f
 - cromosoma en anillo, 211
 - deleción, 209, 212f
 - duplicación, 209, 212f
 - isocromosoma, 211, 212f
 - reordenamientos equilibrados, 207, 210f
 - inversión, 207, 201f
 - translocación, 208
 - recíproca, 208, 210f
 - robertsoniana, 209, 210f
 - numéricas, 204
 - aneuploidias, 204, 205
 - monosomías, 205
 - trisomías, 205
 - euploidias, 204, 205
 - pentaploidias, 205
 - tetraploidias, 205
 - triploidias, 205
 - alteraciones genéticas, 211
 - herencia autosómica, dominante, 211, 214f
 - recesiva, 213, 215f
 - herencia ligada al X, dominante, 213
 - recesiva, 213
 - clasificación de los
 - deformación, 200, 201f
 - displasia, 200, 203f
 - disrupción, 200, 201f
 - malformación, 200, 201f
 - diagnóstico prenatal, 218
 - indicaciones generales de las técnicas de, 218
 - técnicas de, 218
 - con riesgo, 220
 - amniocentesis, 220, 220f
 - biopsia de vellosidades coriónicas, 221, 221f
 - poco usuales, diagnóstico genético preimplantación, 222
 - fetoscopia, 222
 - resonancia magnética, 222
 - toma percutánea de sangre umbilical, 222
 - sin riesgo o riesgo mínimo, 219
 - triple marcador del suero materno, 219
 - ultrasonografía, 219, 219f
- Erupción dentaria, fases de la, 549
 - funcional, 549
 - prefuncional, 549
 - preeruptiva, 549
- Esclerótica, 508, 509f, 515
- Esófago, 332-335
 - alteraciones del, acalasia, 335
 - atresia esofágica, 332, 335f
 - duplicación esofágica, 334
 - esófago corto, 334
 - estenosis esofágica congénita, 332
 - formación del, 333f
- Espacio intervelloso, 174
- Espermatozoides, anormales, 37
 - cromosómicas, 38

- morfológicas, 38
 - con movilidad anormal, 38
- Espina bífida, 290
 - oculta, 287, 290, 293f, 494, 495f
- Esplacnopleura, 379
- Espolón bulboventricular, 386
- Esquizoplasia, 203
- Estenosis, 204
 - esofágica congénita, 332
- Esterilidad por azoospermia, 28c
- Estómago, 335-337
 - desarrollo y rotación del, 336, 338f
 - estenosis pilórica, 337
 - rotación y formación del omento mayor y menor, 336
- Estría vascular, 520
- Estrógenos, 176
- Etapas del desarrollo, introducción y conceptos básicos
 - célula diploide totipotencial, 12
 - cigoto, 6
 - conceptos básicos
 - biología del desarrollo, 5
 - defectos congénitos, 5
 - dismorfología, 5
 - embrión/feto y sus membranas, 5
 - período fetal, 6
 - teratología, 5
 - embarazos múltiples, 6
 - formación de los anexos embrionarios, 6, 84
 - alantoides, 6
 - amnios, 6
 - cordón umbilical, 6
 - corion, 6
 - placenta, 6
 - saco vitelino, 6
 - historia, 4
 - Anton van Leeuwenhoek, 4
 - Caspar Friedrich Wolff, teoría de la epigénesis, 4
 - Edwards y Steptoe, 5
 - Galeno, 4
 - Hans Spemann, 4f
 - Heinrich Christian von Pander, 4

- Hipócrates de Cos y Aristóteles, 4
 - Schleiden y Schwann, teoría celular, 4
- organogénesis, 6
- período embrionario, 6
 - presomítico, 6
 - somítico, 6
- Exploración vaginal, 74f
- Extrofia vesical, 235

F

- Eyacuación, 38
- Factor(es), crecimiento, de los fibroblastos 4 (FGF-4), 379
 - de los fibroblastos 3 (FGFR3), receptor del, 291
 - transformante beta (TGF β), 12, 15, 15f
 - y receptores con actividad tirosina-cinasa, 16
- liberadores de gonadotropinas, 40f
- transcripción E2F, 23
- Fenilcetonuria materna, 218, 497
- Fenómeno de compactación, 85
- Fertilización, 70-82
 - asistida, 77
 - GIFT, 77
 - ICSI, 78
 - inseminación artificial, 77
 - IVF+ET, 78
 - maternidad subrogada, 78
 - ZIFT, 77-78
 - etapa de segmentación, 85
 - límites de referencia para las características del semen, 72f
 - mecanismos para evitar la polispermia, 75
 - proceso de, 75
 - resultados de la, 76
 - transporte del cigoto, 76
 - transporte y preparación de los gametos para, 70
 - encuentro de los gametos y reacción acrosómica, 73
 - inductores de la reacción acrosómica, 74
 - reacción acrosómica, 74
 - reacción exocítica, 74
 - zona pelúcida, 74

G

maduración de los espermatozoides, 73
 capacitación, 73
 espermatogénesis, 73
 maduración epididimaria, 73
 transporte, de los espermatozoides, 70
 genitales externos e internos masculinos, 72f
 por el tracto reproductor femenino, 71
 depósito en la vagina, 71
 paso por el cuello uterino, 71
 paso por el útero, 73
 paso por las tubas uterinas, 75
 por el tracto reproductor masculino, 70
 del ovocito, 70
 Feto humano, con alteraciones ocasionadas por bridas amnióticas, 163f
 de diferentes semanas de gestación, ultrasonografía de, 155f
 de 16 semanas, caudal, 6f
 craneal, 6
 dorsal, 6f
 lateral, 6f
 ventral, 6f
 medición de un, obtenido de aborto espontáneo, 156
 Fetoscopia, 222
 Fístula, 204
 Fisuras faciales, 265
 diferentes tipos de, 266f
 Folículo(s), hemorrágico, 51
 ováricos, 45f
 cortes histológicos, 46f
 desarrollo de los, 44f
 después de la ovulación, 51f
 y su control hormonal, 47
 primario multilaminar, 43
 terciario o maduro (de De Graaf), 46
 Fondo del útero, 71f
 Fosfatasa ácida, 74c
 Fringe glicosilación, 18f

β-galactosidasa, 74c
 Gametogénesis, formación del espermatozoide y del ovocito, 31-56
 ciclo sexual femenino, 47
 cambios, de las tubas uterinas, 53
 del cuello uterino y el moco cervical, 54
 del epitelio vaginal, 54
 ciclo, menstrual o uterino, 51
 fase menstrual, 51
 fase proliferativa o estrogénica, 52
 fase secretora o progestacional, 52-53
 ovárico y su control hormonal, 47-50
 fase folicular, 47
 fase lútea, 50
 ovulación, 49
 control hormonal del, 48f
 eje hipotálamo-hipófisis-ovario para la regulación hormonal, 49f
 control hormonal de la espermatogénesis, 39
 en el varón, espermatogénesis, 32-35, 35f
 espermatozoides, anormales, 37
 cromosómicas, 38
 morfológicas, 38
 con movilidad anormal, 38
 formación del semen, 38
 eyaculación, 38
 glándulas bulbouretrales, 39
 próstata, 39
 vesículas seminales, 39
 túbulos seminíferos, 32
 células, espermatogénicas, 36
 sustentaculares, 32-34
 espermatozoide maduro, 37
 en la mujer: ovogénesis, 41
 desarrollo, posnatal de los ovocitos, 43
 prenatal de los ovocitos, 41
 ovocitos y folículos anormales, 47
 aneuploidias, 47
 folículos anormales, 47

poliploidias, 47
 origen y migración de las células germinales primordiales, 32, 33f
 trastornos de la fertilidad masculina, 40-41
 astenozoospermia, 41
 azoospermia, 40
 oligozoospermia, 40
 síndrome de Klinefelter, 40
 teratozoospermia, 41
 Gametos, 70
 Gartner, quistes del conducto de, 45
 Gastrosquisis, 235, 344
 Gastrulación, período de. Véase Sistema cardiovascular
 Gelatina cardíaca o de Davis, 381
 Gemelos, dicigóticos, 6, 186
 monocigóticos, 6, 90, 186, 189, 189f
 unidos (siameses), 6
 Gen Wnt, 12
 Genitales, externos, 459
 internos femeninos, vista posterior de los, 71f
 Gigantismo, 291
 Glándulas, anexas, 349
 sebáceas, 539
 sexuales, en el hombre, 458
 en la mujer, 458
 sudoríparas, apocrinas, 539
 ecrinas, 539
 Glomérulos, 441, 442f, 445
 β-glucosidasa, 74c
 GnRH. Véase Hormona liberadora de gonadotropina
 Gónada indiferente, 456f
 Gonadotropina coriónica humana (GCH), 176

H

Hematopoyesis, 116, 118
 Hemivértebra, 289
 Hemoangioblastos, 116, 118f
 Hendidura facial, lateral (macrostomía), 267
 oblicua, 266
 Hermafroditismo, 461

Hernia, 204
 anterior o de Morgagni, 242
 diafragmática de Bochdalek, 243f
 hiatal, 242
 intestinal fisiológica, reducción de la, 345
 posterolateral o de Bochdalek, 242
 umbilical, 344
 fisiológica, 340
 Herradura cardiogénica, 379, 380f, 381, 390f
 Heterocromía, 516
 Hialuronidasa, 74c
 Hidrocefalia, 449
 Hidrocolpos e hidrometrocolpos, 462
 Hidronefrosis primaria, 452
 Hígado, desarrollo del, 350
 Himen, 459
 Hiperpituitarismo congénito, 290
 Hipertermia, 216
 Hipertrofia pilórica, 340f
 Hipoplasia, contra hiperplasia, 203
 del corazón izquierdo, síndrome de, 426
 laríngea, 368
 o aplasia de los huesecillos, 522
 pulmonar, retraso del crecimiento intrauterino, 164
 Hipospadias, 449, 462, 497
 Hipotiroidismo, 65, 218
 Hipotrofia contra hipertrofia, 203
 Holoprosencefalia, 267, 496f, 497, 516
 con ciclopia, 268f
 Hormona, folículoestimulante, 34, 39, 40f
 gonadotropina coriónica humana (GCH), 97, 102
 luteinizante, 47
 Huesecillos del oído, 252f, 284, 517
 Hueso hioides, 248, 251, 252f
 Huso mitótico, 23, 24, 26f

I

Ictiosis, 535
 bebé, arlequín, 536
 colodión, 536

laminar (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampular), 536
vulgar, 535
 recesiva ligada al cromosoma X, 536

Implantación, 97-101
 baja de la placenta (placenta previa), 177f
 del blastocisto al endometrio, 99f
 distante de los blastocistos, 187
 reacción decidual, 100
 trastornos de la, 100
 aborto espontáneo temprano, 100
 ectópica extrauterina, 100
 ectópica intrauterina, 100
 placenta acreta o adherida, 101

Infundíbulo de la tuba, 50f

Interacción NOTCH/ Delta o NOTCH/Jagged, 17

Interleucina, 2 (IL-2), 12, 100
 6, 443

Intestino primitivo, 251f

Iris, 513, 514f
 alteraciones del, aniridia, 516
 coloboma del iris, 516
 heterocromía, 516
 policaria, 516
 color, 513

Islotes sanguíneos, 116
 inicio de la hematopoyesis en los, 118f

J

Jervell y Lange-Nielsen, síndrome de, 522

K

Klinefelter, síndrome de, 28c, 455, 462
Klippel-Feil (brevicollis), síndrome de, 287, 289

L

Laberinto óseo, 517, 521
Labio, hendido, 266, 267f
 y paladar hendido, 266
Lactógeno placentario (HPL) o somatomamotropina coriónica humana, 176
Lámina, basal, 35f
 dental, 545
Lipocalina 2, 443
Luxación congénita de cadera, 323

M

Macrocefalia, 288
Malformación(es), 200, 201f
 cardiovasculares, 449
 uterinas, agenesia uterovaginal (síndrome de Rokitansky), 462
 hidrocolpos e hidrometrocolpos, 462
 síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich, 462
Malrotación intestinal, 346
Mandíbula, 252f
Mano o pie hendido, 323
Matriz extracelular, 388
Meduloblastoma, 14
Megacolon, agangliónico congénito, 474
 congénito, 348
Megauréter, 452
Meiosis, 26, 27, 29
 alteraciones producidas por aneuploidias, 28c
 monosomía X, 28c
 síndrome de Klinefelter, 28
 trisomía, del X, 28c
 13, 28c
 18, 28c
 21, 28c
 errores de la, 27-28
 aneuploidias, 28
 poliploidias, 28

- I, 26-27
 - anafase I, 27
 - metafase I, 27
 - profase I, etapas de, cigoteno, 26
 - diacinesis, 27
 - diploteno, 27
 - leptoteno, 26
 - paquiteno, 27
 - telofase I, 27
- II, 27
 - anafase II, 27
 - metafase II, 27
 - profase II, 27
 - telofase II, 27
- Melanocitos, 536
- Membrana, anal, 348
 - bucofaríngea, 110f, 123, 248, 256, 257f, 262
 - placentaria o vasculosincital, 173
 - pleuropericardica cefálica, 237
 - pleuroperitoneal caudal, 237, 238, 238f
 - urogenital, 348
- Meningocele, 494, 495f
- Menopausia o climaterio, 43
- Mesénquima perifaríngeo, 390f
- Mesodermo, 112. Véase Desarrollo embrionario presomítico
 - axial, 115
 - intermedio, 116
 - lateral, 116
 - paraaxial, 115
- Metanefros, 440, 441, 443, 453. Véase también Riñón definitivo
 - desarrollo del, 443f, 444f
 - humano, 447f, 448f
- Metaplasia, 204
- Metilmercurio, 216
- Microcefalia, 288, 497
 - exposición a medicamentos, 497
 - infecciones virales intrauterinas, 497
 - toxoplasmosis, 497
- Microesferofaquia, 517
- Micrognatia, 267
- Mielomeningocele, 293, 449, 494, 495f
 - feto humano con, 293
- Miembros, alteraciones de los, 319-324
 - acondroplasia, 323
 - amelia-meromelia, 319
 - displasia tanatofórica, 323
 - luxación congénita de cadera, 323
 - mano o pie hendido, 323
 - pie equinovaro, 323
 - polidactilia-oligodactilia-sindactilia, 320-323
- desarrollo de los, 311-328
 - esqueleto y articulaciones, 317
 - etapas en la, 314
 - aleta corta, 314, 314f
 - brote o yema, 314
 - pala o remo, 315, 315f
 - formación y liberación de los dedos, 316
 - inervación y vascularización de los miembros, 318
 - músculos de los miembros, 318
 - rotación de los miembros, 316
- Mola hidatiforme, 177, 178
 - completa, 177
 - parcial, 177
- Monosomía, 4, 206
 - X. Véase Síndrome de Turner o síndrome de Ullrich-Turner
- Morfogénesis de ramificación, 443
- Movimiento celular, 61-65
 - migración celular, alteración en la, 65
 - células de la cresta neural craneal, 65
 - síndrome de microdeleción 22q11.2, 65
 - en grupo y, 61-62
 - individual, 61, 62
 - dirección de la, 64, 64f
 - afinidad diferencial por el sustrato, 64f, 65
 - galvanotaxis, 64f, 65
 - guía-contacto, 64f, 65
 - quimiotaxis, 64, 65f
 - locomoción celular, 62
 - adhesión, 64
 - polarización, 62

protrusión, 62
retracción del borde posterior, 64

Muerte celular programada, 60, 61f

apoptosis, 60, 61f

autofagia, 60, 61f

Mycobacterium tuberculosis, 176, 217

N

β -N-acetilgalactosaminidasa, 74c

β -N-acetil/glucosaminidasa, 74c

Nicotina, 216

Núcleo, transferencia al, 18f

O

Odontoblastos, 474f, 543, 548

Odontopatía congénita, 545, 551

Oído, desarrollo del, 517-530

externo, 517, 522

alteraciones del,

estenosis o atresia del conducto auditivo externo, 524

fistulas y quistes preauriculares, 524

implantación baja del pabellón auricular, 524

microtia/anoia, 524

poliotia, 524

interno, 517-520

apéndice endolinfático, 518

células del neuroectodermo, 518

placodas óticas, 517, 520f

porción sacular, 518, 521f

porción utricular, 518, 521f

vesícula ótica u otocisto, 517, 520f

medio, 517-522

alteraciones del, fusión de los huesecillos, 522

hipoplasia o aplasia de los huesecillos, 522

síndromes que causan sordera, de Jervell y Lange-Nielsen, 522

de Waardenburg tipo IIA, 522

renal-coloboma, 522

Ojo(s), alteraciones de los

anoftalmia y microftalmia, 515

ciclopia, 516

opacidad corneal congénita, 516

desarrollo del, 508-515

anexos, 515

conjuntiva palpebral y la conjuntiva ocular, 515

párpados, 515

córnea, 513-515

epitelio, anterior de la, 514

posterior (endotelio) de la, 515

estroma primario de la, 514

cristalino, 513, 514f

túnica vascular del, 514

cuerpo ciliar, 513, 514f

epitelio externo, 513

epitelio interno, 513

esclerótica y coroides, 515

esquema del, 514f

iris, 513, 514f

color del, 513

retina, 509, 510f, 511, 512

Oligohidramnios, 162, 164f, 216, 319, 447

alteraciones ocasionadas por, 200

feto humano masculino, 164f

Oligozoospermia, 40

Onfalocele, 344

Órgano proepicárdico, 390

Organogénesis, 6

Otocefalia (síndrome de primer arco), 268f

Ovario derecho, 71f

Ovocitos y folículos anormales, 47

Ovulación, 50

P

Pabellón auricular humano, desarrollo del, 525

Paladar hendido, 204, 206f, 211, 266, 449, 475

Pancraneosinostosis, 497

Páncreas, desarrollo del, 352

Parvovirus B19, 176, 217

Pectus excavatum, 290

- Pelo, 537
- Pentalogía de Cantrell, 235
- Periné, 348
- Período, de gastrulación, 379
 - embrionario, 6
- Persistencia, del conducto arterioso, 428
 - del uraco, 452
- Pie equinovaro, 323
- Piebaldismo o albinismo parcial, 537
- Piel, alteraciones congénitas de la. Véase también Sistema tegumentario, desarrollo del
 - ictiosis, 535-536
 - bebé arlequín, 536
 - bebé colodión, 536
 - laminar (eritrodermia ictiosiforme congénita no ampular), 536
 - recesiva ligada al cromosoma X, 536
 - vulgar, 535
 - desarrollo de los anexos de la, 537
 - pelo, 537
 - glándulas sebáceas, 539
 - uñas, 539
 - glándulas sudoríparas, apocrinas, 539
 - ecrinas, 539
 - trastornos de la pigmentación de la
 - albinismo, 537
 - piebaldismo o albinismo parcial, 537
- Placa del techo, 480
- Placentas fusionadas sin anastomosis, 191
- Poland, secuencia de, 302
- Policaria, 516
- Polidactilia, 28, 320, 449
- Polidactilia-oligodactilia-sindactilia, 320-323
- Poliploidias, 28
- Porción, sacular, 518
 - utricular, 518
- Potter, secuencia de, 163
- Precardiogénica, etapa. Véase Período de gastrulación
- Prematuros o pretérmino, 154
- Proacrosina, 74c
- Procesos básicos del desarrollo, 57-67
 - afinidad celular diferencial, 65
 - tipos de cadherinas, 65
 - E, 65
 - N, 65
 - P, 65
 - cambio en la forma celular, 60
 - crecimiento, alométrico, 58
 - componentes extracelulares, 58
 - número de células, 58
 - tamaño de las células, 58
 - diferenciación celular, 58, 59f
 - células madre, 60
 - multipotenciales o comprometidas, 60
 - pluripotenciales, 60
 - totipotenciales, 60
 - especificación, 60
 - mapa conceptual de la, 59f
 - muerte celular programada, 60, 61f
 - apoptosis, 60, 61f
 - autofagia, 60, 61f
 - movimiento celular, 61-65
 - migración celular, alteración en la, 65
 - células de la cresta neural craneal, 65
 - síndrome de microdeleción 22q11.2, 65
 - en grupo y, 61-62
 - individual, 61, 62
 - dirección de la, 64, 64f
 - afinidad diferencial por el sustrato, 64f, 65
 - galvanotaxis, 64f, 65
 - guía-contacto, 64f, 65
 - quimiotaxis, 64, 65f
 - locomoción celular, 62
 - adhesión, 64
 - polarización, 62
 - protrusión, 62
 - retracción del borde posterior, 64
- Progesterona, 176
- Próstata, 39
- Proteína(s), ácida gliofibrilar, 471, 472f
 - ATM (de ataxia-telangiectasia muted), 23
 - cinasa C (PKC), 13, 17
 - citoplasmáticas, 13, 15, 16

de neurofilamentos, 471, 472f
factores de crecimiento transformante beta y, morfogenéticas del hueso, 14, 14f, 15
morfogenética del hueso, 12, 15f, 19
morfogénica ósea, 2 (BMP-2), 379
4 (BMP-4), 468
Sonic Hedgehog (SHH), 13, 14
Proteína-cinasa A, 13
Purkinje, fibras de, 378

Q

Queratinocitos, 536
Quiste, 204

R

Radiaciones atómicas, 216
Radiología, 222
Rayos X, 216
Receptores *frizzled*, 12
Resonancia magnética, 222
Retina, 509, 510f, 511, 512
Retraso, del crecimiento intrauterino, 154
mental grave, 497
Riñón definitivo (metanefros), ascenso y rotación del, 448f

S

Secuencia velocardiocfacial, 474
Segmento, arterial 422
arcos aórticos, 423-425
diagrama del desarrollo del, 425f
saco aortopulmonar, 422
ventricular, 408-413
porción, de entrada ventricular, 408
de salida o infundíbulo, 410
trabeculada, 408
Semen, calidad de, 77
formación del, 38-39
eyaculación, 38
glándulas bulbouretrales, 39

próstata, 39
vesículas seminales, 39
límites de referencia para las características del, 72c
variaciones, 77
Septación ventricular, 412, 414f
comunicación interventricular secundaria, 412
tabique interventricular, definitivo, 412
primitivo, 412
Seudohermafroditismo, femenino, 461
masculino, 461
verdadero, 461
Simplasia, 203
Sincitiotrofoblasto, 97, 99f
Síndrome (s), abdomen en ciruela pasa, 304
bridas amnióticas, 201f
CATCH-22, 211, 213f
Microdeleción 22q11.2, 209
DiGeorge. Véase Secuencia velocardiocfacial
Down, 28c, 206, 208, 209
Edwards, 28c, 47, 206. Véase también Trisomía 18
Herlyn-Werner-Wunderlich, 462
insensibilidad a los andrógenos, 461
Klinefelter, 28c, 455, 462
Klippel-Feil (brevicollis), 287, 289
Patau, 28c, 47, 207
Pierre Robin, 267
renal-coloboma, 522
Treacher-Collins, 269
triple X, 28c
Turner, 206, 462
Waardenburg tipo IIA, 522
Sinoftalmia, 516
Sistema cardiovascular, desarrollo del
cardiopatías congénitas, 378-379
circulación fetoplacentaria, 429-435
cambios circulatorios al nacimiento, 435
cortocircuitos de la, 434
conducto arterioso, 434
conducto venoso, 434
fosa oval, 434
comunicación, interatrial, 399, 400f
interventricular, 414, 415f

- conexión venosa pulmonar anómala, 396
- defectos del canal atrioventricular, 403-408
 - atresia tricuspídea, 403
 - canal atrioventricular común completo, 406
- desarrollo de los atrios y uniones venoatriales, 389
 - atrios primitivos, 390
 - seno venoso, 390
 - septación atrial, 398
 - vena pulmonar primitiva, 395, 396f
- desarrollo del corazón embrionario, 379
 - cavidades cardíacas primitivas, 386-389
 - estirpes o linajes celulares del corazón, 388
 - gelatina cardíaca, 388
 - etapa de, asa, 383, 388f
 - pos-asa, 384, 388f
 - pre-asa, 379, 388f
- diagrama del desarrollo de las áreas cardíacas, 380f
- etapa precardiogénica, 379
- segmento arterial, aorta y arteria pulmonar, 422
 - arcos aórticos, 423-425
 - saco aortopulmonar, 422
- segmento ventricular, 408-413
 - porción, de entrada ventricular, 408
 - de salida o infundíbulo, 410
 - trabeculada, 408
 - septación ventricular, 412
 - comunicación interventricular secundaria, 412
 - tabique interventricular, definitivo, 412
 - primitivo, 412
- subsistemas del corazón, 426-428
 - coronario, 427
 - de conducción, 428
- unión atrioventricular, 400
 - canal atrioventricular, 400, 401f
 - esquemas del desarrollo del, 402f
 - válvulas atrioventriculares, 402
- unión ventriculoarterial, 416
 - tronco arterioso, 416, 417f
 - válvulas semilunares aórtica y pulmonar, 417, 419f
- Sistema digestivo, desarrollo del
 - alteraciones del intestino medio, 344-347
 - atresia y estenosis intestinal, 347
 - divertículo ileal, 344
 - gastrosquisis, 344
 - hernia umbilical, 344
 - malrotación intestinal, 346
 - onfalocele, 344
- bazo, 354
- glándulas anexas, 349
 - hígado y vías biliares, 349
 - páncreas, 351
 - anular, 351
 - desarrollo, 352
- intestino primitivo embrionario, 330-332, 331f, 356
 - anterior, 330, 331f
 - medio, 330, 331f, 343
- tubo digestivo, 332, 334, 344
 - colon ascendente, ciego y apéndice vermiforme, 341
 - duodeno, 337, 340f
 - desarrollo, 341f, 342f
 - estenosis y atresia duodenal, 342f
 - obstrucciones, 337
 - atresia duodenal, 337
 - estenosis duodenal, 337
 - esófago, 332-335
 - alteraciones, acalasia, 335
 - atresia esofágica, 332, 335f
 - duplicación esofágica, 334
 - esófago corto, 334
 - estenosis esofágica congénita, 332
 - formación del, 333f
- estómago, 335-337
 - desarrollo y rotación del, 336, 338f
 - estenosis pilórica, 337
 - rotación y formación del omento mayor y menor, 336
- intestino posterior, 332, 347
 - cloaca, 347
 - conducto anal, 347
 - yeyuno e íleon, 337
- Sistema genital, 452
 - alteraciones del, hermafroditismo, 461
 - hipospadias y epispadias, 462
 - seudohermafroditismo, femenino, 461

- masculino, 461
- verdadero, 461
- síndrome, insensibilidad a los andrógenos, 461
- Klinefelter, 462
- Turner, 462
- desarrollo del, 452
- morfogénesis del, 452
 - diferenciación, cromosómica, 452, 453
 - fenotípica, 452, 457
 - gonadal, 452, 453
- trastornos del descenso testicular, criptorquidia, 455
 - no descendido, adquirido, 455
 - congénito, 455
 - retráctil, 455
- Sistema muscular, alteraciones del
 - artrogriposis congénita múltiple, 304
 - distrofias musculares, 304
 - secuencia de Poland, 304
 - síndrome de abdomen en ciruela pasa, 304
- desarrollo del, 299-310
 - músculo, estriado, cardíaco, 306, 308
 - esquelético, 300, 300f, 308
 - morfogénesis muscular, 304
 - regulación de la miogénesis, 302
 - liso, 307, 308
- Sistema nervioso, central, histogénesis del, 470, 472f
 - desarrollo del, 467-506
 - cresta neural, 472
 - cardíaca, células de la, 473
 - circunfaríngea, 473
 - craneal, 473, 474f
 - factores de transcripción snail-1 y snail-2, 472
 - troncal, 474, 475f
 - encéfalo y tallo encefálico, 482
 - rombencéfalo (cerebro posterior), 482
 - mielencéfalo, 482, 483f
 - médula espinal, 478-480, 481f
 - meninges, 482, 489, 490f
 - mielinización de la, 482
 - neurulación, 468, 469f
 - defectos de cierre del tubo neural, 471
 - neuroectodermo y placa neural, 468
 - organización primaria del tubo neural, 470
 - proceso de, cresta neural, 469f
 - neuroectodermo, 469f
 - pliegue neural, 469f
 - tubo neural y conducto neural, 468
 - neurocristopatías, 473, 474
 - asociación CHARGE, 475
 - displasia frontonasal, 476
 - megacolon agangliónico congénito, 474
 - neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen), 476
 - neuropatía hereditaria Charcot-Marie-Tooth, 476
 - secuencia velocardiiofacial, 474
 - síndrome de Waardenburg, 475
- sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo, 478
- vesículas cerebrales, 476
 - primarias, 478c
 - mesencéfalo, 476, 476f
 - metencéfalo, 476, 476f, 477f, 478
 - prosencefalo, 476, 476f
 - secundarias, 477f, 478c
 - diencefalo, 476, 476f
 - mesencéfalo, 476, 476f
 - metencéfalo, 476, 476f
 - mielencéfalo, 476, 476f, 478
 - telencéfalo, 476, 476f
- Sistema respiratorio, anomalías morfológicas del, 366
 - agenesia pulmonar, 367
 - anomalías o variantes anatómicas en la lobulación del pulmón, 367
 - fístula traqueoesofágica, 366
 - hendidura laríngea, 366
 - células pulmonares, 372c
 - clasificación de anomalías congénitas del, 368c
 - constitución morfológica definitiva del, 362
 - desarrollo de las fosas nasales, 365f
 - enfermedad por membrana hialina, 372
 - esquema resumen del desarrollo del, 373f
 - maduración pulmonar, 152, 368
 - etapa, alveolar, 369, 370f
 - canalicular, 368, 370f
 - sacular, 369

- seudoglandular, 368, 370f
- morfogénesis del, 362
 - laringe y epiglotis, 363
 - nariz y cavidad nasal, 260, 362
 - tráquea, bronquios y pulmones, 364, 365f
- Sistema tegumentario, desarrollo del, 531-554
 - desarrollo de los anexos de la piel, 537
 - glándulas, sebáceas, 539
 - sudoríparas, apocrinas, 539
 - ecrinas, 539
 - pelo, 537
 - uñas, 539
 - desarrollo de los dientes 543
 - odontogénesis, 544
 - etapas del desarrollo dentario, 545
 - campana, 546
 - copa o caperuza, 545
 - iniciación, 545
 - yema o esbozo, 545
 - fases de la erupción dentaria, 549
 - funcional, 549
 - prefuncional, 549
 - preeruptiva, 549
 - desarrollo estructural y diferenciación de la piel, 533
 - dermis, 537
 - epidermis, 533, 533f
- Sistema urinario, anomalías congénitas del
 - agenesia renal, 449
 - arterias y venas renales accesorias, 449
 - disgenesia renal, 447
 - duplicación renal, 448
 - extrofia vesical, 449
 - quistes, senos y fístulas del uraco, 449
 - riñón, ectópico, 447
 - en herradura, 449
- SMAD2/3, proteínas citoplasmáticas, 15
- Smad6, proteína, 16
- Solventes industriales, 216
- Somatopleura, 379
- Superfecundación, 196
- Superfetación o multifetación, 196
- Surco limitante, 480

T

- Tabique(s), medio posterior, 480
 - placentarios, 174f
- Tejido conectivo peritubular, 32
- Teratógenos, 216-218
 - físicos, hipertermia, 216
 - mecánicos, 216
 - radiaciones atómicas, 216
 - rayos X, 216
 - químicos, alcohol, 216
 - bifenilos policlorinados, 216
 - metilmercurio, 216
 - nicotina, 216
 - solventes industriales, 216
- Teratología, 5
- Teratozoospermia, 41
- Testículo, 72f, 456
- Tetralogía de Fallot, 421f, 422
- Tirotropina coriónica, 176
- Toxoplasma gondii*, 176, 217
- Transposición completa de las grandes arterias, 418, 420
- Treponema pallidum*, 176, 217
- Trisomía, del X. Véase Síndrome del triple X
 - 13. Véase Síndrome de Patau
 - 18, 207. Véase Síndrome de Edwards
 - 21. Véase Síndrome de Down
- Trofoblasto, 87, 88f, 94
- Tuba(s), faringotimpánica, 523f
 - uterina, 71f, 459
- Tubérculo, de Müller, 459
 - genital, 348
- Túbulos seminíferos, 32
 - células, espermatogénicas, 36
 - sustentaculares, 32-34
 - espermatozoide maduro, 37
- Tumor trofoblástico del lecho placentario, 178
- Turner, síndrome de, 206

U

- Ultrasonido, transductor del, 221
- Unión, atrioventricular, 400
 - canal atrioventricular, 400, 401f
 - esquemas del desarrollo del, 402f
 - válvulas atrioventriculares, 402
- ventriculoarterial, 416
 - tronco arterioso, 416, 417f
 - válvulas semilunares aórtica y pulmonar, 417, 419f
- Uñas, 539
- Uréter, duplicación del, 448
 - ectópico, 452
- Ureterocele, 452
- Útero, bicorne, 449
 - istmo del, 71

V

- Vagina septada, 449
- Vaina mitocondrial, 38f
- Válvulas ureterales congénitas, 452
- Vasos sanguíneos embrionarios, 169f
- Vellosidades coriónicas, 98, 99f, 117, 155
 - secundarias, 99f, 100
 - terciarias, 167, 169f
- Vejiga y uretra, alteraciones de la
 - duplicación uretral, 451
 - hidronefrosis primaria, 452
 - megauréter, 452
 - persistencia del uraco, 452
 - uréter ectópico, 452
 - ureterocele, 452
 - válvulas ureterales congénitas, 452
- Vena(s), cardinal anterior izquierda, 251f
 - coronarias, 428
- Ventricular, septación, 412, 414f
 - comunicación interventricular secundaria, 412
 - tabique interventricular, definitivo, 412
 - primitivo, 412

- Ventrículo primitivo, 386
- Vértebras de un feto, 285f
- Vesícula(s), acrosómica, 38
 - ótica, 517, 518, 522
 - seminales, 39
- Virus, del herpes simple, 217
 - del HIV, 217
- Vólvulo del intestino medio o ileocecal, 346

W

- Waardenburg tipo IIA, síndrome de, 522

Y

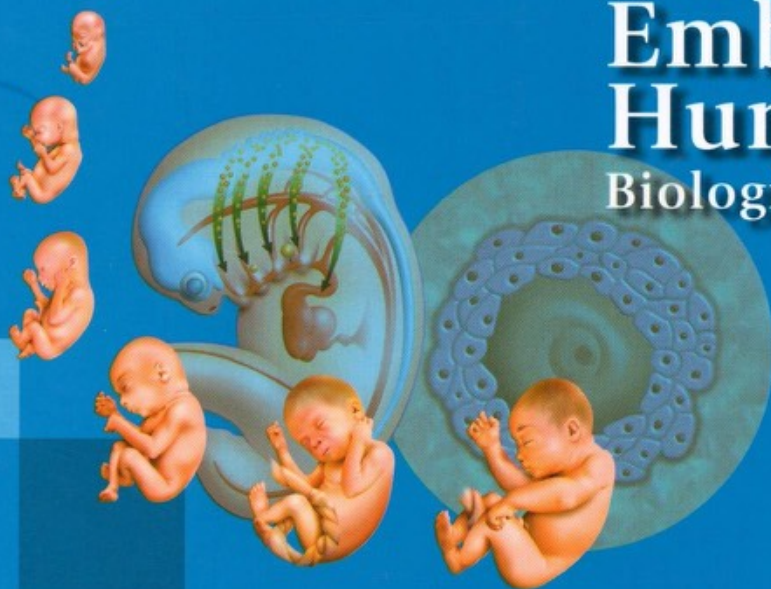
- Yunque, 523f

Z

- Zona pelúcida, 45f, 46, 49

Arteaga Martínez • García Peláez

Embriología Humana y Biología del desarrollo



Embriología Humana y Biología del Desarrollo es una obra dirigida a estudiantes y profesionales de Medicina, Odontología, Biología y otras disciplinas afines en el campo de la biomedicina. Los autores han buscado proporcionar la información necesaria para que el lector alcance las competencias específicas que le permitan no solo comprender este fascinante período de la vida de los seres humanos antes de nacer, sino también aplicar este conocimiento a los defectos al nacimiento y correlacionar la información con otras áreas de la Medicina.

Está dividida en dos secciones, con un total de 26 capítulos. En la primera parte se abordan los temas relacionados con la embriología general, comenzando con los conceptos básicos del desarrollo y terminando con los errores de la morfogénesis y el diagnóstico prenatal. En la segunda parte se revisa la organogénesis de todos los sistemas orgánicos y cavidades de nuestro cuerpo.

Entre sus bondades, la obra está profusamente ilustrada con más de 400 figuras conformadas por más de 800 esquemas y fotografías en color de embriones, fetos y pacientes que evidencian las características de las estructuras durante las diferentes etapas del desarrollo normal y en distintas situaciones patológicas. Además, todos los capítulos cuentan con objetivos, índice de contenidos, cuadros y figuras ilustrativos, resumen, lecturas recomendadas y sección de autoevaluación. En la mayoría de los capítulos se incluyen casos clínicos que terminan con una serie de preguntas cuyas respuestas pueden ser revisadas en el sitio web complementario del libro, al igual que la respuesta a los reactivos de autoevaluación.

En la obra han participado connotados embriólogos, biólogos moleculares y genetistas de prestigias universidades latinoamericanas, pretendiendo que sea un texto no solo para una institución educativa o un país, sino para todas aquellas escuelas y facultades cuyo programa incluya la asignatura de Embriología o Biología del Desarrollo. En pocas palabras, se trata de un libro moderno y actual, diseñado para el aprendizaje.

ISBN: 978-607-7743-92-7



9 786077 743927

EDITORIAL MEDICA
panamericana