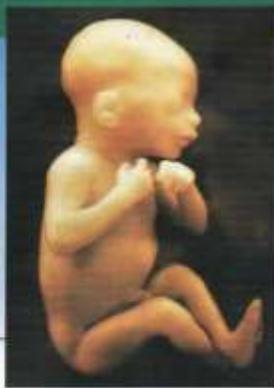


# ANTOLOGÍA

## MORFOLOGIA Y SU FUNCIÓN

DR. MIGUEL BASILIO ROBLEDO

---



## Capítulo 1

# Introducción a la señalización y la regulación moleculares

La biología molecular ha abierto las puertas a nuevas maneras de estudiar la embriología y mejorar nuestra comprensión del desarrollo normal y anormal. La secuenciación del genoma humano, junto con la creación de técnicas para la investigación de la regulación de los genes a distintos niveles de complejidad, ha llevado a la embriología al siguiente nivel. Así, la historia de la embriología ha progresado desde el nivel anatómico al bioquímico y al molecular, y cada capítulo ha mejorado nuestros conocimientos.

En el genoma humano existen aproximadamente 23 000 genes, que representan sólo una tercera parte del número de genes que se predijo antes de completar el Proyecto Genoma Humano. La existencia de distintos niveles de regulación, sin embargo, explica que el número de proteínas derivadas de estos genes se acerque más al número de genes predichos originariamente. Lo que se ha refutado es la hipótesis «un gen, una proteína». Efectivamente, a través de distintos mecanismos, un único gen puede originar varias proteínas.

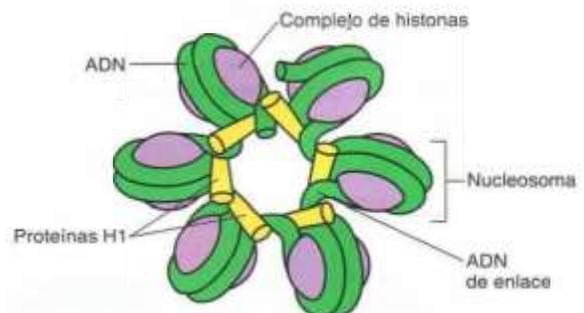
La expresión de los genes se puede regular a distintos niveles para obtener RNAm: 1) se pueden transcribir diferentes genes; 2) maduración del RNAm: el RNAm pierde sus intrones y los exones se pegan para obtener el RNAm maduro que puede ser traducido; 3) el RNAm es traducido por los ribosomas para la obtención de las proteínas; y 4) las proteínas sufren modificaciones en su forma al adicionarles distintos radicales en el RE y en el Golgi (modificaciones postraduccionales).

### TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES

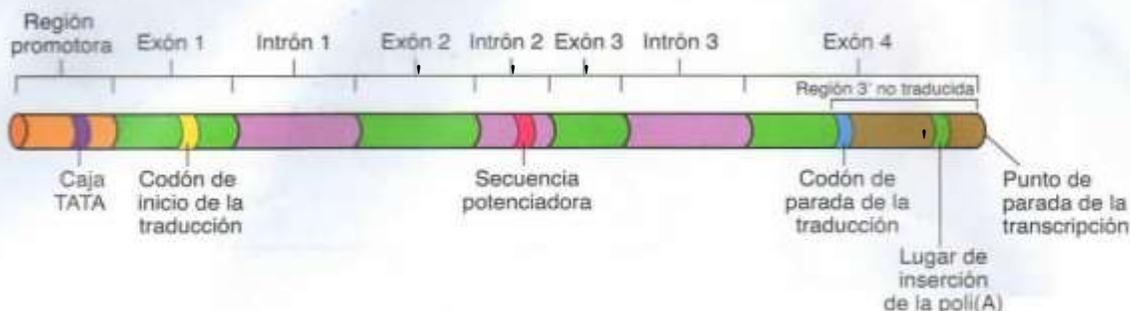
Los genes se encuentran en un complejo de ADN y proteínas (principalmente histonas) llamado **cromatina**, cuya unidad estructural básica es el **nucleosoma** (fig. 1-1). Cada nucleosoma está formado por un octámero de **proteínas histonas** y de aproximadamente 140 pares de bases de ADN. Los nucleosomas forman grupos unidos mediante el ADN que hay entre ellos (**ADN de enlace**) y otras proteínas histonas (histonas H1; fig. 1-1). Los nucleosomas mantienen el ADN fuertemente enrollado, de manera que no se puede transcribir. En este estado inactivo, la cromatina tiene el aspecto de cuentas de

nucleosomas en una cadena de ADN y se conoce como **heterocromatina**. Para que se produzca la transcripción, el ADN debe separarse de las histonas. En este estado desplegado o desenrollado, la cromatina se conoce como **eucromatina**.

Los genes residen en la cadena de ADN y contienen unas regiones llamadas **exones**, que se traducen en proteínas, y otras denominadas **intrones** que están dispersas entre los exones y no se transcriben en proteínas (fig. 1-2). Además de exones e intrones, un gen típico incluye las siguientes regiones: una **región promotora** donde se une la **ARN polimerasa** para que se inicie la **transcripción**; un **punto de inicio de la transcripción**; un **punto de inicio de la traducción** que designa el primer aminoácido de la proteína; un **codón de parada de la traducción**, y una **región 3'** no traducida y que incluye una secuencia (el lugar de inserción de la poli[A]) que ayuda a estabilizar el RNAm y le permite salir del núcleo y traducirse en proteínas (fig. 1-2). Por convenio, las regiones 3' y 5' de un gen se especifican en relación con el ARN transcrito a partir de este gen. Así, el ADN se transcribe desde el extremo 5' al 3' y la **región promotora** se encuentra más arriba del punto de inicio de la transcripción (fig. 1-2). Dicha región, donde se une la ARN



**Figura 1-1.** Representación de los nucleosomas que forman la unidad básica de la cromatina. Cada nucleosoma consiste en un octámero de proteínas histonas y en unos 140 pares de bases de ADN. Los nucleosomas se mantienen agrupados gracias al ADN de enlace y otras proteínas histonas.



**Figura 1-2.** Dibujo de un gen «típico» que muestra la región promotora que contiene la caja TATA; los exones, que contienen secuencias de ADN que se transcriben en proteínas; los intrones; el punto de inicio de la transcripción; el punto de inicio de la traducción que designa el código del primer aminoácido de una proteína, y la región 3' no traducida que incluye la señal de inserción de la poli(A), que participa en la estabilización del ARNm y le permite salir del núcleo y traducirse en proteínas.

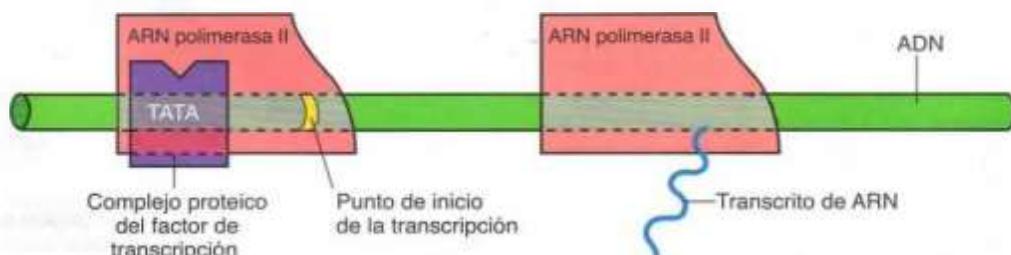
polimerasa, suele contener la secuencia TATA, y este lugar recibe el nombre de **caja TATA** (fig. 1-2). Sin embargo, para poderse unir a esta zona, la polimerasa requiere unas proteínas adicionales llamadas **factores de transcripción** (fig. 1-3). Éstos también poseen un **dominio específico de unión al ADN**, además de un **dominio de transactivación** que activa o inhibe la transcripción del gen a cuyo promotor o potenciador se han unido. Junto con otras proteínas, los factores de transcripción activan la expresión génica al hacer que el nucleosoma se desenrolle liberando la polimerasa, que entonces puede transcribir el ADN molde, y evitando la formación de nuevos nucleosomas.

Los **potenciadores** son elementos reguladores de ADN que activan la utilización de los promotores para controlar su eficiencia y la velocidad de transcripción a partir del promotor. Los potenciadores residen en cualquier parte de la cadena de ADN y no tienen que encontrarse cerca de un promotor. Como los promotores, los potenciadores se unen a factores de transcripción (por medio del dominio de transactivación del factor de transcripción) y se usan para regular el ritmo de expresión de un gen y su localización en una célula específica. Por ejemplo, diferentes potenciadores de un mismo gen pueden servir para dirigir la expresión de dicho gen en tejidos distintos. El factor de transcripción PAX6, que

interviene en el desarrollo del páncreas, el ojo y el tubo neural, contiene tres potenciadores distintos, cada uno de los cuales regula la expresión génica en el tejido apropiado. Los potenciadores alteran la cromatina para que el promotor quede expuesto o facilitan la unión de la ARN polimerasa. En ocasiones, los potenciadores pueden inhibir la transcripción, en cuyo caso se denominan **silenciadores**. Este fenómeno permite que, uniéndose a distintos potenciadores, un factor de transcripción active un gen mientras silencia otro. Así, los mismos factores de transcripción poseen un dominio específico de unión al ADN para una región del ADN y un dominio de transactivación que se une a un promotor o a un potenciador y activa o inhibe el gen regulado por estos elementos.

### La metilación del ADN reprime la transcripción

La metilación de la citosina en las regiones promotoras de los genes reprime la transcripción génica. Por consiguiente, algunos genes son silenciados por este mecanismo. Por ejemplo, uno de los cromosomas X en cada célula femenina es desactivado (**desactivación del cromosoma X**) por este mecanismo de metilación. Asimismo, en distintos tipos de células los genes son reprimidos por medio de metilación, de manera que las células musculares elaboran proteínas



**Figura 1-3.** Dibujo que muestra la unión de la ARN polimerasa II a la caja TATA del área promotora de un gen. Esta unión requiere un complejo de proteínas y una proteína adicional llamada *factor de transcripción*. Los factores de transcripción poseen su propio dominio específico de unión al ADN y su función es regular la expresión génica.

musculares (su ADN promotor se encuentra básicamente desmetilado) pero no proteínas sanguíneas (su ADN es altamente metilado). Así, cada célula conserva su estado característico de diferenciación. Además, la metilación del ADN es la encargada del **sellado** del genoma endonde sólo se expresa un gen heredado del padre o la madre y el otro gen es silenciado. Durante la espermatogénesis y ovogénesis se sellan entre 40 y 60 genes humanos, estableciendo sus patrones de metilación; ésta silencia al ADN inhibiendo el enlace de los factores de la transcripción o modificando el enlace de la histona, lo que tiene como resultado la estabilización de los nucleosomas y un ADN tan enrollado que no se puede transcribir.

### OTROS REGULADORES DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

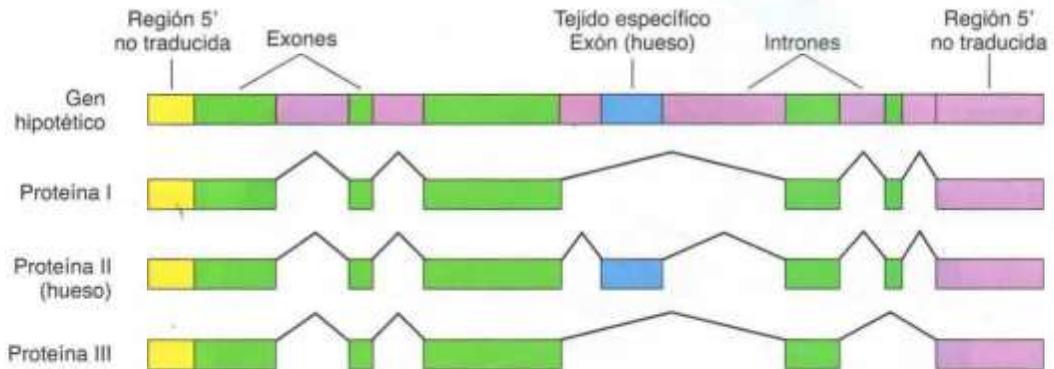
El transcrito inicial de un gen recibe el nombre de **ARN nuclear (ARNn)** o también, a veces, *ARN promensajero*. El ARNn es más largo que el ARNm porque contiene intrones que serán eliminados (desempalme) durante el traslado del ARNn desde del núcleo hasta el citoplasma. De hecho, este proceso de eliminación proporciona a las células un mecanismo para fabricar distintas proteínas a partir de un mismo gen. Por ejemplo, eliminando distintos intrones, los exones se pueden empalmar según diferentes patrones, proceso que recibe el nombre de **empalme alternativo** (fig. 1-4). Este proceso lo llevan a cabo los **empalmosomas**, que son complejos formados por **ARN nucleares pequeños (ARNn)** y proteínas que reconocen lugares de corte específicos en los extremos 3' o 5' del ARNn. Las proteínas que derivan de un mismo gen se llaman **isoformas de empalme** (o también **variantes de empalme** o **formas de empalme alternativas**), y éstas permiten que distintas células utilicen el mismo gen para fabricar proteínas específicas para su propio tipo celular. Por ejemplo, la función que las isoformas

del gen *WT1* desempeñan en el desarrollo de las gónadas es distinta que la que realizan en el riñón.

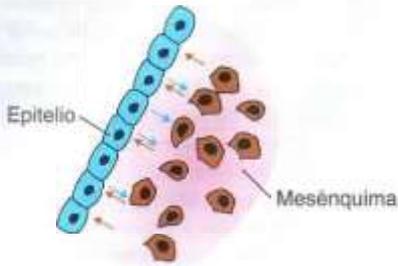
Incluso una vez acabada una proteína (traducida) pueden tener lugar **modificaciones postraduccionales** que alteran su función. Por ejemplo, algunas proteínas deben ser fragmentadas para activarse o deberán ser fosforiladas. Otras deben combinarse con otras proteínas o ser liberadas de sus lugares de secuestro o transportadas a regiones celulares específicas. Esto demuestra que existen diversos niveles de regulación de la síntesis y la activación de las proteínas, y aunque sólo existen 23000 genes, el número potencial de proteínas que es posible sintetizar probablemente quintupleque el número de genes existentes.

### INDUCCIÓN Y FORMACIÓN DE LOS ÓRGANOS

Los órganos se forman por medio de interacciones entre las células y los tejidos. Lo más habitual es que un grupo de células o tejidos induzca a otro conjunto de células o tejidos a cambiar su destino, proceso que recibe el nombre de **inducción**. En cada una de estas interacciones, un tipo celular o tejido llamado **inductor** produce una señal y otro, denominado **inducido**, responde a ella. La capacidad para responder a la señal se conoce como **competencia**, y ésta requiere que un **factor de competencia** active el tejido inducido. Entre las células epiteliales y las células mesenquimatosas se dan muchas interacciones inductivas que se conocen como **interacciones epitelio-mesenquimatosas** (fig. 1-5). Las células epiteliales se mantienen unidas unas con otras dentro de tubos o vainas, mientras que las células mesenquimatosas tienen un aspecto fibroblástico y se encuentran dispersas en matrices extracelulares (fig. 1-5). Algunos ejemplos de interacciones epitelio-mesenquimatosas son: la interacción entre el endodermo intestinal y el mesénquima que lo rodea



**Figura 1-4.** Representación de un gen hipotético que ilustra el proceso de empalme alternativo para formar distintas proteínas a partir del mismo gen. Los empalmosomas reconocen lugares específicos en el primer transcrito de ARN nuclear de un gen. Con base a estos lugares, se cortan (desempalme) diferentes intrones para crear más de una proteína a partir de un único gen. Las proteínas que derivan del mismo gen reciben el nombre de **isoformas de empalme**.



**Figura 1-5.** Dibujo que ilustra una interacción epitelio-mesenquimatoso. En respuesta a una señal inicial de un tejido, otro tejido se diferencia en una estructura específica. El primer tejido es el inductor y el segundo el inducido. Una vez iniciado el proceso de inducción, para que éste se complete, se transmiten señales (flechas) en ambas direcciones.

para producir los órganos derivados del intestino, incluidos el hígado y el páncreas; la interacción entre el mesénquima de las extremidades y el ectodermo que lo recubre (epitelio) para desarrollar el crecimiento y la diferenciación de las extremidades, y la interacción entre un endodermo de la yema uretral y el mesénquima del blastema metanéfrico para producir las nefronas del riñón. También pueden darse interacciones inductivas entre dos tejidos epiteliales, como la inducción del cristalino por el epitelio de la cúpula óptica. Aunque la que desencadena el proceso de inducción es una señal inicial que el tejido inductor manda al tejido inducido, para que la diferenciación continúe es fundamental que exista un **diálogo** entre los dos tejidos o tipos celulares (fig. 1-5, flechas), esto se conoce como interacción recíproca.

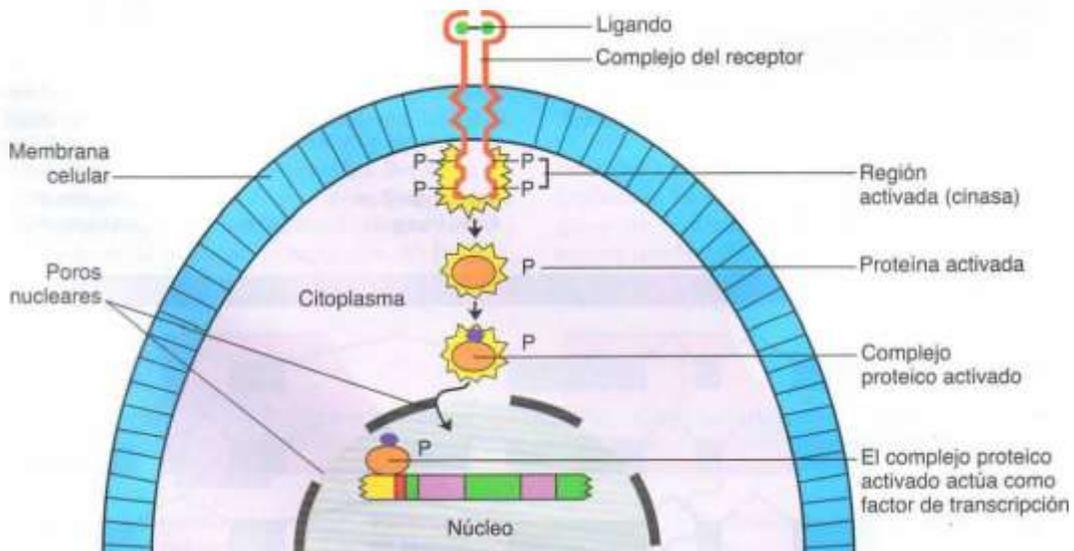
## SEÑALIZACIÓN CELULAR

La señalización entre células es esencial para la inducción, para que pueda haber una respuesta y para que pueda establecerse un diálogo entre la célula inductora y la inducida. Estas líneas de comunicación se establecen bien mediante **interacciones parácrinas**, en las cuales proteínas sintetizadas por una célula se difunden a cortas distancias e interaccionan con otras células, o bien mediante **interacciones autocrinas**, en las que no intervienen proteínas difusibles. Las proteínas difusibles responsables de la **señalización parácrina** reciben el nombre de **factores parácrinos** o **factores de crecimiento y diferenciación (GDF)**.

### Vías de transducción de señales

#### Señalización parácrina

Los factores parácrinos actúan a través de **vías de transducción de señales**, ya sea activando directamente una vía, ya sea bloqueando la actividad de un inhibidor de una vía (inhibiendo un inhibidor, como sucede con la señalización Hedgehog). Una vía de transducción de señal está formada por una **molécula señalizadora** (un **ligando**) y un **receptor** (fig. 1-6). El receptor se extiende por la membrana celular y posee un **dominio extracelular** (la **región de unión al ligando**), un **dominio transmembranario** y un **dominio citoplasmático**. Cuando un ligando se une a su receptor, induce en éste un cambio de conformación que activa su dominio citoplasmático. Generalmente, el objetivo de esta activación consiste en conferir actividad enzimática al receptor y, la mayoría de las veces, esta



**Figura 1-6.** Representación de una vía de transducción de señal típica en la que participan un ligando y un receptor. El receptor se activa al unirse al ligando. Normalmente, la activación implica la acción enzimática de la tirosina cinasa, aunque pueden estar implicadas otras enzimas. Al final, la actividad de la cinasa se traduce en una cascada de fosforilación de diversas proteínas que activa un factor de transcripción que regula la expresión génica.

actividad es la de una **cinasa** que es capaz de **fosforilar** otras proteínas usando ATP como sustrato. A su vez, la fosforilación induce la proteína a fosforilar más proteínas y, de esta manera, se establece una cascada de interacciones proteicas que acaba activando un **factor de transcripción**. Entonces, este factor de transcripción activa o inhibe la expresión génica. Las vías son numerosas y complejas, y en algunos casos se caracterizan por una proteína que inhibe a otra que, a su vez, activa una tercera (de manera muy similar a como ocurre en la señalización Hedgehog).

### Señalización autocrina

La **señalización autocrina** también se realiza a través de vías de transducción de señal pero sin que intervengan factores difusibles. En cambio, la señalización autocrina puede llevarse a cabo de tres maneras distintas: 1) una proteína de la superficie de una célula interactúa con el receptor de una célula adyacente mediante un proceso análogo a la señalización parácrina (fig. 1-6). La **vía de Notch** representa un ejemplo de este tipo de señalización. La proteína receptora de Notch se extiende a través de la membrana celular y se une a células que poseen proteínas **Delta**, **Serrate** o **Jagged** en sus membranas celulares. La unión de una de estas proteínas a la Notch provoca tal cambio estructural en la proteína Notch que la parte de la misma situada en la cara citoplasmática de la membrana se desprende. Entonces, la porción desprendida se une a un factor de transcripción y activa la expresión génica. La vía de señalización de Notch es especialmente importante en la diferenciación de las neuronas, la especificación de los vasos sanguíneos y en la segmentación de los somitas. 2) Los ligandos de la matriz extracelular secretados por una célula interactúan con sus receptores en las células vecinas. La matriz extracelular es el medio donde residen las células. Este medio está formado por grandes moléculas secretadas por las células como el **colágeno**, los **proteoglucanos (sulfatos de condroitina, ácido hialurónico, etc.)** y **glucoproteínas** como la **fibronectina** y la **laminina**. Estas moléculas proporcionan a las células un sustrato donde fijarse o poder migrar. Por ejemplo, la laminina y el colágeno tipo IV son componentes de la **lámina basal** donde se fijan las células epiteliales, mientras que las moléculas de fibronectina forman como un andamio para la migración de las células. Los receptores que unen las moléculas extracelulares, como la fibronectina y la laminina, a las células reciben el nombre de **integrinas**. Estos receptores «integran» las moléculas de la matriz en una **maquinaria citoesquelética** celular (p. ej., **microfilamentos de actina**) y, de esta manera, proporcionan un sistema de migración a lo largo del andamiaje de la matriz mediante proteínas contráctiles como la **actina**. Las integrinas también pueden inducir la expresión génica y regular la diferenciación, un ejemplo es el caso de los condrocitos que debe unirse a la matriz

para formar cartilago. 3) Las señales también se pueden transmitir directamente de una célula a otra a través de las **uniones intercelulares comunicantes (tipo gap)**. Estas uniones son como canales entre células a través de los cuales pueden pasar iones y moléculas pequeñas. Este tipo de comunicación es importante en las células que se disponen muy juntas, como las del epitelio intestinal y las del tubo neural, ya que les permite actuar coordinadas. Las uniones mismas están formadas por **proteínas de conexión** que forman un canal, y estos canales están «conectados» con los de las células vecinas.

Es importante destacar que en el proceso de transducción de señales se ha construido una gran cantidad de elementos redundantes. Por ejemplo, las moléculas de la señalización parácrina a menudo poseen diversos miembros familiares, de manera que otros genes de la familia pueden compensar la falta de uno de sus homólogos. Por consiguiente, la pérdida de función de una proteína señalizadora a causa de una mutación génica no produce necesariamente un desarrollo anormal o la muerte. Además, existe un diálogo entre las vías, por lo que están estrechamente interconectadas. Estas conexiones proporcionan numerosas ubicaciones adicionales para regular la señalización.

### Factores de señalización paracrinos

Existe un gran número de **factores de señalización paracrinos** que también reciben el nombre de **factores de crecimiento y diferenciación (GDF)**. La mayoría están agrupados en cuatro familias, y los miembros de una misma familia se usan repetidas veces para regular el desarrollo y la diferenciación de los sistemas de órganos. Además, en todo el reino animal, desde la *Drosophila* a los seres humanos, el desarrollo de los órganos está regulado por los mismos GDF. Los cuatro grupos de GDF son: la familia del **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)**, la familia de proteínas **WNT**, la familia **Hedgehog** y la familia del **factor de transformación del crecimiento  $\beta$** . Cada familia de GDF interactúa con su propia familia de receptores, y estos receptores son tan importantes como las mismas moléculas señal para determinar el éxito de una señal.

#### Factores de crecimiento de los fibroblastos

Originariamente, se les dio este nombre porque estimulan el crecimiento de los fibroblastos en los cultivos. Actualmente, se han identificado unas dos docenas de genes **FGF** que pueden generar centenares de isoformas proteicas alterando el corte y empalme de su ARN o sus codones de inicio. Las proteínas de los FGF producidas por estos genes activan una colección de **quinasas receptoras de tirosina** llamadas **receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR)**. A su vez, estos receptores activan diversas vías de señalización. Los FGF son especialmente importantes

para la angiogénesis, el crecimiento de los axones y la diferenciación del mesodermo. Aunque existe redundancia dentro de esta familia, hasta el punto que algunas veces los FGF se pueden sustituir entre ellos, algunos FGF determinados son responsables de acontecimientos del desarrollo específicos. Por ejemplo, FGF-8 es importante para el desarrollo de las extremidades y de determinadas partes del cerebro.

### Proteínas Hedgehog

El gen *hedgehog* recibe este nombre porque codifica un patrón de púas en las patas de la *Drosophila* que recuerda la forma de un erizo. En los mamíferos hay tres genes *hedgehog*: *Desert*, *Indian* y *sonic hedgehog*. El gen *sonic hedgehog* participa en distintos procesos del desarrollo, como el diseño de las extremidades, la inducción y el diseño del tubo neural, la diferenciación de los somitas y la regionalización del intestino, entre otros. El receptor de la familia *hedgehog* es el **Patched**, que se une a una proteína llamada **Smoothed**. La proteína **Smoothed** transluce la señal de *hedgehog*, pero está inhibida por el **Patched** hasta que la proteína *hedgehog* se une a su receptor. Por tanto, la función que desempeña el factor paracrino *hedgehog* en este ejemplo no consiste en activar directamente al transductor, sino en unirse a su receptor para desinhibir un transductor que normalmente estaría activo.

### Proteínas WNT

Como mínimo existen 15 genes **WNT** distintos relacionados con el gen de la polaridad de los segmentos, *wingless* en *Drosophila*. Sus receptores pertenecen a la familia de proteínas **frizzled**. Además de participar en otras acciones, las proteínas **WNT** intervienen en la regulación del diseño de las extremidades, el desarrollo del mesencéfalo y algunos aspectos de la diferenciación de los somitas y de las estructuras urogenitales.

### La superfamilia del factor de transformación del crecimiento $\beta$

La superfamilia del factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (**TGF- $\beta$** ) está formada por más de 30 miembros, entre los cuales se encuentran los **factores  $\beta$  de transformación del crecimiento**, las **proteínas morfogénicas óseas**, la **familia de la activina**, el **factor inhibidor de Müller (FIM, hormona antimülleriana)** y otros. El primer miembro de la familia, el **TGF- $\beta$ 1**, se aisló a partir de células transformadas por virus. Los miembros del grupo **TGF- $\beta$**  son importantes para la formación de la matriz extracelular y para las ramificaciones epiteliales que tienen lugar durante el desarrollo de los pulmones, el riñón y las glándulas salivales. La familia **BMP** induce la formación del hueso e interviene en la regulación de la división celular, la muerte celular (apoptosis) y la migración celular, entre otras funciones.

### Otras moléculas parácrinas de señalización

Otro grupo de moléculas parácrinas de señalización que son importantes durante la embriogénesis son los neurotransmisores, incluidas la serotonina y noradrenalina, que actúan como ligandos y se fijan a receptores igual que las proteínas. Estas moléculas no son sólo transmisores para las neuronas, pues también proporcionan señales importantes para la embriogénesis. Por ejemplo, la serotonina (5HT) actúa como ligando para gran número de receptores, la mayor parte de los cuales corresponde a receptores ensamblados a la proteína G. Al actuar a través de estos receptores, la 5HT regula diversas funciones celulares como proliferación y migración celulares y es importante para establecer la lateralidad, gastrulación, embriogénesis cardíaca y otros procesos durante las primeras etapas de diferenciación. Asimismo, la noradrenalina actúa a través de receptores y aparentemente participa en la apoptosis (muerte celular programada) en los espacios interdigitales y otros tipos de células.

### Resumen

Durante el último siglo, la embriología ha pasado de ser una ciencia de observación a ser una ciencia que incorpora los avances moleculares y tecnológicos más sofisticados. Juntas, la observación y las técnicas modernas permiten entender con más claridad el origen del desarrollo normal y anormal y, a su vez, indican formas para prevenir y tratar las anomalías congénitas. En este aspecto, el conocimiento sobre la función de los genes ha ofrecido a la materia planteamientos completamente nuevos.

En el genoma humano existen aproximadamente 23 000 genes, pero estos genes codifican unas 100 000 proteínas. Los genes se encuentran en un complejo de ADN y proteínas llamado **cromatina**, cuya unidad estructural básica es el **nucleosoma**. La cromatina se presenta fuertemente enrollada en forma de cuentas de nucleosomas en una cadena y recibe el nombre de **heterocromatina**. Para que pueda realizarse la transcripción, el ADN debe desenrollarse de las cuentas y formar la **euromatina**. Los genes residen en las cadenas de ADN y contienen unas regiones que pueden traducirse en proteínas, llamadas **exones**, y unas regiones no traducibles, llamadas **intrones**. Un gen típico también contiene una **región promotora** que se une a la **ARN polimerasa** para que se inicie la transcripción; un **punto de inicio de la transcripción** que designa el primer aminoácido de la proteína; un **codón de parada de la traducción**, y una **región 3'** no traducible que incluye una secuencia (el lugar de inserción de la poli[A]) que ayuda a estabilizar el ARNm. La ARN polimerasa se une a la región promotora, que generalmente contiene la secuencia **TATA** o **caja TATA**. Esta unión requiere unas

proteínas adicionales llamadas **factores de transcripción**. La metilación de la **citocina** en la región promotora silencia los genes e impide la transcripción. Este proceso es el encargado de la **desactivación del cromosoma X**, donde se silencia la expresión de genes en uno de los cromosomas X de la mujer y también del sellado del genoma, donde se reprime la expresión de un gen paterno o materno.

Mediante el proceso de **empalme alternativo**, que elimina diferentes intrones mediante **empalmosomas**, es posible producir diversas proteínas a partir de un único gen. Las proteínas fabricadas de esta manera reciben el nombre de **isoformas de empalme** o **variantes de empalme**. Asimismo, las proteínas se pueden alterar mediante **modificaciones postraduccionales**, como la escisión y la fosforilación.

La **inducción** es el proceso por el cual un grupo de células o tejidos (el **inductor**) hace que otro grupo de células o tejidos (el **inducido**) cambien su destino. La capacidad de responder se llama **competencia** y debe ser conferida por un **factor de competencia**. En muchos fenómenos inductivos se dan **interacciones epiteliomesenquimatosas**.

Las **vías de transducción de señales** están formadas por una molécula señalizadora (el **ligando**) y un **receptor**. El receptor generalmente se extiende por la membrana celular y se activa al unirse a su ligando específico. La activación habitualmente requiere la capacidad de fosforilar otras proteínas, la mayoría de las veces mediante una **cinasa**. Esta activación establece una cascada de actividad enzimática entre las proteínas que acaba activando un factor de transcripción para el inicio de la expresión génica.

La señalización entre células puede ser **parácrina**, en la que participan **factores difusibles**, o **autocrina**, en la que intervienen diversos **factores no difusibles**. Las proteínas responsables de la señalización parácrina reciben el nombre de **factores paracrinos** o **factores de crecimiento y diferenciación (GDF)**. Existen cuatro familias principales de GDF: la familia de los **factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF)**, la familia de las proteínas **WNT**, la familia **Hedgehog** y la familia del **factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )**. Además de proteínas, los **neurotransmisores** como **serotonina (5HT)** y **noradrenalina** actúan a través de señales parácrinas, sirviendo como ligandos y enlazándose a receptores para generar respuestas celulares específicas. Entre los factores autocrinos se pueden encontrar productos de la matriz extracelular, ligandos unidos a la superficie de las células y comunicaciones directas entre células.

### Resolución de problemas

1. ¿En qué consiste la «competencia para responder» que forma parte del proceso de inducción? ¿Qué tejidos participan habitualmente en la inducción? Aporta dos ejemplos.
2. En condiciones normales, los FGF y sus receptores (los FGFR) son responsables del crecimiento del cráneo y el desarrollo de las suturas craneales. ¿Cómo se pueden alterar estas vías de señalización? ¿Estas vías usan una señalización parácrina o autocrina? ¿Sabes de qué manera es posible evitar la pérdida de expresión de un FGF?

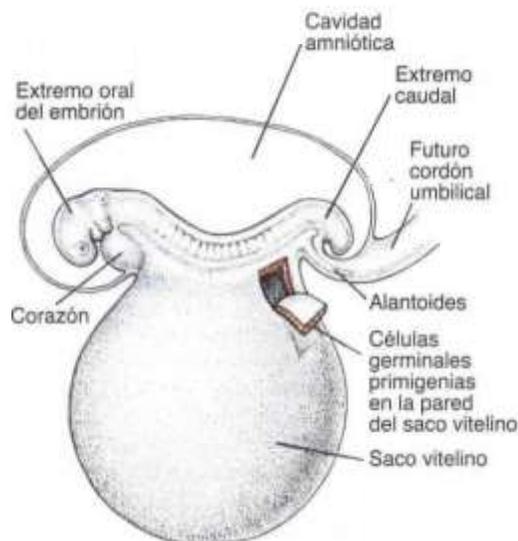


## Capítulo 2

# Gametogénesis: transformación de las células germinales en gametos femeninos y masculinos

### CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES

El desarrollo se inicia con la fecundación, proceso mediante el cual el gameto masculino o **espermatozoide** y el gameto femenino u **ovocito** se fusionan y originan un **cigoto**. Los gametos derivan de las **células germinales primordiales (CGP)** que se forman en el epiblasto durante la segunda semana y posteriormente se trasladan a la pared del saco vitelino (fig. 2-1), donde se pueden observar en la tercera semana. Durante la cuarta semana, estas células empiezan a migrar desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, donde llegan hacia el final de la quinta semana. El número de divisiones mitóticas aumenta durante la migración y cuando las células ya han alcanzado las gónadas. Para prepararse para la fecundación, las células germinales experimentan el proceso de **gametogénesis**, que incluye una meiosis, para reducir el número de cromosomas, y el de **citodiferenciación** para acabar de madurar.



**Figura 2-1.** Embrión al final de la tercera semana que muestra la posición de las células germinales primordiales en la pared del saco vitelino, cerca del punto de anclaje del futuro cordón umbilical. Desde este lugar, las células migran hacia las gónadas en desarrollo.

### Consideraciones clínicas

#### CGP y teratomas

Los **teratomas** son tumores de origen controvertido que a menudo contienen diversos tejidos, como hueso, pelo, músculo y epitelio intestinal, entre otros. Se cree que estos tumores crecen a partir de células precursoras (o citoblastos) pluripotentes capaces de diferenciarse en cualquiera de las tres capas germinales o sus derivados. Ciertas observaciones sugieren que algunas CGP que se han extraviado durante la migración, apartándose de su camino, podrían ser responsables de varios de estos tumores (fig. 2-2). Otra fuente de este tipo de tumores podrían ser las células epiblasticas que originan las tres capas germinales durante la gastrulación (fig. 5-9, págs. 58 y 59).



**Figura 2-2.** Teratoma orofaríngeo. Esos tumores pueden originarse a partir de células germinales primordiales o a partir de células epiblasticas (v. cap. 5), ambas pluripotentes. Entre los tejidos del interior del tumor se encuentran derivados de las tres capas germinales, como intestino, hueso, piel, dientes, etc.

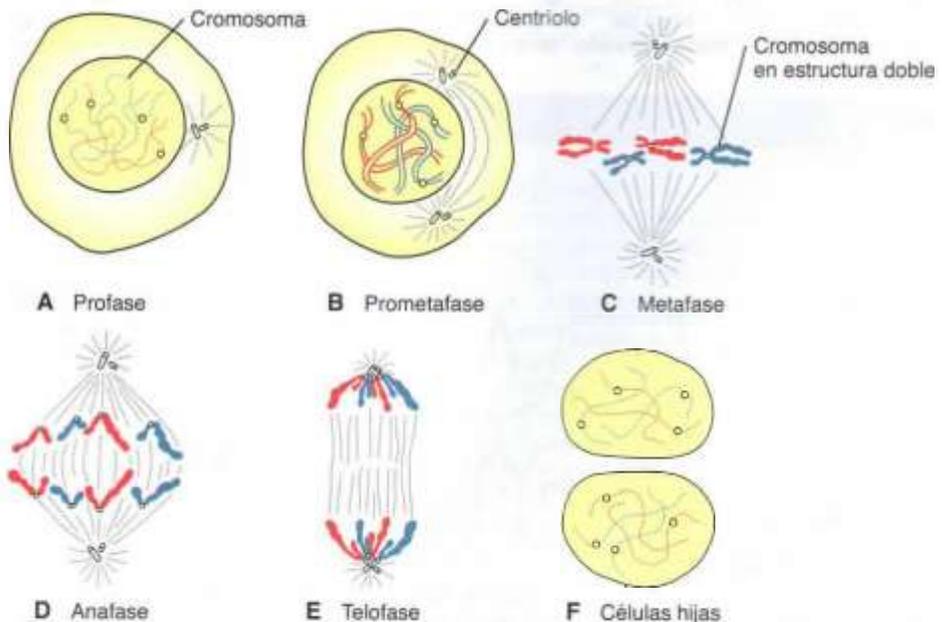
## TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Las características de un nuevo individuo vienen determinadas por genes específicos de los cromosomas que hereda del padre y de la madre. Los seres humanos poseen, aproximadamente, 23 000 genes en 46 cromosomas. Los genes situados en un mismo cromosoma suelen heredarse juntos, por lo que se conocen como **genes ligados**. En las células somáticas, los cromosomas aparecen agrupados en 23 pares **homólogos** que forman el número **diploide** de 46. Existen 22 pares de cromosomas emparejados, llamados **autosomas**, y un par de **cromosomas sexuales**. Si el par sexual es XX, el individuo es genéticamente femenino; si este par es XY, el individuo es genéticamente masculino. Uno de los cromosomas de cada par procede del gameto materno u **ovocito**, el otro del gameto masculino o **espermatozoide**. Así, cada gameto contiene un número **haploide** de 23 cromosomas y la fusión de los gametos durante la **fecundación** restablece el número diploide de 46.

### Mitosis

La **mitosis** es el proceso mediante el cual una célula se divide y origina dos células hijas genéticamente idénticas a la célula madre (fig. 2-3). Cada célula hija recibe el complemento entero de 46 cromosomas. Antes de que una célula entre en mitosis, el **ácido desoxirribonucleico (ADN)** de todos sus cromosomas se replica. Durante esta fase de replicación, los cromosomas son extremadamente largos y

se diseminan de manera difusa por todo el núcleo, de manera que no pueden reconocerse mediante un microscopio óptico. Cuando se inicia la mitosis, los cromosomas empiezan a enrollarse, contraerse y condensarse; estos acontecimientos marcan el inicio de la **profase**. En este momento, cada cromosoma está formado por dos subunidades paralelas, llamadas **cromátidas**, que están unidas por una región estrecha común a ambas llamada **centrómero**. A lo largo de la profase, los cromosomas continúan condensándose y acortándose, y se vuelven más densos (fig. 2-3 A), pero hasta la prometafase no es posible identificar las cromátidas (fig. 2-3 B). Durante la metafase, las cromátidas se disponen alineadas en el plano ecuatorial y, entonces, su estructura doble se hace claramente visible (fig. 2-3 C). Todas las cromátidas están ancladas por unos **microtúbulos** que se extienden desde el **centrómero** hasta el **centríolo** formando el **huso mitótico**. Pronto, el **centrómero** de cada cromosoma se divide, lo que marca el inicio de la anafase, y a continuación las cromátidas migran hacia polos opuestos del huso. Finalmente, durante la telofase, los cromosomas se desenrollan y se alargan, el envoltorio nuclear se restablece y el citoplasma se divide (fig. 2-3 D, F). Los cromosomas pueden estar constituidos por una cromátida hermana al salir de la mitosis en cada célula hija o dos cromátidas después de la duplicación del ADN en la fase S del ciclo celular, de manera que la célula madre tiene cromosomas de dos cromátidas, para dar una a cada hija. Las trisomías (mosaicismo) en la mitosis se deben a la falla del complejo promotor de la anafase



**Figura 2-3.** Diversas fases de la mitosis. En la profase, los cromosomas se observan como hebras delgadas. Las cromátidas dobles se hacen claramente visibles como unidades individuales durante la metafase. Durante la división, los elementos que forman una pareja de cromosomas no se fusionan en ningún momento. En azul, cromosomas paternos; en rojo, cromosomas maternos.

(APC) que inicia el proceso para la degradación de las cohesinas, (proteínas que mantienen unidas a las cromátidas hermanas), permitiendo la separación de las cromátidas para cada célula hija. Esta es la causa del mosaicismo somático.

## Meiosis

La **meiosis** es la división celular que tiene lugar en las **células germinales** para generar los gametos femeninos y masculinos, es decir, el óvulo y el espermatozoide, respectivamente. La meiosis requiere dos divisiones celulares, la **meiosis I** y la **meiosis II**, para que la cantidad de cromosomas se reduzca al número haploide, que es de 23 (fig. 2-4). Como en la mitosis, al iniciarse la meiosis I, el ADN ya se ha duplicado en la fase S del ciclo celular (los ovocitos primarios y los espermatozoides), de manera que cada uno de los 46 cromosomas se duplica en cromátidas hermanas. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la mitosis, los **cromosomas homólogos** se alinean en **parejas**, proceso que recibe el nombre de **sinapsis**. El emparejamiento se realiza de manera exacta punto por punto, excepto en el caso de la combinación XY. A continuación, los pares homólogos se separan en dos células hijas, lo que

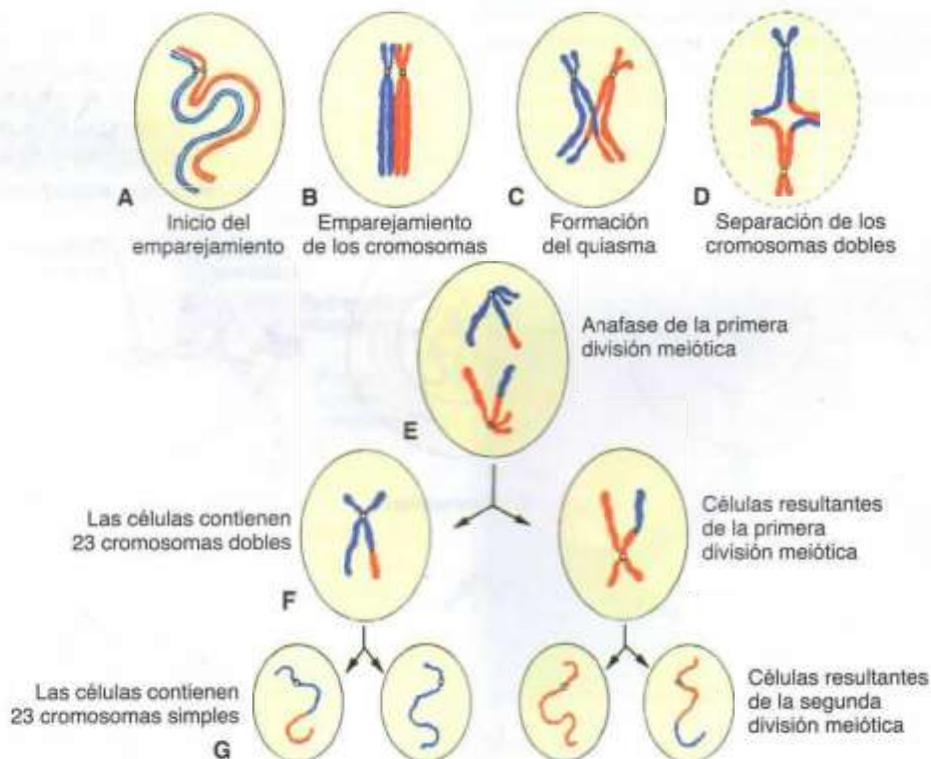
reduce el número de cromosomas, que pasa de diploide a haploide. Poco después, la meiosis II separa las cromátidas hermanas. Así, cada gameto contiene 23 cromosomas.

### Entrecruzamiento

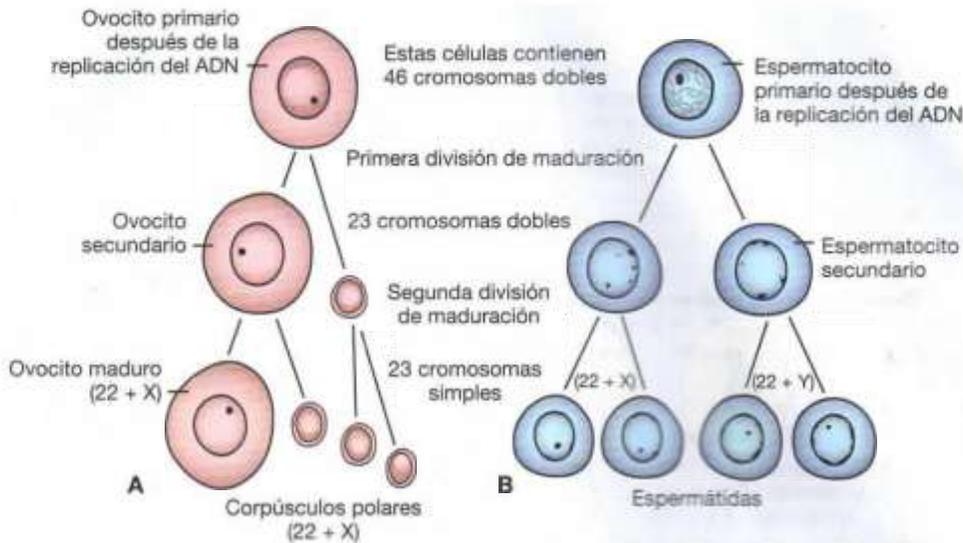
El **entrecruzamiento** es uno de los acontecimientos fundamentales de la meiosis I, y consiste en el **intercambio de segmentos de cromátidas** entre los cromosomas homólogos emparejados (fig. 2-4 C). Se rompen segmentos de cromátidas que se intercambian cuando los cromosomas homólogos se separan. Durante el proceso de separación, los puntos de intercambio quedan temporalmente unidos y forman una estructura parecida a una X llamada **quiasma** (fig. 2-4 C). Los aproximadamente 30 a 40 entrecruzamientos (1 o 2 por cromosoma) de cada primera división meiótica son más frecuentes entre los genes que se sitúan apartados uno del otro en el cromosoma.

El resultado de las divisiones meióticas es el siguiente:

- Un aumento de la **variabilidad genética** debida:
  - al entrecruzamiento, que redistribuye el material genético, y



**Figura 2-4.** Primera y segunda división meiótica. **A.** Los cromosomas homólogos se aproximan. **B.** Los cromosomas homólogos se emparejan y cada miembro de la pareja está formado por dos cromátidas. **C.** Los cromosomas homólogos estrechamente emparejados intercambian fragmentos de cromátide (entrecruzamiento). Obsérvese el quiasma. **D.** Los cromosomas en estructura doble se separan. **E.** Anafase de la primera división meiótica. **F, G.** Durante la segunda división meiótica, los cromosomas en estructura doble se parten por el centrómero. Cuando la división se ha completado, los cromosomas de las cuatro células hijas son diferentes entre ellos.



**Figura 2-5.** Acontecimientos que tienen lugar durante la primera y la segunda división de maduración. **A.** La célula germinal femenina primitiva (ovocito primario) sólo produce un gameto maduro, el ovocito maduro. **B.** La célula germinal masculina primitiva (espermatocito primario) produce cuatro espermatidas, cada una de las cuales se desarrollará en un espermatozoide.

- a la distribución aleatoria de los cromosomas homólogos entre las células hijas.
- Cada célula germinal contiene un número haploide de cromosomas, de manera que en la fecundación se restablece el número diploide de 46.

**Corpúsculos polares**

Durante la meiosis, un ovocito primario origina cuatro células hijas, cada una con 22 cromosomas más 1 cromosoma X (fig. 2-5 A). Sin embargo, sólo una

de ellas se desarrollará en un gameto maduro, el ovocito; las otras tres, llamadas **corpúsculos polares**, reciben muy poco citoplasma y degeneran durante las subsiguientes etapas de desarrollo. De manera parecida, un espermatocito primario origina cuatro células hijas, dos con 22 cromosomas más un cromosoma X y dos con 22 cromosomas más un cromosoma Y (fig. 2-5 B). No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la formación de ovocitos, las cuatro células se desarrollarán en gametos maduros.

**Consideraciones clínicas**

**Anomalías congénitas y abortos espontáneos: factores cromosómicos y genéticos**

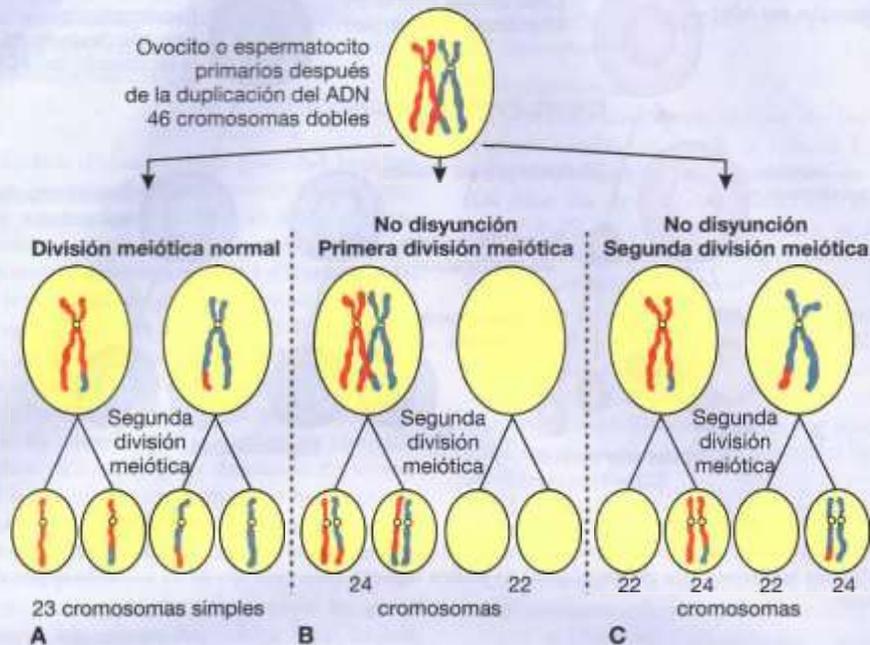
Las **anomalías cromosómicas**, que pueden ser **numéricas** o **estructurales**, son causas importantes de la aparición de defectos congénitos y abortos espontáneos. Se estima que el 50% de las concepciones acaban en un aborto espontáneo, y el 50% de estos abortos presentan anomalías cromosómicas graves. Por lo tanto, aproximadamente el 25% de los fetos tienen un defecto cromosómico grave. Las anomalías cromosómicas más comunes en los abortos son el síndrome de Turner (45,X), la triploidía y la trisomía del cromosoma 16. Las cromosómicas representan el 10% de anomalías congénitas graves, mientras que las **mutaciones génicas** son responsables de un 8% adicional.

**Anomalías numéricas**

La célula somática humana normal contiene 46 cromosomas; el gameto normal tiene 23. Las células somáticas normales son **diploides** o **2n**; los gametos normales son **haploides** o **n**. El término **euploide** designa cualquier múltiplo exacto de *n* (p. ej., diploidía o triploidía). La palabra **aneuploide** denomina cualquier número de cromosomas que no es euploide; generalmente se aplica cuando está presente un cromosoma extra (**trisomía**) o cuando se ha perdido uno (**monosomía**). Las anomalías en el número de cromosomas se pueden originar durante las divisiones meióticas o mitóticas. En la **meiosis**, los dos miembros de una pareja de cromosomas homólogos normalmente se separan durante la primera división meiótica, de manera que cada una de sus células hijas recibe un miembro de cada par (fig. 2-6 A). Sin

(continúa)

(cont.)



**Figura 2-6.** A. Divisiones de maduración normales. B. No disyunción en la primera división meiótica. C. No disyunción en la segunda división meiótica.

embargo, a veces, la separación no tiene lugar (**no disyunción**) y los dos miembros de un par se trasladan a la misma célula (fig. 2-6 B, C). El resultado de una no disyunción cromosómica es que una célula recibe 24 cromosomas, mientras que la otra recibe 22, en lugar de los 23 que corresponderían normalmente. Cuando, en la fecundación, un gameto con 23 cromosomas se fusiona con un gameto que posee 24 o 22 cromosomas, el resultado es o bien un individuo con 47 cromosomas (trisomía) o bien un individuo con 45 cromosomas (monosomía). La no disyunción, que puede darse durante la primera o la segunda división meiótica de las células germinales, puede afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales. En las mujeres, la incidencia de anomalías cromosómicas, incluida la no disyunción, se incrementa con la edad, especialmente a partir de los 35 años.

Ocasionalmente, la no disyunción tiene lugar en la mitosis (**no disyunción mitótica**), durante las primeras divisiones celulares de una célula embrionaria. Esto produce **mosaicismo**, con unas células que poseen un número anómalo de cromosomas y otras células normales. Los individuos afectados pueden exhibir algunas o varias de las características de un síndrome particular, dependiendo del número de células afectadas y de cómo se distribuyen.

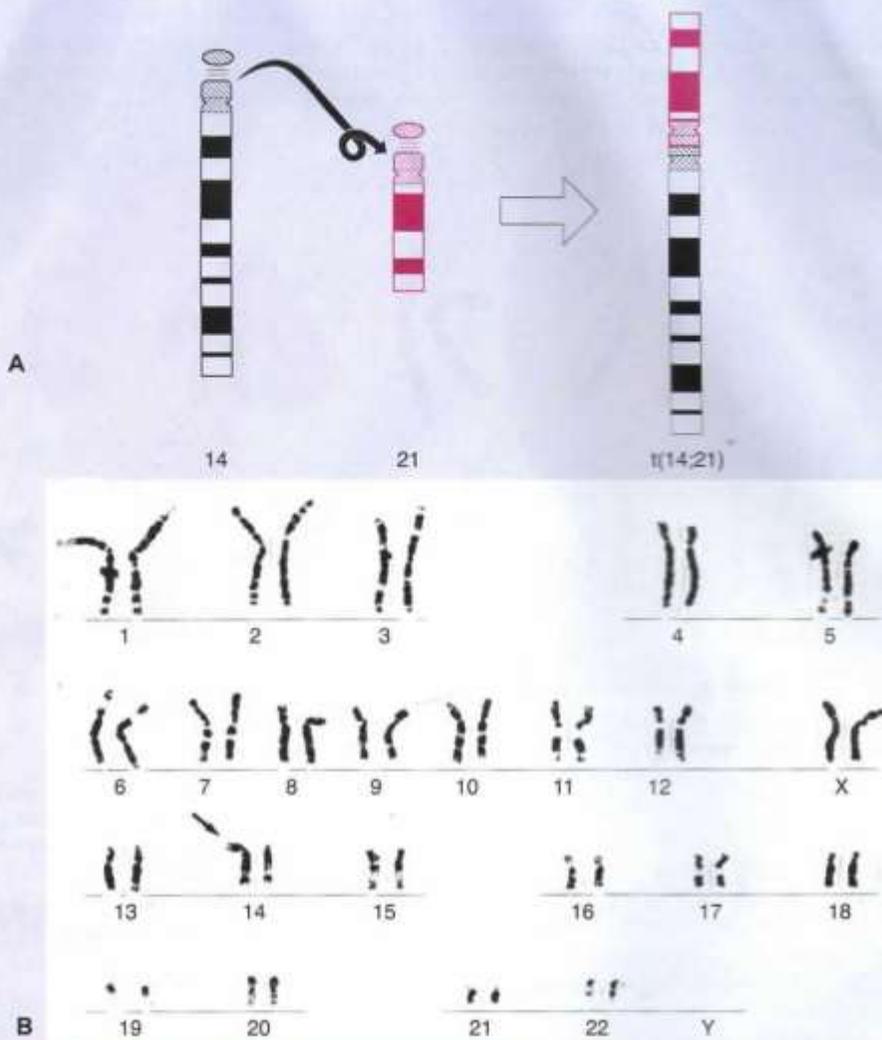
A veces, los cromosomas se rompen y los trozos de uno de ellos se adhieren a otro cromosoma. Estas **translocaciones** pueden ser **equilibradas**, en

cuyo caso la rotura y la adhesión tienen lugar entre dos cromosomas sin que se pierda material genético fundamental, por lo que los individuos están sanos, o **desequilibradas**, en este caso se pierde parte de un cromosoma y esto genera un fenotipo alterado. Por ejemplo, las translocaciones desequilibradas entre los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 durante la meiosis I o II produce gametos con una copia extra del cromosoma 21, una de las causas del síndrome de Down (fig. 2-7). Las translocaciones son especialmente comunes entre los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, ya que estos cromosomas se agrupan durante la meiosis.

**TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 21 (SÍNDROME DE DOWN)** El **síndrome de Down** suele deberse a una copia extra del **cromosoma 21 (trisomía del cromosoma 21)** (fig. 2-8). Las características que presentan los niños con síndrome de Down son las siguientes: retraso del crecimiento; varios grados de retraso mental; anomalías craneofaciales, entre ellas ojos rasgados, epicantero (repliegues cutáneos extras en los ángulos mediales de los ojos), cara plana y orejas pequeñas; defectos cardiovasculares, e hipotonía (fig. 2-9). Estos individuos también presentan una incidencia relativamente alta de leucemia, infecciones, disfunciones tiroideas y envejecimiento prematuro. Además, casi todos desarrollan síntomas de la enfermedad de Alzheimer cuando sobrepasan los 35 años.

(continúa)

(cont.)



**Figura 2-7.** A. Translocación de los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 a nivel del centrómero. La pérdida de los brazos cortos no es clínicamente importante y estos individuos son clínicamente sanos, aunque corren el riesgo de generar descendientes con translocaciones desequilibradas. B. Cariotipo de una translocación del cromosoma 21 en el cromosoma 14, lo que provoca síndrome de Down. La flexión de los dedos (dedos cabalgados) se deben a la presencia de hipertonia.

En el 95% de los casos, este síndrome está causado por una trisomía del cromosoma 21 debida a una no disyunción meiótica que, en el 75% de los casos, tuvo lugar durante la **formación de los ovocitos**. La incidencia del síndrome de Down es de aproximadamente un caso por cada 2000 concepciones en las mujeres que no sobrepasan los 25 años. Este riesgo aumenta con la edad de la madre hasta llegar a un caso por cada 300 concepciones a la edad de 35 años y a uno por cada 100 a la edad de 40.

Aproximadamente el 4% de los casos de síndrome de Down se deben a una translocación no equilibrada entre el cromosoma 21 y el cromosoma

13, 14, 15 o 21 (fig. 2-7). El 1% se debe a un mosaicismo por una no disyunción mitótica. Estos individuos poseen células con un número normal de cromosomas y células que son aneuploides. Pueden exhibir algunas o varias de las características propias del síndrome de Down.

**TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 18** Los pacientes con **trisomía del cromosoma 18** presentan las características siguientes: retraso mental, defectos cardíacos congénitos, orejas de implantación baja y flexión de los dedos de las manos (fig. 2-10). Además, con frecuencia, estos pacientes presentan

(continúa)

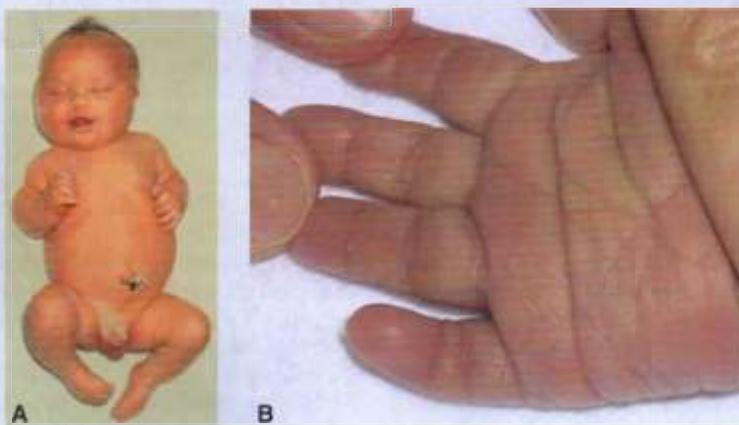
(cont.)

micrognatia, anomalías renales, sindactilia y malformaciones óseas. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente un caso por cada 5000 nacimientos. El 85% se pierden entre la décima semana

de gestación y el término de la misma, mientras que los nacidos vivos suelen morir hacia los 2 meses de edad. Aproximadamente el 5% logra vivir más de un año.



**Figura 2-8.** Cariotipo de una trisomía del cromosoma 21, síndrome de Down.



**Figura 2-9.** **A.** Bebé con síndrome de Down. Nótese la cara ancha y aplanada, las fisuras palpebrales oblicuas y la lengua protuberante. Los niños con síndrome de Down generalmente presentan cierto grado de retraso mental y muchos tienen defectos cardíacos. **B.** Otra característica de estos niños es una mano ancha con una sola línea transversal **A** (pliegue simiesco).

(continúa)

(cont.)



**Figura 2-10.** Bebé con trisomía del cromosoma 18. Nótese las orejas de implantación baja, la boca pequeña, la mandíbula deficiente (micrognatia), la flexión de las manos y la ausencia y/o hipoplasia del radio y el cúbito.

**TRISOMÍA DEL CROMOSOMA 13** Las principales anomalías de la **trisomía del cromosoma 13** son retraso mental, holoprosencefalia, defectos cardíacos congénitos, sordera, labio leporino y fisura palatina, y defectos oculares, como microftalmía, anoftalmía y coloboma (fig. 2-11). La incidencia de esta anomalía es de aproximadamente un caso por cada 20000 nacidos vivos, y más del 90% de los bebés mueren durante el primer mes de vida. Aproximadamente el 5% logra vivir más de un año.

**SÍNDROME DE KLINEFELTER** Las características clínicas del **síndrome de Klinefelter**, que sólo se presenta en varones y suele detectarse en la pubertad, son esterilidad, atrofia testicular, hialinización de los túmulos seminíferos y, generalmente, ginecomastia. Las células poseen 47 cromosomas con un complemento cromosómico sexual de tipo XXY y en el 80% de los casos se observa una **masa de cromatina sexual (corpúsculo de Barr)** (fig. 2-12). (**Corpúsculo de Barr:** se forma por condensación de un cromosoma X inactivado; en las mujeres sanas también se observa un corpúsculo de Barr; ya que uno de los cromosomas X está normalmente



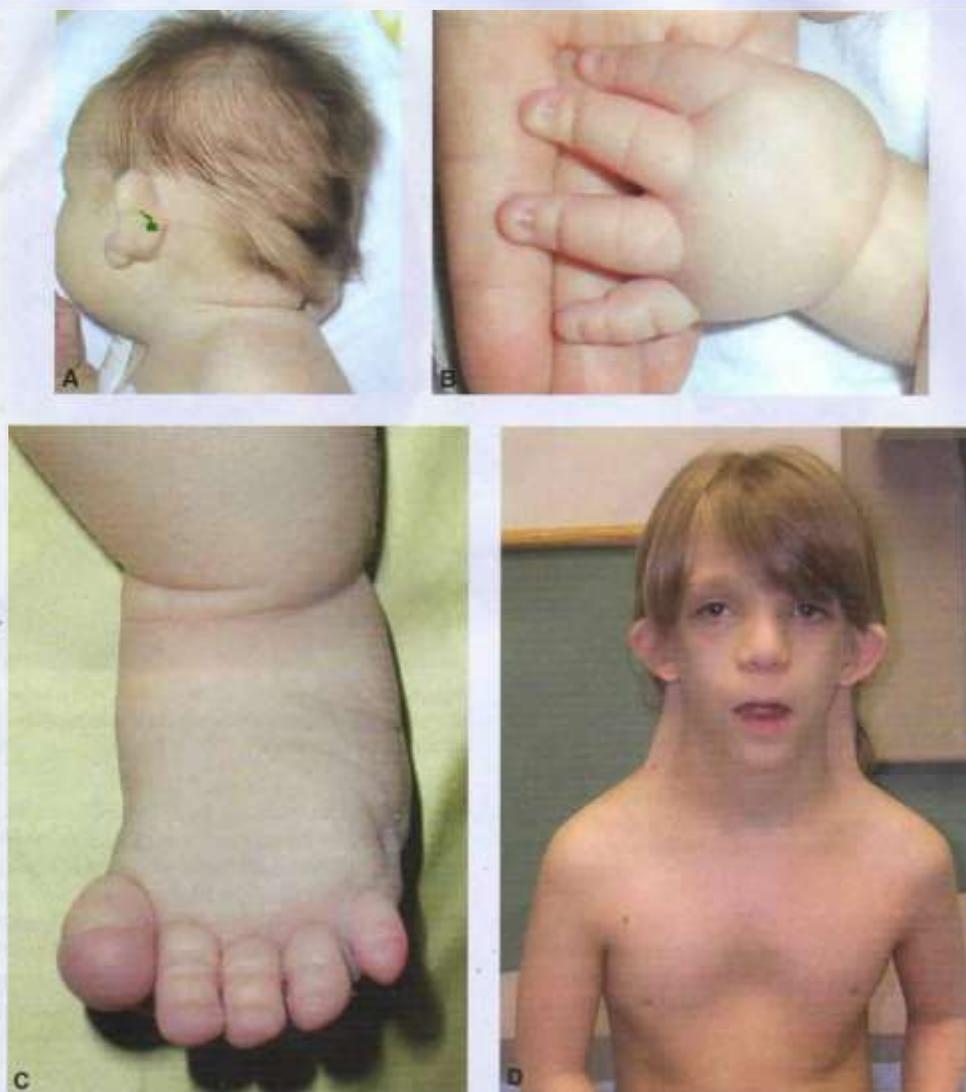
**Figura 2-11.** Bebé con trisomía del cromosoma 13. Nótese el labio leporino bilateral, la frente inclinada hacia atrás y la anoftalmia.

inactivado.) La incidencia de este síndrome es de aproximadamente un caso por cada 500 varones. La no disyunción de los cromosomas XX homólogos es la causa más habitual de este síndrome. En ocasiones, los pacientes con síndrome de Klinefelter poseen 48 cromosomas: 44 autosomas y 4 cromosomas sexuales (48, XXXY). Aunque el retraso mental no suele caracterizar este síndrome, cuantos más cromosomas X hay, más probable es que se dé algún grado de deterioro mental.

**SÍNDROME DE TURNER** El **síndrome de Turner**, con un cariotipo 45,X, es la única monosomía compatible con la vida. Incluso así, el 98% de los fetos con este síndrome se abortan de manera espontánea. Por su aspecto, los pocos que sobreviven son, sin ninguna duda, mujeres en apariencia (fig. 2-12) y se caracterizan por la ausencia de ovarios (**disgenesia gonadal**) y son de baja estatura. Otras anomalías habitualmente asociadas a este síndrome son las siguientes: cuello corto, linfedema de las extremidades, malformaciones óseas y pecho ancho con los pezones muy separados. Aproximadamente el 55% de las mujeres afectadas son monosómicas para el cromosoma X y no presentan corpúsculos de Barr debido a una no disyunción. En el 80% de estas mujeres, la causa del síndrome es la no disyunción en el **gameto**

(continúa)

(cont.)



**Figura 2-12.** Paciente con síndrome de Turner. **A.** Al nacimiento. Observe la piel laxa en la cara posterior del cuello secundaria a los restos de un higroma cístico (quiste lleno de líquido), cuello corto, pabellones auriculares malformados y edema de la mano **B** y pie, **C** secundarios al linfedema. **D.** A los 6 años de edad sobresale el cuello alado y los pezones se encuentran muy separados (telotelia) sobre un tórax amplio.

**masculino.** En el resto de ellas, las causas son anomalías estructurales del cromosoma X o una no disyunción mitótica que provoca mosaicismo.

**SÍNDROME DE LA TRIPLE X (47 XXX).** Muchas pacientes con **síndrome de la triple X (47 XXX)** permanecen sin diagnóstico puesto que sus características físicas son sutiles. Sin embargo, estas niñas a menudo padecen trastornos del lenguaje y baja autoestima. Sus células poseen dos cromatinas sexuales.

#### Anomalías estructurales

Las **anomalías cromosómicas estructurales**, que afectan a uno o más cromosomas, suelen deberse a una rotura de los mismos. La rotura puede producirse por factores ambientales, como virus, radiaciones y fármacos, pero la evidencia está inconclusa. El resultado de la rotura depende de lo que suceda con las piezas rotas. En algunos casos, el trozo roto de un cromosoma se pierde y el niño con la **delección** parcial de dicho cromosoma es anormal.

(continúa)

(cont.)

Un síndrome bien conocido causado por la delección parcial del brazo corto del cromosoma 5 es el **síndrome del maullido de gato**. Los recién nacidos afectados presentan un llanto parecido al maullido de un gato, además de microcefalia (cabeza pequeña), retraso mental y enfermedades cardíacas congénitas. Se sabe que otros síndromes relativamente raros se deben a una pérdida cromosómica parcial.

Las **microdelecciones**, que afectan sólo a algunos **genes contiguos**, pueden provocar el **síndrome de microdelección** o el **síndrome de genes contiguos**. Los lugares donde han tenido lugar estas delecciones, que reciben el nombre de **complejos de genes contiguos**, se pueden identificar mediante **bandeo cromosómico de alta resolución**. Un ejemplo de microdelección es la que afecta al brazo largo del cromosoma 15 (15q11-15q13) [Nota: según la posición del centrómero, los cromosomas poseen un brazo largo, que se designa con la letra «q», y un brazo corto, que se designa con la letra «p»]. Los niños que heredan esta microdelección en el cromosoma materno sufren el **síndrome de Angelman** y presentan retraso mental, no pueden hablar; su desarrollo psicomotor es pobre

y son propensos a la risa prolongada e inapropiada (fig. 2-13). Si los afectados heredan el defecto en el cromosoma paterno, desarrollan el **síndrome de Prader-Willi**, que se caracteriza por hipotonía, obesidad, retraso mental, hipogonadismo y criptorquidia (fig. 2-14). Las características que se expresan de manera distinta dependiendo de si el material genético se hereda de la madre o del padre constituyen ejemplos de **sello genómico**. Existen otros síndromes de genes contiguos que se pueden heredar de cualquiera de los dos progenitores como, por ejemplo, el **síndrome de Miller-Dieker** (lisencefalia, retraso en el desarrollo, convulsiones y anomalías cardíacas y faciales debidas a una delección en 17p13) y la mayoría de casos de **síndrome velocardiofacial (o de Shprintzen)** (defectos palatinos, malformaciones cardíacas conotruncuales, retraso en el lenguaje, problemas de aprendizaje y una enfermedad parecida a la esquizofrenia debido a una delección en 22q11).

Los **lugares frágiles** son regiones de los cromosomas propensos a separarse o romperse bajo



**Figura 2-13.** Paciente con síndrome de Angelman secundario a una microsupresión en el cromosoma 15 materno. Cuando el defecto se ubica en el cromosoma paterno el resultado es un síndrome de Prader-Willi (fig. 2-14)



**Figura 2-14.** Paciente con síndrome de Prader-Willi secundario a una supresión en el cromosoma 15 paterno. Cuando el defecto se ubica en el cromosoma materno el resultado es un síndrome de Angelman (fig. 2-13).

(continúa)

(cont.)

determinadas manipulaciones celulares. Éstos se pueden detectar, por ejemplo, cultivando linfocitos del paciente en un medio deficiente en folato. Aunque se han definido numerosos lugares frágiles que están formados por **repeticiones CGG**, sólo los que se encuentran en el gen **FMRI** del brazo largo del cromosoma X (Xq27) se han podido relacionar con un fenotipo alterado que recibe el nombre de **síndrome del cromosoma X frágil**. En la región promotora del gen de los individuos afectados puede haber más de 200 repeticiones, mientras que en individuos sanos se encuentran de 6 a 54. El síndrome del cromosoma X frágil se caracteriza por retraso mental, orejas grandes, mandíbula prominente e iris de color azul pálido. Este síndrome se da en uno de cada 5000 individuos y afecta más a menudo a los varones que a las mujeres, lo que explicaría el predominio de varones entre los retrasados mentales. Después del síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil es la segunda causa más frecuente de retraso mental debido a anomalías cromosómicas.

### Mutaciones génicas

Muchas de las malformaciones congénitas de los seres humanos se heredan y algunas muestran un patrón de herencia claramente mendeliano. Diversas anomalías congénitas se pueden atribuir directamente a un cambio en la estructura o la función de un solo gen, de ahí que se hable de **mutaciones monogénicas**. Se estima que este tipo de defecto representa aproximadamente el 8% de las malformaciones en los seres humanos.

Excepto en los cromosomas X e Y del varón, los genes se encuentran en parejas o **alelos**, de manera que existen dos dosis de cada determinante genético: una procedente de la madre y la otra procedente del padre. Si un gen mutado produce una anomalía al encontrarse en una sola dosis, es decir, a pesar de la presencia de un alelo normal, la **mutación es dominante**. Si para producir la anomalía los dos alelos deben ser anormales (dosis doble) o si la mutación está ligada al cromosoma X (tiene lugar en el cromosoma X) del varón, la **mutación es recesiva**. La gradación en los efectos de los genes mutados puede deberse a **factores modificantes**.

La aplicación de técnicas de biología molecular ha ampliado nuestros conocimientos sobre los genes responsables del desarrollo normal. Por su parte, el análisis genético de los síndromes humanos ha demostrado que las mutaciones de varios de estos genes son responsables de determinadas anomalías y enfermedades infantiles. Así, la relación entre los genes que desempeñan un papel clave en el desarrollo

y la función de los mismos en los síndromes clínicos es cada vez más clara.

Además de causar malformaciones congénitas, las mutaciones pueden provocar **errores innatos del metabolismo** (metabolopatías congénitas). Estas enfermedades, las más conocidas de las cuales son la **fenilcetonuria**, la **homocistinuria** y la **galactosemia**, con frecuencia causan o van unidas a distintos grados de retraso mental.

### Técnicas de diagnóstico para la identificación de anomalías genéticas

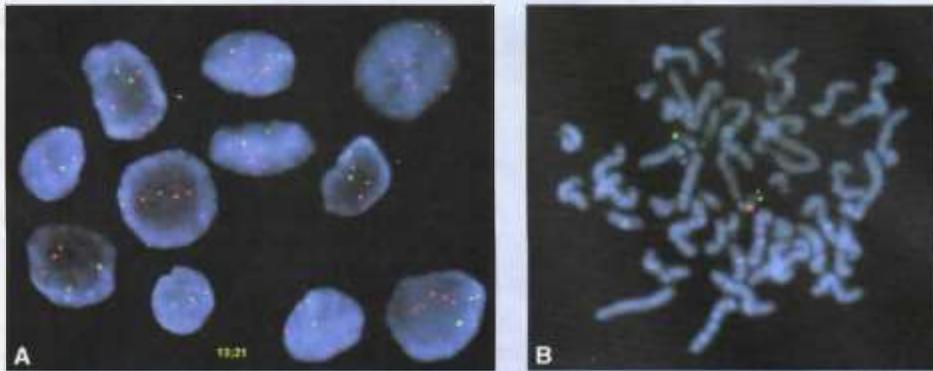
El **análisis citogenético** se usa para analizar el número y la integridad de los cromosomas. Esta técnica requiere células en división, por lo que hay que fabricar cultivos celulares y detenerlos en la metafase mediante tratamientos químicos. Los cromosomas se tiñen con la **tinción Giemsa** para visualizar los patrones de bandas oscuras y claras (bandas G; fig. 2-7), específicos de cada cromosoma. Cada banda representa entre  $5 \times 10^6$  y  $10 \times 10^6$  pares de bases de ADN, que pueden incluir desde unos cuantos genes a diversos centenares. Recientemente, se han desarrollado **técnicas de bandeado metafásico de alta resolución** que permiten visualizar un mayor número de bandas que se corresponden con fragmentos de ADN incluso más pequeños, lo que facilita el diagnóstico de deleciones de pequeño tamaño.

Las nuevas técnicas moleculares, como la **hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)**, usan sondas de ADN específicas para identificar ploidías de algunos cromosomas seleccionados. Las sondas fluorescentes se hibridan con cromosomas o *loci* genéticos utilizando células depositadas sobre un portaobjetos y el resultado se observa mediante un microscopio de fluorescencia (fig. 2-15).

Las **micromatrices** antigénicas utilizan puntos de secuencias específicas del ADN (sondas) adheridas a una superficie sólida, casi siempre de vidrio o silicón (micromatrices Affimetrix). Son sondas cortas de un gen o algún otro elemento de ADN y se utilizan para hibridizar una muestra de cADN o cARN (muestra de interés). La hibridación de las secuencias de la sonda de interés se detecta y mide por medio de fluorescencia o alguna otra técnica. Los resultados detectan polimorfismos de un solo nucleótido, mutaciones y cambios en el grado de expresión. Actualmente existen compañías que ofrecen estas técnicas para cualquier persona que desee obtener una prueba o secuencia de su genoma.

(continúa)

(cont.)



**Figura 2-15.** **A.** Hibridación *in situ* con fluorescencia en la que se ha empleado una sonda para el cromosoma 21 (puntos rojos). Nótese que hay tres puntos rojos en cada célula, lo que indica una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). Los puntos verdes representan una sonda de control para el cromosoma 13. En el ángulo inferior derecho hay dos células superpuestas, lo que da la impresión de que existen múltiples sondas. **B.** Análisis de FISH de 22q11. Síndrome de supresión. Las señales verdes identifican al cromosoma 22; las señales rojas representan a la sonda N25 de FISH, que se encuentra en la región q11. Existe únicamente uno de los pares del cromosoma 22, lo que indica que el otro tiene supresión de 22q11.

## CAMBIOS MORFOLÓGICOS DURANTE LA MADURACIÓN DE LOS GAMETOS

### Ovogénesis

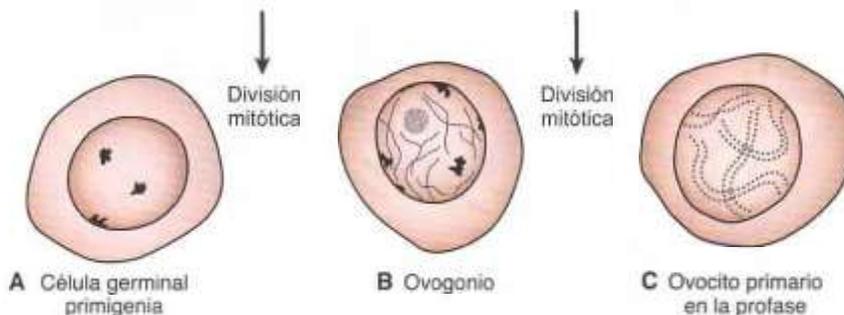
La ovogénesis es el proceso mediante el cual los ovogonios se diferencian en ovocitos maduros.

*La maduración de los ovocitos inicia antes del nacimiento*

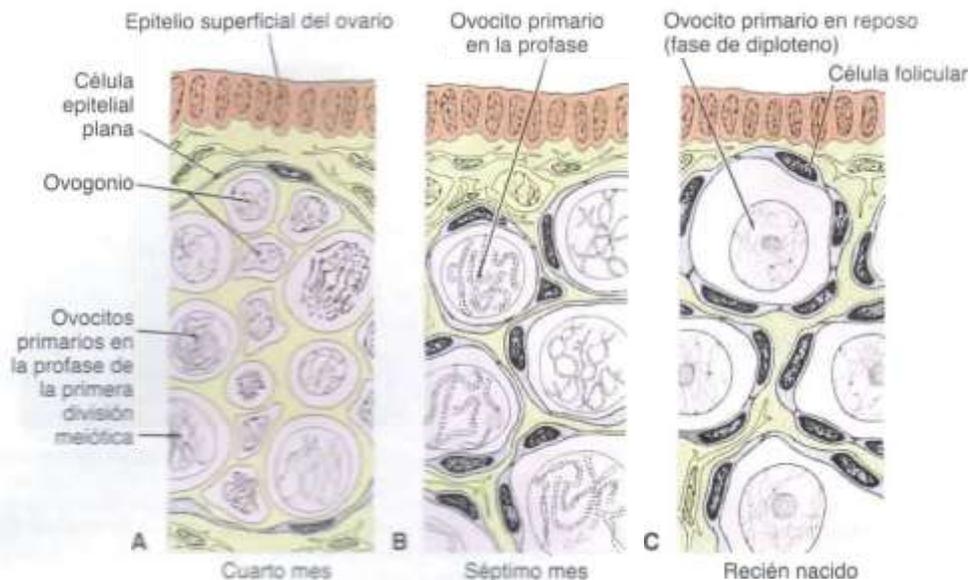
Una vez que las **células germinales primordiales (CGP)** han alcanzado la gónada de una mujer (desde el punto de vista genético), se diferencian en **ovogonios** (fig. 2-16 A, B). Estas células experimentan diversas divisiones mitóticas y, hacia el final del tercer mes, se disponen en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas (figs. 2-17 y 2-18). Mientras que es probable que todos los ovogonios de un grupo procedan de una misma célula, las células

epiteliales planas, conocidas como **células foliculares**, se originan a partir del epitelio celómico que recubre el ovario.

La mayoría de ovogonios continúan dividiéndose por mitosis, pero algunos de ellos detienen sus divisiones celulares en el diploteno profase de la meiosis I y forman **ovocitos primarios** (figs. 2-16 C y 2-17 A). Durante los meses siguientes, el número de ovogonios aumenta rápidamente y hacia el quinto mes del desarrollo prenatal el número total de células germinales en el ovario alcanza su cifra máxima, estimada en 7 millones. En este momento, las células empiezan a morir (atresia) y muchos ovogonios y ovocitos primarios degeneran y se vuelven **atrésicos**. Hacia el séptimo mes, la mayoría de ovogonios han degenerado, excepto unos cuantos que se encuentran cerca de la superficie. Todos los ovocitos primarios supervivientes han entrado en la profase de la meiosis I y la mayoría están rodeados por una



**Figura 2-16.** Las células germinales primordiales empiezan a diferenciarse en ovogonios poco después de llegar al ovario. Hacia el tercer mes del desarrollo, algunos ovogonios dan lugar a ovocitos primarios que entran en la profase de la primera división meiótica. Esta profase puede durar 40 años o más y sólo termina cuando la célula inicia la maduración final. Durante este periodo contiene 46 cromosomas dobles.



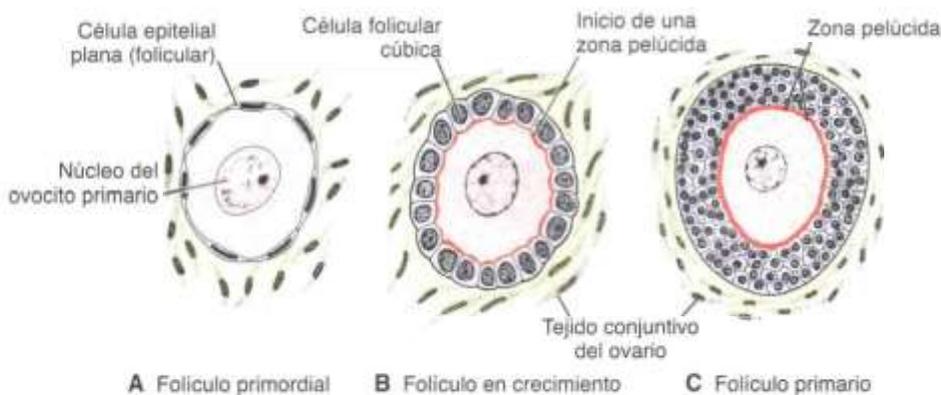
**Figura 2-17.** Secciones del ovario en distintas fases del desarrollo. **A.** Los ovogonios se agrupan en la parte cortical del ovario. Algunos están en mitosis; otros se han diferenciado en ovocitos primarios y han entrado en la profase de la primera división meiótica. **B.** Casi todos los ovogonios se transforman en ovocitos primarios durante la profase de la primera división meiótica. **C.** Ya no hay ovogonios. Cada ovocito primario está rodeado por una sola capa de células foliculares, lo que forma el folículo primordial. Los ovocitos han entrado en la fase de diploteno de la profase, en el que permanecerán hasta justo antes de la ovulación. Sólo entonces entrarán en la metafase de la primera división meiótica.

capa individual de células foliculares epiteliales planas (fig. 2-17 B). El conjunto formado por un ovocito primario y las células epiteliales planas que le rodean se conoce como **folículo primordial** (fig. 2-18 A).

#### *La maduración de los ovocitos continúa en la pubertad*

Cuando se acerca el momento del nacimiento, todos los ovocitos han iniciado la profase de la meiosis I, pero en lugar de continuar en la metafase, entran en **fase de diploteno**, una etapa de reposo durante la

profase que se caracteriza por una red laxa de cromatina (fig. 2-17 C). *Al nacimiento todos los Ovocitos se encuentran detenidos en diploteno y no completarán su primera división meiótica hasta después de la pubertad.* Esta fase de reposo es inducido por el **inhibidor de la maduración del ovocito (IMO)**, un pequeño péptido que segregan las células foliculares. Se estima que en el momento del nacimiento el número total de ovocitos varía entre 600 000 y 800 000. Durante la infancia, la mayoría de ovocitos se vuelven atrésicos; al inicio de la pubertad sólo quedan unos 40 000, de



**Figura 2-18.** **A.** Folículo primordial formado por un ovocito primario rodeado de una capa de células epiteliales planas. **B.** Folículo primario, en una fase inicial o prenatal, de la reserva de folículos primordiales. A medida que el folículo crece, las células foliculares van adoptando forma cúbica y empiezan a segregar la zona pelúcida, que se hace visible en forma de manchas irregulares sobre la superficie del ovocito. **C.** Folículo primario maduro (prenatal) cuyas células foliculares han formado una capa estratificada de células granulosas alrededor del ovocito y ya posee una zona pelúcida bien definida.

los cuales se ovularán entre 400 y 500, uno cada mes hasta que la mujer llegue a la menopausia. Algunos ovocitos que alcanzan la madurez en las etapas tardías de la vida antes de ser ovulados permanecen inactivos en la fase de diploteno de la primera división meiótica durante 40 años o más. No se sabe si la fase de diploteno es la fase más adecuada para proteger al ovocito de los daños ambientales. El hecho de que el riesgo del nacimiento de niños con anomalías cromosómicas aumente con la edad de la madre indica que los ovocitos primarios se hacen más vulnerables con la edad.

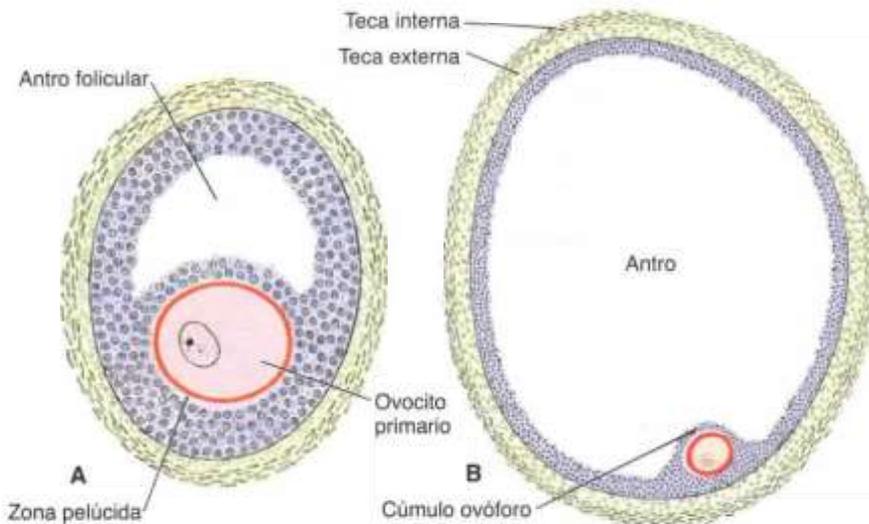
En la pubertad se establece una reserva de folículos en crecimiento que se mantiene gracias al conjunto de folículos primordiales. Cada mes empiezan madurar entre 15 y 20 folículos de este conjunto. Algunos mueren, mientras que otros acumulan líquido en un espacio llamado **antro**, con lo que pasan a la fase **antral** o **vesicular** (fig. 2-19 A). Cada vez se acumula más líquido hasta que, inmediatamente antes de la ovulación, los folículos se encuentran edematosos y se denominan **folículos vesiculares maduros** o **folículos de Graff** (fig. 2-19 B). La fase antral es la más larga y la fase del folículo vesicular maduro abarca unas 37 horas antes de la ovulación.

Mientras el ovocito primario empieza a crecer, las células foliculares que le rodean pasan de planas a cúbicas y proliferan para generar un epitelio estratificado de **células granulosas**. Esta unidad se conoce como **folículo primario** (fig. 2-18 B, C). Las células granulosas descansan sobre una membrana basal que las separa del tejido conjuntivo circundante del ovario (células del estroma) que forma la **teca folicular**. Las células granulosas y el ovocito también segregan una

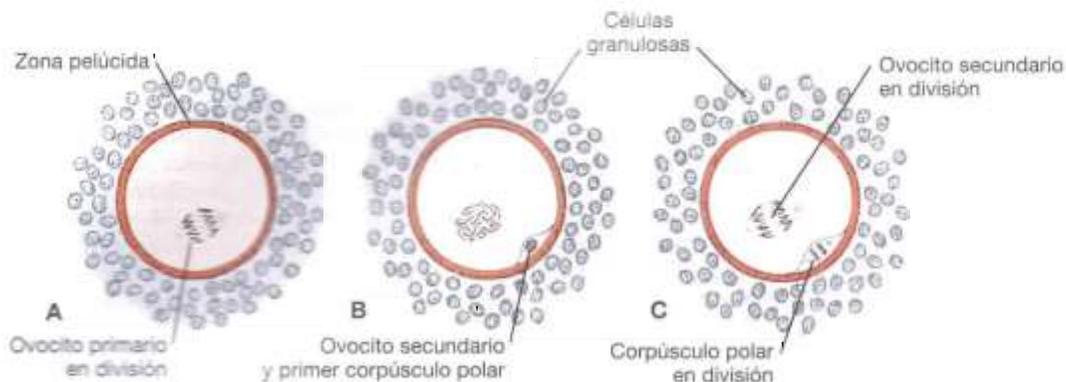
capa de glucoproteínas en la superficie del ovocito que forma la **zona pelúcida** (fig. 2-18 C). Mientras los folículos continúan creciendo, las células de la teca folicular se estructuran en una capa interna de células secretoras (**teca interna**) y una cápsula fibrosa externa (**teca externa**). Además, pequeñas prolongaciones digitiformes de las células foliculares se extienden a través de la zona pelúcida y se intercalan entre las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito. Estas prolongaciones son importantes para el transporte de materiales desde las células foliculares hasta el ovocito.

A medida que el desarrollo continúa, aparecen espacios llenos de líquido entre las células granulosas. La coalescencia de estos espacios forma el **antro** y, entonces, el folículo recibe el nombre de **folículo secundario (vesicular)**. Al principio, el antro tiene forma de arco pero con el tiempo se agranda (fig. 2-19). Las células granulosas que rodean al ovocito se mantienen intactas y forman el **cúmulo ovóforo**. La membrana basal se localiza entre las células de la granulosa y la teca interna, ésta impide el paso de los vasos sanguíneos hacia el folículo, es una barrera. El **folículo secundario** maduro puede alcanzar o superar los 25 mm de diámetro. Está rodeado por la teca interna, que está formada por células que exhiben características de secreción esteroidea, con abundantes vasos sanguíneos, y por la teca externa, que se fusiona gradualmente con el tejido conjuntivo del ovario (fig. 2-19).

En cada ciclo ovárico, empiezan a desarrollarse unos cuantos folículos, pero generalmente sólo uno alcanza la madurez. Los otros degeneran y se vuelven atrésicos. Cuando el folículo secundario ha



**Figura 2-19.** **A.** Folículo en fase secundaria (antral). El ovocito, rodeado por la zona pelúcida, se encuentra en posición no central; el antro se ha desarrollado a partir del líquido acumulado en los espacios intercelulares. Nótese la disposición de las células de la teca interna y la teca externa. **B.** Folículo secundario (de De Graaf) maduro. El antro se ha agrandado considerablemente, está lleno de líquido folicular y le rodea una capa estratificada de células granulosas. El ovocito se encuentra inmerso en un montículo de células granulosas, el cúmulo ovóforo.



**Figura 2-20.** Maduración del ovocito. **A.** Ovocito primario que muestra el huso de la primera división meiótica. **B.** Ovocito secundario y primer corpúsculo polar. La membrana nuclear está ausente. **C.** Ovocito secundario que muestra el huso de la segunda división meiótica. El primer corpúsculo polar también está dividiéndose.

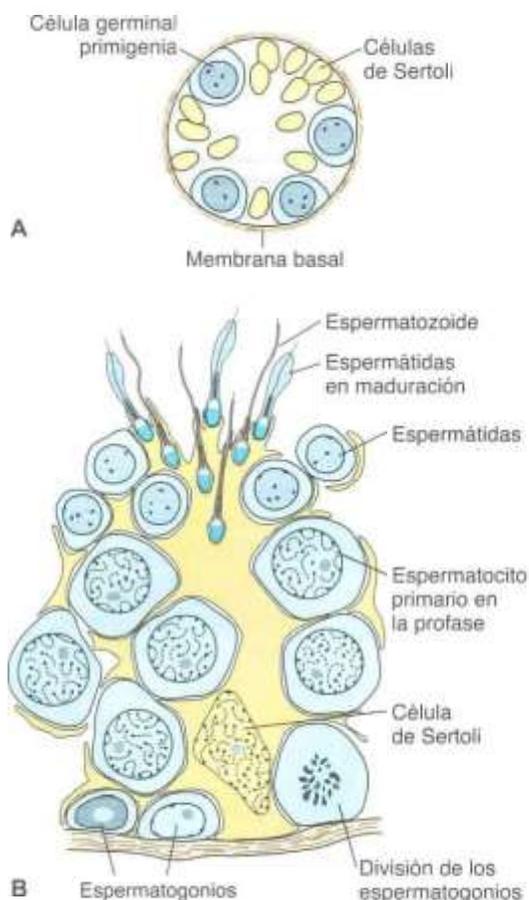
madurado, una descarga de **hormona luteinizante (LH)** induce la fase de crecimiento preovulatoria. Se completa la meiosis I, lo que lleva a la formación de dos células hijas de tamaño desigual, cada una con 23 cromosomas dobles (fig. 2-20 *A, B*). Una de estas células, el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma; la otra, el **primer corpúsculo polar**, prácticamente no recibe citoplasma. El primer corpúsculo polar se dispone entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario en el espacio perivitelino (fig. 2-20 *B*). A continuación, la célula entra en la meiosis II, pero se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. La meiosis II sólo se completa si el ovocito es fecundado; en caso contrario, la célula degenera aproximadamente 24 h después de la ovulación. El primer corpúsculo polar puede experimentar una segunda división (fig. 2-20 *C*).

## Espermatogénesis

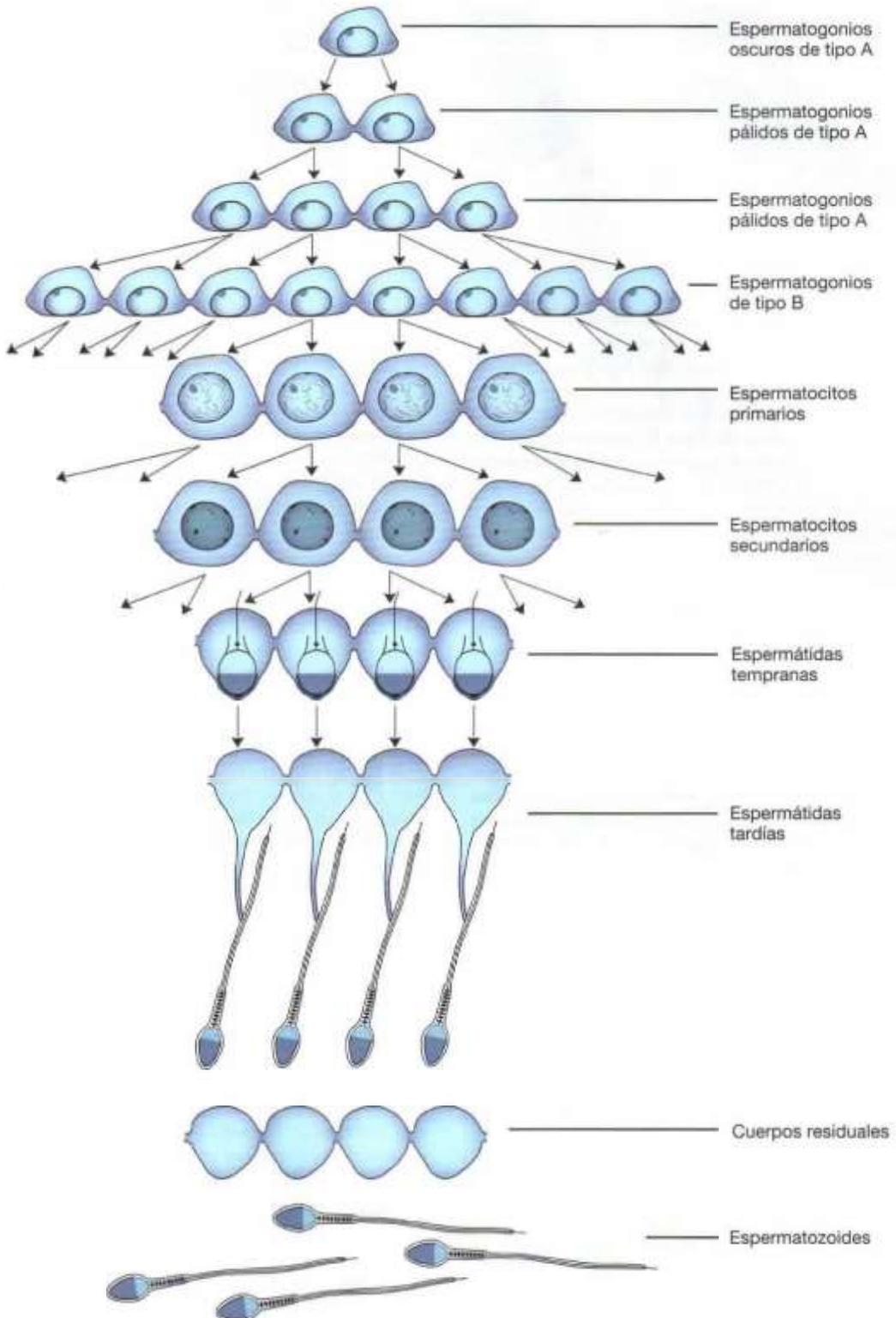
*La maduración de los espermatozoides se inicia en la pubertad*

La **espermatogénesis**, que se divide en dos fases: meiosis y espermiogénesis o espermitoteliosis, se inicia en la pubertad, incluye todos aquellos acontecimientos mediante los cuales los **espermatogonios** se transforman en **espermatozoides**. En el momento del nacimiento, en los cordones testiculares de un varón pueden reconocerse las células germinales, que aparecen como células grandes y pálidas rodeadas por células de sostén (fig. 2-21 *A*). Las células de sostén, que como las células foliculares derivan del epitelio celómico de la glándula, se convierten en **células sustentaculares** o **células de Sertoli** (fig. 2-21 *B*).

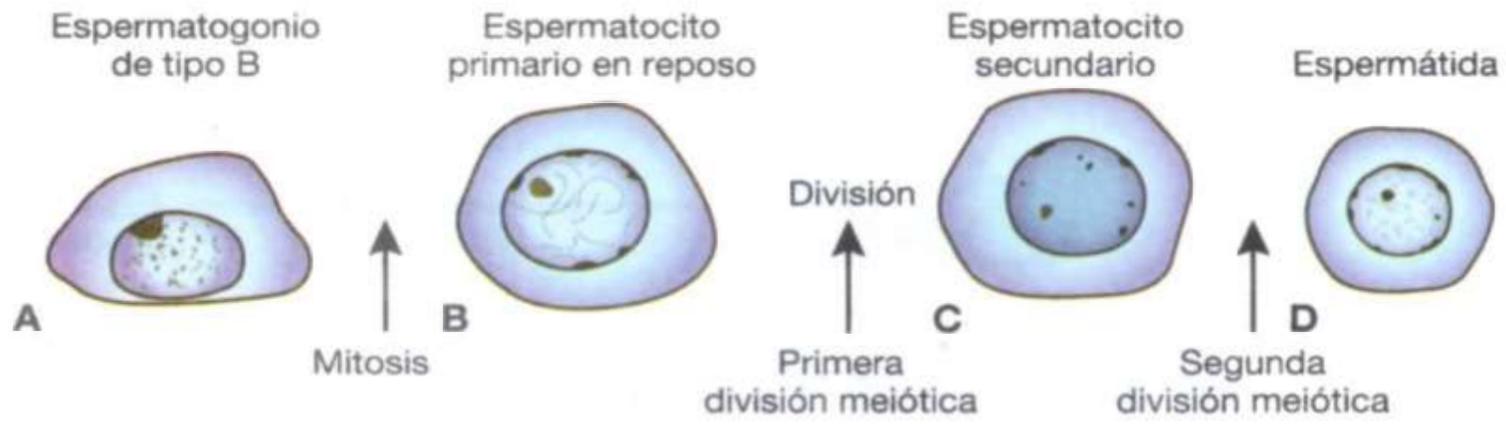
Poco antes de la pubertad, los cordones espermáticos adquieren una luz y se transforman en **túmulos seminíferos**. Aproximadamente al mismo tiempo, las CGP originan células precursoras de espermatogonios. A intervalos regulares, ya entrada la pubertad, emergen células de esta población de células madre



**Figura 2-21.** **A.** Sección transversal a través de los cordones sexuales primitivos de un varón recién nacido que muestra las células germinales primordiales y las células de sostén. **B.** Sección transversal de un túbulo seminífero en la pubertad. Nótese que la espermatogénesis se encuentra en distintas fases y las células espermáticas en desarrollo se disponen entre las prolongaciones citoplasmáticas de la célula de Sertoli.



**Figura 2-22.** Los espermatogonios de tipo A, que derivan de la población de células precursoras de espermatogonios, son las primeras células del proceso de espermatogénesis. Se establecen clones de células que en las sucesivas divisiones quedan unidas por puentes citoplasmáticos, hasta que cada espermatozoide se separa de los cuerpos residuales. De hecho, el número de células independientes interconectadas es considerablemente mayor de lo que se representa en esta figura.



**Figura 2-23.** Productos de la meiosis espermatogénica en el ser humano.

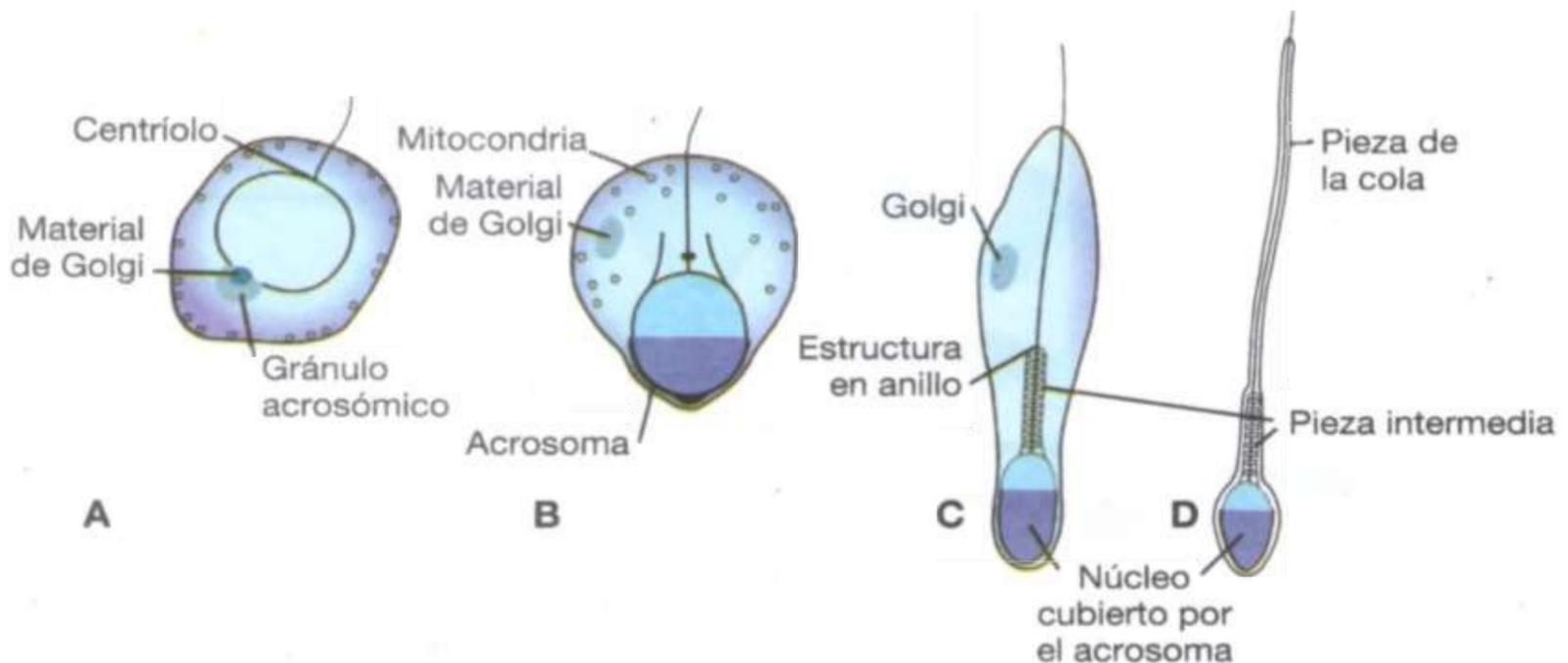
que forman **espermatogonias de tipo A**, la producción de los cuales marca el inicio de la espermatogénesis. Las células de tipo A experimentan un número limitado de divisiones mitóticas y forman clones celulares. La última división celular origina **espermatogonias de tipo B**, que a continuación se dividen y forman **espermatocitos primarios** (figs. 2-21 B y 2-22). En ese momento, los espermatocitos primarios entran en una profase larga (22 días) y seguidamente completan con rapidez la meiosis I y forman **espermatocitos secundarios**. Durante la segunda división meiótica, estas células empiezan a formar espermátidas haploides inmediatamente (figs. 2-21 B a 2-23). A lo largo de toda esta serie de acontecimientos, desde el momento en que las células de tipo A abandonan la población de células madre hasta que se forman las **espermátidas**, la citocinesis permanece incompleta, de manera que las sucesivas generaciones de células quedan unidas por puentes citoplasmáticos. Así, la prole de un único espermatogonio de tipo A forma un clon de células germinales que se mantienen en contacto durante la diferenciación (fig. 2-22). Además, mientras se desarrollan, los espermatogonios y las espermátidas permanecen dentro de cavidades profundas de las células de Sertoli (fig. 2-21 B). De esta manera, las células de Sertoli sostienen y protegen las células germinales, participan en la nutrición de las mismas y ayudan a liberar los espermatozoides maduros.

La espermatogénesis está regulada por la producción de LH por parte de la hipófisis. La **LH** se une a los receptores de las células de Leydig y estimula la producción de testosterona que, a su vez, se une a las células de Sertoli y estimula la espermatogénesis. La **hormona estimuladora del folículo (FSH)** también es esencial, ya que al unirse a las células de Sertoli estimula la producción de líquido testicular y la síntesis de proteínas receptoras de andrógeno intracelular.

### Espermiogénesis

La serie de cambios que transforman las espermátidas en espermatozoides constituyen la **espermiogénesis**. Estos cambios consisten en 1) la formación del **acrosoma**, que cubre la mitad de la superficie nuclear y contiene enzimas que ayudan a penetrar el óvulo y las capas que lo rodean durante la fecundación (fig. 2-24); 2) la condensación del núcleo; 3) la formación del cuello, la pieza intermedia y la cola; y 4) el desprendimiento de la mayor parte del citoplasma en forma de cuerpos residuales que serán fagocitados por las células de Sertoli. En los seres humanos, el tiempo que requiere un espermatogonio para convertirse en un espermatozoide maduro es de aproximadamente 64 días, y cada día se producen, aproximadamente, 300 millones de espermatozoides.

Cuando están completamente formados, los espermatozoides entran en la luz de los túbulos



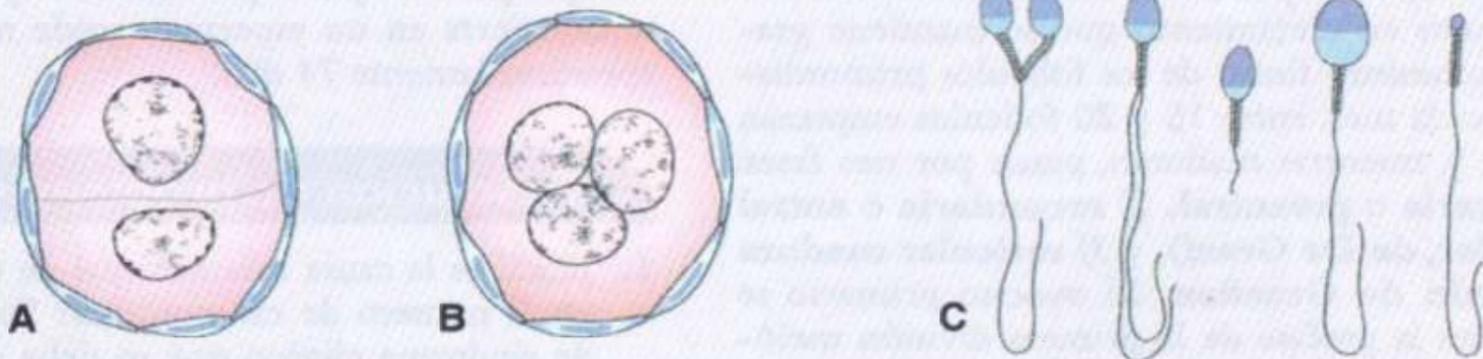
**Figura 2-24.** Fases importantes del proceso de transformación de las espermátidas humanas en espermatozoides.

## Consideraciones clínicas

### Gametos anómalos

En los seres humanos y en la mayoría de mamíferos, en ocasiones, un folículo ovárico contiene dos o tres ovocitos primarios claramente distinguibles (fig. 2-25 A). Aunque estos ovocitos pueden originar gemelos o trillizos, generalmente degeneran antes de llegar a la madurez. En algunos casos raros, un ovocito primario contiene dos o incluso tres núcleos (fig. 2-25 B). Estos ovocitos binucleados o trinucleados mueren antes de alcanzar la madurez.

A diferencia de los ovocitos atípicos, los espermatozoides anormales son frecuentes y hasta un 10% de su total presentan defectos visibles. La cabeza o la cola pueden presentar anomalías, los espermatozoides pueden ser gigantes o enanos y, a veces, están unidos (fig. 2-25 C). Los espermatozoides con anomalías morfológicas carecen de la movilidad normal y probablemente no fecundarán ningún ovocito.



**Figura 2-25.** Células germinales anómalas. **A.** Folículo primordial con dos ovocitos. **B.** Ovocito trinucleado. **C.** Diversos tipos de espermatozoides anómalos.

seminíferos. Allí, elementos contráctiles de la pared de los túbulos seminíferos los impulsan hacia el epidídimo. Al principio los espermatozoides son poco móviles, pero en el epidídimo adquieren la movilidad completa.

## Resumen

Las **células germinales primordiales (CGP)** aparecen en la pared del saco vitelino en la cuarta semana y migran hacia la gónada no diferenciada (fig. 2-1), donde llegan hacia el final de la quinta semana. Mientras se preparan para ser fecundadas, tanto las células germinales femeninas como las masculinas experimentan la **gametogénesis**, proceso que incluye la **meiosis** y la **citodiferenciación**. Durante la meiosis I, los **cromosomas homólogos se emparejan e intercambian material genético**; durante la meiosis II, las células no replican su ADN, de manera que cada una contiene un número **haploide** de cromosomas y la mitad de la cantidad de ADN que una célula somática normal (fig. 2-4). Por esto, los gametos femeninos y masculinos maduros poseen 22 cromosomas más un cromosoma X o un cromosoma Y, respectivamente.

Los defectos de nacimiento pueden deberse a anomalías en el **número** o en la **estructura** de los **cromosomas**, pero también a la **mutación de un único gen**. Aproximadamente, el 7% de los

principales defectos congénitos se deben a anomalías cromosómicas, mientras que un 8% se debe a una mutación génica. Las **trisomías** (un cromosoma extra) y las **monosomías** (pérdida de un cromosoma) se originan durante la mitosis o la meiosis. Durante la meiosis, los cromosomas homólogos se emparejan y posteriormente se separan. Sin embargo, si la separación falla (**no disyunción**), una de las células recibe demasiados cromosomas, mientras que la otra recibe un número insuficiente (fig. 2-6). La incidencia de las anomalías en el número de cromosomas aumenta con la edad de la madre, especialmente en las madres de más de 35 años. Las anomalías estructurales de los cromosomas pueden ser **macrodeleciones (síndrome del maullido de gato)** o **microdeleciones**. Estas últimas afectan a **genes contiguos** y pueden provocar defectos como el **síndrome de Angelman** (deleción materna, cromosoma 15q11-15q13) o el **síndrome de Prader-Willi** (deleción paterna, 15q11-15q13). Como estos síndromes dependen de si el material genético se hereda del padre o de la madre, también son un ejemplo de **sellado genómico**. Las mutaciones génicas pueden ser **dominantes** (sólo tienen que afectar a uno de los genes de un par de alelos para producir la alteración) o **recesivos** (deben mutar ambos alelos del gen). Las mutaciones responsables de diversas anomalías congénitas afectan a los genes que intervienen en el desarrollo embrionario normal.

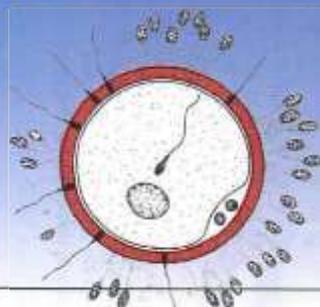
En la mujer, el proceso de maduración desde la célula germinal primitiva hasta el gameto maduro, que recibe el nombre de **ovogénesis**, **empieza antes del nacimiento**; en el varón recibe el nombre de **espermatogénesis** y **se inicia en la pubertad**. En la hembra, las CGP forman **ovogonios**. Después de repetidas divisiones mitóticas, algunos de estos ovogonios se detienen en la profase de la meiosis I y forman **ovocitos primarios**. Hacia el séptimo mes, muchos ovogonios se han vuelto atrésicos y sólo los ovocitos primarios siguen rodeados por una capa de **células foliculares** derivadas del epitelio superficial del ovario (fig. 2-17). Juntos, el ovocito y su capa de células foliculares, forman el **fóliculo primordial**. En la pubertad, se establece una reserva de foliculos en crecimiento que se mantiene gracias al suministro finito de los foliculos primordiales. Así, cada mes, entre 15 y 20 foliculos empiezan a crecer y, mientras maduran, pasan por tres fases: 1) **primaria** o **preantral**, 2) **secundaria** o **antral** (**vesicular**, de De Graaf), y 3) **vesicular madura** o **fóliculo de Graafian**. El ovocito primario se detiene en la profase de la primera división meiótica hasta que el fólculo secundario está maduro. En este momento, una descarga de **LH** estimula el crecimiento preovulatorio; la meiosis I se completa y se forman un ovocito secundario y un corpúsculo polar. Entonces, el ovocito secundario se detiene en

la metafase de la meiosis II, aproximadamente 3 h antes de la ovulación, y no completa la división celular hasta la fecundación.

En el varón, las células primordiales permanecen en estado latente hasta la pubertad y sólo entonces se diferencian en espermatogonios. Estas células madre originan espermatocitos primarios que, a través de dos divisiones meióticas sucesivas, producen cuatro **espermátidas** (fig. 2-5). Las espermátidas experimentan una serie de cambios (**espermiogénesis**) (fig. 2-24) que consisten en: 1) la formación del acrosoma; 2) la condensación del núcleo; 3) la formación del cuello, la pieza intermedia y la cola, y 4) el desprendimiento de la mayor parte del citoplasma. El tiempo que se requiere para que un espermatogonio se convierta en un espermatozoide maduro es de aproximadamente 74 días.

### Resolución de problemas

1. ¿Cuál es la causa más habitual de una anomalía en el número de cromosomas? Da un ejemplo de síndrome clínico que se deba a un número anormal de cromosomas.
2. Además de las anomalías numéricas, ¿qué otros tipos de alteraciones cromosómicas tienen lugar?
3. ¿Qué es el mosaicismo y cómo tiene lugar?



## Capítulo 3

# Primera semana del desarrollo: de la ovulación a la implantación

### EL CICLO OVÁRICO

En la pubertad, la mujer empieza a experimentar ciclos menstruales regulares. Estos **ciclos sexuales** están controlados por el hipotálamo. La **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**, producida por el hipotálamo, actúa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) que, a su vez, secreta **gonadotropinas**. Estas hormonas, la **hormona estimulante del folículo (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)**, estimulan y controlan cambios cíclicos en el ovario.

Al inicio de cada ciclo ovárico, la FSH estimula entre 15 y 20 folículos en fase primaria (prenatal) para que crezcan. (Esta hormona no es necesaria para que los folículos primordiales se desarrollen en folículos primarios, pero sin ella los folículos primarios mueren y se vuelven atrésicos.) Por lo tanto, la FSH «rescata» entre 15 y 20 de esas células a partir de una reserva de folículos primarios en continua formación (figs. 3-1 y 3-2). En condiciones normales, sólo uno de estos folículos alcanzará la plena madurez, y únicamente se liberará un ovocito; los otros folículos degeneran y se vuelven atrésicos. En el siguiente ciclo, se rescata otro grupo de folículos primarios y, una vez más, sólo uno de ellos alcanza la madurez. Por consiguiente, la mayoría de folículos degeneran sin alcanzar nunca la plena madurez. Cuando un folículo se vuelve atrésico, el ovocito y las células foliculares que le rodean degeneran y son reemplazadas por tejido conjuntivo, de tal manera que forman un **corpo atrésico**. La FSH también estimula la maduración de las células **foliculares**

(**granulosa**) que rodean el ovocito. A su vez, la proliferación de estas células está regulada por el factor 9 de diferenciación del crecimiento, un miembro de la familia del **factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )**. Las células de la teca interna producen testosterona al ser estimuladas por la LH, este andrógeno difunde a las células de la granulosa que producen a la enzima aromatasa (por estímulo de la FSH), que aromatiza a la testosterona 17(beta) estradiol, que es la hormona que circula en la sangre de la mujer en la primera fase del ciclo sexual femenino. Debido a la producción de estos estrógenos:

- el endometrio uterino entra en la **fase folicular o proliferativa**,
- el moco cervical se adelgaza para permitir el paso del esperma, y
- se estimula el lóbulo anterior de la hipófisis para que produzca LH.

A la mitad del ciclo se produce una **descarga de LH** que:

- eleva la concentración del **factor promotor de la maduración**, lo que induce los ovocitos a completar la meiosis I e iniciar la meiosis II,
- estimula la producción de **progesterona** por parte de las células del estroma foliculares (**luteinización**), y
- provoca la ruptura del folículo y la ovulación.

### Ovulación

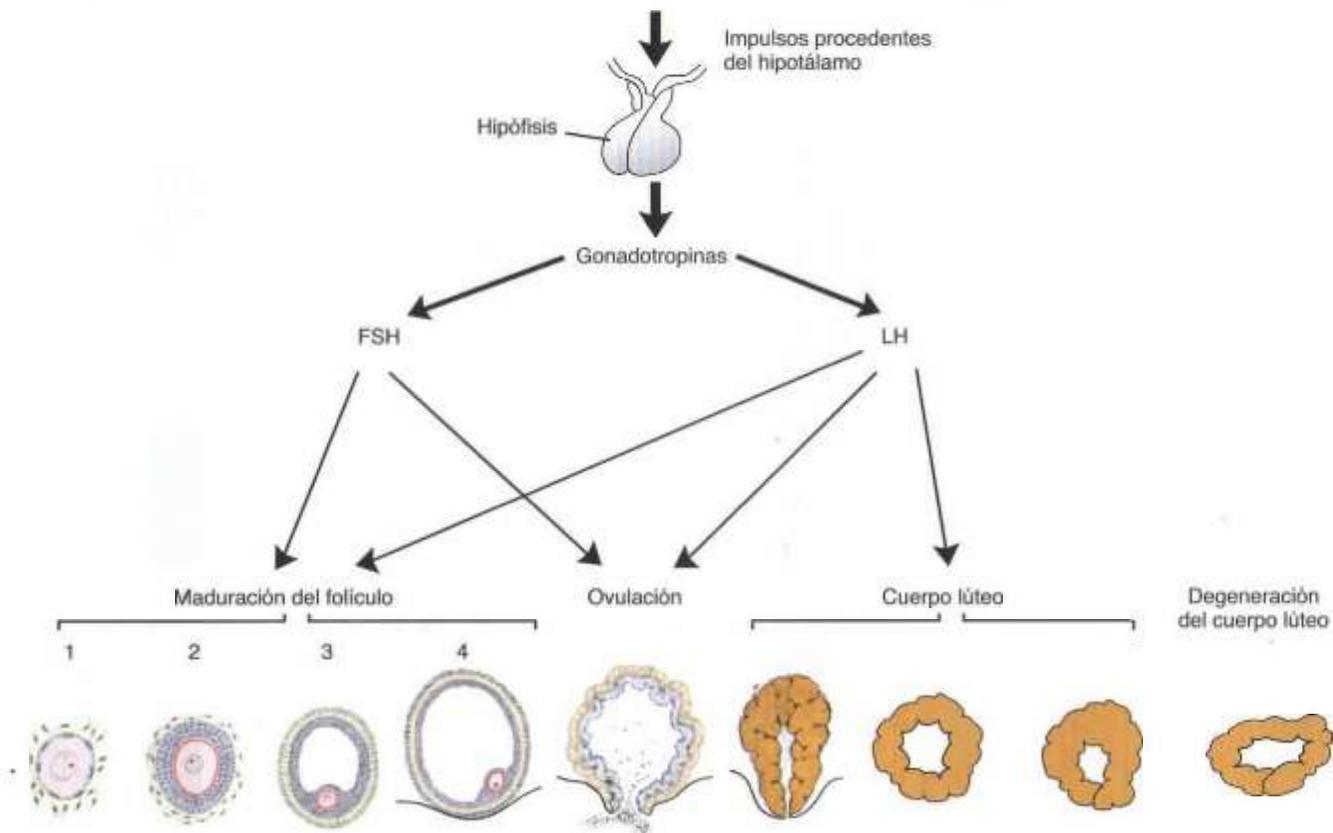
Durante los días inmediatamente anteriores a la ovulación, bajo la influencia de la LH y la FSH, el folículo secundario crece con rapidez hasta alcanzar un

### Consideraciones clínicas

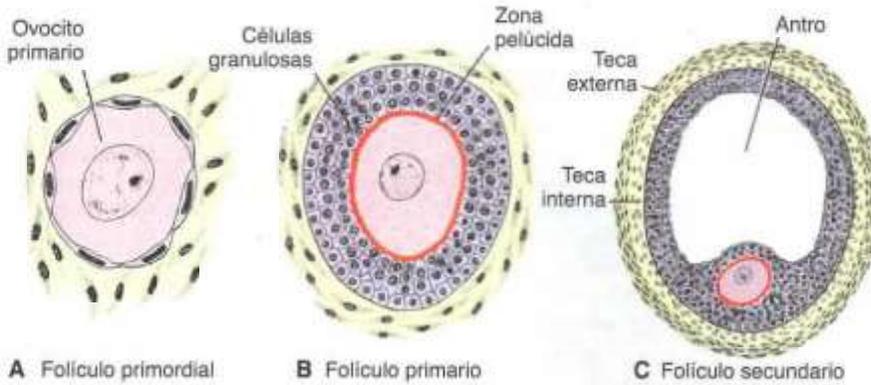
#### Ovulación

Durante la ovulación, algunas mujeres notan un dolor ligero que se conoce como **dolor pélvico intermenstrual** (denominación procedente de la palabra alemana **mittelschmerz**) porque suele manifestarse hacia la mitad del ciclo menstrual. Generalmente, la ovulación también se acompaña de un aumento de la **temperatura basal**, que puede controlarse para ayudar a las parejas a quedar

embarazadas o a prevenir el embarazo. Algunas mujeres no ovulan debido a una baja concentración de gonadotropinas. En estos casos, se puede administrar un agente que estimula la liberación de gonadotropinas y, por consiguiente, la ovulación. Aunque estos fármacos son eficaces, a menudo producen ovulaciones múltiples, de manera que la probabilidad de embarazos múltiples es 10 veces más elevada en estas mujeres que en la población general.



**Figura 3-1.** Dibujo que ilustra el papel del hipotálamo y la hipófisis en la regulación del ciclo ovárico. Bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo, la hipófisis libera las gonadotropinas, que son la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La FSH estimula los folículos para que crezcan y, junto con la LH, los induce a madurar. Cuando la concentración de LH alcanza niveles elevados, tiene lugar la ovulación. La LH también induce el desarrollo del cuerpo lúteo. 1, folículo primordial; 2, folículo primario; 3, folículo secundario; 4, folículo preovulatorio.



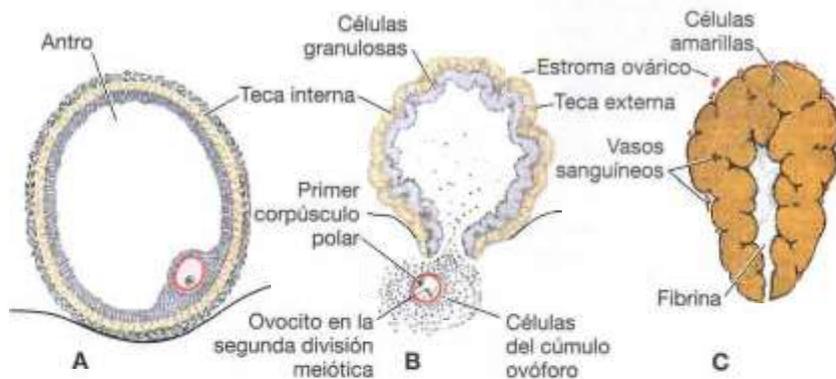
**Figura 3-2.** A. Folículos primordiales. B. Folículos crecientes. C. Folículos Vesiculares. Todos los días, unos cuantos folículos de la reserva de folículos primordiales **A.** empiezan a crecer y se desarrollan en folículos secundarios (preantrales). **B.** Este crecimiento no depende de la LH. A continuación, mientras el ciclo progresa, la FSH rescata algunos folículos primarios para que empiecen a desarrollarse en folículos secundarios (antrales, de De Graaf). **C.** Durante los últimos días de maduración de los folículos secundarios, los estrógenos producidos por las células de la teca y las células foliculares estimulan la hipófisis para que aumente la producción de LH (fig. 3-1). Esta hormona hace que el folículo entre en la fase preovulatoria, complete la meiosis I e inicie la meiosis II, en la metafase de la cual se detiene aproximadamente 3 h antes de la ovulación.

diámetro de 25 mm para convertirse en un folículo vesicular maduro (de Graaf). Coincidiendo con el desarrollo final del folículo secundario, un aumento brusco de la concentración de LH induce el ovocito primario a completar la meiosis I y hace que el folículo entre en la fase preovulatoria. Asimismo, se inicia la meiosis II, pero el ovocito se detiene en la metafase aproximadamente 3 h antes de la ovulación. Entre tanto, en la superficie del ovario empieza crecer un bulto y en su ápice aparece una mancha avascular, el **estigma**. La elevada concentración de LH incrementa la actividad de la **colagenasa**, que digiere las fibras de colágeno que rodean el folículo. En respuesta a la descarga de LH, los niveles de prostaglandinas también aumentan y provocan contracciones musculares locales en la pared del ovario. Estas contracciones empujan al ovocito que, junto con las células granulosa de la región del cúmulo

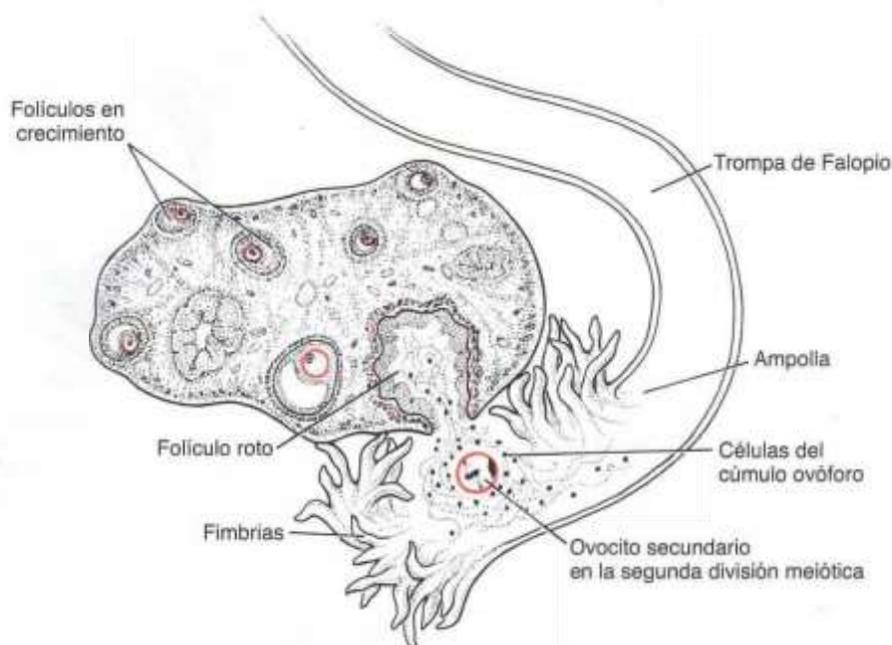
oophorus que lo rodean, queda libre (**ovulación**) y flota fuera del ovario (fig. 3-3). Entonces, algunas células del cúmulo oophorus se reorganizan alrededor de la zona pelúcida y forman la **corona radiada** (figs. 3-2 B a 3-6).

### Cuerpo lúteo

Después de la ovulación, las células granulosa que quedan en la pared del folículo roto y las células de la teca interna son vascularizadas por los vasos de su alrededor. Bajo la influencia de la LH, estas células producen un pigmento amarillo y se convierten en **células amarillas o lúteas** que forman el **cuerpo lúteo** y secretan estrógenos y **progesterona** (fig. 3-3 C). Esta última, junto con parte del estrógeno, hace que la mucosa uterina entre en la **fase prostestacional o secretora** y se prepare para la implantación del embrión.



**Figura 3-3.** A. Folículo preovulatorio que ha formado un bulto en la superficie del ovario. B. Ovulación. El ovocito, en la metafase de la meiosis II, es expulsado del ovario junto con un gran número de células del cúmulo oophorus. Las células foliculares que quedan en el interior del folículo en colapso se diferencian en células amarillas. C. Cuerpo lúteo. Obsérvese el gran tamaño del cuerpo lúteo causado por hipertrofia y acumulación de lípidos en las células de la granulosa y la teca interna. La cavidad del interior del folículo se llena de fibrina.



**Figura 3-4.** Relación entre las fimbrias y el ovario. Las fimbrias recogen el ovocito y lo «barren» hacia la trompa de Falopio.

### Transporte del ovocito

Poco antes de la ovulación, las fimbrias de la trompa de Falopio barren la superficie del ovario y dicha trompa empieza a contraerse rítmicamente. Se cree que el ovocito, rodeado de algunas células granulosas (figs. 3-3 B y 3-4), cae dentro de la trompa gracias a los movimientos de barrido de las fimbrias y al movimiento de los cilios del revestimiento epitelial. Una vez que están dentro de la trompa, las células del cúmulo retiran sus prolongaciones citoplasmáticas de la zona pelúcida y pierden el contacto con el ovocito.

En la trompa de Falopio, el ovocito es impulsado por las contracciones musculares peristálticas de la misma y por los movimientos de los cilios de la mucosa uterina. La velocidad del transporte está regulada por el estado endocrino durante y después de la ovulación. En los seres humanos, el ovocito fecundado llega a la luz del útero al cabo de aproximadamente 3 o 4 días.

### Cuerpo albicans

Si la fecundación no tiene lugar, el cuerpo lúteo alcanza su desarrollo máximo aproximadamente 9 días después de la ovulación. Se reconoce fácilmente como una proyección amarillenta en la superficie del ovario. Más tarde, el cuerpo lúteo se contrae debido a la degeneración de las células amarillas (**luteólisis**) y forma una masa de tejido fibroso cicatrizante llamada **cuerpo albicans**. Al mismo tiempo, la producción de progesterona disminuye y precipita el sangrado menstrual. Si el ovocito es fecundado, la **gonadotropina coriónica humana (GCh)**, una hormona secretada

por los sincitiotrofoblastos del embrión en desarrollo, evita la degeneración del cuerpo lúteo. Éste continúa creciendo y forma el **cuerpo lúteo del embarazo** (*corpus luteum graviditatis*). Al término del tercer mes, el tamaño de esta estructura equivale a un tercio o una mitad del tamaño del ovario. Las células amarillas continúan secretando progesterona hasta el final del cuarto mes; a partir de entonces, se retiran lentamente a medida que la cantidad de progesterona secretada por el componente trofoblástico de la placenta es la adecuada para el mantenimiento del embarazo. La eliminación del cuerpo lúteo del embarazo antes del cuarto mes suele provocar el aborto.

### FECUNDACIÓN

La fecundación, el proceso mediante el cual los gametos femenino y masculino se fusionan, tiene lugar en la **región ampollar de la trompa de Falopio**, que es la parte más ancha de la trompa, cercana al ovario (fig. 3-4). Los espermatozoides pueden mantenerse viables en el tracto reproductor de la mujer durante varios días.

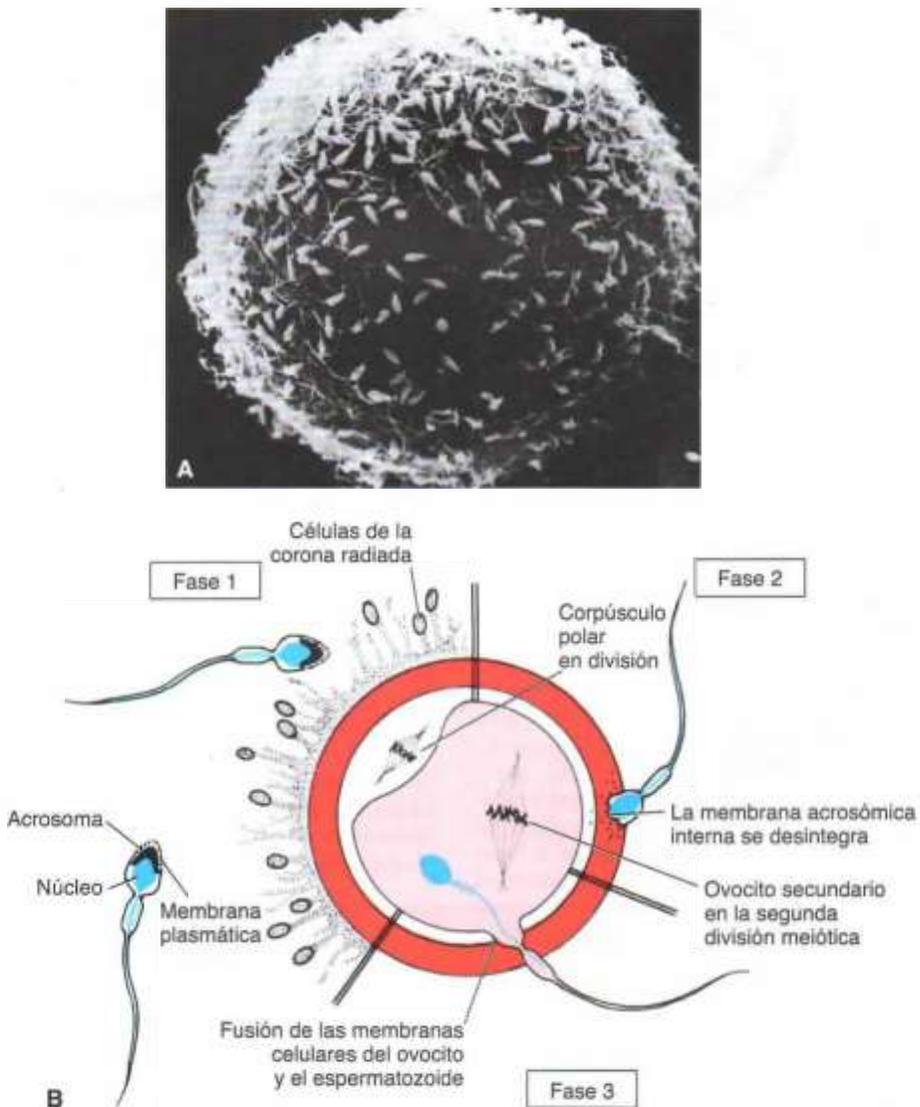
Sólo el 1% de los espermatozoides depositados en la vagina entran en el cuello del útero, donde sobreviven unas cuantas horas. Los espermatozoides se desplazan desde el cuello del útero hasta la trompa de Falopio gracias a su propia propulsión y a las contracciones musculares del útero y la citada trompa. El viaje desde el cuello del útero hasta la trompa de Falopio puede tomar tan poco como 30 minutos o prolongarse hasta 6 días. Una vez en

el istmo, los espermatozoides pierden movilidad y dejan de migrar. En el momento de la ovulación, los espermatozoides recuperan la movilidad, quizás gracias a los quimioatrayentes producidos por las células del cúmulo que rodean el óvulo, y nadan hacia la ampolla, donde suele tener lugar la fecundación. Los espermatozoides no son capaces de fecundar el ovocito inmediatamente después de llegar al aparato genital femenino; para adquirir esa capacidad, primero tienen que experimentar un proceso de **capacitación** (1) y **reacción acrosómica** (2).

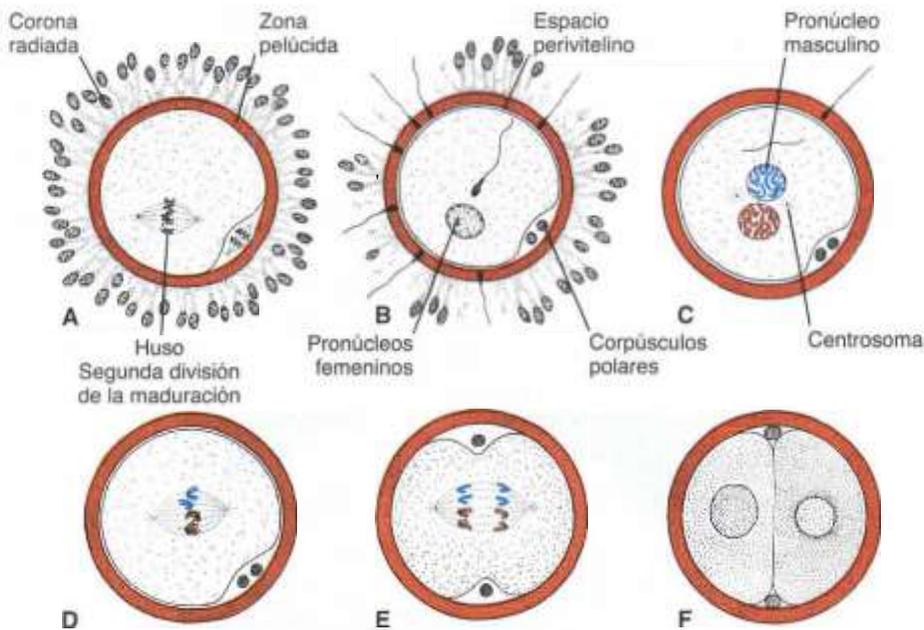
La **capacitación** es un período de acondicionamiento dentro del tracto reproductor de la hembra

que en el ser humano dura aproximadamente 7 h. La mayor parte de este acondicionamiento, que tiene lugar en la trompa de Falopio, consiste en interacciones epiteliales entre los espermatozoides y la superficie mucosa de la trompa. Durante este período, la capa de glucoproteínas y las proteínas seminales se eliminan de la membrana plasmática que recubre la región acrosómica de los espermatozoides. Sólo los espermatozoides capacitados pueden atravesar las células de la corona y experimentar la reacción acrosómica.

La **reacción acrosómica**, que tiene lugar después de la unión a la zona pelúcida, está inducida



**Figura 3-5.** A. Microfotografía electrónica de barrido de los espermatozoides uniéndose a la zona pelúcida. B. Las tres fases de penetración del ovocito. En la fase 1, los espermatozoides atraviesan la barrera formada por la corona radiada; en la fase 2, uno o más espermatozoides penetran la zona pelúcida; en la fase 3, un espermatozoide penetra la membrana del ovocito y pierde su propia membrana plasmática. En el ángulo inferior izquierdo se representa un espermatozoide normal con su acrosoma.



**Figura 3-6.** A. Ovocito inmediatamente después de la ovulación, en el que puede verse el huso de la segunda división meiótica. B. Un espermatozoide ha penetrado el ovocito, que ha finalizado la segunda división meiótica. Los cromosomas del ovocito se disponen en un núcleo vesicular, el pronúcleo femenino. En la zona pelúcida hay pegadas diversas cabezas de espermatozoides. C. Pronúcleos femenino y masculino. D, E. Los cromosomas se disponen en el huso, se dividen longitudinalmente y se desplazan hacia polos opuestos. F. Fase bicelular.

por proteínas de zona. La reacción culmina con la liberación de las enzimas necesarias para penetrar la zona pelúcida, incluidas sustancias del tipo de la acrosina y la tripsina (fig. 3-5).

Las fases de la fecundación son la

- fase 1, penetración de la corona radiada;
- fase 2, penetración de la zona pelúcida, y
- fase 3, fusión de las membranas celulares del espermatozoide y el ovocito.

### Fase 1: Penetración de la corona radiada

De los 200 o 300 millones de espermatozoides que normalmente se depositan en el aparato genital femenino, solamente unos 300 o 500 llegan al lugar de la fecundación. De ellos, sólo uno fecundará el ovocito. Se cree que los demás le ayudan a penetrar las barreras que protegen el gameto femenino. Los espermatozoides atraviesan las células de la corona radiada con libertad (fig. 3-5).

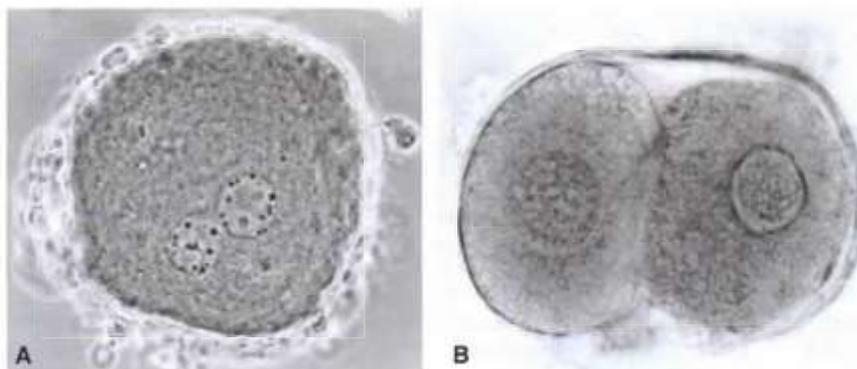
### Fase 2: Penetración de la zona pelúcida

Esta zona es una cubierta de glucoproteínas que envuelve el ovocito secundario y facilita y mantiene la unión del espermatozoide, a la vez que induce la reacción acrosómica. Tanto en la unión como en la reacción acrosómica participa el **ligando ZP3**, que es una proteína de zona. La liberación de las

enzimas acrosómicas (**acrosina**) permite que los espermatozoides penetren la zona pelúcida y entren en contacto con la membrana plasmática del ovocito (fig. 3-5). Cuando la cabeza del espermatozoide establece contacto con la superficie del ovocito, la permeabilidad de la zona pelúcida se modifica. Este contacto provoca la liberación de las enzimas lisosómicas de los **gránulos corticales** que recubren la membrana plasmática del ovocito. A su vez, estas enzimas alteran las propiedades de la zona pelúcida (**reacción de zona**) para evitar la penetración de otros espermatozoides, e inactivan los receptores específicos de espermatozoides de su superficie. Se han encontrado varios espermatozoides sumergidos en la zona pelúcida, pero parece que sólo uno es capaz de penetrar el ovocito (fig. 3-6).

### Fase 3: Fusión de las membranas celulares del ovocito y el espermatozoide

La adhesión inicial del espermatozoide al ovocito está facilitada, en parte, por la interacción de las integrinas del ovocito y sus ligandos, las desintegrinas del espermatozoide. Después de adherirse, las membranas plasmáticas del óvulo y del espermatozoide se fusionan (fig. 3-5). Como la membrana plasmática que cubre el acrosoma desaparece durante la reacción acrosómica, en realidad la fusión se realiza entre la membrana del ovocito y la membrana que cubre la región posterior



**Figura 3-7.** A. Imagen tomada mediante contraste de fases del periodo pronuclear de un ovocito humano fecundado, en el que pueden observarse los pronúcleos femenino y masculino. B. Cigoto humano en la fase bicelular.

de la cabeza del espermatozoide (fig. 3-5). En el ser humano, tanto la cabeza como la cola del espermatozoide entran en el citoplasma del ovocito, pero la membrana plasmática es abandonada en la superficie del ovocito. En cuanto el espermatozoide entra en el ovocito, el óvulo responde de tres maneras:

**1 Reacción de zona y reacción cortical.** La liberación de los gránulos corticales del ovocito, que contienen enzimas lisosómicas, hace que 1) la membrana del ovocito se vuelva impenetrable para otros espermatozoides y 2) la estructura y la composición de la zona pelúcida se modifiquen para prevenir la unión y la penetración de otros espermatozoides. Estas reacciones evitan la **poliespermia** (penetración de más de un espermatozoide dentro del ovocito).

**2 Reanudación de la segunda división meiótica.** El ovocito termina la segunda división meiótica inmediatamente después de la entrada del espermatozoide. Una de las células hijas, que casi no recibe citoplasma, se conoce como segundo corpúsculo polar; la otra célula hija es el ovocito definitivo. Sus cromosomas (22 más el X) se disponen en un núcleo vesicular conocido como **pronúcleo femenino** (fig. 3-6 y 3-7).

**3 Activación metabólica del óvulo.** El factor activador probablemente lo lleva el espermatozoide.

La activación comprende los acontecimientos moleculares y celulares iniciales asociados a las primeras etapas de la embriogénesis.

Mientras, el espermatozoide sigue adelante hasta que se encuentra cerca del pronúcleo femenino. Su núcleo crece y forma el **pronúcleo masculino** (fig. 3-6), y su cola se desprende y degenera. Morfológicamente, los pronúcleos femenino y masculino son indistinguibles y, finalmente, entran en contacto íntimo y pierden sus membranas nucleares (figura 3-7 A). Durante el crecimiento de los pronúcleos masculino y femenino (ambos haploides), cada pronúcleo debe replicar su ADN. Si no lo hacen, cada célula del cigoto bicelular poseerá sólo la mitad de la cantidad normal de ADN. Inmediatamente después de la síntesis de ADN, los cromosomas se disponen en el huso para prepararse para una división mitótica normal. Los 23 cromosomas maternos y los 23 cromosomas paternos (dobles) se dividen longitudinalmente por el centrómero y las cromátidas hermanas se desplazan hacia polos opuestos, lo que proporciona a cada célula del cigoto el número diploide normal de cromosomas y ADN (fig. 3-6 D, E). Mientras las cromátidas hermanas se mueven hacia polos opuestos, aparece un surco profundo en la superficie de la célula que divide de forma gradual el citoplasma en dos partes (figs. 3-6 F y 3-7 B).

## Consideraciones clínicas

### Métodos anticonceptivos

Dos **métodos anticonceptivos de barrera** son el preservativo masculino y el preservativo femenino. El primero, fabricado con látex, a menudo contiene espermicidas químicos, y se coloca recubriendo el pene. El segundo es de poliuretano y reviste la vagina. Otras barreras vaginales son el diafragma, el capuchón cervical y la esponja vaginal.

La **píldora anticonceptiva** es una combinación de estrógeno y progestina, un análogo de la progesterona que inhibe la ovulación pero permite la menstruación. Ambas hormonas actúan a nivel de la FSH y la LH evitando que la hipófisis las libere. Las píldoras se toman durante 21 días y después se hace una pausa para permitir la menstruación antes de volver a empezar el ciclo. El **acetato de medroxiprogesterona**

(continúa)

(cont.)

es un compuesto de progestina que se implanta bajo la piel o se administra mediante una inyección intramuscular para prevenir la ovulación durante 5 años o 23 meses, respectivamente.

Se ha desarrollado y probado en ensayos clínicos una «píldora» masculina. Contiene un andrógeno sintético que impide la secreción de LH y FSH, detiene la producción de espermatozoides (70% al 90% de los varones) o la reduce a niveles de infertilidad.

El **dispositivo intrauterino (DIU)** se emplace en la cavidad uterina. El mecanismo mediante el cual evita el embarazo no está claro, pero quizás actúe directamente sobre los espermatozoides o los ovocitos, o bien inhiba las fases de preimplantación del desarrollo.

El fármaco **RU 486 (mifepristona)** provoca el aborto cuando se administra durante las 8 semanas posteriores al último menstruado. Desencadena la menstruación, posiblemente al actuar como agente antiprogesterona.

La **vasectomía** y la **ligadura de trompas** son métodos anticonceptivos eficaces. Ambos procedimientos son reversibles, aunque no en todos los casos.

### Infertilidad

La **infertilidad** es un problema que afecta a entre el 15% y el 30% de las parejas. La infertilidad masculina puede deberse a que el número de espermatozoides es insuficiente o a una movilidad reducida de los mismos, o a ambos. Normalmente, el volumen del semen es de 2 ml a 6 ml y contiene hasta 100 millones de espermatozoides por milímetro. Los varones con 20 millones por milímetro o con 50 millones en el volumen total del semen generalmente son infértiles. En la mujer, la infertilidad puede deberse a varias causas, incluida la oclusión de las trompas de Falopio (habitualmente causada por una enfermedad inflamatoria pélvica), un moco cervical hostil, inmunidad a los espermatozoides y ausencia de ovulación, entre otras causas.

En Estados Unidos, el 1% de los embarazos se logran gracias al uso de **técnicas de reproducción asistida (TRA)**. Entre las concepciones conseguidas con estos métodos son más elevados los partos prematuros (<37 semanas de gestación), el bajo peso al nacer (<2.500 g) y la mortalidad infantil. La mayoría de estas consecuencias adversas se deben al incremento de la tasa de partos múltiples con estas

técnicas. Estudios recientes indican, sin embargo, que incluso en los partos simples el peso al nacer es más bajo y las malformaciones más frecuentes. Algunos de los procedimientos que usan las TRA son los siguientes:

La **fecundación in vitro (FIV)** del óvulo humano y la transferencia del embrión es el procedimiento estándar que usan en los laboratorios de todo el mundo. El crecimiento del folículo en el ovario se estimula con la administración de gonadotropinas. Mediante laparoscopia se sacan los ovocitos de los folículos ováricos aspirándolos justo antes de la ovulación, cuando el ovocito se encuentra en la última fase de la meiosis I. El óvulo se deposita en un medio de cultivo simple al que se añaden los espermatozoides. Se hace el seguimiento de los óvulos fecundados hasta que éstos entran en la fase de ocho células y, entonces, se transfieren al útero para que acaben de desarrollarse.

La tasa de éxito de la FIV depende de la edad de la madre; si no supera los 35 años, el 30% de las mujeres se quedan embarazadas después de un solo intento. Esta tasa desciende hasta el 25% en las mujeres de entre 35 y 37 años, al 17% en las de 38 y 40 años y a menos del 5% en las mayores de 40 años. Además de esta tasa de éxitos relativamente baja, la técnica se asocia con una elevada incidencia de malformaciones congénitas. Para aumentar la probabilidad de embarazo, se recuperan, fecundan y transfieren al útero cuatro o cinco óvulos.

La frecuencia de partos múltiples depende de la edad de la madre (con una incidencia mayor en las mujeres más jóvenes) y del número de embriones transferidos. Para mujeres de entre 20 y 29 años con tres embriones transferidos el riesgo es del 46%. Los partos múltiples presentan tasas de morbilidad más elevadas, lo cual es desventajoso.

La infertilidad masculina grave, debida a que el semen contiene muy pocos espermatozoides vivos (**oligozoospermia**) o incluso ningún espermatozoide vivo (**azoospermia**), se supera mediante una **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)**. Con esta técnica, se inyecta un solo espermatozoide procedente de cualquier parte del tracto reproductor masculino, en el citoplasma del óvulo para que lo fecunde. Este procedimiento es una alternativa al uso de espermatozoides de un donante para la FIV. Esta técnica aumenta el riesgo de fetos con deleciones del cromosoma Y pero no el de otras anomalías cromosómicas.

Los principales resultados de la fecundación son los siguientes:

- **Restablecimiento del número diploide de cromosomas**, una mitad procedente del padre y

la otra de la madre. Por esto, el cigoto contiene una combinación nueva de cromosomas distinta de la de ambos progenitores.

- **Determinación del sexo del nuevo individuo.** El espermatozoide portador de un cromosoma X



**Figura 3-8.** Desarrollo del cigoto desde la fase de dos células hasta la fase final de mórula. La fase de dos células se alcanza, aproximadamente, 30 h después de la fecundación; la de cuatro células se logra hacia las 40 h; la de 12 a 16 células hacia los 3 días, y la fase final de mórula, aproximadamente, a los 4 días. Durante este periodo, los blastómeros están rodeados por la zona pelúcida, que desaparece al final del cuarto día.

genera un embrión femenino (XX), mientras que el espermatozoide portador de un cromosoma Y genera un embrión masculino (XY). Por consiguiente, el sexo cromosómico del embrión se determina en el momento de la fecundación.

- **Inicio de la segmentación.** Si no tiene lugar la fecundación, el ovocito generalmente degenera 24 h después de la ovulación.

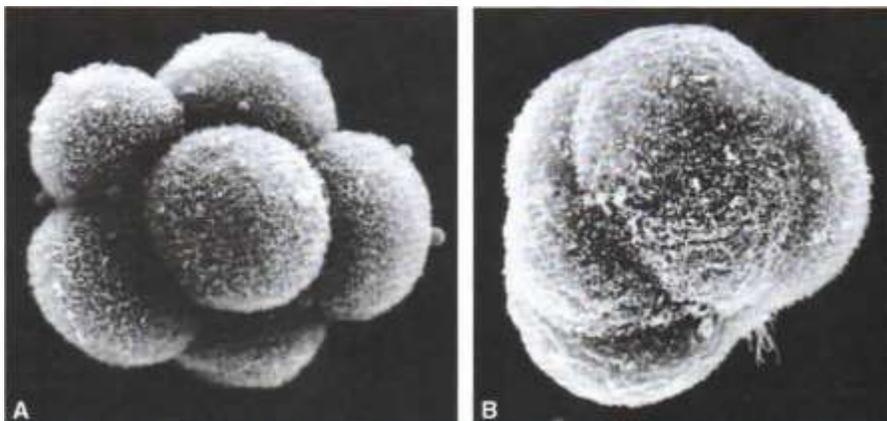
## SEGMENTACIÓN

Una vez que el cigoto ha llegado a la fase de dos células, experimenta una serie de divisiones mitóticas que aumentan el número de células. Éstas, cuyo tamaño se reduce con cada división, reciben el nombre de **blastómeros** (fig. 3-8). Hasta la fase de ocho células, forman un grupo laxo (fig. 3-9 A). Después de la tercera división, sin embargo, los blastómeros maximizan el contacto entre ellos y forman una pelota compacta de células que se mantienen juntas con uniones herméticas (fig. 3-9 B). Este proceso de **compactación** separa las células internas, que están totalmente comunicadas mediante uniones intercelulares comunicantes, de las células externas.

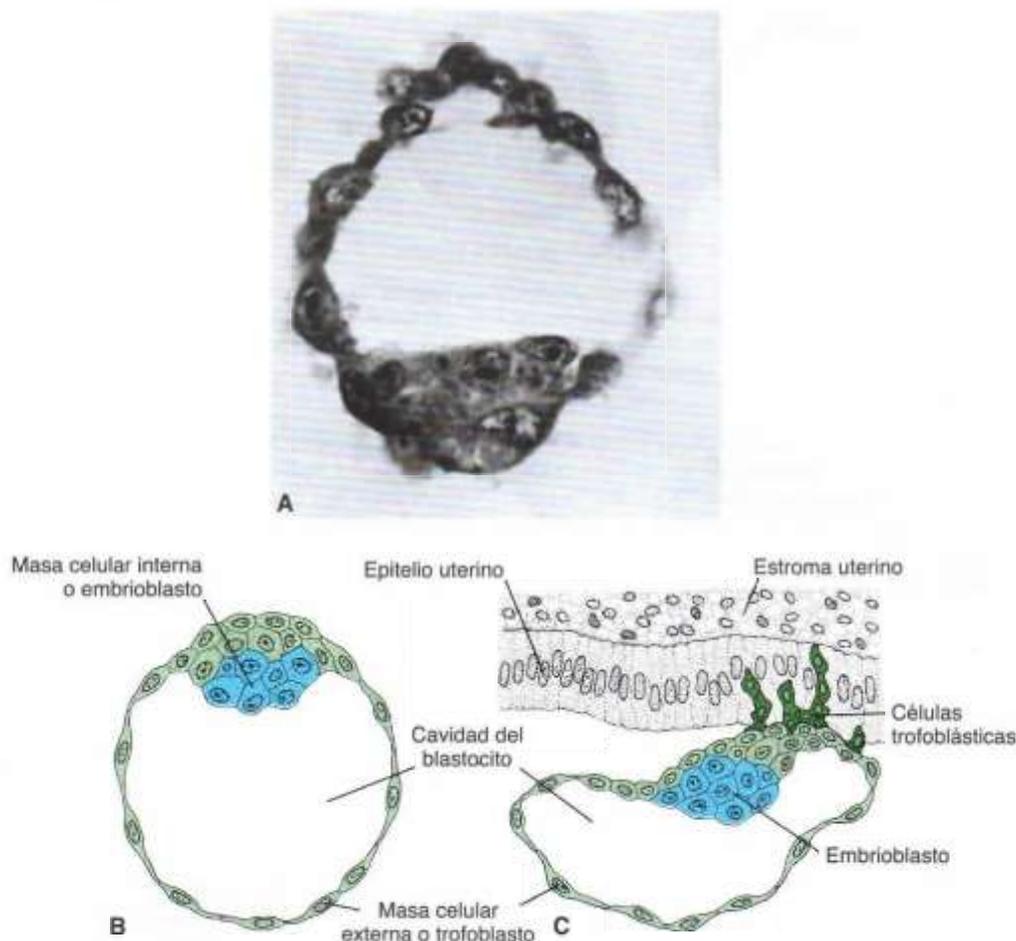
Aproximadamente 3 días después de la fecundación, las células del embrión compactado se dividen de nuevo y forman una **mórula** de 16 células (mora). Las células internas de la mórula constituyen la **masa celular interna** y las células que las rodean componen la **masa celular externa**. La masa celular interna origina los tejidos propios del **embrión**, y la masa celular externa forma el **trofoblasto**, que más adelante contribuirá a la formación de la **placenta**. Las células del trofoblasto en el polo embrionario inician su diferenciación primero a citotrofoblasto, a partir de éste se diferencia el sincitiotrofoblasto que inicia la invasión del endometrio materno cerca del día 6 del desarrollo y termina el día 12.

## FORMACIÓN DE LOS BLASTOCITOS

Aproximadamente en el momento que la mórula entra en la cavidad uterina, a través de la zona pelúcida empieza a penetrar líquido dentro de los espacios intercelulares de la masa celular interna. De forma gradual, estos espacios confluyen y acaban formando una cavidad única, el **blastocoele**



**Figura 3-9.** Microfotografía electrónica de barrido de un embrión de ratón de ocho células (A) sin compactar y (B) compactado. En el estado no compactado se pueden distinguir las líneas que delimitan cada blastómero, mientras que en el compactado, el contacto entre las células es máximo y las líneas que delimitan las células son difíciles de distinguir.



**Figura 3-10.** A. Sección de un blastocito humano de 107 células en el que pueden verse la masa celular interna y las células trofoblásticas. B. Representación esquemática de un blastocito humano recogido de la cavidad uterina aproximadamente a los 4,5 días. En azul, masa celular interna o embrioblasto; en verde, trofoblasto. C. Representación esquemática de un blastocito en el sexto día del desarrollo que muestra las células trofoblásticas del polo embrionario del blastocito penetrando en la mucosa uterina. El blastocito humano empieza a penetrar en la mucosa uterina hacia el sexto día del desarrollo.

(fig. 3-10 A, B). En este momento, el embrión es un **blastocito**. Las células de la masa celular interna, ahora llamada **embrioblasto**, se encuentran en un polo, mientras que las células de la masa celular externa o **trofoblasto**, se aplanan y forman la pared epitelial del blastocito (fig. 3-10 A, B). La zona pelúcida ha desaparecido, lo que permite que se inicie la implantación. En los seres humanos, las células trofoblásticas del polo del embrioblasto empiezan a penetrar entre las células de la mucosa uterina hacia el sexto día (fig. 3-10 C). Estudios recientes sugieren que la **L-selectina** de las células trofoblásticas y los **receptores de carbohidratos** del epitelio uterino intervienen en la adhesión inicial de los blastocitos al útero. Las selectinas son proteínas de unión a carbohidratos que participan en las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales que permiten «capturar» los leucocitos

del flujo sanguíneo. Actualmente se ha propuesto que el epitelio uterino utiliza un mecanismo similar para «capturar» los blastocitos de la cavidad uterina. Después de la captura con selectinas, la sujeción y la invasión del trofoblasto pasan a usar las integrinas expresadas por el trofoblasto y las moléculas de la matriz extracelular, la laminina y la fibronectina. Los receptores de integrina para la laminina inducen la sujeción, mientras que los receptores para la fibronectina estimulan la migración. Estas moléculas también interactúan a través de vías de transducción de señales para regular la diferenciación de los trofoblastos, de manera que la implantación es el resultado de una acción trofoblástica y endométrica mutua. Por lo tanto, al final de la primera semana del desarrollo, el cigoto humano ha pasado por los estados de mórula y blastocito y ha empezado a implantarse en la mucosa uterina.

## Consideraciones clínicas

### Células precursoras embrionarias (embriocitoblastos)

Los **embriocitoblastos (células ES)** derivan de la masa celular interna del embrión. Como estas células son **pluripotentes** y pueden originar prácticamente cualquier tipo de célula o tejido, tienen la capacidad de curar distintas enfermedades como la diabetes, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la anemia, las lesiones de la médula espinal y muchas otras. Las investigaciones con células madre o precursoras llevadas a cabo en modelos animales han sido alentadoras. Por ejemplo, se han inducido embriocitoblastos de ratón en cultivo a formar células secretoras de insulina, células precursoras musculares y nerviosas, y células gliales. En todos los animales se han usado embriocitoblastos para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y en las ratas, estas células han servido para mejorar las habilidades motoras en caso de lesión de la médula espinal.

Los embriocitoblastos se pueden extraer de embriones obtenidos mediante **fecundación in vitro**, proceso conocido como **clonación reproductiva**. Este procedimiento tiene la desventaja de que las células pueden causar un rechazo inmunitario, ya que podrían no ser genéticamente idénticas a las de sus huéspedes. Sin embargo, se pueden modificar para solventar este problema. Otra cuestión relativa a este método tiene que ver con consideraciones éticas, ya que las células derivan de embriones viables.

A medida que las investigaciones con células madre o precursoras vayan progresando, los avances científicos proporcionarán más células genéticamente compatibles y los procedimientos no generarán tanta controversia. Recientemente, se han desarrollado técnicas para extraer el núcleo de células adultas (p. ej., de la piel) e introducirlo en ovocitos desnucleados. Este método se llama **clonación terapéutica** o **transferencia nuclear somática**. Se induce los ovocitos a diferenciarse en blastocitos y se recogen los embriocitoblastos. Como las células derivan del huésped, son compatibles genéticamente y, al no haber fecundación, la técnica genera menos controversia.

### Células precursoras adultas

Los tejidos adultos contienen células precursoras que también pueden ser de gran utilidad para tratar enfermedades. La capacidad de estas células para generar diferentes tipos celulares es limitada, por lo que se dice que son **multipotentes** y no pluripotentes; no obstante, los científicos están desarrollando métodos para obviar esta desventaja. Se han usado células precursoras adultas, aisladas a partir de cerebro de rata, para curar la enfermedad de Parkinson en ratas, lo que indica que este procedimiento puede ser muy prometedor. Las desventajas de esta técnica son la baja tasa de división celular que caracteriza las células precursoras adultas y su escasez, que hace difícil aislar un número suficiente para experimentar.

### Cigotos anómalos

El número exacto de **cigotos anómalos** que se llega a formar se desconoce, ya que generalmente se pierden a las 2 o 3 semanas de la fecundación, antes de que la mujer se dé cuenta de que está embarazada, con lo que estos cigotos no se detectan. Se estima que hasta **el 50% de los embarazos terminan en un aborto espontáneo** y que la mitad de estas pérdidas son debidas a una anomalía cromosómica. Estos abortos son un mecanismo natural para eliminar los embriones defectuosos y reducir la incidencia de malformaciones congénitas. Sin este fenómeno, aproximadamente el 12% de los bebés presentarían anomalías congénitas, en lugar del 2% o 3% real.

Con la combinación de la FIV y la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** se está realizando una selección molecular de los embriones según sus posibles anomalías genéticas. Se pueden extraer blastómeros individuales de embriones en fases tempranas y amplificar su ADN para analizarlo. A medida que el Proyecto Genoma Humano vaya proporcionando nueva información sobre secuencias y se vayan relacionando genes específicos con síndromes concretos, estos procedimientos se harán más habituales.

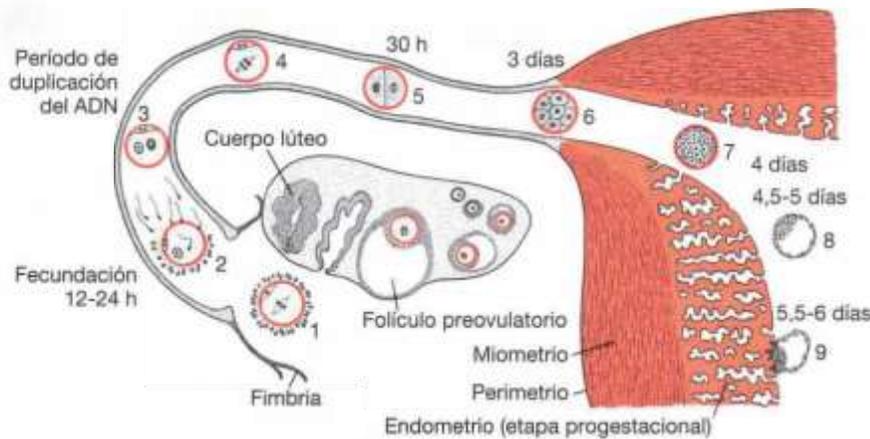
## EL ÚTERO EN EL MOMENTO DE LA IMPLANTACIÓN

La pared del útero está formada por tres capas:

- 1 el **endometrio** o mucosa que reviste la pared interna,
- 2 el **miometrio**, que es una capa gruesa de músculo liso, y

- 3 el **perimetrio** o revestimiento peritoneal de la pared externa (fig. 3-11).

Desde la pubertad (de los 11 a los 13 años) hasta la menopausia (de los 45 a los 50 años), el endometrio experimenta cambios en ciclos de 28 días, cambios que están controlados por las hormonas del ovario. Durante estos ciclos menstruales, el endometrio uterino pasa por tres estados, la **fase proliferativa**, la **fase secretora** o **progestacional** y la **fase**



**Figura 3-11.** Acontecimientos que tienen lugar durante la primera semana del desarrollo humano. 1, ovocito inmediatamente después de la ovulación; 2, fecundación, aproximadamente entre 12 h y 24 h después de la ovulación; 3, fases de los pronúcleos femenino y masculino; 4, huso de la primera división mitótica; 5, fase de dos células (aproximadamente a las 30 h de vida); 6, mórula que contiene de 12 a 16 blastómeros (hacia los 3 días de vida); 7, fase de mórula avanzada acercándose a la luz del útero (cerca de 4 días de vida); 8, fase de blastocito incipiente (unos 4,5 días de vida; la zona pelúcida ha desaparecido), y 9, fase inicial de la implantación (blastocito de unos 6 días de vida). El ovario muestra las fases de transformación entre un folículo primario y un folículo preovulatorio, así como un cuerpo lúteo. El endometrio uterino se representa en la etapa progesteracional.

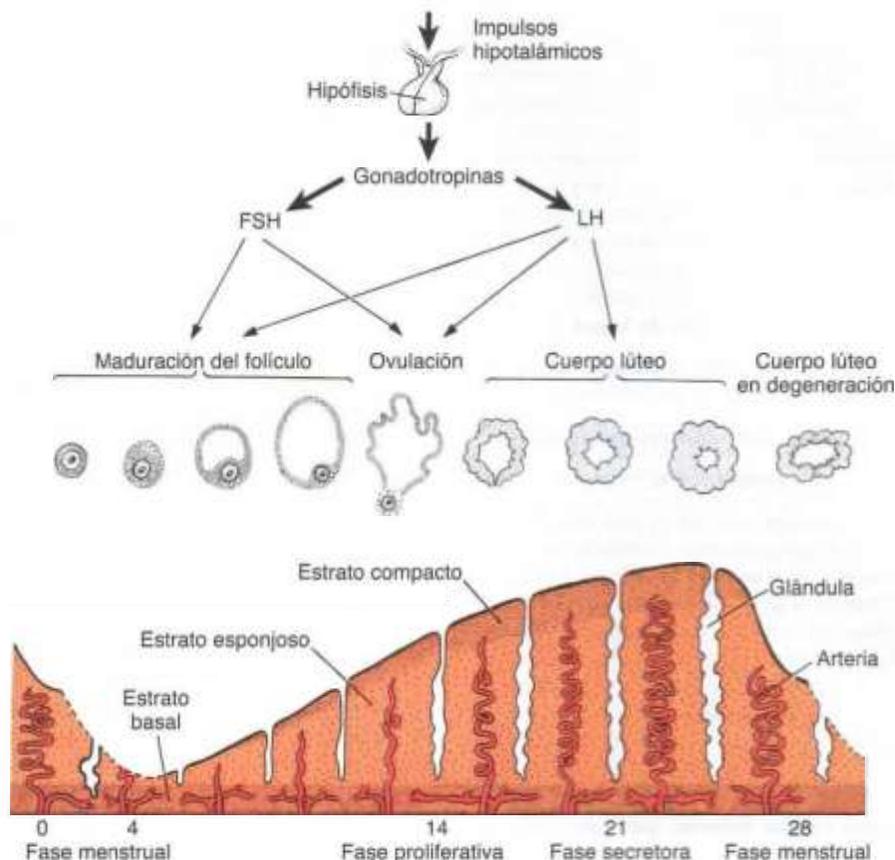
**menstrual** (figs. 3-12 y 3-13). La fase proliferativa se inicia al finalizar la fase menstrual, está regulada por los estrógenos y se corresponde con el crecimiento de los folículos ováricos. En respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo, la fase secretora se inicia aproximadamente 2 o 3 días después de la ovulación. Si no tiene lugar la fecundación, el endometrio (las capas esponjosa y compacta) se desprende,

lo que marca el inicio de la fase menstrual. Si hay fecundación, el endometrio ayuda a la implantación y contribuye a la formación de la placenta. Cuando la gestación está más avanzada, la placenta asume el papel de productor de hormonas y el cuerpo lúteo degenera.

En el momento de la implantación, la mucosa del útero se encuentra en la fase secretora (fig. 3-12) y



**Figura 3-12.** Los cambios en la mucosa uterina y los cambios del ovario son interdependientes. La implantación del blastocito induce el desarrollo de un gran cuerpo lúteo del embarazo. La actividad secretora del endometrio aumenta gradualmente debido a la gran cantidad de progesterona producida por el cuerpo lúteo del embarazo.



**Figura 3-13.** Cambios en la mucosa uterina (endometrio) y cambios correspondientes del ovario durante un ciclo menstrual regular sin fecundación.

durante este tiempo las arterias y las glándulas uterinas se enrollan y hacen que el tejido se vuelva nutrido. Esto permite reconocer tres capas o estratos distintos en el endometrio: un **estrato compacto** superficial, un **estrato esponjoso** intermedio y un **estrato basal** delgado (fig. 3-12). Normalmente, el blastocito humano se implanta en el endometrio de la pared anterior o posterior del cuerpo uterino, donde se incrusta entre las aberturas de las glándulas (fig. 3-12).

Si el ovocito no es fecundado, las vénulas y los espacios sinusoides se van compactando gradualmente con las células sanguíneas y se observa una extensa diapédesis de la sangre dentro del tejido. Cuando se inicia la **fase menstrual**, la sangre escapa de las arterias superficiales y se desprenden pequeños fragmentos de estroma y glándulas. Durante los 3 o 4 días siguientes, los estratos esponjoso y compacto son expulsados del útero, siendo el estrato basal la única parte del endometrio que se conserva (3-13). Durante la **fase proliferativa**, este estrato, que está irrigado por sus propias arterias (**arterias basales**), funciona como capa regeneradora y reconstruye las glándulas y las arterias (fig. 3-13).

### Resumen

En cada ciclo ovárico, empiezan a crecer diversos folículos primarios, pero normalmente sólo uno alcanza la plena madurez, y en la **ovulación** sólo se descarga un ovocito. En el momento de la ovulación, el ovocito se encuentra en la metafase de la **segunda división meiótica** y está rodeado por la zona pelúcida y algunas células granulosas (fig. 3-4). La acción de barrido de las fimbrias de las trompas hace caer el ovocito en la trompa de Falopio.

Para que los espermatozoides puedan fecundar el ovocito, deben experimentar un proceso de:

- 1 **capacitación**, durante la cual pierden la cubierta glucoproteica y las proteínas plasmáticas seminales de su cabeza, y
- 2 una **reacción acrosómica**, durante la cual se liberan sustancias del tipo de la tripsina y la acrosina para poder penetrar la zona pelúcida.

Durante la fecundación, el espermatozoide debe penetrar en: la **corona radiada** (1), la **zona pelúcida** (2) y la **membrana celular del ovocito** (3)

(fig. 3-5). En el momento en que el espermatozoide ha penetrado en el ovocito, éste termina su segunda división meiótica y forma el **pronúcleo femenino** (1); la zona pelúcida se vuelve impenetrable para otros espermatozoides (2), y la cabeza del espermatozoide se desprende de la cola, se engruesa y forma el **pronúcleo masculino** (3) (figs. 3-6 y 3-7).

Una vez que el ADN de ambos núcleos se ha replicado, los cromosomas materno y paterno se entremezclan, se dividen longitudinalmente y experimentan una división mitótica, lo que resulta en una fase bicelular. La **fecundación da lugar a:**

- 1 restablecimiento del número diploide de cromosomas,
- 2 determinación del sexo cromosómico, y
- 3 inicio de la segmentación.

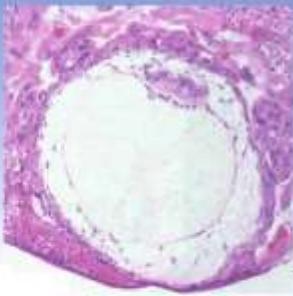
La **segmentación** consiste en una serie de divisiones mitóticas que aumentan el número de células o **blastómeros**, que en cada división se hacen más pequeños. Después de tres divisiones, los blastómeros experimentan un proceso de **compactación** que los convierte en una pelota de células unidas herméticamente con una capa interna y otra externa. Los blastómeros compactados se dividen y forman una **mórula** de 16 células. Cuando la mórula entra en el útero, 3 o 4 días después de la fecundación, empieza a desarrollar una cavidad y forma el **blastocito**. La **masa celular interna**, que aparece durante

la compactación y formará el embrión propiamente dicho, se encuentra en un polo del blastocito. La **masa celular externa**, que rodea las células internas y la cavidad del blastocito, formará el trofoblasto.

En el momento de la implantación, el útero se encuentra en la fase secretora y el blastocito se implanta en el endometrio de la pared anterior o posterior (fig. 3-12). Si no hay fecundación, se inicia la fase menstrual y se desprenden los estratos esponjoso y compacto. El estrato basal se conserva para regenerar los otros estratos durante el siguiente ciclo (fig. 3-13).

### Resolución de problemas

1. ¿Cómo se origina el cuerpo lúteo y qué función desempeña?
2. ¿Cuáles son las tres fases de la fecundación y qué reacciones tienen lugar una vez se han fusionado las membranas del espermatozoide y del ovocito?
3. ¿Cuáles son las principales causas de infertilidad en el hombre y en la mujer?
4. Una mujer que ha padecido diversas crisis por una enfermedad inflamatoria pélvica quiere tener hijos; sin embargo, no logra quedarse embarazada. ¿Cuál parece ser su problema y qué le sugerirías?



## Capítulo 4

# Segunda semana del desarrollo: el disco germinativo bilaminar

Este capítulo relata, día a día, los principales acontecimientos que tienen lugar durante la segunda semana del desarrollo; sin embargo, embriones que tienen una misma edad de fecundación se desarrollan a veces a distinta velocidad. De hecho, incluso en estas etapas tan tempranas, se han observado diferencias considerables en la tasa de crecimiento.

### DÍA 8

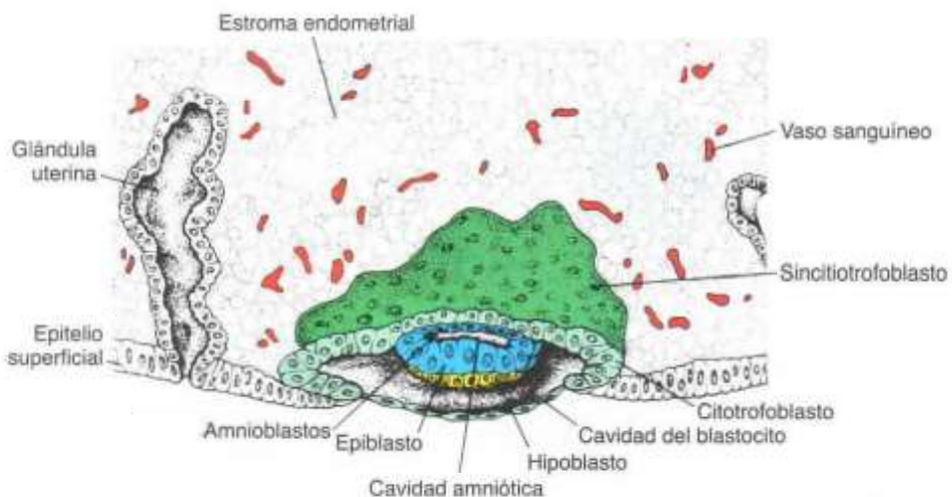
En el octavo día del desarrollo, el blastocito está parcialmente sumergido en el estroma endometrial. En el área que queda por encima del embrioblasto, el trofoblasto se ha diferenciado en dos capas: 1) una capa interna de células mononucleadas, llamada **citotrofoblasto**, y 2) una zona externa multinucleada sin límites celulares distinguibles que recibe el nombre de **sincitiotrofoblasto** (figs. 4-1 y 4-2). Se encuentran células en mitosis en el citotrofoblasto pero no en el sincitiotrofoblasto. Así, las células del citotrofoblasto se dividen y emigran hacia el sincitiotrofoblasto, donde se fusionan y pierden sus membranas celulares individuales. La masa celular interna o embrioblasto también se diferencian en dos capas:

1) una capa de células cúbicas pequeñas adyacentes a la cavidad del blastocito, conocida como **capa hipoblástica**, y 2) una capa de células cilíndricas largas adyacentes a la cavidad amniótica, que se conoce como **capa epiblastica** (figs. 4-1 y 4-2).

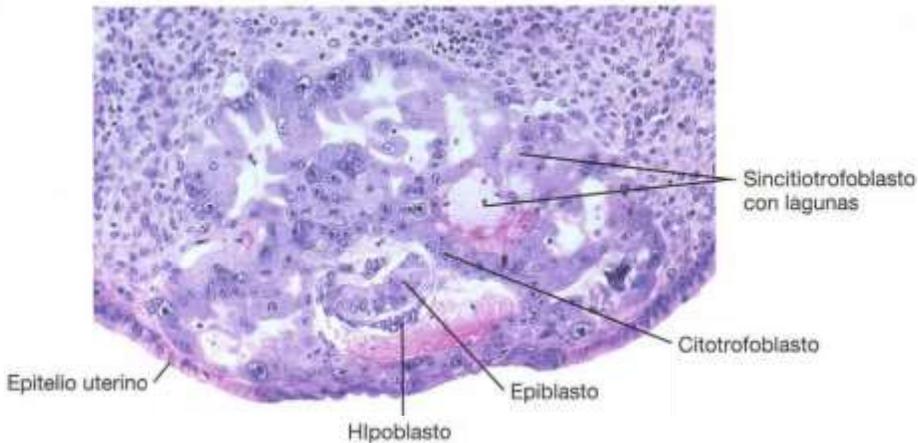
Juntas, estas dos capas forman un disco plano. Al mismo tiempo, aparece una pequeña cavidad dentro del epiblasto. Esta cavidad se agranda y se convierte en la **cavidad amniótica**. Las células epiblasticas adyacentes al citotrofoblasto reciben el nombre de **amnioblastos**; junto con el resto del epiblasto, revisten la cavidad amniótica (figs. 4-1 y 4-3). El estroma endometrial adyacente al lugar de implantación es edematoso y está muy vascularizado. Las glándulas, grandes y tortuosas, secretan glucógeno y moco en abundancia.

### DÍA 9

El blastocito está más inmerso en el endometrio y la zona de penetración en el epitelio superficial está cerrada por un coágulo de fibrina (fig. 4-3). El desarrollo del trofoblasto ha evolucionado considerablemente, especialmente del polo embrionario, donde



**Figura 4-1.** Blastocito humano de 7,5 días parcialmente sumergido en el estroma endometrial. El trofoblasto está formado por una capa interna de células mononucleadas, el citotrofoblasto, y por una capa externa sin límites celulares distinguibles, el sincitiotrofoblasto. El embrioblasto está formado por las capas del epiblasto y el hipoblasto. La cavidad amniótica aparece como una pequeña hendidura.



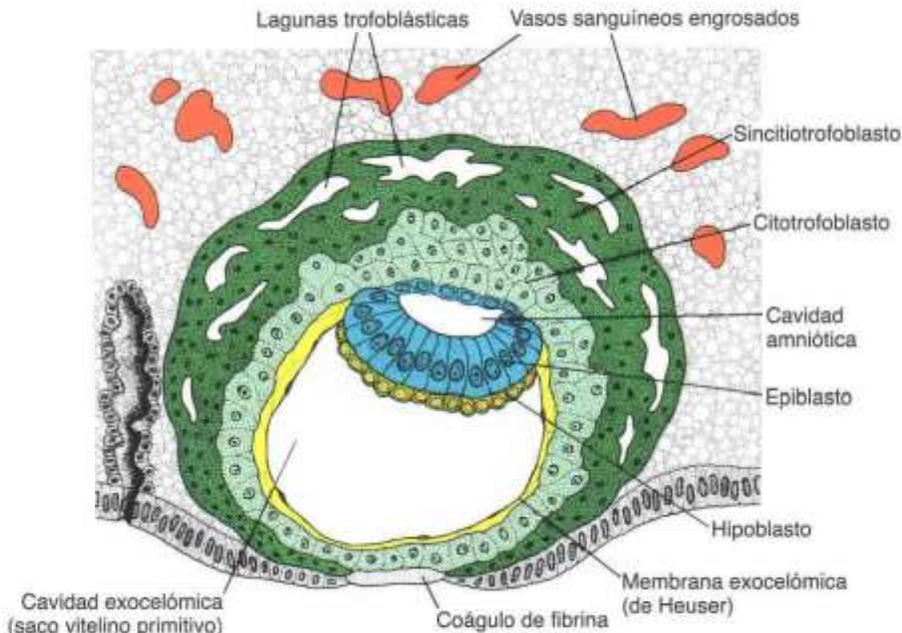
**Figura 4-2.** Sección de un blastocito humano de 7,5 días ( $\times 100$ ). Obsérvense el aspecto multinucleado del sincitiotrofoblasto, el gran tamaño de las células del citotrofoblasto y la hendidura de la cavidad amniótica.

aparecen vacuolas a nivel del sincitio. Cuando estas vacuolas se fusionan, forman grandes lagunas, razón por la cual esta fase del desarrollo del trofoblasto se conoce como **período lagunar** (fig. 4-3).

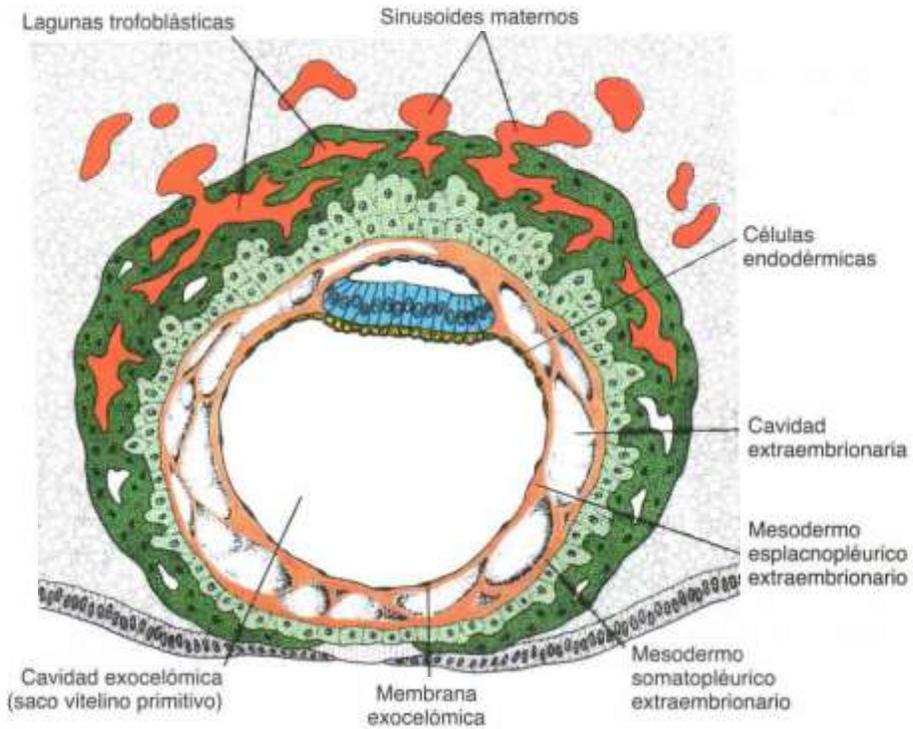
Mientras, en el polo abembrionario, unas células aplanadas, probablemente originadas a partir del hipoblasto, forman una membrana delgada, la membrana exocelómica (o de Heuser), que reviste la superficie interna del citotrofoblasto (fig. 4-3). El hipoblasto por poliinvaginación cubre el blastocelo por dentro y forma el endodermo extraembrionario, que toma el nombre de **saco vitelino primitivo**.

## DÍAS 11 Y 12

Hacia el onceavo o doceavo día del desarrollo, el blastocito está completamente inmerso en el estroma endometrial y el epitelio superficial prácticamente cubre toda la herida original de entrada en la pared uterina (figs. 4-4 y 4-5). En este momento, el blastocito produce un pequeño bulto en la luz del útero. El trofoblasto se caracteriza por la presencia de espacios lagunares en el sincitio que forman una red intercomunicada. Esta red se hace especialmente evidente en el polo embrionario; en el polo abembrionario, el



**Figura 4-3.** Blastocito humano de 9 días. El sincitiotrofoblasto muestra un gran número de lagunas. Las células planas forman una membrana exocelómica. El disco bilaminar está constituido por una capa de células epiblasticas cilíndricas y una capa de células hipoblasticas cúbicas. La herida superficial original se ha cerrado mediante un coágulo de fibrina.

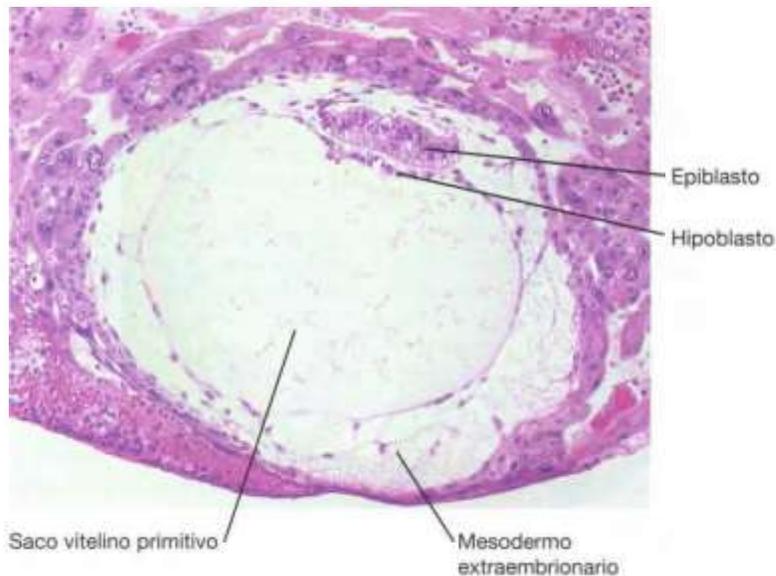


**Figura 4-4.** Blastocito humano de unos 12 días. Las lagunas trofoblásticas del polo embrionario están directamente conectadas con los sinusoides maternos del estroma endometrial. El mesodermo extraembrionario ha proliferado y llena el espacio entre la membrana exocelómica y la cara interna del trofoblasto.

trofoblasto todavía está formado, principalmente, por células citotrofoblásticas (figs. 4-4 y 4-5).

Al mismo tiempo, las células del sincitiotrofoblasto penetran más profundamente en el estroma y erosionan el revestimiento endotelial de los capilares

maternos. Estos capilares, que están congestionados y dilatados, se conocen como **sinusoides**. Las lagunas sincitiales se comunican con los sinusoides, y la sangre materna entra en el sistema lagunar (fig. 4-4). A medida que el trofoblasto va erosionando cada vez



**Figura 4-5.** Blastocito humano de 12 días ya implantado ( $\times 100$ ). Nótese las células sanguíneas maternas en las lagunas, la membrana exocelómica que reviste el saco vitelino primitivo, el hipoblasto y el epiblasto.

más sinusoides, la sangre materna empieza a fluir a través del sistema trofoblástico y se establece la **circulación uteroplacentaria**.

Entretanto, aparece una nueva población de células entre la superficie interna del citotrofoblasto y la superficie externa de la cavidad exocelómica. Estas células, derivadas de las células del saco vitelino, forman un tejido conjuntivo laxo y delgado, llamado **mesodermo extraembrionario**, que acabará llenando todo el espacio entre el trofoblasto, que queda en su parte externa, y el amnios y la membrana exocelómica, que quedan en su parte interna (figs. 4-4 y 4-5). Pronto se desarrollan grandes cavidades en el mesodermo extraembrionario que, cuando confluyen, forman un nuevo espacio denominado **celoma extraembrionario** o **cavidad coriónica** (fig. 4-4). Este espacio rodea el saco vitelino primitivo y la cavidad amniótica, excepto por el punto en el que el disco germinativo está conectado al trofoblasto mediante el pedículo de fijación (fig. 4-6). El mesodermo extraembrionario que reviste el citotrofoblasto y el amnios recibe el nombre de **mesodermo somatopléurico extraembrionario**; el revestimiento que cubre el saco vitelino se conoce como **mesodermo esplacnopléurico extraembrionario** (fig. 4-4).

Comparado con el crecimiento del trofoblasto, el crecimiento del disco bilaminar es relativamente lento; por consiguiente, el disco queda muy pequeño

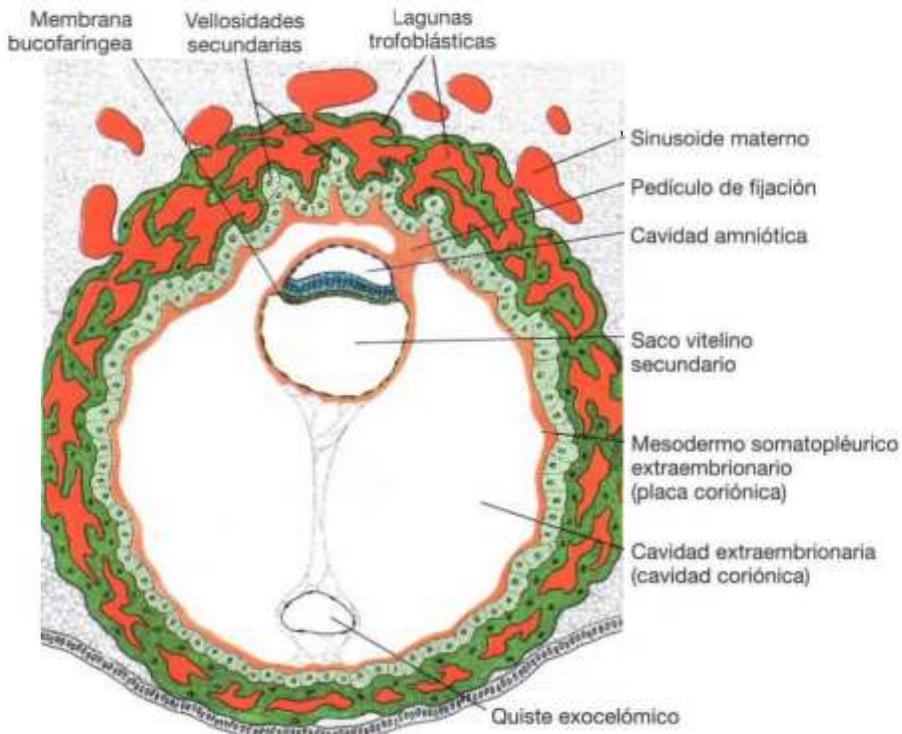
(de 0,1 mm a 0,2 mm). Mientras, las células del endometrio se vuelven poliédricas y se cargan de glucógeno y lípidos, los espacios intercelulares se llenan de extravasados y el tejido se vuelve edematoso.

Estos cambios, conocidos como **reacción decidual**, al principio están confinados al área que rodea las inmediaciones del lugar de implantación, pero pronto se producen en todo el endometrio.

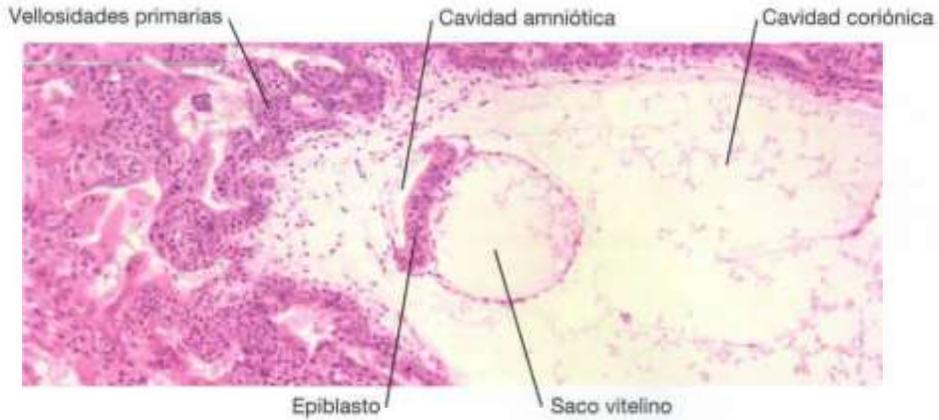
## DÍA 13

Hacia el día decimotercero del desarrollo, la cicatriz superficial del endometrio generalmente ya ha desaparecido. A veces, sin embargo, el lugar de implantación sangra debido al aumento del flujo sanguíneo en los espacios lagunares. Como esta hemorragia tiene lugar hacia el día 28 del ciclo menstrual, se puede confundir con la hemorragia menstrual normal y, por consiguiente, puede comportar cierta inexactitud a la hora de determinar el día que se espera el parto.

El trofoblasto se caracteriza por estructuras en forma de vellosidades. Las células del citotrofoblasto proliferan localmente, penetran en el sincitiotrofoblasto y forman columnas celulares rodeadas por sincitio. Estas columnas celulares con su cubierta sincitial se conocen como **vellosidades primarias** (figs. 4-6 y 4-7) (v. cap. 5, pág. 59).



**Figura 4-6.** Blastocito humano de 13 días. Las lagunas trofoblásticas están presentes tanto en el polo embrionario como en el polo abembrionario, y la circulación uteroplacentaria ya se ha iniciado. Nótese las vellosidades primarias y el celoma extraembrionario o **cavidad coriónica**. El saco vitelino secundario está totalmente revestido con endodermo.



**Figura 4-7.** Sección a través del lugar de implantación de un embrión de 13 días. Obsérvense la cavidad amniótica, el saco vitelino y el quiste exocelómico de la cavidad coriónica. La mayoría de lagunas están llenas de sangre.

Entretanto, el hipoblasto produce otras células que migran por la parte interna de la membrana exocelómica (fig. 4-4). Estas células proliferan y poco a poco van formando una nueva cavidad dentro de la cavidad exocelómica. Esta nueva cavidad se conoce como **saco vitelino secundario** o **saco vitelino definitivo** (figs. 4-6 y 4-7). Este saco vitelino es mucho más pequeño que la cavidad exocelómica original o saco vitelino primitivo. Durante su formación, se desprenden grandes fragmentos de la cavidad exocelómica. Estos fragmentos son los **quistes exocelómicos** que a menudo se encuentran en

el celoma extraembrionario o **cavidad coriónica** (figs. 4-6 y 4-7).

Mientras ocurre todo esto, el celoma extraembrionario se expande y forma una gran cavidad, la **cavidad coriónica**. Entonces, el mesodermo extraembrionario que reviste el interior del citotrofoblasto pasa a denominarse **placa coriónica**. El único lugar por el que el mesodermo extraembrionario atraviesa la cavidad coriónica es el **pedículo de fijación** (fig. 4-6). Con el desarrollo de los vasos sanguíneos, ese pedículo se convierte en el **cordón umbilical**.

### Consideraciones clínicas

#### Implantación anómala

El sincitiotrofoblasto produce diversas hormonas (v. cap. 7, pág. 86), entre ellas la **gonadotropina coriónica humana (GCh)**. Hacia el final de la segunda semana ya hay suficiente cantidad de esta hormona para poder detectarla mediante radioinmunoensayo, método que sirve de base para la prueba del embarazo.

El 50% del genoma del embrión implantado deriva del padre y, por lo tanto, es un **cuerpo extraño** que el sistema materno potencialmente debería rechazar, como sucedería con el rechazo de un órgano transplantado. El sistema inmunológico de una mujer embarazada debe cambiar para que tolere la gravidez. La manera como esto sucede se desconoce, pero al parecer la inmunidad celular cambia por humoral (mediada por anticuerpos) esto protege al embrión del rechazo. Sin embargo, los cambios del sistema inmunológico aumentan la predisposición de la mujer a ciertas infecciones como influenza, lo que explica el mayor riesgo de mortalidad por

estas infecciones entre las embarazadas. Además, las manifestaciones de las enfermedades autoinmunitarias cambian durante el embarazo. Por ejemplo, la esclerosis múltiple y artritis reumatoide, enfermedades mediadas principalmente por inmunidad celular, mejoran durante la gravidez, mientras que el lupus eritematoso generalizado (principalmente inmunidad humoral) es más grave en la embarazada.

A veces, existen lugares de implantación anómala incluso dentro del mismo útero. Normalmente, el blastocito humano se implanta a lo largo de la pared anterior o posterior del cuerpo uterino. En ocasiones, el blastocito se implanta cerca del orificio interno del cuello del útero (fig. 4-8), de manera que, una vez que está más avanzado el desarrollo, la placenta cubre esta abertura (**orificio interno del cérvix**) y causa hemorragias graves potencialmente mortales durante la segunda parte del embarazo o durante el parto.

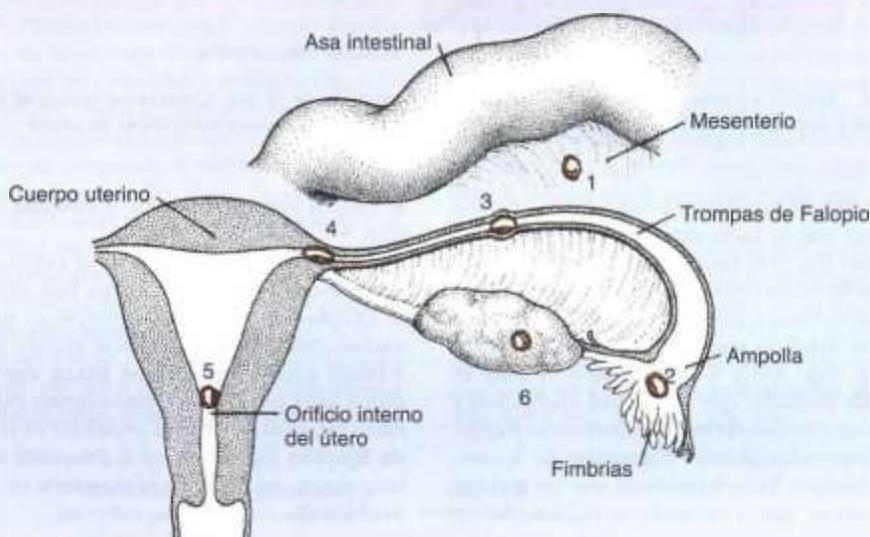
Otras veces, la implantación tiene lugar fuera del útero, lo que provoca un **embarazo extrauterino** o **ectópico**. Los embarazos ectópicos pueden

(continúa)

(cont.)

darse en cualquier lugar de la cavidad abdominal, en el ovario o en las trompas de Falopio (fig. 4-8). Sin embargo, el 95% de los embarazos ectópicos se dan en las trompas de Falopio, la mayoría de ellos en la ampolla (fig. 4-9). En la cavidad abdominal, el blastocito se adhiere con mayor frecuencia al revestimiento peritoneal de la **cavidad rectouterina o saco de Douglas** (fig. 4-10). El blastocito también puede adherirse al revestimiento peritoneal

del tracto intestinal o del omento. A veces, el blastocito se desarrolla en el mismo ovario y provoca un **embarazo ovárico primario**. Los embarazos ectópicos ocurren en el 2% de todos los embarazos y representan el 9% de todas las muertes relacionadas con la gestación para la madre. En la mayoría de embarazos ectópicos el embrión muere hacia el segundo mes de gestación y causa graves hemorragias y dolores abdominales a la madre.



**Figura 4-8.** Lugares de implantación del blastocito anómalo. 1, implantación en la cavidad abdominal (el blastocito se implanta con mayor frecuencia en la cavidad rectouterina [saco de Douglas; fig. 4-10], pero puede implantarse en cualquier parte cubierta por el peritoneo); 2, implantación en la región ampollar de la trompa; 3, implantación tubárica; 4, implantación intersticial (p. ej., en la porción más estrecha de la trompa de Falopio); 5, implantación en la región del orificio interno del útero, lo que con frecuencia provoca placenta previa, y 6, implantación ovárica.

Los blastocitos anómalos son comunes. Por ejemplo, de una serie de 26 blastocitos implantados que tenían entre 7,5 y 17 días de vida y que se obtuvieron de pacientes con fertilidad normal, 9 (34,6%) fueron anómalos. Algunos estaban formados solamente por sincitio; otros mostraban diversos grados de hipoplasia trofoblástica. En dos de ellos el embrioblasto estaba ausente y en algunos el disco germinativo presentaba una orientación anormal.

Es probable que la mayor parte de blastocitos anómalos no produzcan ningún signo de embarazo, su trofoblasto es tan inferior que el cuerpo lúteo no puede haber persistido. Estos embriones probablemente se abortan con el siguiente flujo menstrual y, por lo tanto, el embarazo no se detecta. Sin embargo, en algunos casos el trofoblasto se desarrolla y forma las membranas placentarias, aunque hay muy poco tejido embrionario o no lo hay en absoluto. Esta estructura se conoce como **mola**

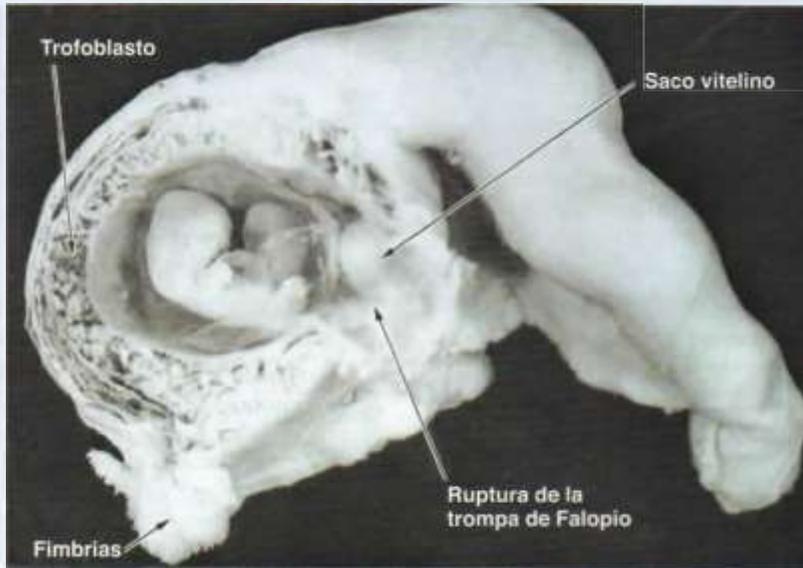
**hidatiforme**. Las molas segregan grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana y pueden generar tumores benignos o malignos (**mola invasiva, coriocarcinoma**).

El análisis genético de las molas hidatiformes indica que, si bien los pronúcleos masculino y femenino pueden ser genéticamente equivalentes, funcionalmente pueden ser distintos. Estos datos derivan del hecho que, a pesar de que las células de las molas son diploides, todo su genoma es paterno. Por lo tanto, la mayoría de molas se originan con la fecundación de un ovocito sin núcleo y una posterior duplicación de los cromosomas masculinos que reestablece el número diploide. Estos resultados también sugieren que los genes paternos regulan la mayor parte del desarrollo del trofoblasto, ya que en las molas este tejido se diferencia a pesar de la ausencia de pronúcleo femenino.

Otros ejemplos de diferencias funcionales entre los genes paternos y maternos son proporcionados

(continúa)

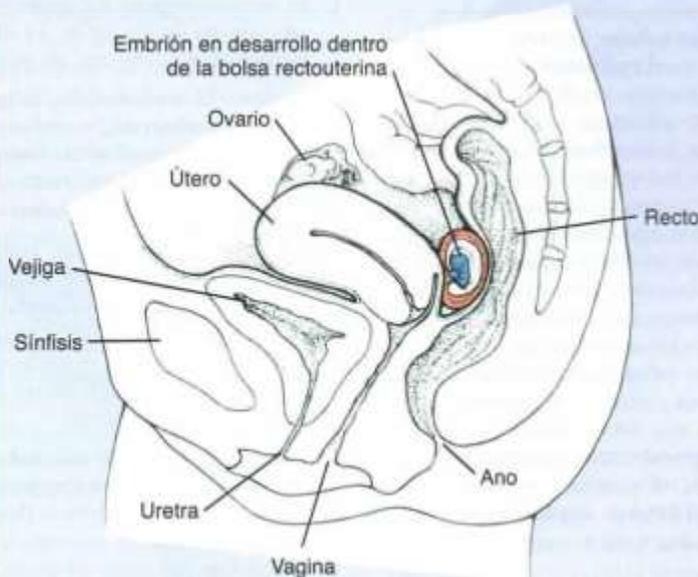
(cont.)



**Figura 4-9.** Embarazo tubárico. El embrión tiene unos 2 meses de vida y está a punto de escapar por una ruptura de la pared de la trompa.

por la observación de que determinadas enfermedades genéticas dependen de si el gen perdido o defectuoso se hereda del padre o bien de la madre. Por ejemplo, una microdelección del cromosoma 15 produce el síndrome de Prader-Willi (enfermedad caracterizada por hipotonía, discapacidad intelectual, hipogonadismo y obesidad), mientras que si se

hereda de la madre la misma supresión el resultado es síndrome de Angelman (enfermedad caracterizada por convulsiones, lenguaje nulo o mínimo, episodios paroxísticos de risa y discapacidad intelectual severa). Este fenómeno, que se acompaña de una modificación o expresión diferencial de alelos o regiones cromosómicas homólogas dependiendo



**Figura 4-10.** Sección medial de la vejiga, el útero y el recto que muestra un embarazo abdominal en la bolsa rectouterina o saco de Douglas.

(continúa)

(cont.)

del padre del que se deriva el material genético, se conoce como **sello genético**. Se cree que menos de 1% de los genes humanos lo posee (v. el capítulo 2, p. 19).

Con frecuencia, también se dan errores reproductivos en la preimplantación y la postimplantación. Incluso en algunas mujeres fértiles que se encuentran en condiciones óptimas para quedar embarazadas, el 15% de los ovocitos no son fecundados

y entre un 10% y un 15% inician la segmentación pero no logran implantarse. Del 70% al 75% que se implantan, sólo el 58% sobreviven hasta la segunda semana y el 16% de ellos son anormales. Por esto, a la primera falta menstrual, sólo sobreviven el 42% de los óvulos expuestos a los espermatozoides. De éstos, un determinado número serán abortados durante las semanas siguientes y otros presentarán anomalías en el momento del nacimiento.

## Resumen

Al iniciarse la segunda semana, el blastocito se encuentra parcialmente sumergido en el estroma endometrial. El **trofoblasto** se diferencia en una capa interna en proliferación activa, el **citotrofoblasto** (1), y una capa externa, el **sincitiotrofoblasto** (2), que erosiona los tejidos maternos (fig. 4-1). Hacia el día 9 se desarrollan lagunas en el sincitiotrofoblasto. A continuación, el sincitiotrofoblasto erosiona los sinusoides maternos, la sangre materna entra en la red lagunar y hacia el final de la segunda semana se inicia una **circulación uteroplacentaria** (fig. 4-6). Mientras tanto, el citotrofoblasto forma columnas celulares que penetran en el sincitio y quedan envueltas por él. Estas células son las **vellosidades primarias**.

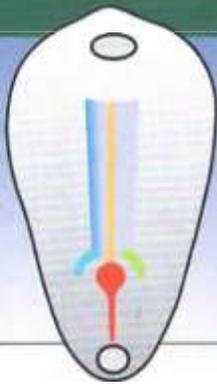
Hacia el final de la segunda semana, el blastocito está completamente sumergido y la herida de la superficie de la mucosa ha cicatrizado (fig. 4-6).

Entretanto, la **masa celular interna** o **embrioblasto** se diferencia en el **epiblasto** (1) y el **hipoblasto** (2); juntos forman el **disco bilaminar** (fig. 4-6). Las células epiblasticas originan **amnioblastos** que revisten la **cavidad amniótica** que queda por encima de la capa epiblastica. Las células del endodermo se continúan con la **membrana exocelómica**, y ambas envuelven el **saco vitelino primitivo** (fig. 4-4). Al final de la segunda semana, el mesodermo extraembrionario llena el espacio entre el trofoblasto y el amnios y la membrana exocelómica del interior. Cuando se desarrollan vacuolas en este tejido, se forma el **celoma extraembrionario** o **cavidad coriónica** (fig. 4-6). El **mesodermo extraembrionario** que reviste el citotrofoblasto y el amnios es el **mesodermo somatopléurico extraembrionario**; el revestimiento del saco vitelino es el **mesodermo esplacnopléurico extraembrionario** (fig. 4-6).

La segunda semana del desarrollo se conoce como **semana de los pares**: el trofoblasto se diferencia en un par de capas, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto; el embrioblasto forma un par de capas, el epiblasto y el hipoblasto; el mesodermo extraembrionario se divide en otro par de capas, la somatopleura y la esplacnopleura; y se forman un par de cavidades, la cavidad amniótica y el saco vitelino. La **implantación** tiene lugar al final de la primera semana. Las células del trofoblasto invaden el epitelio y el estroma endometrial subyacente con la ayuda de enzimas proteolíticas. La implantación puede tener lugar fuera del útero, por ejemplo, en la bolsa rectouterina, en el mesenterio, en las trompas de Falopio o en el ovario (**embarazos ectópicos**).

## Resolución de problemas

1. La segunda semana del desarrollo se conoce como semana de los pares. ¿La formación de qué estructuras sostiene esta afirmación?
2. Durante la implantación, el trofoblasto invade los tejidos maternos, y como contiene un 50% de genes maternos, es un cuerpo extraño. ¿Por qué el embrión no es rechazado por una respuesta inmunitaria del sistema materno?
3. Una mujer que cree estar embarazada se queja de edema y hemorragias vaginales. Su examen revela concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana en el plasma y en el tejido placentario, pero no se encuentra ninguna evidencia de la existencia de un embrión. ¿Cómo explicarías esta situación?
4. Una mujer joven que ha tenido dos faltas menstruales se queja de un intenso dolor abdominal. ¿Cuál podría ser el primer diagnóstico y cómo lo confirmarías?



## Capítulo 5

# Tercera semana del desarrollo: el disco germinativo trilaminar

### GASTRULACIÓN: FORMACIÓN DEL MESODERMO Y EL ENDODERMO EMBRIONARIOS

El acontecimiento más característico que tiene lugar durante la tercera semana de gestación es la **gastrulación**, un proceso que establece las tres **capas germinales** (**ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**) del embrión. La gastrulación se inicia con la formación de una **línea primitiva** en la superficie del epiblasto (figs. 5-1 y 5-2 A). Al principio, esta línea está mal definida (fig. 5-1), pero en los embriones de entre 15 y 16 días ya es claramente visible en forma de un surco estrecho con regiones ligeramente abultadas en ambos lados. El extremo cefálico de la línea, llamado **nódulo primitivo**, consiste en un área ligeramente elevada que rodea una pequeña **fosita primitiva** (fig. 5-2). Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva (fig. 5-2). Al llegar a la región de la línea, adoptan forma de matraz, se separan del epiblasto y se deslizan debajo de él (fig. 5-2 B, C). Este movimiento de fuera hacia adentro se conoce como **invaginación**. La migración y la especificación de las células están controladas por el **factor de crecimiento de los fibroblastos 8 (FGF-8)** que las propias células de la línea sintetizan. Este factor de crecimiento controla los movimientos celulares disminuyendo la cadherina E, una proteína que normalmente mantiene las células epiblasticas juntas. El FGF-8 también controla la especificación celular en el mesodermo mediante la regulación de la expresión de *Brachyury (gen T)*. Después de invaginarse, algunas células desplazan el hipoblasto y crean el **endodermo** embrionario, mientras que otras se sitúan entre el epiblasto y el endodermo acabado de formar y generan el **mesodermo**. Las células que quedan en el epiblasto forman el **ectodermo**. Así, gracias al proceso de gastrulación, el epiblasto genera todas las capas germinales (fig. 5-2 B) y las células de estas capas originarán todos los tejidos y órganos del embrión.

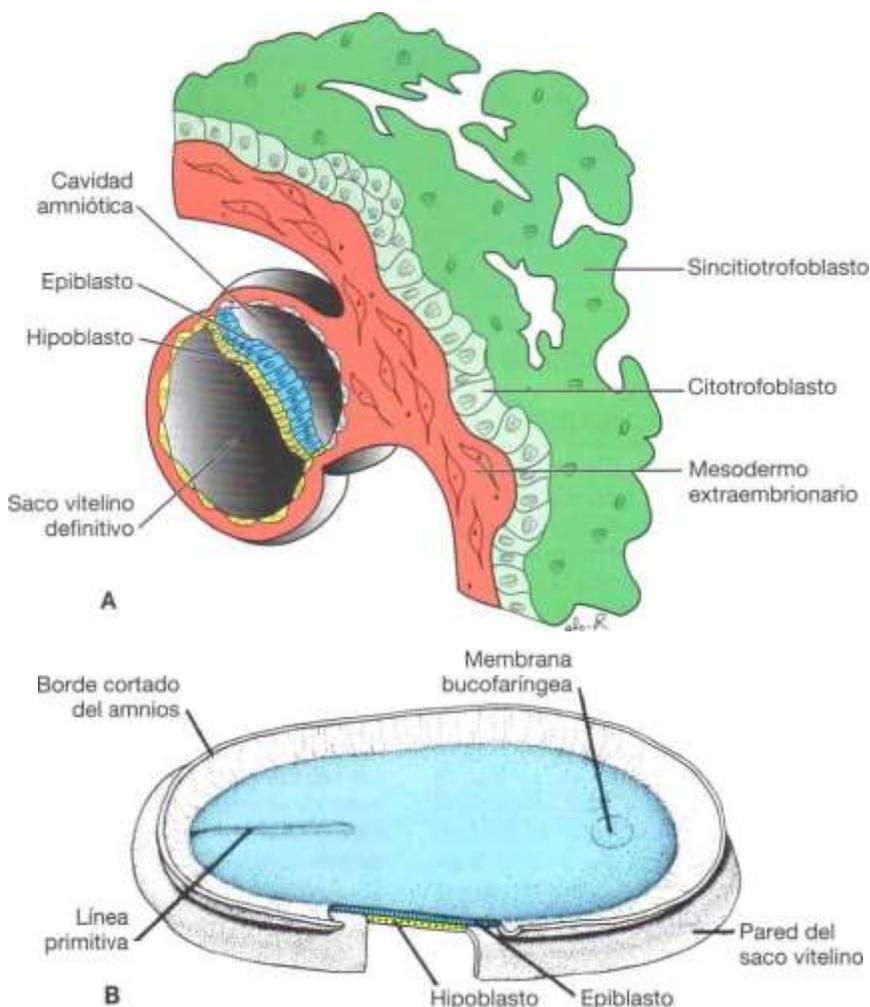
A medida que aumenta el número de células que se desplazan entre las capas del epiblasto y el hipoblasto, éstos empiezan a expandirse lateral y cranealmente (fig. 5-2). De forma gradual, migran más allá del borde del disco y entran en contacto con el mesodermo extraembrionario que cubre el saco

vitelino y el amnios. En dirección cefálica, pasan a ambos lados de la **placa precordial**. Esta placa se forma entre la punta de la notocorda y la **membrana bucofaringea**, y procede de las primeras células que migran a través del nódulo de la línea media en dirección cefálica. Más adelante, la placa precordial será importante para la inducción del proencéfalo (figs. 5-2 y 5-3). La membrana bucofaringea, en el extremo craneal del disco, está formada por una pequeña región de células ectodérmicas y endodérmicas fuertemente adheridas que representan la futura abertura de la cavidad bucal.

### FORMACIÓN DE LA NOTOCORDA

Las **células prenotocordales** que se han invaginado en el nódulo primitivo se desplazan por la línea media hacia delante hasta que alcanzan la **placa precordial** (fig. 5-3). Estas células prenotocordales se intercalan en el hipoblasto de tal manera que durante un pequeño espacio de tiempo la línea media del embrión queda formada por las dos capas celulares que constituyen la **placa notocordal** (fig. 5-3 B). A medida que el hipoblasto es reemplazado por las células endodérmicas que migran hacia la línea, las células de la placa notocordal proliferan y se separan del endodermo. Entonces forman un cordón de células sólido, la **notocorda definitiva** (fig. 5-3 C), que pasa por debajo del tubo neural es del ectodermo y sirve de base para inducir la formación de la placa neural, el tubo neural y su diferenciación y la formación de los cuerpos vertebrales. Dado que la elongación de la notocorda es un proceso dinámico, primero se forma el extremo craneal, y las regiones caudales se van añadiendo a medida que la línea primitiva asume una posición más caudal. Las células notocordales y prenotocordales se extienden cranealmente hacia la placa precordial (un área justo en posición caudal respecto a la membrana bucofaringea) y caudalmente hacia la fosita primitiva. En el punto en el que la fosita forma una muesca en el epiblasto, el **conducto neuroentérico** conecta temporalmente la cavidad amniótica y el saco vitelino (fig. 5-3 A).

La **membrana cloacal** se forma en el extremo caudal del disco embrionario (fig. 5-2 A). Esta membrana, de estructura parecida a la membrana

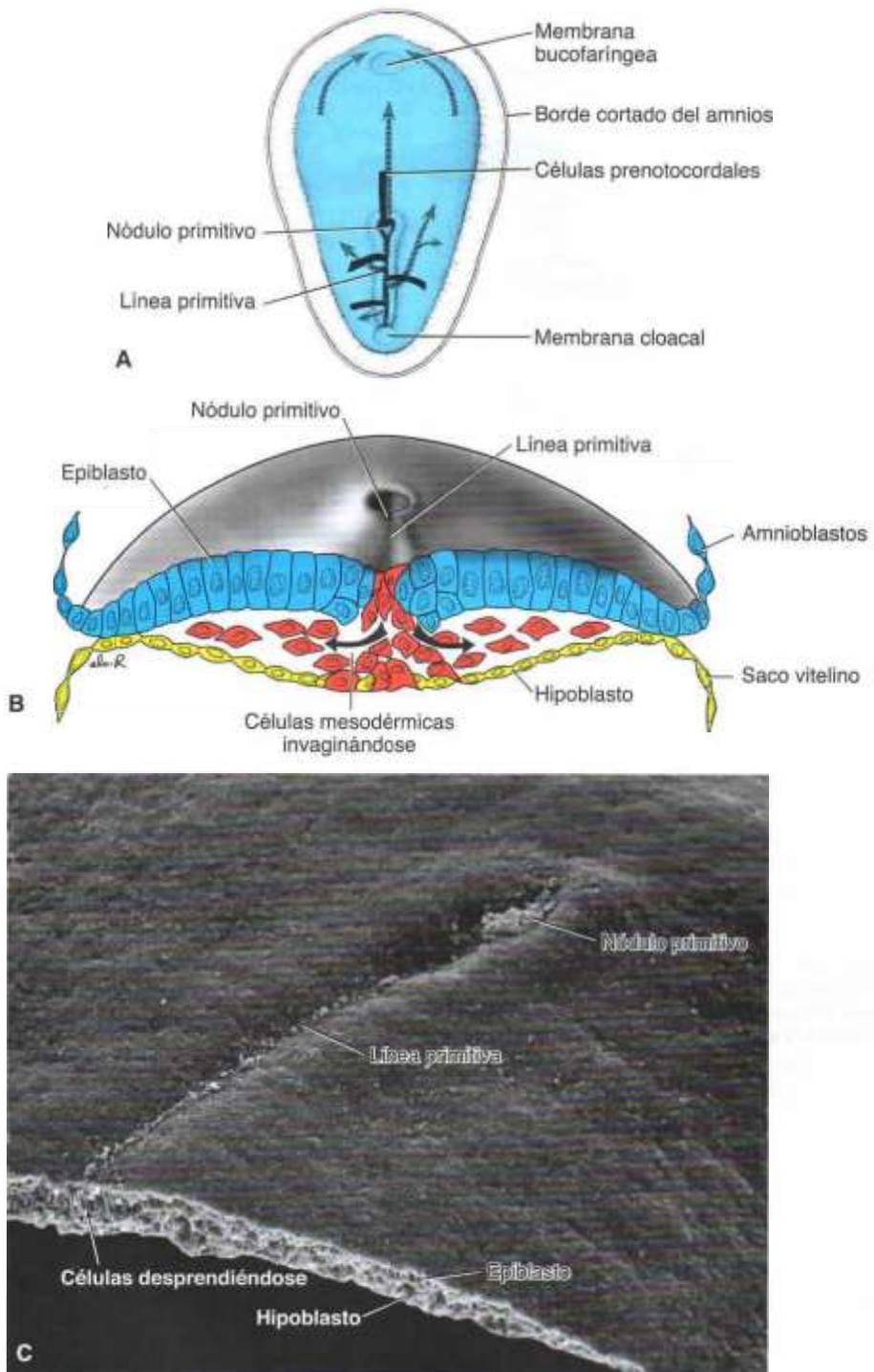


**Figura 5-1.** **A.** Lugar de implantación al final de la segunda semana. **B.** Vista representativa del disco germinativo al final de la segunda semana del desarrollo. Se ha abierto la cavidad amniótica para que se pueda ver la cara dorsal del epiblasto. El epiblasto y el hipoblasto están en contacto el uno con el otro y la línea primitiva forma un surco poco profundo en la región caudal del embrión.

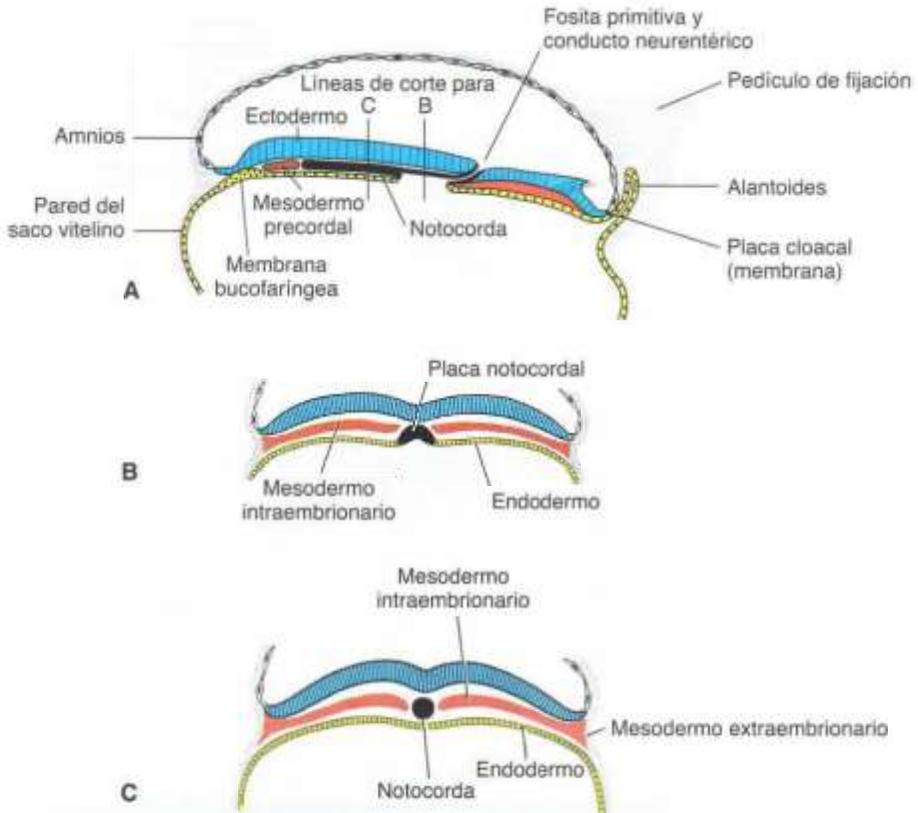
bucofaringea, está formada por células ectodérmicas y endodérmicas fuertemente adheridas y sin mesodermo entre ellas. Cuando aparece la membrana cloacal, la pared posterior del saco vitelino forma un pequeño divertículo que se extiende por el pedículo de fijación. Este divertículo, llamado **divertículo alantoentérico** o **alantoides**, aparece hacia el decimosexto día del desarrollo (fig. 5-3 A). Aunque en algunos vertebrados inferiores el alantoides se utiliza para almacenar los productos de excreción del sistema renal, en la especie humana persiste en forma rudimentaria pero puede estar implicado en anomalías del desarrollo de la vejiga (v. cap. 16, pág. 240). El alantoides induce la formación de los vasos alantoideos o umbilicales en el tallo o pedículo de fijación, futuro cordón umbilical.

## ESTABLECIMIENTO DE LOS EJES CORPORALES

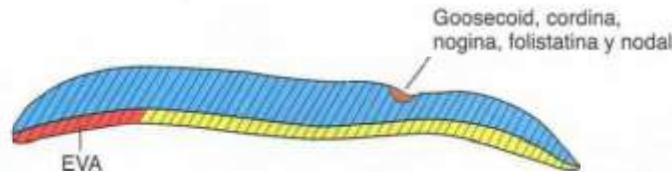
Los ejes corporales anteroposterior, dorsoventral y derecho-izquierdo se establecen antes y durante el período de gastrulación. El eje anteroposterior lo determinan las células de la parte anterior (cranial) del disco embrionario. Esta área, denominada **endodermo visceral anterior (AVE)**, expresa genes esenciales para la formación de la cabeza, incluidos los factores de transcripción *OTX2*, *LIM1* y *HESX1* y los factores secretados **cerberus** y **lefty**, que inhiben la actividad nodal en el extremo craneal del embrión. Estos genes establecen el extremo craneal del embrión antes de la gastrulación. La misma línea primitiva se empieza a formar y se mantiene gracias a



**Figura 5-2.** **A.** Imagen de la cara dorsal del disco germinativo de un embrión de 16 días en la que se indica el movimiento de las células epiblasticas superficiales (*flechas negras continuas*) a través de la línea primitiva y el nódulo primitivo, y la subsiguiente migración de las células desde el hipoblasto hasta el epiblasto (*flechas discontinuas*). **B.** Sección transversal de la línea primitiva a los 15 días, en la que puede verse la invaginación de las células del epiblasto. Las primeras células que se mueven hacia la parte interior desplazan el hipoblasto y crean el endodermo definitivo. Cuando el endodermo definitivo ya se ha formado, el movimiento hacia dentro del epiblasto forma el mesodermo. **C.** Vista dorsal de un embrión que muestra el nódulo primitivo, la línea primitiva y una sección transversal de esta última. Esta vista se parece a la de la ilustración de la figura 5-2B; *flecha*, células epiblasticas de la línea primitiva desprendiéndose.



**Figura 5-3.** Dibujos esquemáticos que ilustran la formación de la notocorda; las células prenotocordales migran a través de la línea primitiva, se intercalan en el endodermo, forman la placa notocordal y, finalmente, se desprenden del endodermo para formar la notocorda definitiva. Como estos procesos tienen lugar en una secuencia craneocaudal, los primeros fragmentos de la notocorda definitiva que se forman aparecen en la región de la cabeza. **A.** Representación de una sección sagital de un embrión de 17 días. La parte más craneal de la notocorda definitiva ya está formada, mientras que las células prenotocordales situadas caudalmente respecto a esta región están intercaladas en el endodermo en forma de placa notocordal. Obsérvese que algunas células migran por delante de la notocorda. Estas células mesodérmicas forman la placa precordial que ayudará a la inducción del prosencéfalo. **B.** Esquema de una sección transversal a través de la región de la placa notocordal. Pronto, la placa notocordal se desprende del endodermo y forma la notocorda definitiva. **C.** Representación esquemática de la notocorda definitiva.



**Figura 5-4.** Sección sagital a través del nódulo primitivo y la línea primitiva que muestra el patrón de expresión de los genes que regulan los ejes craneocaudal y dorsoventral. Las células del futuro extremo craneal del embrión situadas en el endodermo visceral anterior (EVA) expresan los factores de transcripción *OTX2*, *LIM1* y *HESX1*, así como el factor secretado cerberus, que interviene en el desarrollo de la cabeza y establece la región cefálica. Cuando la línea primitiva ya se ha formado y la gastrulación prosigue, la proteína morfogénica ósea (BMP-4; áreas sombreadas), secretada por todo el disco bilaminar, actúa junto con el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) para desplazar ventralmente el mesodermo hacia las estructuras de la placa intermedia y lateral. El gen *Goosecoid* regula la expresión del gen de la cordinina, y el producto de este gen, junto con el gen de la nogina y la folistatina, antagonizan la acción de BMP-4, desplazando el mesodermo dorsalmente hacia la notocorda y el mesodermo paraxial para formar la región de la cabeza. Más adelante, la expresión del gen *Brachyury (T)* antagoniza la acción de BMP-4 para desplazar dorsalmente el mesodermo hacia las regiones caudales del embrión.

la expresión del gen *Nodal*, un miembro de la familia del **factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )** (fig. 5-4). Una vez formada la línea primitiva, el gen *Nodal* regula el número de genes responsables de la formación del mesodermo ventral y dorsal, y de las estructuras de la cola y la cabeza. El disco embrionario secreta otro miembro de la familia del TGF- $\beta$ , la **proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4)** (fig. 5-4). En presencia de esta proteína y del **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)**, el mesodermo se desplaza hacia la parte ventral y contribuye a la formación de los riñones (mesodermo intermedio), la sangre y el mesodermo de la pared del cuerpo (mesodermo de la placa lateral). De hecho, si la actividad de BMP-4 no fuera bloqueada por otros genes que se expresan en el nódulo primario, todo el mesodermo se desplazaría hacia la parte ventral. Por esta razón, el nódulo es el **organizador**. Este nombre se lo dio Hans Spemann, quien describió por vez primera una actividad de este tipo en el labio dorsal del blastoporo, una estructura análoga al nódulo, en los embriones de *Xenopus*. Por lo tanto, los genes de la cordina (activada por el factor de transcripción *Goosecoid*), *nogina* y *folistatina* antagonizan la actividad de BMP-4. El resultado es que el mesodermo craneal se desplaza dorsalmente hacia la notocorda, los somitas y los somítomeros (fig. 5-4). Más adelante, estos tres genes se expresarán en la notocorda y cobrarán importancia en la inducción de la región craneal.

Como ya se ha mencionado, el gen *Nodal* interviene en el establecimiento y el mantenimiento de

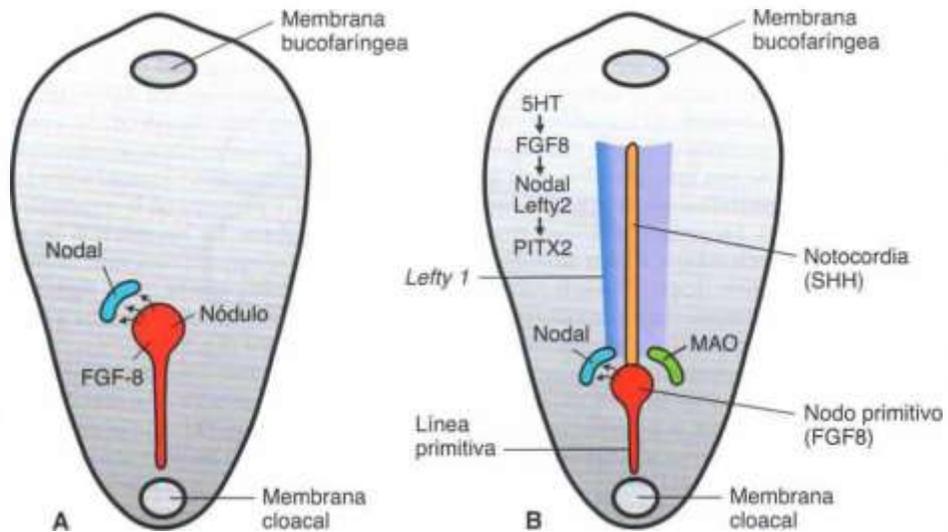
la línea primitiva. De manera parecida, *HNF-3 $\beta$*  mantiene el nódulo primitivo y, más tarde, induce la especificidad regional en las áreas del prosencéfalo y el mesencéfalo. Sin *HNF-3 $\beta$* , los embriones no consiguen gastrular adecuadamente y carecen de estructuras prosencefálicas y mesencefálicas. Como ya se ha mencionado, *Goosecoid* activa los inhibidores de BMP-4 y participa en la regulación del desarrollo de la cabeza. En los animales de laboratorio, la expresión excesiva o insuficiente de este gen provoca malformaciones graves en la región de la cabeza, incluidas duplicaciones parecidas a algunos tipos de gemelos unidos (fig. 5-5).

En las regiones central y caudal del embrión, la formación del mesodermo dorsal está regulada por el gen *Brachyury (T)*, que se expresa en el nódulo, las células precursoras de la notocorda y la notocorda. Este gen es esencial para la migración de las células a través de la línea primitiva. El gen *Brachyury* codifica una proteína de unión a un ADN de secuencia específica que actúa como factor de transcripción. El dominio de unión al ADN se llama **caja T** y en la familia de esta caja existen más de 20 genes. Por tanto, en las regiones central y caudal, la formación del mesodermo depende del producto de este gen, la ausencia del cual se traduce en un acortamiento del eje embrionario (disgenesia caudal). El grado de acortamiento depende del momento en el que la proteína se hace insuficiente.

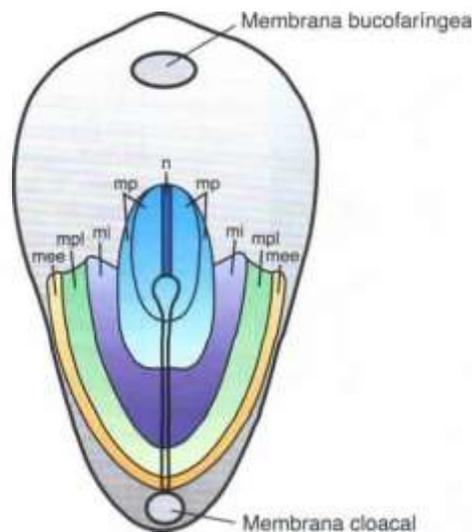
La lateralidad derecha-izquierda, que también se establece en las primeras etapas del desarrollo, viene determinada por una cascada de genes. Cuando aparece la línea primitiva, las células del nódulo primitivo y de la misma línea primitiva secretan el **factor de crecimiento de los fibroblastos 8 (FGF-8)** que induce la expresión del gen *Nodal*, pero sólo en el lado izquierdo del embrión (fig. 5-6 A). Más tarde, cuando se induce la formación de la placa neural, FGF-8 mantiene la expresión de *Nodal* en el mesodermo de la placa lateral, así como la de *LEFTY-2*. Estos dos genes regulan *PITX2*, que es un factor de transcripción que contiene una homeosecuencia responsable del establecimiento de la lateralidad izquierda (fig. 5-6 B). *PITX2* se expresa en el lado izquierdo del corazón, el estómago y el primordio intestinal, y cuando se expresa ectópicamente provoca trastornos de lateralidad (v. pág. 57). De forma simultánea, *LEFTY* se expresa en el lado izquierdo de la placa basal del tubo neural y podría actuar como barrera para impedir que las señales del lado izquierdo pasen al otro lado. *Sonic hedgehog (SHH)* también desempeña esta función y, además, evita que los genes del lado izquierdo se expresen en el lado derecho. El gen *Brachyury (T)*, que codifica un factor de transcripción secretado por la notocorda, también es esencial para la expresión de *Nodal*, *LEFTY-1* y *LEFTY-2* (fig. 5-6 B). Es importante señalar que el neurotransmisor **serotonina (5HT)** también participa en esta secuencia de señales que establece la lateralidad. La 5HT se concentra en el lado izquierdo, quizá como



**Figura 5-5.** Gemelos unidos. En los embriones de rana, la sobreexpresión de *Goosecoid* provoca renacuajos con dos cabezas. Quizás la sobreexpresión de este gen explique el origen de este tipo de gemelos unidos.



**Figura 5-6.** Vistas dorsales del disco germinativo en las que se observan los patrones de expresión génica responsables del establecimiento del eje corporal derecho-izquierdo. **A.** El factor de crecimiento de los fibroblastos 8 (FGF-8), secretado por el nódulo primitivo y la línea primitiva, establece la expresión de *Nodal*, que pertenece a la superfamilia del factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), y entonces la proteína *Nodal* se acumula en el lado izquierdo, cerca del nódulo. **B.** Más tarde, cuando se induce la formación de la placa neural, FGF-8 induce la expresión de *Nodal* y *LEFTY-2* en el mesodermo de la placa lateral, mientras que *LEFTY-1* se expresa en el lado izquierdo de la cara ventral del tubo neural. Estas señales dependen del neurotransmisor serotonina (5HT) que es anterior a FGF8 y su concentración aumenta en el lado izquierdo puesto que es metabolizada por MAO en el lado derecho. Los productos del gen *Brachyury* (*T*), que se expresa en la notocorda, también participan en la inducción de estos tres genes. A su vez, la expresión de *Nodal* y *LEFTY-2* regula la expresión del factor de transcripción *PITX2* que, a través de efectores bajos, establece la lateralidad izquierda. *Sonic hedgehog* (SHH), que se expresa en la notocorda, hace de barrera central e impide que los genes de la izquierda se expresen en el lado derecho. La expresión de *Snail* regula en dirección 3' genes importantes para el establecimiento de la lateralidad derecha que actúan posteriormente.



**Figura 5-7.** Vista dorsal del disco germinativo que muestra la línea primitiva y un mapa del destino de las células epiblasticas. Regiones específicas del epiblasto migran a través de distintas partes del nódulo y la línea primitiva para formar el mesodermo. Así, las células que migran al extremo más craneal del nódulo formarán la notocordia (*n*); las que migran más posteriormente a través del nódulo y la cara más craneal de la línea primitiva darán origen al mesodermo paraxial (*mp*; somitómeros y somitas); las que migran a través de la siguiente porción de la línea media crearán el mesodermo intermedio (*mi*; sistema urogenital); las que migran a través de la parte más caudal de la línea primitiva formarán el mesodermo de la placa lateral (*mpl*; pared del cuerpo), y las que migran a través de la parte más caudal contribuirán a la formación del mesodermo extraembrionario (*mee*; corion).

resultado de su degradación por la enzima que la metaboliza **monoamino oxidasa (MAO)** en el lado derecho y es anterior a las señales de FGF8 (fig. 5-6 B). Las alteraciones en las señales de la 5HT tienen como resultado *situs inversus*, dextrocardia y diversas cardiopatías (v. *Correlaciones Clínicas*, p. 57).

Los genes que regulan el desarrollo del lado derecho no están tan bien definidos, aunque la expresión del factor de transcripción *Snai* está restringida al mesodermo de la placa lateral derecha y, probablemente, regula genes efectores responsables de establecer el lado derecho. El porqué del inicio de la cascada en el lado izquierdo sigue siendo un misterio, pero puede que tengan algo que ver los **cilios** de las células del nódulo, que al moverse rítmicamente crean un gradiente de expresión de los genes *Nodal* hacia la izquierda o por un gradiente de señales establecido por **uniones de brecha** y transporte de iones pequeños.

### ESTABLECIMIENTO DEL MAPA DE DESTINOS CELULARES DURANTE LA GASTRULACIÓN

Se ha trazado el mapa de las regiones del epiblasto que emigran y penetran a través de la línea primitiva, y también se ha determinado el destino final de las mismas (fig. 5-7). Por ejemplo, las células que entran por las regiones craneales del nódulo se convierten en la placa precordial y la notocorda; las que migran a los márgenes laterales del nódulo y las que proceden del extremo craneal de la línea primitiva forman el **mesodermo paraxial**; aquellas que migran a través de la región media de la línea primitiva se transforman en **mesodermo intermedio**; las que lo hacen a través de una región un poco más caudal de la línea primitiva forman el **mesodermo de la placa lateral**, y

aquellas que migran a través de la región más caudal de la línea primitiva contribuyen a la formación del mesodermo extraembrionario (la otra fuente de este tejido es el saco vitelino primitivo [hipoblasto]).

### CRECIMIENTO DEL DISCO EMBRIONARIO

El disco embrionario, que al principio es plano y casi redondo, se va alargando de forma progresiva, a la vez que su extremo cefálico de ensancha y su extremo caudal se estrecha (fig. 5-2 A). La expansión del disco embrionario tiene lugar, principalmente, en la región cefálica; la región de la línea primitiva conserva, más o menos, el mismo tamaño. El crecimiento y el alargamiento de la parte cefálica del disco embrionario están causados por una migración continua de células procedentes de la región de la línea primitiva que se mueven hacia la zona cefálica. La invaginación de las células superficiales de la línea primitiva y su subsiguiente migración hacia delante y hacia los lados continúa hasta el final de la cuarta semana. En esta fase, la línea primitiva muestra cambios regresivos, se contrae rápidamente y pronto desaparece.

El hecho de que la línea primitiva del extremo caudal del disco embrionario continúe suministrando nuevas células hasta el final de la cuarta semana es de gran importancia para el desarrollo del embrión. En la parte cefálica, las capas germinales empiezan su diferenciación específica hacia la mitad de la tercera semana, mientras que en la parte caudal la diferenciación se inicia hacia el final de la cuarta semana. Por lo tanto, en los segmentos caudales, la gastrulación o formación de las capas germinales continúa mientras las estructuras craneales ya se están diferenciando, lo que hace que el embrión se desarrolle cefalocaudalmente.

### Consideraciones clínicas

#### Teratogénesis asociada a la gastrulación

El principio de la tercera semana del desarrollo, cuando la gastrulación ya se ha iniciado, es una fase muy susceptible a las malformaciones teratogénicas. En este momento ya es posible trazar un mapa de los destinos celulares para diversos órganos, como los ojos y la organización del cerebro, y estas poblaciones celulares pueden resultar dañadas por agentes teratogénicos. Por ejemplo, en esta etapa, las dosis elevadas de alcohol matan las células de la línea media anterior del disco germinativo, lo que conlleva deficiencias en las estructuras craneofaciales de la línea media y provoca **holoprosencefalia** (v. cap. 17, pág. 279). En estos niños, el prosencéfalo es pequeño, los dos ventrículos laterales se suelen fusionar en uno solo y los ojos se

encuentran muy cerca el uno del otro (hipotelorismo). Como esta fase se alcanza 2 semanas después de la fecundación, se encuentra aproximadamente a 4 semanas de la última falta menstrual. Sin embargo, puede que la mujer no sepa que está embarazada, ya que puede pensar que la menstruación se retrasa y en cualquier momento aparecerá. Por consiguiente, no toma las precauciones que normalmente tomaría si supiera que está embarazada.

La gastrulación, por sí misma, puede interrumpirse por anomalías genéticas o agentes tóxicos. En la **disgenesia caudal (sirenomelia)** no se forma suficiente mesodermo en la región más caudal del embrión lo que, dado que este mesodermo contribuye a la formación de las extremidades inferiores,

(continúa)

(cont.)



**Figura 5-8.** Dos ejemplos de sirenomelia (disgenesia caudal). La pérdida de mesodermo en la región lumbosacra provocó la fusión de las yemas de las extremidades inferiores, además de otras anomalías.



**Figura 5-9.** Teratoma sacrococcígeo, probablemente debido a restos de la línea primitiva. Estos tumores, que pueden volverse malignos, son más comunes en los fetos femeninos.

el sistema urogenital (mesodermo intermedio) y las vértebras lumbosacras, conlleva la aparición de anomalías en estas estructuras.

Los individuos afectados exhiben un rango variable de defectos como la hipoplasia y fusión de las extremidades inferiores, anomalías vertebrales,

agenesia renal, ano imperforado y anomalías en los órganos genitales (fig. 5-8 A, B). En los seres humanos, estas malformaciones se asocian a la diabetes materna y a otras causas. En los ratones, anomalías de los genes *Brachyury (T)*, *WNT* y *engrailed* producen un fenotipo similar.

La **transposición visceral (situs inversus)** es una malformación caracterizada por la transposición de las vísceras en el tórax y el abdomen. A pesar de la reversión de órganos, en los individuos afectados la aparición de otras anomalías estructurales sólo es un poco más frecuente. Aproximadamente el 20% de los pacientes con una transposición visceral completa también presentan bronquiectasia y sinusitis crónica debida a cilios anormales (**síndrome de Kartagener**). Curiosamente, los cilios normalmente están presentes en la superficie ventral del nódulo primitivo y pueden estar implicados en el establecimiento del patrón derecho-izquierdo durante la gastrulación (v. pág. 55). Otras situaciones de lateralidad anormal se conocen como **secuencias de lateralidad**. Los pacientes con estas afecciones no presentan una transposición visceral completa, pero su bilateralidad está más acentuada en el lado derecho o en el izquierdo.

El bazo refleja estas diferencias; los pacientes con bilateralidad del lado izquierdo presentan poliesplenía, mientras que las personas con bilateralidad del lado derecho presentan asplenía o bazo hipoplásico. También es más probable que los pacientes con

(continúa)

(cont.)

secuencias de lateralidad presenten otras malformaciones, especialmente defectos cardíacos.

El **neurotransmisor serotonina (5HT)** es una molécula de señalización importante para la lateralidad y los estudios en animales demuestran que las alteraciones de las señales de la 5HT tienen como resultado situs inversus, dextrocardia y defectos cardíacos (v. el capítulo 13). Asimismo, los resultados más recientes indican que los hijos de mujeres que reciben antidepresivos de la clase de los **inhibidores de la captación de serotonina (SSRIs)** tienen mayor riesgo de padecer malformaciones cardíacas, lo que proporciona más evidencia de la importancia que tiene la 5HT en la lateralidad.

### Tumores asociados a la gastrulación

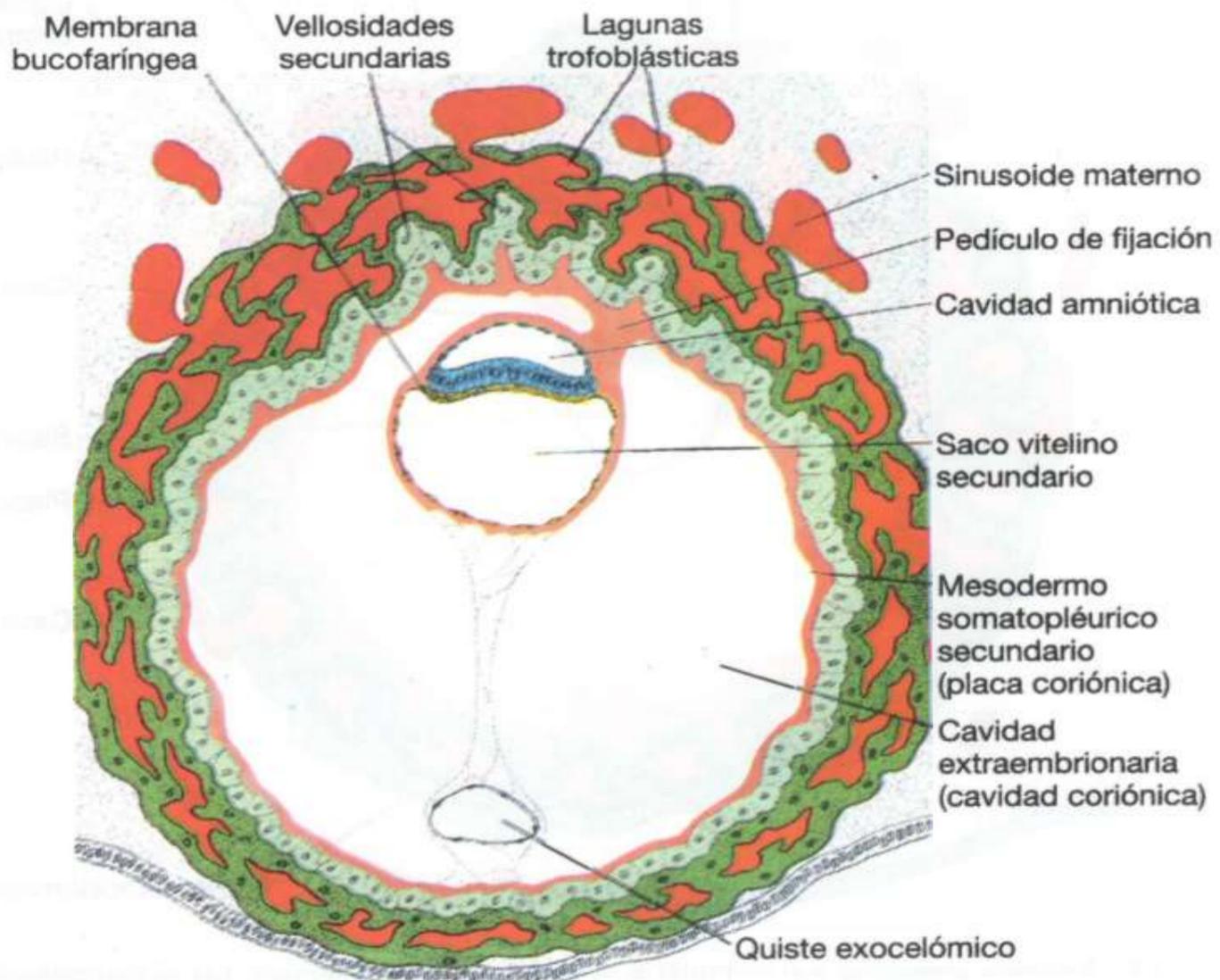
A veces, persisten restos de la línea primitiva en la región sacrococcígea. Estos grupos de células pluripotentes proliferan y forman unos tumores conocidos como **teratomas sacrococcígeos**, que suelen contener tejidos derivados de las tres capas germinales (fig. 5-9). Se trata de los tumores más comunes en los recién nacidos, su frecuencia es de un caso por cada 37 000 nacimientos. Estos tumores también pueden originarse a partir de **células germinales primigenias** que no logran migrar hacia la cresta gonadal (v. pág. 10).

## CONTINUACIÓN DEL DESARROLLO DEL TROFOBLAUTO

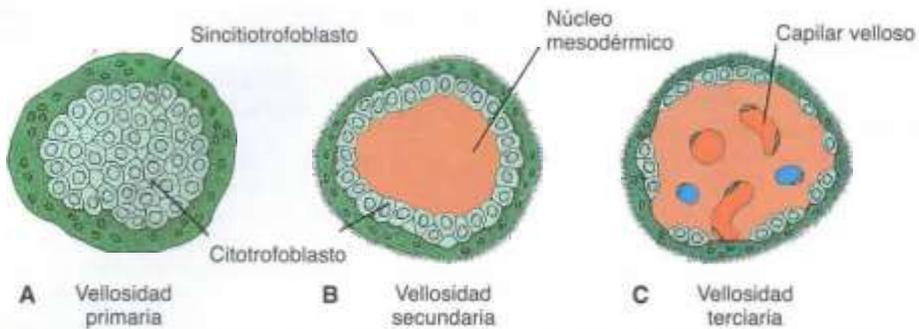
Al iniciarse la tercera semana, el trofoblasto se caracteriza por **vellosidades primarias** formadas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por una capa de sincitio (figs. 5-10 y 5-11). Durante las etapas siguientes del desarrollo, las células mesodérmicas penetran en el núcleo de las vellosidades primarias y

crecen hacia la decidua. La nueva estructura acabada de formar se conoce como **vellosidad secundaria** (fig. 5-11).

Al finalizar la tercera semana, las células mesodérmicas del núcleo de la vellosidad empiezan a diferenciarse en células sanguíneas y pequeños vasos sanguíneos para acabar formando el sistema capilar veloso (fig. 5-11). En este momento, la vellosidad recibe el nombre de **vellosidad terciaria** o



**Figura 5-10.** Lugar de implantación de 13 días que muestra las vellosidades primarias de la cubierta trofoblástica justo antes de ser invadidas por el mesodermo de la placa coriónica.

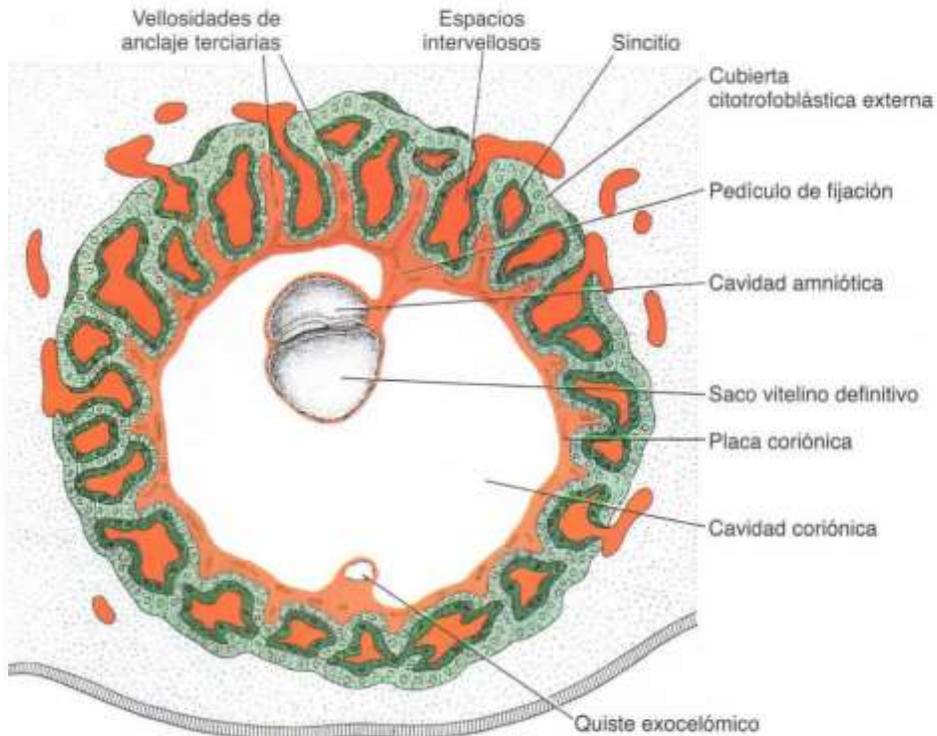


**Figura 5-11.** Desarrollo de una vellosidad. **A.** Sección transversal de una vellosidad primaria en la que puede verse un núcleo de células citotrofoblásticas cubierto por una capa de sincitio. **B.** Sección transversal de una vellosidad secundaria con un núcleo de mesodermo cubierto por una sola capa de células citotrofoblásticas que, a su vez, está cubierta por sincitio. **C.** Mesodermo de la vellosidad que presenta diversas vénulas y capilares.

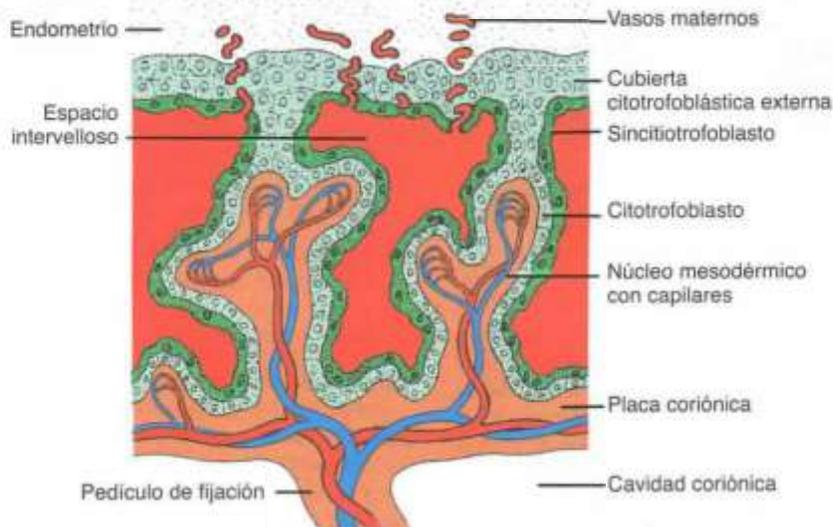
**vellosidad placentaria definitiva.** Los capilares de la vellosidad terciaria están en contacto con los capilares que se desarrollan en el mesodermo de la placa coriónica y el pedículo de fijación (figs. 5-12 y 5-13). A su vez, estos vasos están en contacto con el sistema circulatorio intraembrionario y unen la placenta con el embrión. Por esto, cuando el corazón empieza a latir durante la cuarta semana del desarrollo, el sistema veloso ya está preparado para

suministrar al verdadero embrión los nutrientes y el oxígeno que necesita.

Mientras, las células citotrofoblásticas de las vellosidades van penetrando progresivamente en el sincitio que las recubre hasta alcanzar el endometrio materno. Allí, entran en contacto con extensiones parecidas de los tallos vellosos contiguos y forman una delgada **cubierta citotrofoblástica externa** (figs. 5-12 y 5-13). De forma gradual, esta cubierta



**Figura 5-12.** Embrión presomita y el trofoblasto al final de la tercera semana. Las vellosidades de anclaje secundarias y terciarias confieren al trofoblasto un característico aspecto radial. Los espacios intervellosos que se encuentran por todo el trofoblasto están revestidos por sincitio. Las células citotrofoblásticas rodean totalmente el trofoblasto y están en contacto directo con el endometrio. El embrión está suspendido dentro de la cavidad coriónica por medio del pedículo de fijación.



**Figura 5-13.** Sección longitudinal a través de una vellosidad al final de la tercera semana del desarrollo. Los vasos maternos penetran en la cubierta citotrofoblástica y entran en los espacios intervelloso que hay alrededor de las vellosidades. Los capilares de las vellosidades están en contacto con los vasos de la placa coriónica y el pedículo de fijación que, a su vez, están conectados con los vasos intraembrionarios.

va rodeando todo el trofoblasto y une firmemente el saco coriónico al tejido endometrial materno (fig. 5-12). Las vellosidades que se extienden desde la **placa coriónica** hasta la **decidua basal (placa decidual)**: parte del endometrio donde se formará la placenta; v. cap. 8) reciben el nombre de **vellosidades de anclaje o de troncales**. Aquellas que nacen de los lados de las mismas se denominan **vellosidades libres (terminales)**, y a través de ellas se realiza el intercambio de nutrientes y otros productos.

Entretanto, la cavidad coriónica se agranda y, hacia el día 19 o 20, el embrión queda anclado a su cubierta trofoblástica por un estrecho **pedículo de fijación** (fig. 5-12). Más adelante, el pedículo de fijación se convertirá en el **cordón umbilical**, que unirá la placenta con el embrión.

## Resumen

El acontecimiento más característico durante la tercera semana es la **gastrulación**. Ésta se inicia con la aparición de la **línea primitiva**, que tiene un **nódulo primitivo** en el extremo cefálico. En la región de la línea y el nódulo, las células del **epiblasto** se desplazan hacia dentro (**se invaginan**) y forman dos capas celulares nuevas, el **endodermo** y el **mesodermo**. Las células que no migran a través de la línea primitiva y se quedan en el epiblasto forman el **ectodermo**. Por lo tanto, el epiblasto origina las tres **capas germinales** del embrión, el **ectodermo**, el **mesodermo** y el **endodermo**, y estas capas forman todos los tejidos y órganos (figs. 5-2 y 5-3).

Las células prenotocordales que se invaginan en la fosita primitiva se desplazan hacia delante hasta llegar a la placa precordial. Estas células se intercalan en el endodermo como **placa notocordal** (fig. 5-3). Cuando avanza el desarrollo, la placa se desprende del endodermo y se forma un cordón sólido, la **notocorda**. La notocorda es un eje central que servirá de base al esqueleto axial (fig. 5-3). Los extremos cefálico y caudal del embrión ya se han establecido antes de la formación de la línea primitiva. Así, las células del hipoblasto (endodermo) del borde cefálico del disco forman el **endodermo visceral anterior**, que expresa los genes responsables de la formación de la cabeza, como **OTX2**, **LIM1** y **HESX1**, así como el factor secretado **cerberus**. A continuación, se activa el gen *Nodal*, de la familia **TGF- $\beta$**  de genes, que inicia y mantiene la integridad de la línea primitiva y el nódulo primitivo. En presencia de **FGE**, **BMP-4** desplaza el mesodermo ventralmente durante la gastrulación de manera que forma el mesodermo de las placas lateral e intermedia. Los genes de la **cordina**, **nogina** y **folistatina** antagonizan la actividad de **BMP-4** y desplazan el mesodermo en dirección dorsal para que forme la notocorda y los somítomos en la región de la cabeza. En regiones más caudales, la formación de estas estructuras está regulada por el gen *Brachyury* (**T**) (fig. 5-4A). La asimetría derecha-izquierda está regulada por una cascada de genes. En primer lugar, **FGF-8**, secretado por las células del nódulo y la línea primitiva, induce la expresión de los genes *Nodal* y **LEFTY-2** en el lado izquierdo. Estos genes regulan **PITX2**, un factor de transcripción responsable de la lateralidad izquierda (fig. 5-6).

El **neurotransmisor serotonina (5HT)** también participa como como molécula de señalización desde los FGF8. Los cambios en la concentración de 5HT o la expresión errónea de **PITX2** tiene como resultado defectos de la lateralidad como dextrocardia, *situs inversus* y anomalías cardíacas.

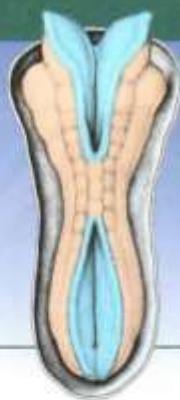
Los tipos específicos de mesodermo y endodermo en que se convertirán las células epiblasticas que se mueven a través del nódulo y la línea primitiva vienen determinados por la posición de éstas. Por lo tanto, esto permite dibujar un mapa del destino de las células epiblasticas (fig. 5-7).

Hacia el final de la tercera semana, en la región de la cabeza se han establecido tres **capas germinales** básicas formadas por el **endodermo**, el **mesodermo** y el **ectodermo**, y el proceso continúa hasta el final de la cuarta semana para producir estas capas germinales en áreas más caudales del embrión. Aquí, ya se ha iniciado la diferenciación de tejidos y órganos, que se desarrolla en dirección cefalocaudal a medida que progresa la gastrulación.

Mientras tanto, el trofoblasto progresa rápidamente. Las **vellosidades primarias** obtienen un núcleo mesenquimatoso en el que aparecen pequeños capilares (fig. 5-12). Cuando estos capilares vellosos entran en contacto con los capilares de la placa coriónica y el pedículo de fijación, el sistema veloso está preparado para suministrar nutrientes y oxígeno al embrión (fig. 5-13).

## Resolución de problemas

1. En una fiesta, una mujer de 22 años consume grandes cantidades de alcohol y pierde el conocimiento. Tres semanas más tarde tiene la segunda falta menstrual consecutiva. La prueba del embarazo da positivo. ¿Debería estar preocupada por si su embriaguez afectó al bebé?
2. La ecografía de un feto de 28 semanas detecta una gran masa cerca del hueso sacro. ¿Cuál podría ser el origen de esta masa y qué tipo de tejido podría contener?
3. Una ecografía determina que un feto tiene las regiones faciales y torácicas bien desarrolladas pero sus estructuras caudales son anormales. No tiene riñones, faltan las vértebras lumbares y sacras, y las piernas están fusionadas. ¿La alteración de qué proceso podría haber causado estas anomalías?
4. Un niño presenta poliesplenia y el corazón en una posición anómala. ¿Cómo pueden relacionarse estas dos anomalías desde el punto de vista del desarrollo y cuándo podrían haberse originado? ¿Debería preocuparle la posible presencia de otros defectos? ¿Qué genes podrían haber causado este proceso y en qué momento de la embriogénesis se habrían iniciado?



## Capítulo 6

### De la tercera a la octava semana: el período embrionario

El **período embrionario**, o período de **organogénesis**, transcurre entre la **tercera y la octava semana** del desarrollo y es la etapa durante la cual las tres capas germinales, el **ectodermo**, el **mesodermo** y el **endodermo**, originan diversos tejidos y órganos específicos. Cuando el período embrionario llega a su fin, los principales sistemas de órganos ya se han establecido y, hacia el final del segundo mes, ya es posible reconocer las principales características corporales externas.

#### DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL ECTODÉRMICA

Al inicio de la tercera semana del desarrollo, la capa germinal ectodérmica tiene forma de disco, siendo más ancho en la región cefálica que en la región caudal (fig. 6-1). La aparición de la notocorda y el mesodermo precordal induce el ectodermo suprayacente a engrosarse y formar la **placa neural** (fig. 6-2 A, B). Las células de esta placa forman el **neuroectodermo**, la inducción del cual representa el primer acontecimiento del proceso de **neurulación**.

#### Regulación molecular de la inducción neural

El aumento de la señalización del **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)** junto con la inhibición de la actividad de la **proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4)**, que pertenece a la familia del **factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )** y es responsable del desplazamiento en dirección ventral del ectodermo y el mesodermo, provoca la inducción de la placa neural. Probablemente, la señalización del FGF promueve una vía neural por un mecanismo desconocido y al mismo tiempo reprime la transcripción de la BMP y aumenta la expresión de los genes de la **cordina** y **nogina**, que inhiben la actividad de BMP. La presencia de BMP-4, que penetra en el mesodermo y el ectodermo del embrión en gastrulación, induce la formación de la epidermis a partir del ectodermo, mientras que el mesodermo forma el mesodermo de las placas intermedia y lateral. Si el ectodermo no queda expuesto a BMP, «por defecto» se convierte en tejido nervioso. La secreción de otras tres moléculas, **nogina**, **cordina** y **folistatina**, inactiva la BMP.

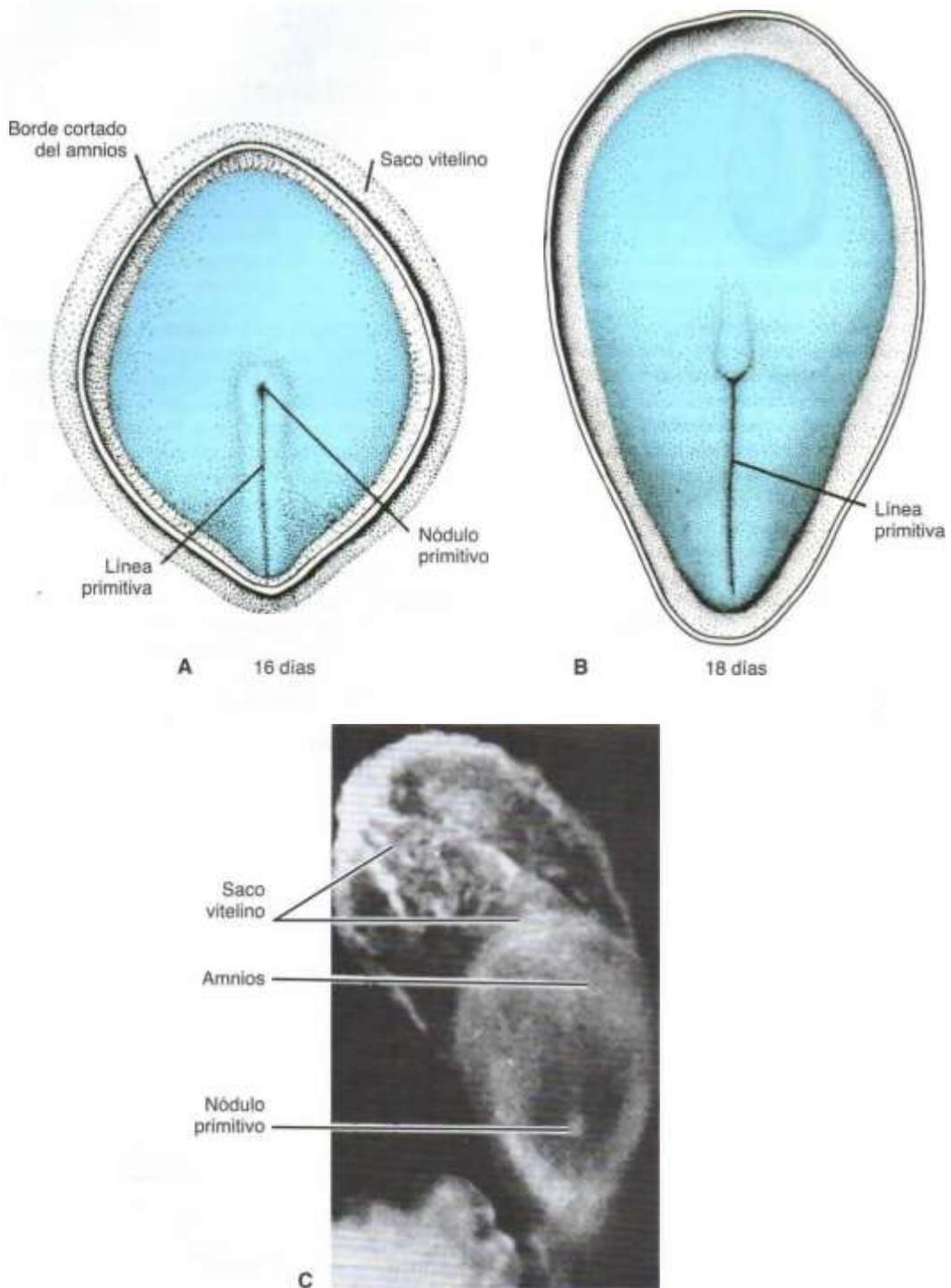
Estas tres proteínas se encuentran en el organizador (nódulo primitivo), la notocorda y el mesodermo precordal. Su función es la de neuralizar el ectodermo inhibiendo BMP, y hacer que el mesodermo se convierta en notocorda y en mesodermo paraxial (desplazan dorsalmente el mesodermo); sin embargo, estos inductores neurales sólo inducen tejidos de tipo prosencéfalo y mesencéfalo. La inducción de las estructuras de la placa neural caudal (rombencéfalo y médula espinal) depende de dos proteínas secretadas, **WNT3a** y **FGF**. Además, parece que el **ácido retinoico (AR)** interviene en la organización del eje craneocaudal, ya que puede provocar la redeterminación de los segmentos craneales en otros más caudales mediante la regulación de la expresión de los **genes de homeosecuencia** (v. pág. 78).

#### Neurulación

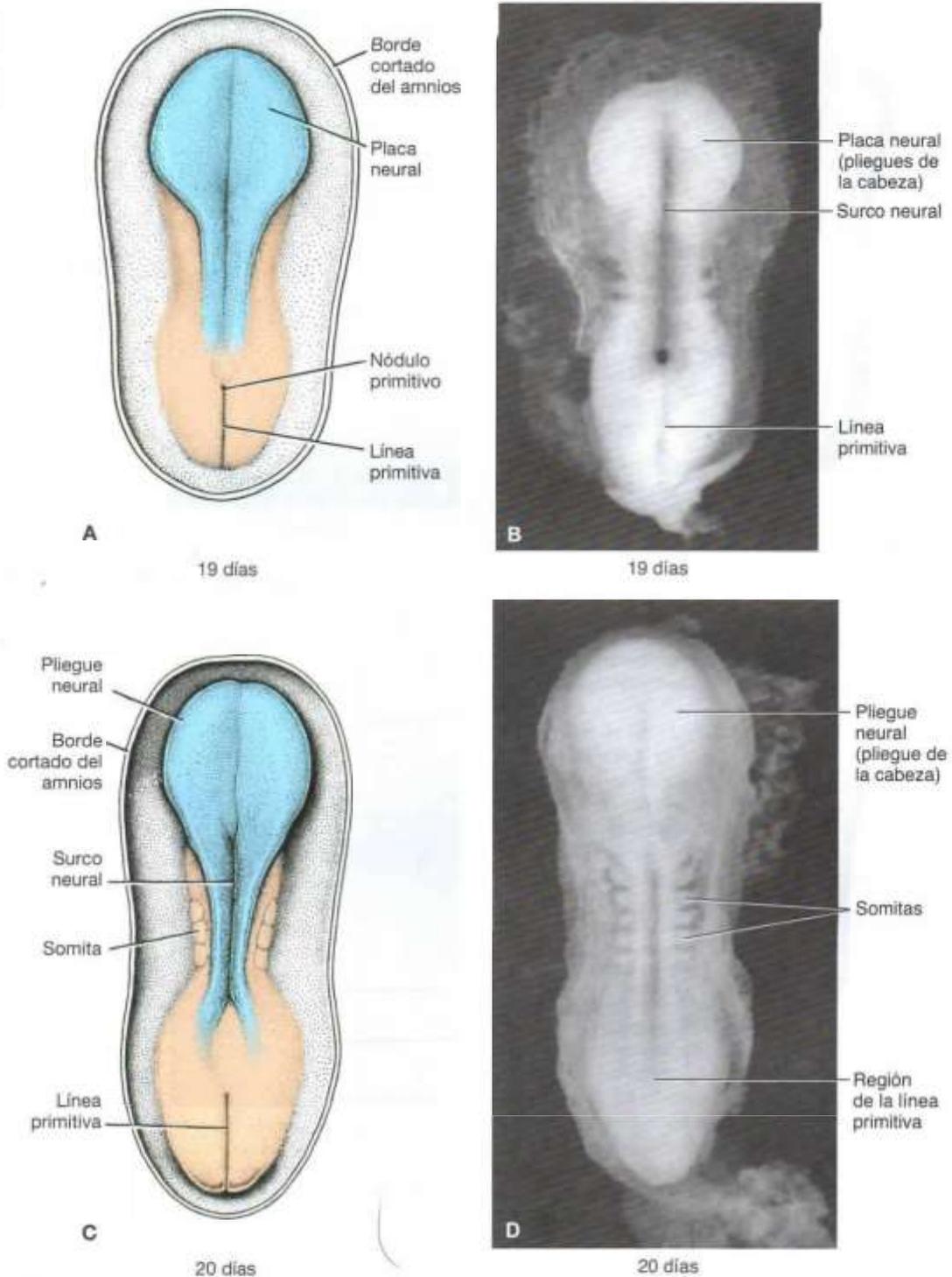
La neurulación es el proceso mediante el cual la placa neural forma el tubo neural. Al final de la tercera semana, los bordes laterales de la placa neural se elevan para formar los **pliegues neurales**, y la región central deprimida forma el **surco neural** (fig. 6-2). De forma gradual, los pliegues neurales se acercan entre ellos por encima de la línea media, donde se fusionan (fig. 6-3 A, B). La fusión empieza por la región cervical (quinto somita) y avanza craneal y caudalmente (fig. 6-3 C, D). Así se forma el **tubo neural**. Hasta que la fusión no se completa, los extremos cefálico y caudal del tubo neural se comunican con la cavidad amniótica a través de los **neuroporos anterior (craneal) y posterior (caudal)**, respectivamente (figs. 6-3 C, D y 6-4 A). El neuroporo craneal se cierra, aproximadamente, hacia el día 25 (fase de 18 a 20 somitas), mientras que el neuroporo posterior se cierra el día 28 (fase de 25 somitas) (fig. 6-4 B). En este momento se ha completado la neurulación y el sistema nervioso central está representado por una estructura tubular cerrada con una parte caudal estrecha, la **médula espinal**, y una parte cefálica mucho más ancha que se caracteriza por diversas dilataciones, las **vesículas encefálicas** (v. cap. 18).

#### Células de la cresta neural

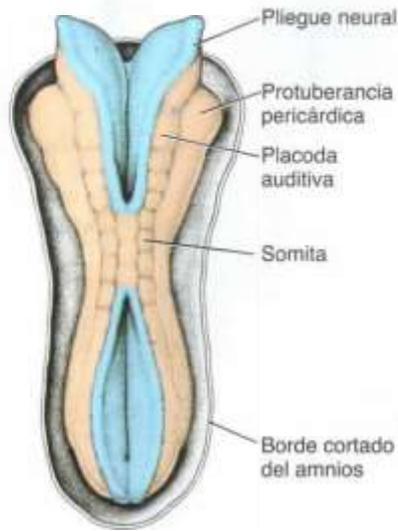
A medida que los pliegues neurales se elevan y se fusionan, las células del borde lateral o cresta del



**Figura 6-1.** **A.** Vista dorsal de un embrión presomita de 16 días. Ya pueden verse la línea primitiva y el nódulo primitivo. **B.** Vista dorsal de un embrión presomita de 18 días. El embrión tiene forma de pera, con la región cefálica un poco más ancha que el extremo caudal. **C.** Vista dorsal de un embrión humano de 18 días. Obsérvese el nódulo primitivo y, extendiéndose a partir de él, la notocorda. El saco vitelino tiene un aspecto algo moteado. El embrión mide 1,25 mm de longitud y 0,68 mm de anchura en su parte más amplia.



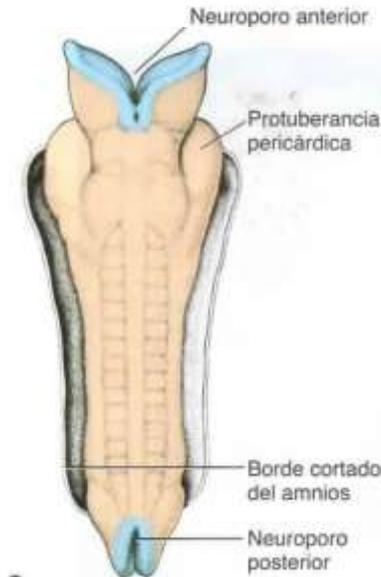
**Figura 6-2.** **A.** Vista dorsal de un embrión presomita tardío (de aproximadamente 19 días). Se ha eliminado el amnios para que pueda verse claramente la placa neural. **B.** Vista dorsal de un embrión humano de 19 días. **C.** Vista dorsal de un embrión de aproximadamente 20 días que muestra los somitas y la formación del surco neural y los pliegues neurales. **D.** Vista dorsal de un embrión humano de 20 días.



A  
22 días



B  
22 días



C  
23 días

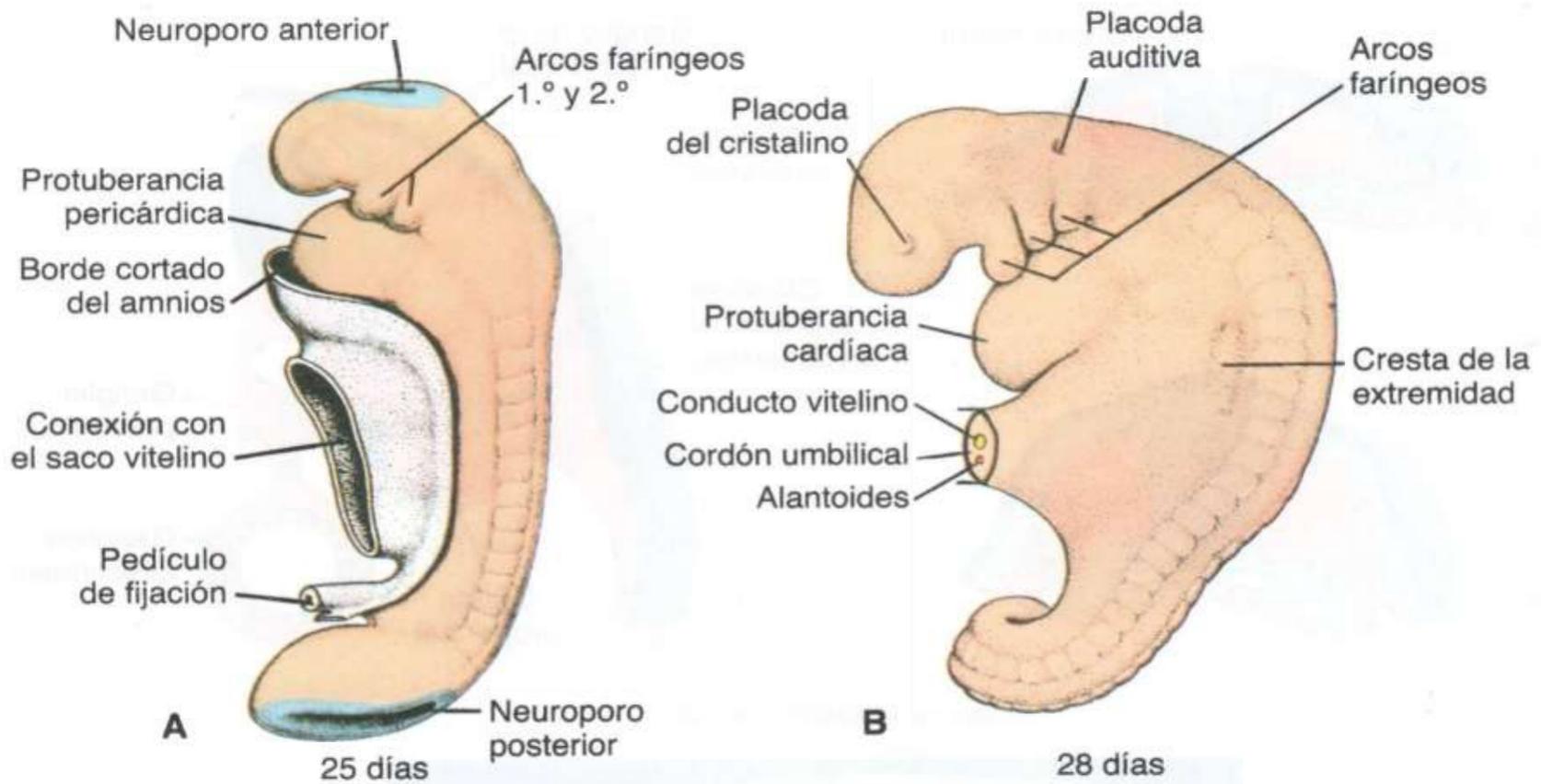


D  
23 días

**Figura 6-3.** A. Vista dorsal de un embrión de aproximadamente 22 días. Se pueden diferenciar siete somitas en cada lado del tubo neural. B. Vista dorsal de un embrión humano de 21 días. C. Vista dorsal de un embrión humano de aproximadamente 23 días. Obsérvese la protuberancia pericárdica de ambos lados de la línea media en la región cefálica del embrión. D. Vista dorsal de un embrión humano de 23 días.

neuroectodermo empiezan a disociarse de las células contiguas. Esta población celular, la **cresta neural** (figs. 6-5 y 6-6), experimentará una **transición epiteliomesenquimatosa** y entrará en el mesodermo subyacente a medida que abandone el neuroectodermo por desplazamiento y migración activa. (Con el término **mesodermo** se designan

las células derivadas del epiblasto y de los tejidos extraembrionarios. La palabra **mesénquima** hace referencia a cualquier tejido conjuntivo embrionario poco organizado, independientemente de cuál sea su origen.) Una vez cerrado el tubo neural, las células de la cresta procedentes de la región del tronco abandonan el neuroectodermo y migran por una de las



**Figura 6-4.** **A.** Vista lateral de un embrión de 14 somitas (de aproximadamente 25 días). Obsérvense el área pericárdica protuberante, así como el primer y el segundo arco faríngeo. **B.** Lado izquierdo de un embrión de 25 somitas de aproximadamente 28 días de edad. Se pueden ver los tres primeros arcos faríngeos, la placoda auditiva y la placoda del cristalino.

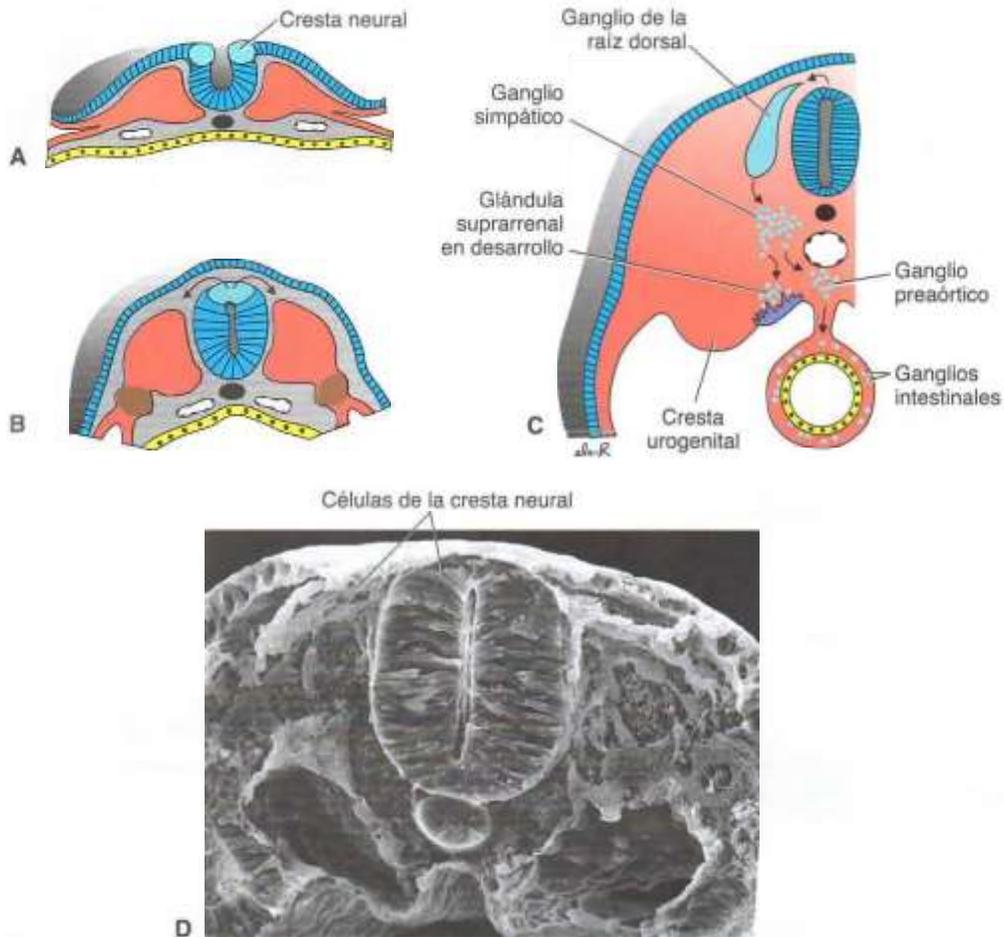
siguientes vías: 1) una vía dorsal a través de la dermis y 2) una vía ventral a través de la mitad anterior de cada somita. Las células que siguen la primera vía entrarán en el ectodermo a través de unos orificios de la lámina basal y formarán los **melanocitos** y los folículos pilosos de la piel. Las que siguen la segunda vía se convertirán en **ganglios sensitivos, neuronas simpáticas y entéricas, células de Schwann y células de la médula suprarrenal** (fig. 6-5). Las células de la cresta neural también forman los pliegues neurales craneales, a partir de los cuales migran para abandonar el tubo neural antes de que se cierre en esta región (fig. 6-6). Estas células contribuyen a la formación del **esqueleto craneofacial**, las **neuronas de los ganglios craneales**, las **células gliales** y los **melanocitos**, entre otros tipos celulares (tabla 6-1, pág. 69). Las células de la cresta neural son muy importantes y contribuyen en muchos órganos y tejidos que son referidos a veces como la **cuarta capa germinal**. Evolutivamente, estas células aparecen cuando inician su evolución los vertebrados y se expandieron en este grupo perfeccionando su estilo de vida predador.

### Regulación molecular de la inducción de la cresta neural

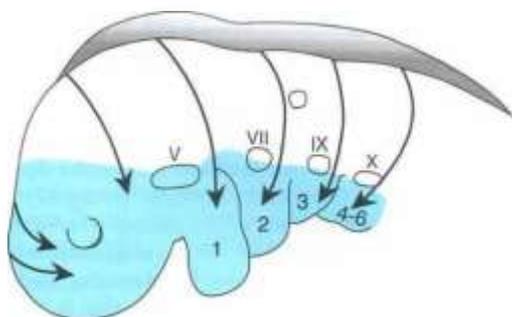
La inducción de las células de la cresta neural requiere una interacción en el límite articular de la placa neural y el ectodermo superficial (epidermis) (fig. 6-5 A). En esta región, las células quedan expuestas a concentraciones intermedias de BMP, mientras que las células de la placa neural están expuestas a niveles muy bajos de BMP y las células de ectodermo superficial están expuestas a niveles muy

elevados. Las proteínas **nogina** y **cordina** regulan estas concentraciones actuando como inhibidores de BMP. La disminución en la cantidad de BMP debido a la inhibición dada por nogina y cordina, y la expresión de WNT y FGF, están relacionadas con la diferenciación de las células de la cresta neural a partir de éstas células de tipo neuroectodérmico en los bordes de la placa neural (fig. 6-5 A). Otras señales moleculares incluyen a FOXD3 y SLUG, que modifican las características de éstas células al formar el ectomesenquima (células de tipo mesenquimatoso) que les permiten migrar. Así, el destino de toda la capa germinal ectodérmica depende de la concentración de BMP: los niveles elevados de BMP inducen la formación de la epidermis; los niveles intermedios, en el margen de la placa neural y en el ectodermo superficial, inducen la cresta neural, y las concentraciones muy bajas originan la formación del ectodermo neural. La BMP también regula la migración de las células de la cresta neural, así como la proliferación y la diferenciación de las mismas. En animales de laboratorio, concentraciones anormales de esta proteína se han asociado a defectos de la cresta neural en la región craneofacial (v. cap. 17).

Cuando el tubo neural se ha cerrado, en la región cefálica del embrión se observan dos **engrosamientos ectodérmicos** bilaterales, las **placodas auditivas** y las **placodas del cristalino** (fig. 6-4 B). Durante las fases siguientes del desarrollo, las placodas auditivas se invaginan y forman las **vesículas auditivas**, que se desarrollarán en estructuras necesarias para la audición y el mantenimiento del equilibrio (v. cap. 19). Aproximadamente en el mismo momento aparecen las **placodas del cristalino**.



**Figura 6-5.** Formación y migración de las células de la cresta neural de la médula espinal. **A, B.** Las células de la cresta se forman en las puntas de los pliegues neurales y no emigran de esta región hasta que el tubo neural no está completamente cerrado. **C.** Después de migrar, las células de la cresta contribuyen a la formación de una colección heterogénea de estructuras, entre ellas, los ganglios de la raíz dorsal, la médula suprarrenal y otros tejidos (tabla 6-1, pág. 69). **D.** Microfotografía electrónica de barrido en la que pueden verse las células de la cresta de la punta del tubo neural, ya cerrado, emigrando de esta región.



**Figura 6-6.** Dibujo que muestra las vías migratorias de las células de la cresta neural en la región de la cabeza. Estas células abandonan las crestas de los pliegues neurales antes de que el tubo neural se cierre y migran para formar las estructuras de la cara y el cuello (área azul). 1-6, arcos faringeos; V, VII, IX y X, placodas epibranchiales.

Estas placodas también se invaginan y, durante la quinta semana, forman los **crystalinos** de los ojos (v. cap. 20).

En términos generales, la capa germinal ectodérmica origina los órganos y las estructuras que están en contacto con el mundo exterior:

- el sistema nervioso central,
- el sistema nervioso periférico,
- el epitelio sensorial del oído, la nariz y el ojo, y
- la epidermis, incluidos el pelo y las uñas.

También origina:

- las glándulas subcutáneas,
- las glándulas mamarias,
- la hipófisis, y
- el esmalte de los dientes.

**TABLA 6-1 Derivados de la cresta neural**

Tejido conjuntivo y huesos de la cara y el cráneo
Ganglios del nervio craneal (v. tabla 17-2)
Células de la glándula tiroidea
Tabique conotruncal del corazón
Odontoblastos
Dermis de la cara y el cuello
Ganglios espinales (raíz dorsal)
Ganglios preaórticos y ganglios de la cadena simpática
Ganglios parasimpáticos del tubo gastrointestinal
Médula suprarrenal
Células de Schwann
Células gliales
Meninges (prosencefalo)
Melanocitos
Células de músculo liso de los vasos sanguíneos de la cara y el prosencefalo

### Consideraciones clínicas

#### Defectos del tubo neural

Los **defectos del tubo neural (DTN)** aparecen cuando el tubo neural no consigue cerrarse. Si el tubo neural no se cierra por la región craneal, la mayor parte del cerebro no se forma y la alteración recibe el nombre de **anencefalia** (fig. 6-7 A). Si no se cierra por cualquier otra parte, de la región cervical a la región caudal, el defecto recibe el nombre de **espina bífida** (fig. 6-7 B, C). El sitio donde se da con mayor frecuencia la espina bífida es la región lumbosacra (fig. 6-7 C), lo que sugiere que en esta área el proceso de cierre debe ser más susceptible a los factores genéticos y/o ambientales. La anencefalia es un defecto mortal y la mayoría de casos se diagnostican antes del nacimiento, de manera que puede ponerse fin al embarazo. Los niños con espina bífida presentan diversos grados de disminución de la función neurológica, dependiendo de la zona de la médula espinal donde se da la lesión y la gravedad de la misma.

La frecuencia de estos tipos de alteraciones no es baja y varía en las distintas áreas geográficas. Por ejemplo, la tasa total en Estados Unidos es de un caso por cada 1 000 nacimientos, pero en Carolina del Norte y en Carolina del Sur la tasa es de uno por cada 500 nacimientos. En determinadas partes de China se han registrado tasas de hasta un caso por cada 200 nacimientos. Diversos factores genéticos

y ambientales explican esta variabilidad. El 70% de estos defectos se pueden prevenir si la mujer toma 400 µg de ácido fólico diariamente (la dosis presente en la mayoría de complementos multivitamínicos) a partir de los 3 meses anteriores a la concepción y durante todo el embarazo.

Como el 50% de los embarazos no se han planificado, es recomendable que todas las mujeres en



**Figura 6-7.** Ejemplos de los defectos del tubo neural (DTN) que tienen lugar cuando el tubo neural no se cierra. **A.** Anencefalia.

(continúa)

(cont.)

edad fértil tomen diariamente un suplemento vitamínico que contenga 400  $\mu\text{g}$  de ácido fólico. Si una mujer ha dado a luz un bebé con DTN o existe un historial de este tipo de defectos en su familia, es

recomendable que tome 400  $\mu\text{g}$  de ácido fólico diariamente y que aumente la dosis a 1 000  $\mu\text{g}$  diarios cuando intente quedar embarazada.



**Figura 6-7.** (Continuación) B, C. Espina bífida. La mayoría de casos de espina bífida afectan a la región lumbo-sacra. C. El 70% de todos estos DTN pueden prevenirse con ácido fólico.

## DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL MESODÉRMICA

Inicialmente, las células de la capa germinal mesodérmica forman una delgada lámina de tejido laxo a cada lado de la línea media (fig. 6-8). Aproximadamente hacia el decimoséptimo día, sin embargo, las células cercanas a la línea media proliferan y forman una placa gruesa de tejido conocida como **mesodermo paraxial** (fig. 6-8). Más hacia los lados, la capa mesodérmica continúa siendo delgada y se conoce como **placa lateral**. Con la aparición y la coalescencia de cavidades intercelulares en la placa lateral, este tejido se divide en dos capas (fig. 6-8 B, C):

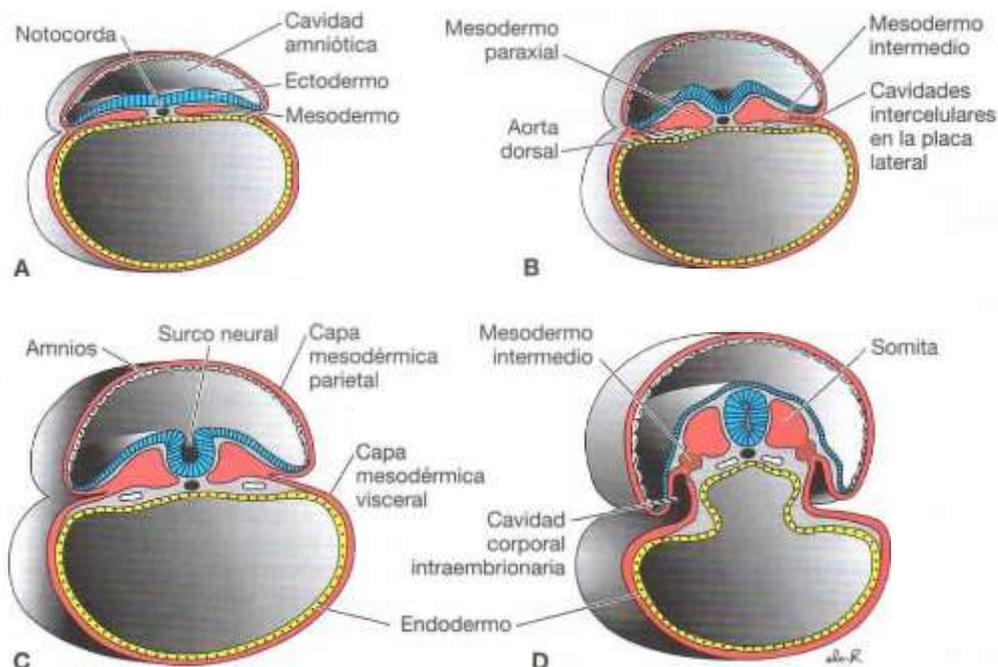
- una capa que se continúa con el mesodermo que recubre el amnios, llamada **capa mesodérmica somática** o **parietal**, y

- una capa que se continúa con el mesodermo que recubre el saco vitelino, llamada **capa mesodérmica esplácnica** o **visceral** (figs. 6-8 C, D y 6-9).

Juntas, estas capas delimitan una nueva cavidad acabada de formar, la **cavidad intraembrionaria**, que se continúa con la cavidad extraembrionaria de cada lado del embrión. El **mesodermo intermedio** conecta el mesodermo de la placa paraxial con el mesodermo de la placa lateral (figs. 6-8 B, D y 6-9).

### El mesodermo paraxial

Al iniciarse la tercera semana, el mesodermo paraxial empieza a organizarse en segmentos. Estos segmentos, conocidos como **somitómeros**, aparecen primero en la región cefálica del embrión y continúan formándose en dirección cefalocaudal. Cada somitómero está formado por células mesodérmicas



dispuestas en verticilos concéntricos alrededor del centro de la unidad. En la región de la cabeza, los somitómeros se forman en asociación con la segmentación de la placa neural en **neurómeros** y contribuyen a la formación del mesénquima de la

cabeza (v. cap. 17). Desde la región occipital y hacia la región caudal, los somitómeros se organizan en somitas. El primer par de somitas aparece en la región occipital del embrión aproximadamente el vigésimo día del desarrollo (fig. 6-2 C, D). A partir

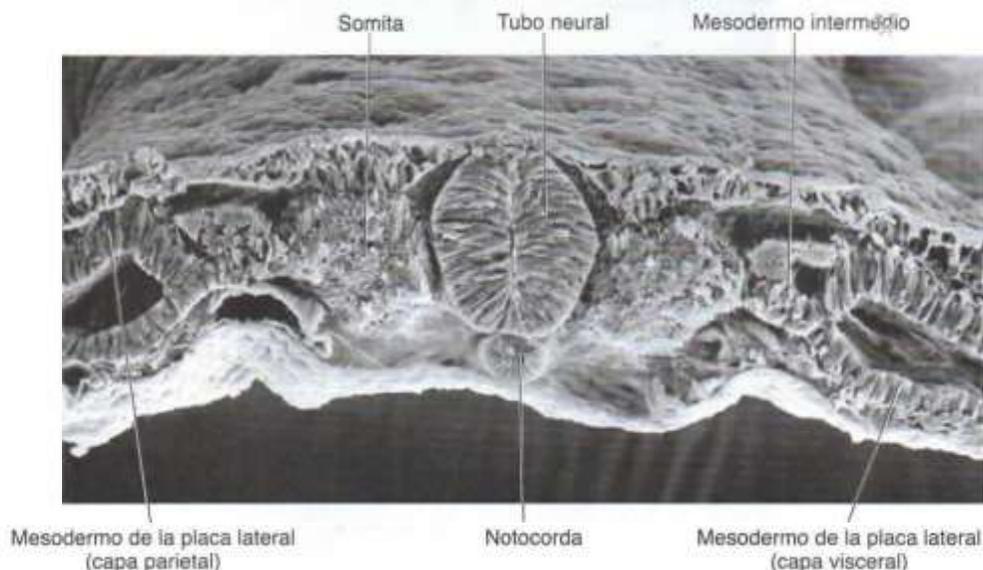


Figura 6-9. Sección transversal a través de los somitas y el tubo neural que muestra la organización del mesodermo paraxial en somitas, así como el mesodermo intermedio y el mesodermo de la placa lateral.

de aquí, van apareciendo nuevos somitas en una secuencia craneocaudal (fig. 6-10) y a una velocidad aproximada de tres pares por día hasta que, hacia el final de la quinta semana, hay unos 42 o 44 pares (figs. 6-4 B y 6-10). Hay 4 pares occipitales, 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y entre 8 y 10 coccigeos. Más adelante, el primer par de somitas occipitales y los pares coccigeos, entre 5 y 7, desaparecen, mientras que el resto de somitas forman el esqueleto axial (v. cap. 10). Dado que los somitas aparecen con una periodicidad específica, durante este período inicial ya es posible determinar con toda precisión la edad de un embrión contando los somitas (tabla 6-2, pág. 73).

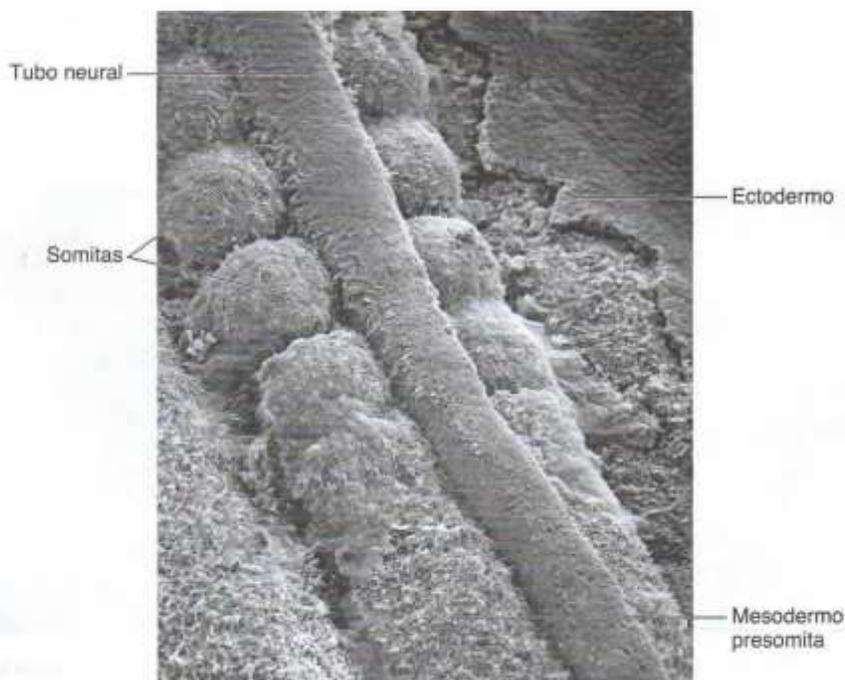
#### Regulación molecular de la formación de los somitas

La formación de somitas segmentados a partir de mesodermo presomita (paraxial) no segmentado (fig. 6-10) depende de un **reloj de segmentación** determinado por la expresión cíclica de un número de genes específico. Entre estos genes cíclicos hay miembros de las vías de señalización *Notch* y *WNT* que se expresan en el mesodermo presomita según un modelo oscilante. Así, la proteína Notch se acumula en el mesodermo presomita destinado a formar el siguiente somita y su concentración disminuye cuando el somita ya se ha formado. El aumento de la proteína Notch activa otros genes del patrón de segmentación que determinan el somita. Los límites de

cada somita están regulados por el **ácido retinoico (AR)** y una combinación de **FGF-8** y **WNT3a**. El ácido retinoico se expresa en concentraciones elevadas en la región craneal y su concentración va disminuyendo hacia la región caudal, mientras que la combinación de las proteínas **FGF-8** y **WNT3a** se expresa en concentraciones más elevadas en la región caudal y más bajas en la craneal. Estos gradientes de expresión solapados controlan el reloj de segmentación y activan la vía Notch.

#### Diferenciación de los somitas

Al principio, cuando los somitas se forman a partir del mesodermo presomita, lo hacen como somitómeras de células mesodérmicas (parecidas a fibroblastos). Después, estas células experimentan un proceso de **epitelización** y se disponen en una estructura en forma de anillo alrededor de una pequeña luz (fig. 6-11). Al inicio de la cuarta semana, las células de las paredes central y medial del somita pierden sus características epiteliales, se vuelven mesenquimatosas (de tipo fibroblástico) otra vez y cambian de posición para rodear el tubo neural y la notocorda. En conjunto, estas células forman el **esclerotoma** que se diferenciará en vértebras y costillas (v. cap. 10). Las células de los márgenes dorsomedial y ventrolateral de la región superior del somita forman los precursores de las células musculares, mientras que las células situadas entre estos dos grupos constituyen el dermatoma (fig. 6-11 B).



**Figura 6-10.** Vista dorsal de somitas formándose a lo largo del tubo neural (se ha eliminado parcialmente el ectodermo). En la parte caudal se están formando somitas a partir del mesodermo paraxial presomita no segmentado y en las regiones más craneales ya se han segmentado.

**TABLA 6-2. Número de somitas relacionados con la edad aproximada en días**

Edad aproximada (días)	Número de somitas
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

Las células de los dos grupos precursores de los músculos se vuelven de nuevo mesenquimatosas y migran por debajo del dermatoma para crear el dermomiótoma (fig. 6-11 C, D). Además, las células del margen ventrolateral migran a la capa parietal del mesodermo de la placa lateral y forman la mayor parte de la musculatura de la pared del cuerpo (los músculos transversos y oblicuos internos y externos del abdomen) y la mayoría de músculos de las extremidades (fig. 6-11 B; v. cap. 11). Por último, las células del dermomiótoma forman la dermis de la piel y los músculos de la espalda, la pared del cuerpo (músculos intercostales) y algunos músculos de las extremidades (v. cap. 11).

Cada miótoma y dermatoma retiene la inervación de su segmento de origen, no importa donde migren las células. Por consiguiente, cada somita forma su propio **esclerotoma** (el cartílago del tendón y el componente óseo), su propio **miótoma** (que proporciona el componente muscular segmentario) y su propio **dermatoma**, que forma la dermis de la espalda. Cada uno de ellos posee también su propio componente nervioso segmentario.

#### Regulación molecular de la diferenciación de los somitas

Las señales para la diferenciación de los somitas se originan en las estructuras que los rodean, incluida la notocorda, el tubo neural, la epidermis y el mesodermo de la placa lateral (fig. 6-12). Los productos de la proteína secretada por los genes de la **nogina** y **sonic hedgehog (SHH)**, que son producidos por la notocorda y la placa basal del tubo neural, inducen la porción ventromedial del somita a transformarse en esclerotoma. Una vez inducidas, las células del esclerotoma expresan el factor de transcripción **PAX1**, que inicia la cascada de genes responsables de la formación del cartílago y el hueso para que se constituyan las vértebras. La expresión **PAX3**, que

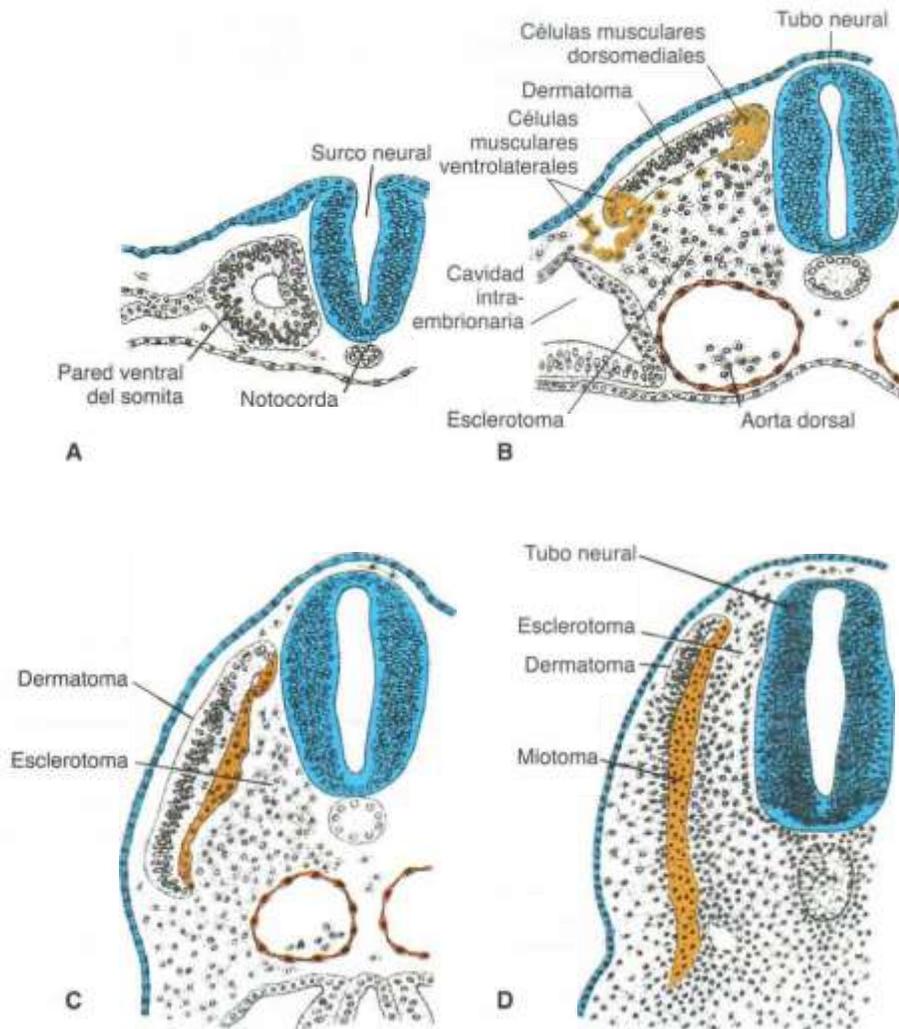
está regulada por las proteínas **WNT** procedentes del tubo neural dorsal, marca el dermomiótoma del somita. Esas mismas proteínas también actúan sobre la parte dorsomedial del somita y hacen que éste inicie la expresión del gen específico del músculo **MYF5** y que se formen los precursores de la musculatura adaxial. La interacción entre la proteína inhibidora **BMP-4** (y probablemente los **FGF**) del mesodermo de la placa lateral y los productos de activación de **WNT** de la epidermis induce la parte dorsolateral del somita a expresar otro gen específico del músculo, el **MYOD**, y a formar los precursores de los músculos abaxiales y adaxiales. La **neurotrofina 3 (NT-3)**, secretada por la región dorsal del tubo neural, estimula la parte media del epitelio dorsal del somita para que forme la dermis.

#### El mesodermo intermedio

El mesodermo intermedio, que conecta temporalmente el mesodermo paraxial con la placa lateral (figs. 6-8 D y 6-9), se diferencia en las estructuras urogenitales. En la región torácica superior y en la cervical forma grupos de células segmentarias (futuros **nefrotomas**), mientras que más caudalmente establece una masa no segmentada de tejido, el **cordón nefrógeno**. Las unidades excretoras del sistema urinario y las gónadas se desarrollan a partir de este mesodermo intermedio que presenta zonas segmentadas y zonas no segmentadas (v. cap. 16).

#### El mesodermo de la placa lateral

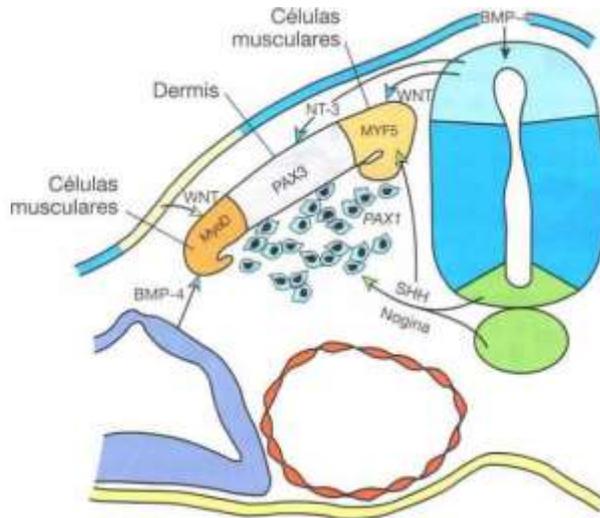
El **mesodermo de la placa lateral** se divide en las capas **parietal (somática)**, que reviste la cavidad intraembrionaria, y **visceral (esplácnica)**, que rodea los órganos (figs. 6-8 C, D, 6-9 y 6-13 A). El mesodermo de la capa parietal, con el ectodermo suprayacente, forma los pliegues de la pared lateral del cuerpo (fig. 6-13 A). Estos pliegues, junto con los



**Figura 6-11.** Fases en el desarrollo de un somita. **A.** Las células mesodérmicas que han experimentado epitelización se disponen alrededor de una pequeña cavidad. **B.** Las células de las paredes ventral y medial del somita abandonan su disposición epitelial y migran alrededor del tubo neural y la notocorda. En conjunto, estas células constituyen el esclerotoma que formará las vértebras y las costillas. Entretanto, las células de las regiones dorsomedial y ventrolateral se diferencian en células precursoras de los músculos, y las células que permanecen entre estas dos localizaciones forman el dermatoma **B**. Los dos grupos de células precursoras de los músculos se vuelven mesenquimatosas y migran por debajo del dermatoma para formar el dermomiotoma **B** y **C**, mientras que algunas células del grupo ventrolateral también migran dentro de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral (**B**). Con el tiempo, las células del dermatoma también se volverán mesenquimatosas y migrarán por debajo del ectodermo para formar la dermis de la espalda (**D**).

pliegues de la cabeza (cefálicos) y de la cola (caudales), cierran la pared ventral del cuerpo. Entonces, la capa parietal del mesodermo de la placa lateral forma la dermis de la piel de la pared del cuerpo y las extremidades, los huesos y el tejido conjuntivo de las extremidades y el esternón. Además, el esclerotoma y las células precursoras de los músculos que migran hacia la capa parietal del mesodermo de la placa lateral forman los cartílagos costales, los músculos de las extremidades y la mayoría de los músculos de la pared del cuerpo (v. cap. 11). Esta capa visceral del

mesodermo de la placa lateral, junto con el endodermo embrionario, forma la pared del tubo intestinal (fig. 6-13 *B*). Las células mesodérmicas de la capa parietal que rodean la cavidad intraembrionaria forman unas membranas delgadas, llamadas **membranas mesoteliales** o **membranas serosas**, que revisten las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica, y segregan un líquido seroso (fig. 6-13 *B*). Las células mesodérmicas de la capa visceral forman una delgada membrana serosa alrededor de cada órgano (v. cap. 7).



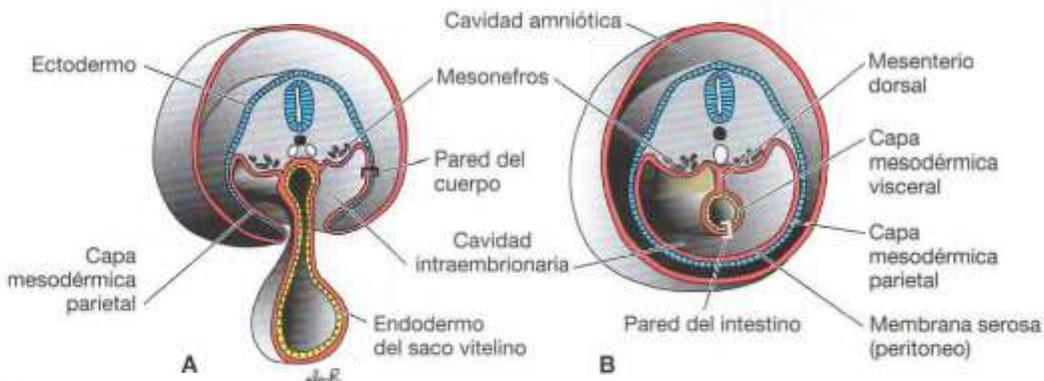
**Figura 6-12.** Patrones de expresión de los genes que regulan la diferenciación de los somitas. Sonic hedgehog (SHH) y nogina, secretadas por la notocorda y la placa basal del tubo neural, inducen la parte ventral del somita a formar esclerotoma y a expresar *PAX1* que, a su vez, controla la condrogénesis y la formación de las vértebras. Las proteínas WNT del tubo neural dorsal activan *PAX3*, que delimita el dermomiótoma. Las proteínas WNT también inducen la parte dorsomedial del somita a diferenciarse en las células precursoras de los músculos y a expresar el gen específico del músculo *MYF5*. Neurotrofina 3 (NT-3), expresada por el tubo neural dorsal, induce la parte mediodorsal del somita a transformarse en dermis. Otras células precursoras de los músculos se forman a partir de la parte dorsolateral del somita bajo la influencia combinada de las proteínas activadoras WNT y la proteína inhibidora BMP-4, que juntas activan la expresión de *MyoD*.

### Sangre y vasos sanguíneos

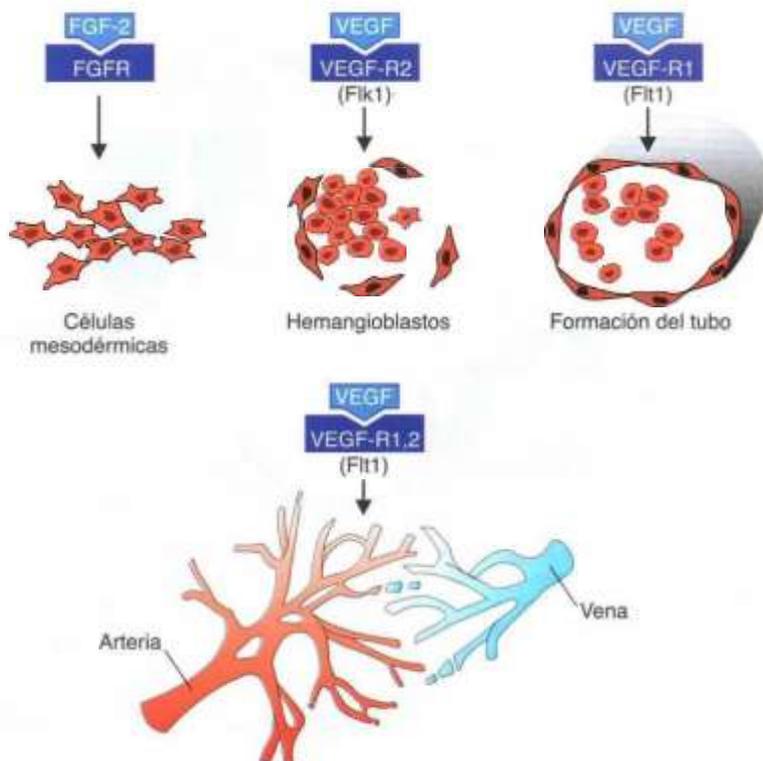
Las células sanguíneas y los vasos sanguíneos también se originan a partir del mesodermo. Éstos últimos se forman por dos vías: por **vasculogénesis**, a partir de islotes sanguíneos (fig. 6-14), y por **angiogénesis**, a partir de vasos ya existentes. Los primeros islotes sanguíneos aparecen en el mesodermo que rodea la pared del saco vitelino durante la tercera semana del desarrollo y, un poco más adelante, en el mesodermo de la placa lateral y en otras regiones (fig. 6-15). Estos islotes se originan a partir de las

células mesodérmicas que son inducidas a formar **hemangioblastos**, unos precursores comunes de los vasos y las células sanguíneas.

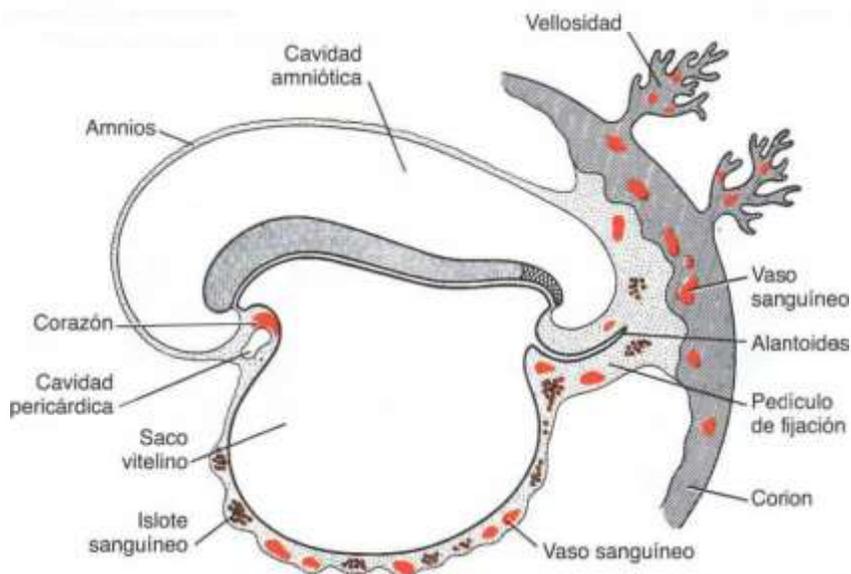
Aunque las primeras células sanguíneas se originan en los islotes sanguíneos de la pared del saco vitelino, esta población es transitoria. Las **células madre hematopoyéticas** definitivas derivan del mesodermo que rodea la aorta en un sitio cercano al riñón mesonefrico en desarrollo, llamada **región aorta-gónada-mesonefro (AGM)**. Estas células colonizan el hígado que entre el segundo



**Figura 6-13.** **A.** Sección transversal de un embrión de 21 días en la región del mesonefros que muestra las capas mesodérmicas parietal y visceral. Las cavidades intraembriónicas se comunican con la cavidad extraembriónica (cavidad coriónica). **B.** Sección al final de la cuarta semana. El mesodermo parietal y el ectodermo suprayacente forman la pared ventral y lateral del cuerpo. Obsérvese la membrana peritoneal (serosa).



**Figura 6-14.** Los vasos sanguíneos se forman por dos mecanismos: por vasculogénesis (*arriba*), a partir de islotes sanguíneos, y por angiogénesis (*abajo*), a partir de vasos ya existentes. Durante la vasculogénesis, el factor de crecimiento de los fibroblastos 2 (FGF-2) se une a su receptor de las subpoblaciones de células mesodérmicas e induce a las mismas a formar hemangioblastos. Después, bajo la influencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que actúa a través de dos receptores diferentes, estas células se transforman en endoteliales y se unen entre ellas para formar vasos. La angiogénesis también está regulada por el VEGF, que estimula la proliferación de células endoteliales en los puntos donde brotan nuevos vasos a partir de los ya existentes. Del modelado y estabilización finales de la vasculatura se encargan el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de transformación del crecimiento  $\beta$ .



**Figura 6-15.** Formación extraembrionaria de vasos sanguíneos en las vellosidades, el corion, el pedículo de fijación y la pared del saco vitelino en un embrión presomita de unos 19 días.

y el séptimo mes del desarrollo se convierte en el principal órgano hematopoyético del embrión y el feto. En el séptimo mes de gestación, las células madre del hígado colonizan la médula ósea, que es el tejido hematopoyético definitivo y, a partir de entonces, el hígado ya no desempeña una función hematopoyética.

#### Regulación molecular de la formación de los vasos sanguíneos

El FGF-2 estimula el desarrollo de los islotes sanguíneos a partir de las células competentes del mesodermo que forman hemangioblastos. El **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**, que es secretado por las células mesodérmicas circundantes, induce los hemangioblastos a formar vasos y células sanguíneas. En la señal para expresar el VEGF puede participar *HOXB5*, que regula a *FLK1*, que es el receptor de VEGF (fig. 6-14). Los hemangioblastos del centro de los islotes sanguíneos forman **células madre hematopoyéticas**, las precursoras de todas las células sanguíneas, mientras que los hemangioblastos periféricos se diferencian en **angioblastos**, que son los precursores de los vasos sanguíneos. Estos angioblastos proliferan y, finalmente, el VEGF secretado por las células mesodérmicas circundantes los induce a formar células endoteliales (fig. 6-14). Entonces, este mismo factor regula la coalescencia de estas células endoteliales en los primeros vasos sanguíneos primitivos.

Una vez el proceso de vasculogénesis ha establecido un lecho vascular primario por angiogénesis, del que forman parte la aorta dorsal y las venas cardinales, se añade más vasculatura y brotan nuevos vasos (fig. 6-14). Este proceso también está regulado por VEGF, que estimula la proliferación de células endoteliales en los puntos donde se formarán los nuevos vasos. Hasta que se establece el patrón adulto, la maduración y modelación de la vasculatura están reguladas por otros factores de crecimiento, entre ellos el **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)** y el **factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )**. La determinación de las arterias, las venas y el sistema linfático tiene lugar poco después de la inducción de los angioblastos. Sonic hedgehog, secretada por la notocorda, induce el mesénquima circundante a expresar *VEGFA* su vez, la expresión de *VEGF* estimula la **vía Notch** (una vía receptora transmembrana), que determina el desarrollo de las arterias a través de la expresión de *ephrinB2* (las efrinas son ligandos que se unen a **receptores Eph** en una vía **señalizada por la tirosina cinasa**). Además de determinar las arterias, la expresión de *ephrinB2* suprime el destino venoso de las células. La vía de señalización Notch también regula la expresión de *EPHB4*, que es un gen específico de las venas, pero no está claro cómo éste y otros genes determinan el desarrollo de las venas. Por otra parte, parece que *PROX1*, un factor de transcripción que contiene un homeodominio, es el gen principal de diferenciación

### Consideraciones clínicas

#### Hemangiomas capilares

Los **hemangiomas capilares** son grupos de capilares sanguíneos anormalmente densos que constituyen los tumores más frecuentes durante el primer año de vida, ya que se dan en aproximadamente el 10% de los nacimientos. Pueden localizarse en cualquier parte, pero a menudo van asociados a estructuras craneofaciales (fig. 6-16 A). Las lesiones faciales pueden ser locales o difusas, siendo éstas últimas las que causan más complicaciones secundarias como úlceras, cicatrices y obstrucción de las vías respiratorias (hemangiomas mandibulares;

fig. 6-16 B). El factor de crecimiento insulinoide 2 se expresa mucho en estas lesiones y podría ser uno de los factores que estimulan el crecimiento anómalo de los vasos. No se ha determinado si el VEGF está implicado en los hemangiomas.



Figura 6-16. A. Hemangioma capilar local. B. Hemangioma capilar difuso que afecta la cavidad bucal.

de los vasos linfáticos. El crecimiento de los vasos no sigue un patrón aleatorio, sino que parece determinado por factores de orientación similares a los que emplea el sistema nervioso.

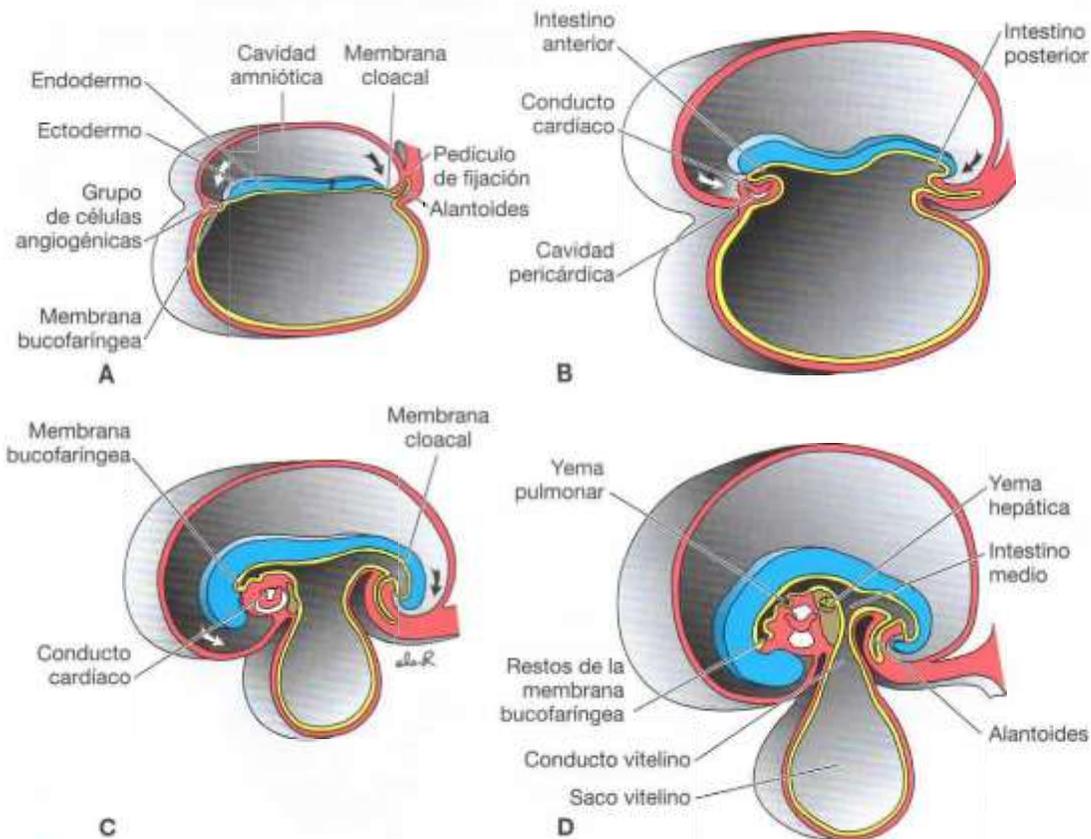
## DERIVADOS DE LA CAPA GERMINAL ENDODÉRMICA

El tubo gastrointestinal es el principal sistema de órganos que deriva de la capa germinal endodérmica. Esta capa germinal cubre la superficie ventral del embrión y forma el techo del saco vitelino (fig. 6-16 A). Con el desarrollo y el crecimiento de las vesículas encefálicas, sin embargo, el disco embrionario empieza a sobresalir dentro de la cavidad amniótica y se pliega en dirección cefalocaudal. El alargamiento del tubo neural provoca el encorvamiento del embrión para adquirir la posición fetal conforme las regiones de la cabeza y cola (pliegues) se desplazan en sentido ventral (fig. 6-17). Al mismo tiempo se forman los dos pliegues laterales de la pared, que también se desplazan en sentido ventral para cerrar la pared anterior del cuerpo, (fig. 6-18). Conforme la cabeza y cola y ambos pliegues laterales se desplazan en sentido ventral, tiran del amnios hacia abajo, de manera

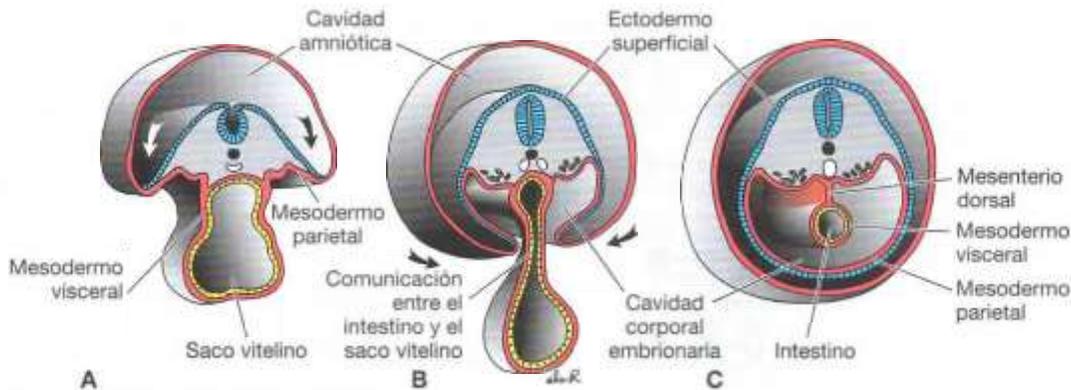
que el embrión yace dentro de la cavidad amniótica (figs. 6-17 y 6-18). La cara ventral del cuerpo se cierra por completo con excepción de la región umbilical donde permanecen adheridos el pedículo y el saco vitelino (figs. 6-17 y 6-19). Si los pliegues laterales no cierran la pared abdominal se producen **defectos ventrales de la pared abdominal** (v. cap. 7).

Debido al plegamiento cefalocaudal, una gran porción contigua de la capa germinal endodérmica se incorpora al cuerpo del embrión para formar el tubo intestinal. Este tubo se divide en tres regiones: el **intestino anterior**, el **intestino medio** y el **intestino posterior** (fig. 6-17 C). El intestino medio se comunica con el saco vitelino a través de un pedúnculo ancho, el **conducto vitelino** (fig. 6-17 D). Al principio este conducto es ancho, pero a medida que el embrión va creciendo, se vuelve más estrecho y más largo (fig. 6-17 D y 6-18 B).

En su extremo cefálico, el intestino anterior está delimitado temporalmente por una membrana ectoendodérmica denominada **membrana bucofaringea** (fig. 6-17 A, C). Esta membrana separa el **estomodeo** la cavidad bucal primitiva que deriva la cavidad bucal con el intestino primitivo (fig. 6-17 D). El intestino posterior también termina temporalmente



**Figura 6-17.** Secciones sagitales a través de la línea media del embrión en diversas fases del desarrollo que muestran el plegamiento cefalocaudal y el efecto del mismo sobre la posición de la cavidad revestida de endodermio. **A.** 17 días. **B.** 22 días. **C.** 24 días. **D.** 28 días. Flechas, pliegues cefálico y caudal.



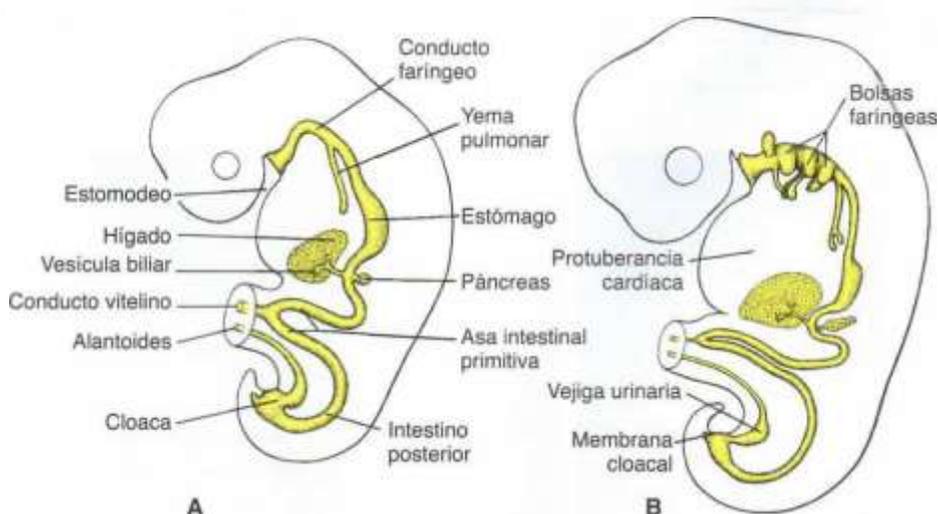
**Figura 6-18.** Secciones transversales a través de embriones en distintas fases del desarrollo que muestran el efecto del plegamiento lateral sobre la cavidad revestida de endodermo. **A.** Se inicia el plegamiento. **B.** Sección transversal a través del intestino medio que muestra la comunicación entre el intestino y el saco vitelino. **C.** Sección justo por debajo del intestino medio que muestra la pared abdominal ventral cerrada y el intestino suspendido de la pared abdominal dorsal por el mesenterio. Flechas, pliegues laterales.

en una membrana ectoendodérmica, la membrana cloacal (fig. 6-17 C). Esta membrana separa la parte superior del conducto anal, que deriva del endodermo, de la parte inferior conocida como *proctodermo*, que se forma a partir de una invaginación revestida de ectodermo. La membrana se rompe durante la séptima semana para crear el orificio del ano.

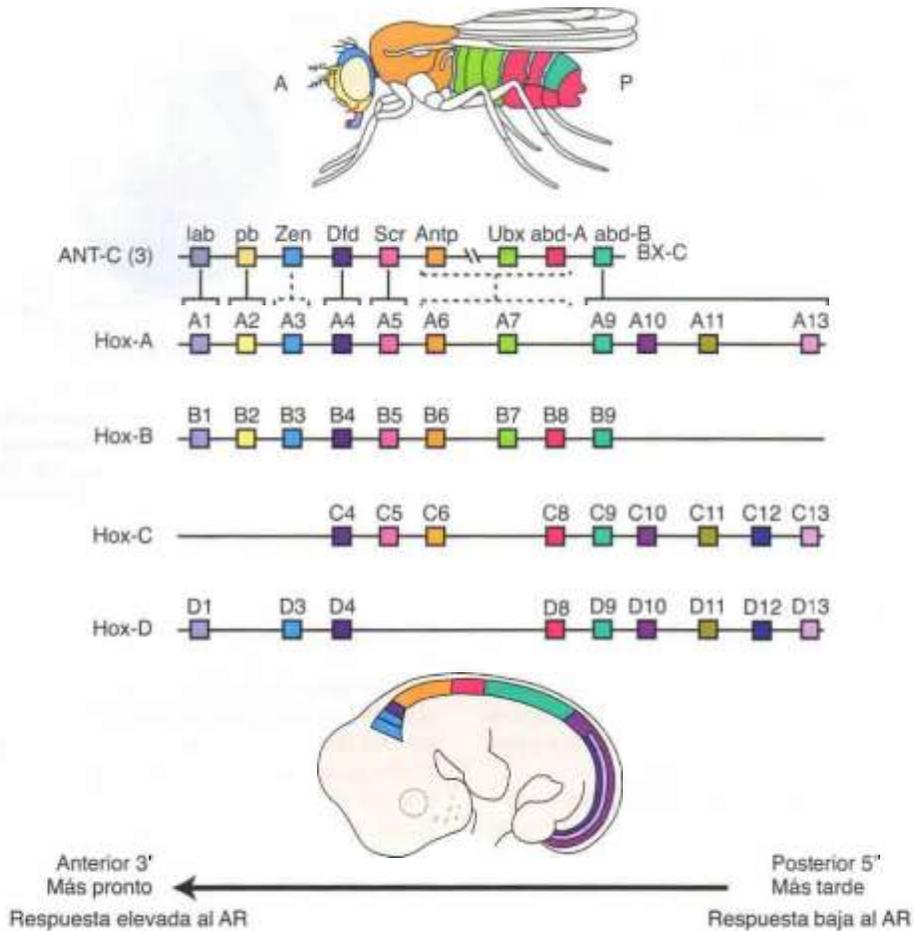
Otra consecuencia importante del plegamiento cefalocaudal y lateral es la incorporación parcial del alantoides al cuerpo del embrión, donde forma la **cloaca** (fig. 6-19 A). La parte distal del alantoides se conserva en el pedículo de fijación. Hacia la quinta semana, el conducto del saco vitelino, el alantoides y los vasos umbilicales quedan limitados a la región umbilical (figs. 6-19).

La función del saco vitelino no se conoce bien. Quizá es un órgano nutriente durante las primeras etapas embrionarias antes de la formación de los vasos sanguíneos. También contribuye a las primeras células sanguíneas, pero esta función es muy transitoria. Una de sus funciones principales es proporcionar células germinativas que residen en su pared posterior y posteriormente emigran hacia las gónadas para formar óvulos y espermatozoides (v. cap. 16).

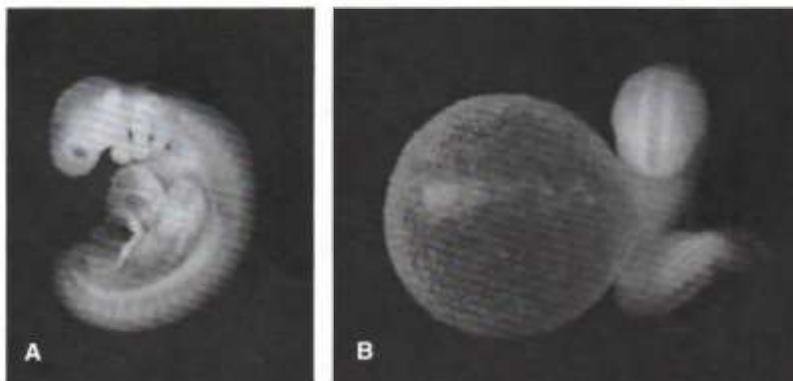
Por ello, la capa germinal endodérmica inicialmente forma el revestimiento epitelial del tubo intestinal primitivo y las partes intraembrionarias del alantoides y el conducto vitelino (fig. 6-19 A). Durante las siguientes etapas del desarrollo, el endodermo origina:



**Figura 6-19.** Secciones sagitales a través del embrión que muestran los derivados de la capa germinal endodérmica. **A.** Bolsas faríngeas, revestimiento epitelial de las yemas de los pulmones y la tráquea, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas. **B.** La vejiga urinaria deriva de la cloaca y en esta fase del desarrollo se comunica con el alantoides.



**Figura 6-20.** Dibujo que muestra la disposición de los genes de la homeosecuencia de las clases *Antennapedia* (ANT-C) y *Bithorax* (BX-C) de *Drosophila*, así como de los genes homólogos de las mismas clases que se conservan en el ser humano. Durante la evolución, estos genes se han duplicado, de manera que el ser humano posee cuatro copias localizadas en cuatro cromosomas distintos. La homología entre los genes de *Drosophila* y los genes humanos de cada grupo se indica con colores. Los genes con el mismo número que se localizan en cromosomas distintos forman un grupo parálogo. La expresión de estos genes se realiza en sentido craneocaudal desde el extremo 3' (que se expresa el primero) hasta el extremo 5' (que es el último en expresarse), tal como se muestra en los diagramas de la mosca y del embrión de ratón. El ácido retinoico (AR) regula la expresión de estos genes, siendo los del extremo 3' los que mejor responden a este compuesto.



**Figura 6-21.** **A.** Vista lateral de un embrión humano de 28 somitas. Los principales rasgos externos son los arcos faríngeos y los somitas. Obsérvese la protuberancia pericárdica del hígado. **B.** El mismo embrión visto desde otro ángulo para poner en evidencia el tamaño del saco vitelino.

- el revestimiento epitelial del aparato respiratorio,
- el **parénquima** de las glándulas tiroidea y paratiroidea, el hígado y el páncreas (v. caps. 15 y 17),
- el estroma reticular de las amígdalas y el timo,
- el revestimiento epitelial de la vejiga urinaria y la uretra (v. cap. 16) y
- el revestimiento epitelial de la cavidad timpánica y el conducto auditivo (v. cap. 19).

### MODELACIÓN DEL EJE ANTEROPOSTERIOR: REGULACIÓN MEDIANTE GENES DE LA HOMEOSUCUENCIA

Los genes de la **homeosecuencia** se conocen por su **homeodominio**, una secuencia de unión al ADN, la **homeosecuencia**. Estos genes codifican factores de transcripción que activan cascadas de genes que regulan fenómenos como la segmentación y la formación de los ejes. Muchos de los genes de la homeosecuencia se agrupan en **grupos homeóticos**, aunque otros también contienen el homeodominio. Un importante grupo de genes que determinan el eje craneocaudal es el complejo de genes homeóticos **Hom-C** de *Drosophila*. Estos genes, que contienen las clases de genes homeóticos **Antennapedia** y **Bithorax**, se organizan como unidad funcional en un solo cromosoma. Así, los genes que determinan estructuras más craneales se encuentran en el extremo 3' del ADN y se expresan los primeros, mientras que los genes que controlan el desarrollo posterior se expresan consecutivamente y se disponen de forma secuencial hacia el extremo 5' (fig. 6-20). Estos genes se **conservan** en el ser humano en cuatro copias, **HOXA**, **HOXB**, **HOXC** y **HOXD**, que se disponen y se expresan como lo hacen los de *Drosophila*. Por tanto, cada grupo se encuentra en un cromosoma distinto y los genes de cada grupo se numeran del 1 al 13 (fig. 6-20). Los genes con el mismo número que pertenecen a grupos distintos forman un grupo **parálogo** como **HOXA4**, **HOXB4**, **HOXC4** y **HOXD4**. El patrón de expresión de estos genes, junto con los datos aportados por experimentos realizados en ratones con genes inactivados (**knock-out**) que carecen de uno o más de estos genes, apoyan la

hipótesis de que estos genes participan en el establecimiento del eje craneocaudal de los derivados de las tres capas germinales. Por ejemplo, existe un patrón de expresión superpuesto del código **HOX** en los somitas y las vértebras en el que los genes de cada grupo situados más cerca del extremo 3' se expresan en los segmentos más craneales y regulan el desarrollo de los mismos (fig. 6-20).

### ASPECTO EXTERNO DURANTE EL SEGUNDO MES

Al final de la cuarta semana, cuando el embrión posee aproximadamente 28 somitas, los principales rasgos externos son los somitas y los arcos faríngeos (fig. 6-21). Por consiguiente, la edad del embrión se suele expresar en somitas (tabla 6-2, pág. 73). Dado que durante el segundo mes del desarrollo se hace difícil contar los somitas, la edad del embrión se indica como su **longitud cefalocaudal (LCC)** y se expresa en milímetros (tabla 6-3, pág. 81). La longitud cefalocaudal es la distancia desde el vértice del cráneo hasta el punto medio entre los ápices de las nalgas.

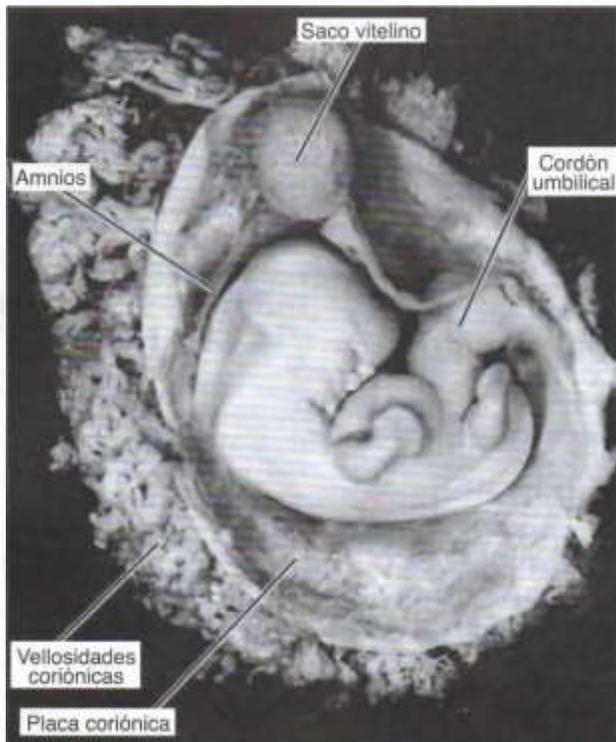
Durante el segundo mes, el aspecto externo del embrión cambia debido al aumento del tamaño de la cabeza y la formación de las extremidades, la cara, las orejas, la nariz y los ojos. Hacia el principio de la quinta semana, aparecen las yemas, en forma de paletas, correspondientes a las extremidades superiores e inferiores (fig. 6-22). Las primeras se localizan en posición dorsal con respecto a la protuberancia pericárdica, a un nivel situado entre el cuarto somita cervical y el primer somita torácico, lo que explica que estén inervadas por el **plexo braquial**. Los primordios de las extremidades inferiores aparecen un

**TABLA 6-3. Longitud cefalocaudal relacionada con la edad aproximada en semanas**

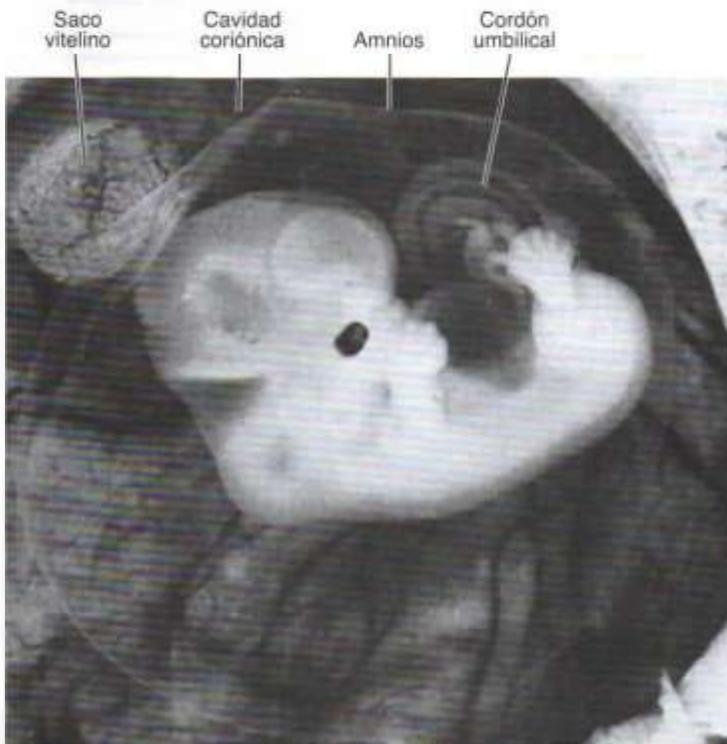
Longitud cefalocaudal (mm)	Edad aproximada (semanas)
5-8	5
10-14	6
17-22	7
28-30	8



**Figura 6-22.** Embrión humano (longitud cefalocaudal [LCC] 9,8 mm, 5 semanas) (x 29,9). Las extremidades tienen forma de paleta.



**Figura 6-23.** Embrión humano (LCC 13 mm, 6 semanas) que muestra el saco vitelino en la cavidad coriónica.



**Figura 6-24.** Embrión humano (LCC, 21 mm, 7 semanas) (x4). El saco coriónico abierto permite ver el embrión dentro del saco amniótico. Se pueden ver claramente el saco vitelino, el cordón umbilical y los vasos de la placa coriónica de la placenta. Obsérvese el tamaño de la cabeza en comparación con el resto del cuerpo.

## Consideraciones clínicas

### Anomalías congénitas

La mayoría de órganos y sistemas de órganos se forman durante el período que va de la **tercera a la octava semana**. Por esta razón, este período, que es fundamental para el desarrollo normal, recibe el nombre de período de **organogénesis o embriogénesis**. Las poblaciones de células madre están en el proceso de establecer el primordio de cada órgano y estas interacciones son sensibles a factores genéticos y ambientales perjudiciales. Por tanto, **la mayoría de anomalías estructurales congénitas más importantes se inducen durante**

**el período que va de la tercera a la octava semana**. Desgraciadamente, la madre no puede darse cuenta de que está embarazada durante este período crítico, sobre todo durante la tercera y la cuarta semana, que son especialmente importantes. Por consiguiente, no puede evitar los factores nocivos, como el humo del tabaco y el alcohol, en una fase especialmente vulnerable. Es importante conocer los principales acontecimientos de la organogénesis para identificar el momento en que se indujo una anomalía concreta y poder determinar las posibles causas de la malformación (v. cap. 9).

poco más tarde, en posición caudal con respecto al punto de anclaje del cordón umbilical y al nivel de los somitas sacros superiores y lumbares. Al ir creciendo, las partes terminales de las yemas se aplanan y se separan del segmento proximal, que es más cilíndrico, por una constricción circular (fig. 6-23). Pronto, en la parte distal de las yemas aparecen cuatro surcos radiales que separan cinco áreas ligeramente más gruesas, anunciando la formación de los dedos (fig. 6-23).

Estos surcos, conocidos como **radios**, aparecen primero en la región de la mano y poco después en el pie, ya que el desarrollo de la extremidad superior va ligeramente más adelantado que el de la inferior. Mientras se están formando los dedos de las manos y los pies (fig. 6-24), una segunda constricción divide la parte proximal de las yemas en dos segmentos, lo que permite reconocer las tres partes características de las extremidades del adulto (fig. 6-25).



**Figura 6-25.** Embrión humano (LCC, 25 mm, entre 7 y 8 semanas). Se han abierto el corion y el amnios. Obsérvese el tamaño de la cabeza, el ojo, el pabellón auricular, los dedos del pie, ya bien formados, la prominencia del cordón umbilical provocada por el asa intestinal y el saco vitelino dentro de la cavidad coriónica.

## Resumen

El **período embrionario**, que va de la tercera a la octava semana del desarrollo, es el período durante el cual las tres capas germinales, el **ectodermo**, el **mesodermo** y el **endodermo**, originan sus propios tejidos y sistemas de órganos. Como consecuencia de la formación de los órganos, se establecen las principales características de la forma del cuerpo (tabla 6-4, pág. 84).

La **capa germinal ectodérmica** origina los órganos y las estructuras que establecen contacto con el mundo exterior:

- el sistema nervioso central,
- el sistema nervioso periférico,
- el epitelio sensitivo de la oreja, la nariz y los ojos,
- la piel, incluidas las uñas y el pelo,
- la hipófisis, las glándulas mamaria y sudorípara, y el esmalte de los dientes.

La inducción de la placa neural está regulada por la inactivación del factor de crecimiento BMP-4.

En la región craneal, esta inactivación la provocan nogina, cordina y folistatina secretadas por el nódulo, la notocorda y el mesodermo precordial. La inactivación de BMP-4 en las regiones del rombencéfalo y la médula espinal la realizan WNT3a y FGF. Si no se produce la inactivación, BMP-4 hace que el ectodermo se convierta en epidermis y que el mesodermo se desplace en dirección ventral para formar las placas mesodérmicas lateral e intermedia.

Las **placas mesodérmicas paraxial, intermedia y lateral** son componentes importantes de la capa germinal mesodérmica. El mesodermo paraxial forma **somitómeros**, que originan el mesénquima de la cabeza y se organizan en **somitas** en los segmentos caudales y occipitales. Los somitas originan el **miotoma** (tejido muscular), el **esclerotoma** (cartílago y hueso) y el **dermatoma** (tejidos subcutáneos de la piel), que son todos **tejidos de sostén del cuerpo**. Las señales para la diferenciación de los somitas proceden de estructuras circundantes, incluidas la notocorda, el tubo neural y la epidermis. La notocorda y la placa basal del tubo neural secretan **sonic hedgehog**, que induce el esclerotoma.

**TABLA 6-4.** Resumen de los acontecimientos clave que tienen lugar durante el período embrionario

Días	Somitas	Longitud (mm)	Figura	Rasgos característicos
14-15	0	0,2	6-1 A	Aparición de la línea primitiva
16-18	0	0,4	6-1 C	Aparece el proceso notocordal; células hematopoyéticas en el saco vitelino
19-20	0	1,0-2,0	6-2 A	El mesodermo intraembrionario se expande bajo el ectodermo craneal; la línea primitiva continúa; se empiezan a formar los vasos umbilicales y los pliegues neurales craneales
20-21	1-4	2,0-3,0	6-2 B, C	Los pliegues neurales craneales se elevan y se abre un profundo surco neural; el embrión empieza a curvarse
22-23	5-12	3,0-3,5	6-5 A, B	En la región cervical se inicia la fusión de los pliegues neurales; los neuroporos craneal y caudal se abren; ya están presentes los arcos viscerales 1 y 2; el conducto cardíaco empieza a doblarse
24-25	13-20	3,0-4,5	6-6 A	Plegamiento cefalocaudal; el neuroporo craneal se cierra o ya se ha cerrado; se forman las vesículas ópticas; aparecen las placodas auditivas
26-27	21-29	3,5-5,0	6-8 B; 6-21 A, B	El neuroporo caudal se cierra o ya se ha cerrado; aparecen las yemas de las extremidades superiores; tres pares de arcos viscerales
28-30	30-35	4,0-6,0	6-8 B	Se forma un cuarto arco visceral; aparecen las yemas de las extremidades inferiores; vesícula auditiva y placoda del cristalino
31-35		7,0-10,0	6-22	Extremidades superiores en forma de paleta; fosas nasales en formación; embrión en forma de C
36-42		9,0-14,0	6-23	Radios digitales en las placas de las manos y los pies; vesículas encefálicas prominentes; formación de las aurículas externas a partir de los primordios auriculares; se ha iniciado la hernia umbilical
43-49		13,0-22,0	6-24	Pigmentación de la retina visible; radios digitales separados; pezones y párpados formados; las yemas maxilares se fusionan con las yemas nasales medias mientras se forma el labio superior; hernias umbilicales prominentes
50-56		21,0-31,0	6-25	Extremidades largas, dobladas en codos y rodillas; dedos libres; cara de aspecto más humano; la cola ha desaparecido; persisten las hernias umbilicales hasta el final del tercer mes

Se diferencian dos regiones que se encargan de crear el músculo. Una de ellas es inducida por las **proteínas WNT**, secretadas por la porción dorsal del tubo neural en la región dorsomedial del somita. La otra es inducida en la región ventrolateral del somita por una combinación de **BMP-4** y **FGF**, secretadas por el mesodermo de la placa lateral, y por las **proteínas WNT**, secretadas a su vez por el ectodermo suprayacente.

La mitad dorsal del somita se convierte en dermis bajo la influencia de la **neurotrofina 3**, secretada por la parte dorsal del tubo neural (fig. 6-12). Asimismo, el mesodermo origina el **sistema vascular** (es decir, el corazón, las arterias, las venas, los vasos linfáticos y todas las células sanguíneas y linfáticas); forma el **sistema urogenital**: los riñones, las gónadas y sus conductos (pero no la vejiga) y, por último, también derivan de él el **bazo** y la **corteza de las glándulas suprarrenales**.

La **capa germinal endodérmica** proporciona el revestimiento epitelial del **tubo gastrointestinal**, el **aparato respiratorio** y la **vejiga urinaria**. También forma el **parénquima** de las glándulas **tiroidea** y **paratiroidea**, el **hígado** y el **páncreas**; por último, el revestimiento epitelial de la **cavidad timpánica** y el **conducto auditivo** se forman en la capa germinal endodérmica.

El patrón craneocaudal del eje embrionario está controlado por los genes de la **homeosecuencia**. Estos genes, conservados de *Drosophila*, se organizan en cuatro grupos, **HOXA**, **HOXB**, **HOXC** y **HOXD**, en cuatro cromosomas distintos. Los genes que se encuentran cerca del extremo 3' del cromosoma controlan el desarrollo de las estructuras más craneales; los que se encuentran hacia el extremo 5' regulan la diferenciación de las estructuras más posteriores. Juntos, regulan el patrón del rombencéfalo y el eje del embrión (fig. 6-20).

Debido a la formación de los sistemas de órganos y al rápido crecimiento del sistema nervioso central, el disco embrionario, inicialmente plano, empieza a doblarse en dirección cefalocaudal y establece los pliegues de la cabeza y la cola. Este disco también se dobla transversalmente (pliegues laterales) y determina la forma redondeada del cuerpo. El embrión

también forma dos **pliegues de la pared lateral** que crecen ventralmente y cierran la pared ventral del cuerpo. Como resultado de este crecimiento y flexión, el amnios se jala en sentido ventral y el embrión yace dentro de la cavidad amniótica. Las conexiones con el saco vitelino y la placenta se mantienen a través del conducto vitelino y el cordón umbilical, respectivamente.

### Resolución de problemas

- Describe el proceso de neurulación e incluye las definiciones de los términos *pliegues neurales*, *tubo neural* y *cierre del tubo neural*. ¿Dónde se inicia el cierre del tubo neural y cómo procede? ¿En qué semana de gestación se completa este proceso? ¿Qué sucede si el tubo neural no logra cerrarse por la parte craneal? ¿Y si no lo logra por la parte caudal? ¿Qué es un defecto del tubo neural (DTN) y cómo se puede prevenir?
- ¿Cuál es el origen embrionario de las células de la cresta neural? ¿Son de origen ectodérmico, mesodérmico o endodérmico? ¿Qué estructuras contribuyen a formar? ¿Qué proteína es la principal responsable de su inducción?
- ¿A partir de qué capa germinal se forman los somitas? ¿Cómo se organizan y qué tejidos forman?
- ¿Cuáles son las dos vías de formación de vasos sanguíneos? ¿Qué factor de crecimiento desempeña una función clave en la formación de las primeras células y vasos sanguíneos? ¿Qué tipo de tumor está causado por una proliferación anómala de los capilares de los vasos sanguíneos?
- ¿Cuáles son las principales subdivisiones del tubo intestinal y qué capa germinal las origina? ¿Qué estructura conecta el intestino medio con el saco vitelino? ¿Qué membranas cierran el tubo intestinal por las partes craneal y caudal?
- ¿Por qué el período embrionario que va de la tercera a la octava semana es tan importante para el desarrollo normal y por qué es el más sensible a la inducción de anomalías estructurales?

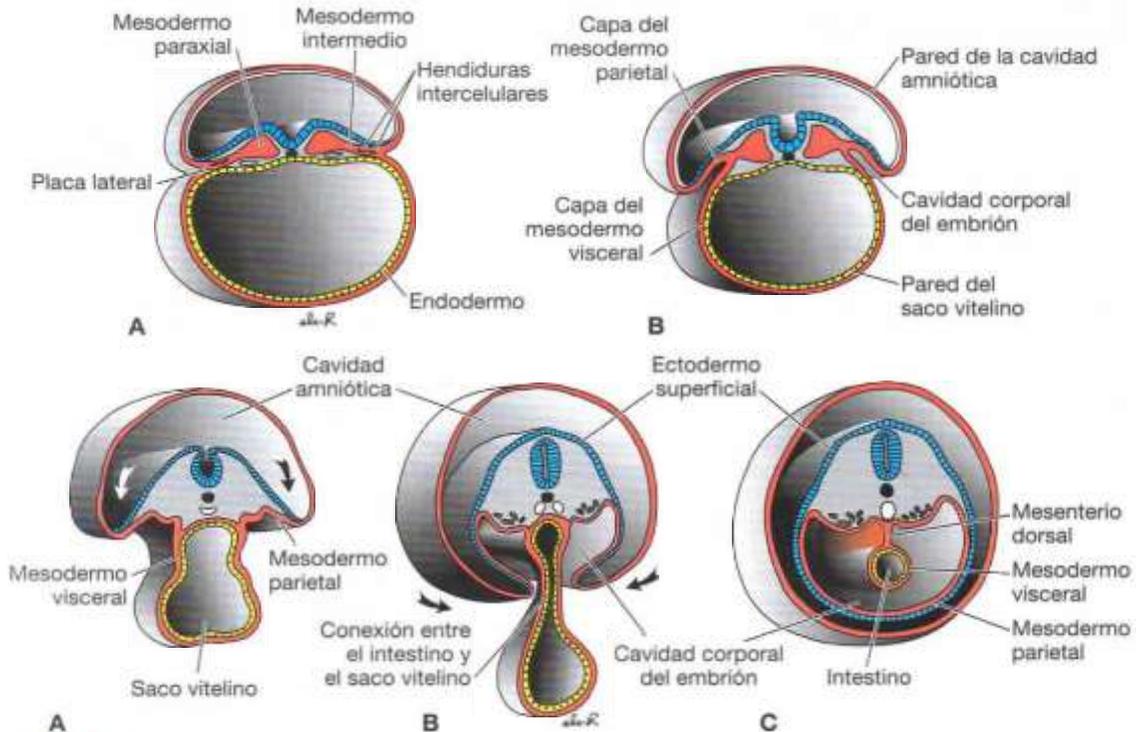
## Capítulo 7

# El tubo intestinal y las cavidades corporales

### UN TUBO SOBRE OTRO TUBO

Durante la tercera y cuarta semanas la capa superior (ectodermo) del disco embrionario trilaminar forma la placa neural, que se enrolla para formar un tubo que se convertirá en el encéfalo y la médula espinal por medio de un proceso llamado **neurulación** (v. cap. 6, p. 67). Casi simultáneamente, la capa ventral (endodermo) se enrolla para formar el tubo intestinal, de manera que el embrión consta de un tubo sobre otro tubo: el tubo neural dorsal y el tubo intestinal ventral (fig. 7-1). La capa media

(mesodermo) sostiene a ambos tubos y la placa lateral de este mesodermo se divide formando una capa visceral (esplácnica) y otra parietal (somática). La capa visceral se enrolla en sentido ventral y queda muy cerca del tubo intestinal; la capa parietal, junto con el ectodermo que lo cubre, forma los **pliegues laterales de la pared** (uno a cada lado del embrión) que se desplazan en sentido ventral y se reúnen en la línea media para cerrar la **pared ventral** (fig. 7-1). El espacio entre las capas visceral y parietal del mesodermo lateral es la **cavidad primitiva**, que en esta etapa primitiva es continua



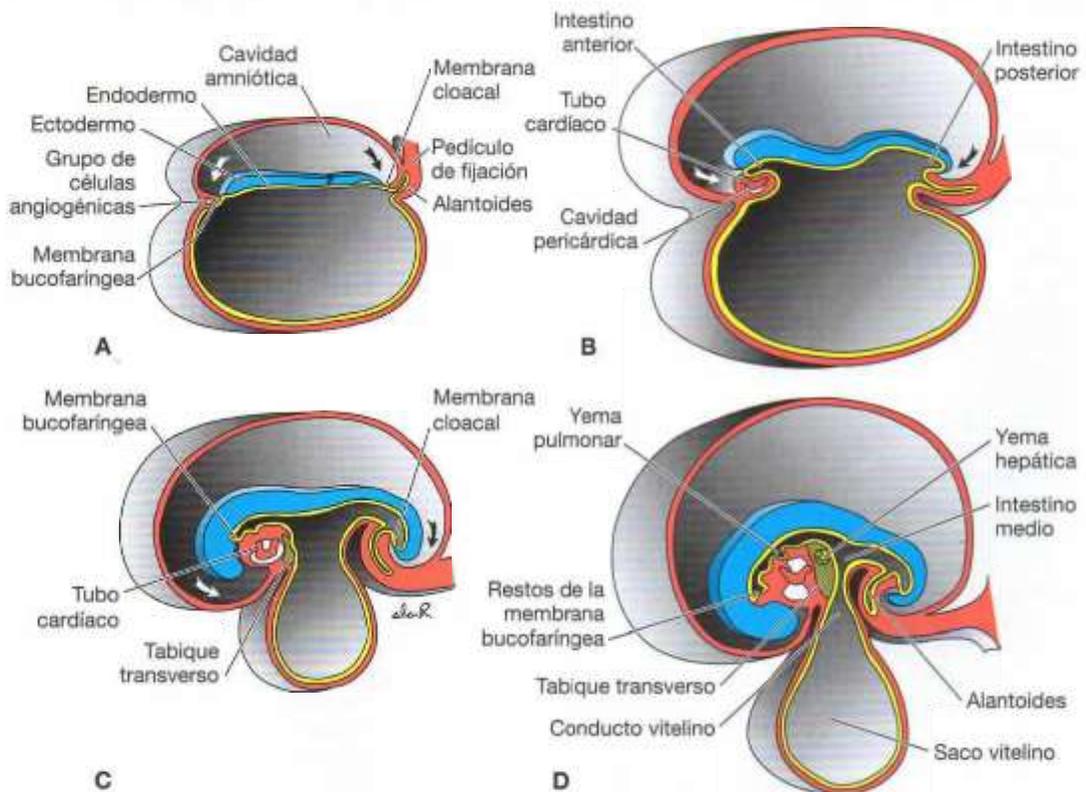
**Figura 7-1.** Cortes transversales a través de embriones en distintas etapas de cierre del tubo intestinal y pared ventral. **A.** Aproximadamente a los 19 días se observan las hendiduras intercelulares en la placa de mesodermo lateral. **B.** A los 20 días, la placa lateral se divide en una capa de mesodermo somático y otra de mesodermo visceral que revisten la cavidad primitiva (cavidad intraembrionaria). **C.** Hacia los 21 días, la cavidad primitiva (intraembrionaria) todavía se encuentra abierta comunicada con la cavidad extraembrionaria. **D.** A los 24 días, los pliegues laterales, formados por la capa parietal del mesodermo lateral y el ectodermo que los cubre, se acercan hacia la línea media. **E.** Al final de la cuarta semana, la capas de mesodermo visceral se continúan con las capas parietales en forma de membrana de doble capa llamado mesenterio dorsal. El mesenterio dorsal se extiende desde el límite caudal del intestino anterior hasta el final del intestino posterior.

puesto que no se ha subdividido en regiones pericárdica, pleural y abdominopélvica.

## FORMACIÓN DE LA CAVIDAD DEL CUERPO

Al final de la tercera semana, el **mesodermo intraembrionario** se diferencia en **mesodermo paraxial**, que da origen a somítomeros y somitas; **mesodermo intermedio**, que contribuye a la formación del sistema urogenital, y **mesodermo de la placa lateral**, que está implicado en la formación de la cavidad del cuerpo (fig. 7-1). Poco después de que se haya formado como una sólida capa mesodérmica, en el mesodermo de la placa lateral aparecen unas hendiduras que se fusionan hasta dividirlo en dos capas (fig. 7-1 B): 1) una **capa parietal (somática)**, adyacente al ectodermo superficial y continua con la capa del mesodermo parietal extraembrionario que recubre el amnios. Juntas, la capa parietal (somática) de mesodermo lateral y el ectodermo que lo cubre se denominan **somatopleura**; 2) una capa visceral (esplácnica), contigua al endodermo que forma el tubo intestinal y continua con la **capa visceral** del

mesodermo extraembrionario que recubre el saco vitelino (fig. 7-1 B). Juntas, la capa visceral (esplácnica) de mesodermo lateral y el endodermo que lo cubre se denominan **esplacnopleura**. El espacio que se crea entre estas dos capas de mesodermo de la placa lateral constituye la **cavidad corporal primitiva**. Durante la cuarta semana, los lados del embrión empiezan a crecer centralmente y forman dos **pliegues laterales de la pared del cuerpo** (fig. 7-1 B y C). Estos pliegues están formados por la capa parietal del mesodermo de la placa lateral, el ectodermo suprayacente y células de los somitas adyacentes que migran hacia este mesodermo a través de la frontera somítica lateral (v. cap. 11, pág. 143). A medida que estos pliegues progresan, la capa de endodermo también se pliega en dirección ventral hasta cerrarse para formar el tubo intestinal (fig. 7-1 D y E). Hacia el final de la cuarta semana, los pliegues laterales de la pared del cuerpo se encuentran en la línea media y se fusionan para cerrar la pared corporal ventral (fig. 7-1 C-E). A este cierre contribuyen los pliegues de la cabeza y la cola, que hacen que el embrión se curve en **posición fetal** (fig. 7-2). La pared corporal ventral queda completamente cerrada excepto



**Figura 7-2.** A-D. Secciones mediosagitales de embriones en distintas fases del desarrollo que muestran el plegamiento cefalocaudal y sus efectos sobre la posición del corazón, el tabique transverso, el saco vitelino y el amnios. Obsérvese que, a medida que el plegamiento progresa, la comunicación entre el tubo intestinal y el saco vitelino se va estrechando hasta formar una conexión fina, el conducto (del saco) vitelino, entre el intestino medio y el saco vitelino D. De forma simultánea, el amnios es empujado hacia la parte ventral hasta que la cavidad amniótica casi rodea al embrión. A. 17 días. B. 22 días. C. 24 días. D. 28 días. Flechas, pliegues de la cabeza y la cola.

por la región del pedículo de fijación. Igualmente, el cierre del tubo intestinal es completo, excepto por el punto de conexión del intestino medio con el saco vitelino, que constituye el **conducto vitelino o conducto del saco vitelino** (fig. 7-2 D). Este conducto se incorpora al cordón umbilical, se estrecha considerablemente (fig. 8-16, pág. 106) y entre el segundo y el tercer mes de gestación degenera. (Obsérvese que a lo largo del proceso de desarrollo de la cavidad del cuerpo y el tubo intestinal, la capa parietal y la capa visceral del mesodermo de la placa lateral se continúan una con otra por el punto de unión del tubo intestinal con la pared corporal posterior [fig. 7-1 D, E]).

## MEMBRANAS SEROSAS

Las células de la capa parietal del mesodermo de la placa lateral que revisten la cavidad intraembrionaria se vuelven mesoteliales y forman la **capa parietal de las membranas serosas** que reviste el exterior

de las **cavidades peritoneal, pleural y pericárdica**. De manera parecida, las células de la capa visceral del mesodermo de la placa lateral forman la **capa visceral de las membranas serosas**, que cubren los órganos abdominales, los pulmones y el corazón (fig. 7-1 E). Las capas visceral y parietal se continúan la una con la otra como **mesenterio dorsal** (fig. 7-1 E), que sostiene el tubo intestinal de la pared posterior del cuerpo dentro de la cavidad peritoneal. El mesenterio dorsal se extiende de manera continua desde el límite caudal del intestino anterior hasta el final del intestino posterior. El **mesenterio ventral** sólo se extiende desde la parte caudal del intestino anterior hasta la parte superior del duodeno y se origina por adelgazamiento del mesodermo del **tabique transversal**, un bloque del mesodermo que forma el tejido conectivo entre el hígado y el tendón central del diafragma (v. figs. 7-2 D y 7-5). Estos mesenterios son **capas dobles** de peritoneo que proporcionan una vía de acceso a los órganos para los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos.

## Consideraciones clínicas

### Anomalías de la pared ventral del cuerpo

Las **anomalías o defectos de la pared corporal ventral** se producen en el tórax, el abdomen y la pelvis, y afectan al corazón (**ectopia cardíaca**), a las vísceras abdominales (**gastrosquisis**) y a los órganos urogenitales (**extrofia cloacal o vesical**), dependiendo de la localización y el tamaño de la anomalía. Estas malformaciones se deben a que la pared ventral del cuerpo no logra cerrarse y, probablemente, afectan en mayor grado a los pliegues laterales de la pared del cuerpo que a los pliegues de la cabeza y la cola. Por lo tanto, puede ser que uno o los dos pliegues laterales de la pared del cuerpo no logre progresar ventralmente o que, cuando ambos se encuentran en la línea media, el proceso de fusión no ocurra de manera normal. Un onfalocele también es un defecto de la pared ventral de cuerpo; sin embargo, su causa original no es la inhibición del cierre de la pared corporal. Esta anomalía tiene lugar cuando una parte del tubo intestinal no consigue volver a la cavidad abdominal después de su herniación normal dentro del cordón umbilical (v. pág. 220).

La **ectopia cardíaca** se da cuando los pliegues de la pared lateral del cuerpo no logran cerrar la línea media en la región torácica, lo que deja el corazón fuera de la cavidad corporal (fig. 7-3 A). A veces, la alteración del cierre se inicia en el extremo caudal del esternón y se extiende por el abdomen superior, lo que provoca una combinación de anomalías conocida como **pentalogía de Cantrell**.

Esta enfermedad presenta ectopia cardíaca, defectos de la región anterior del diafragma, ausencia de pericardio, anomalías del esternón y malformaciones de la pared abdominal, entre ellas, onfalocele y gastrosquisis. (Nota: el onfalocele que puede darse en la pentalogía de Cantrell es secundario al cierre anómalo de la pared corporal, no primario. El cierre anómalo reduce el tamaño de la cavidad abdominal e impide que las asas intestinales regresen del cordón umbilical; v. pág. 220).

La **gastrosquisis** tiene lugar cuando la pared del cuerpo no consigue cerrarse en la región abdominal (fig. 7-3 B). El resultado es que las asas intestinales se hernian dentro de la cavidad amniótica a través de este defecto, que generalmente se da a la derecha del ombligo. La incidencia de la gastrosquisis va en aumento y es más frecuente entre los hijos de madres delgadas de menos de 20 años. Esta anomalía puede detectarse mediante una ecografía fetal y va asociada a concentraciones elevadas de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) en el suero materno y en el líquido amniótico. Esta malformación no va asociada a anomalías cromosómicas, pero en el 15% de los casos se dan también otros defectos. Las asas intestinales afectadas pueden quedar dañadas al ser expuestas al líquido amniótico, que tiene efectos corrosivos, o al enrollarse entre ellas (vólvulo), lo que pone en peligro el riego sanguíneo. La **extrofia vesical** y la **extrofia cloacal** se deben al cierre anómalo de la pared del cuerpo en la región pélvica. La extrofia vesical representa una alteración del cierre de dicha

(continúa)

(cont.)

región de menos gravedad y sólo deja expuesta la vejiga (fig. 7-3 C; en los varones puede afectar al pene y con frecuencia se acompaña de epispadia [división en el dorso del pene; v. cap. 16, pág. 252]).

La extrofia cloacal se debe a un defecto más grave del cierre de la pared corporal en la región pélvica que deja expuestos la vejiga y el recto, que derivan de la cloaca (v. cap. 16, pág. 238) (fig. 7-3 D).



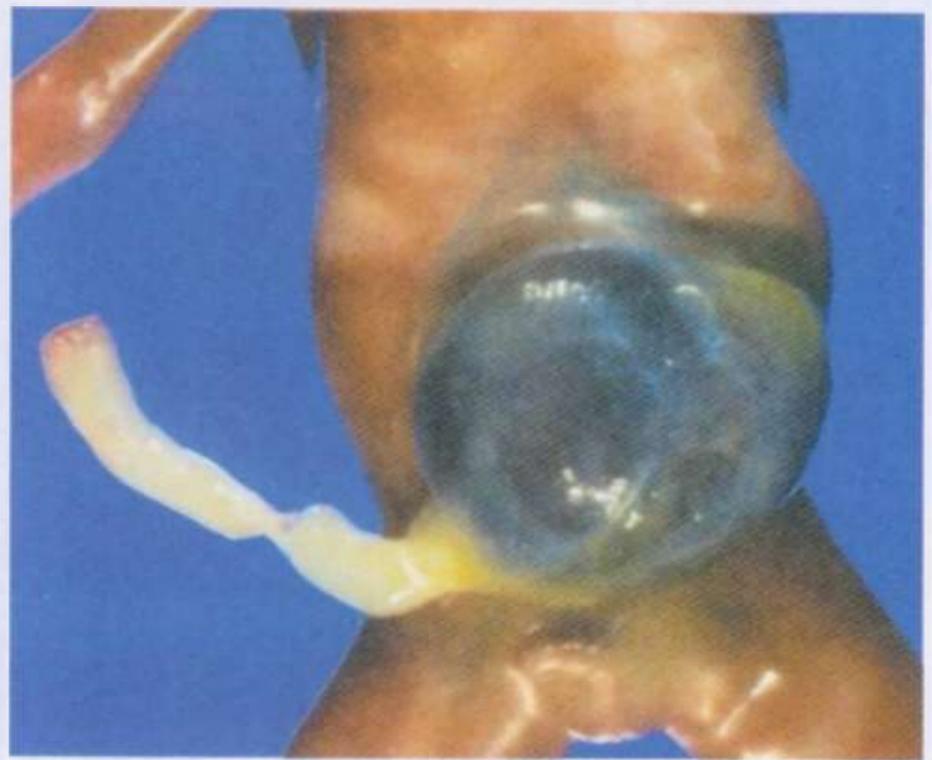
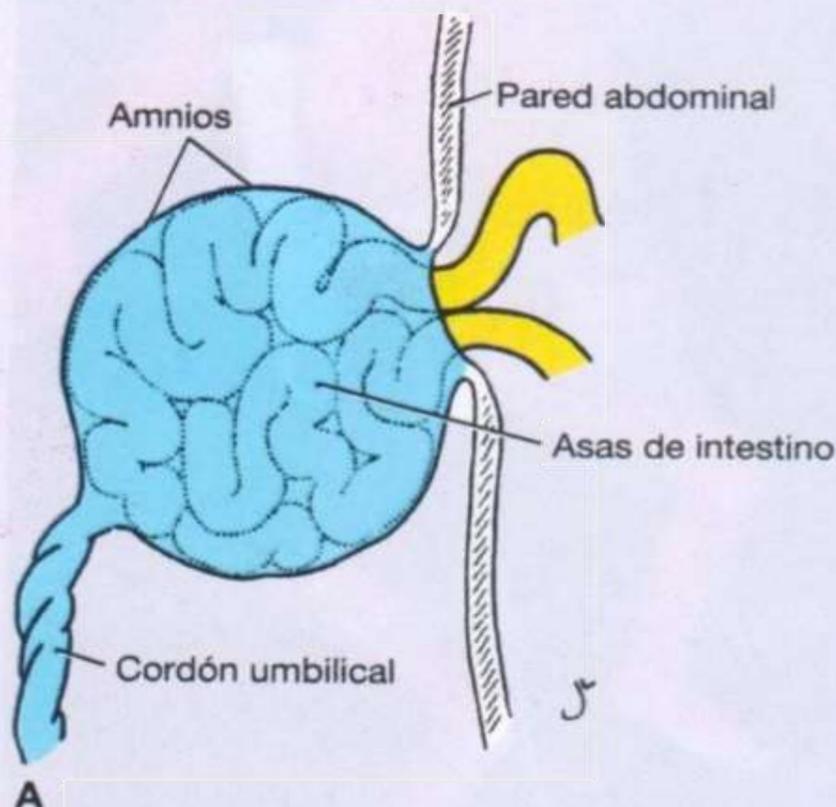
**Figura 7-3. A-D.** Ejemplos de anomalías de la pared ventral del cuerpo debidos a su cierre anómalo. **A.** Ectopia cardíaca. El corazón se encuentra fuera del tórax y la pared torácica presenta una hendidura. **B.** Gastroquisis. Los intestinos se han herniado a través de la pared abdominal a la derecha del ombligo, localización más habitual de este defecto. **C.** Extrofia vesical. El cierre en la región pélvica no se ha realizado. En los varones, esta anomalía generalmente comporta una división en el dorso del pene, alteración que recibe el nombre de epispadia. **D.** Extrofia cloacal. Se trata de un cierre anómalo más extenso en el que la mayor parte de la región pélvica no ha logrado cerrarse, lo que deja expuestos la vejiga, parte del recto y el conducto anal.

(continúa)

(cont.)

El **onfalocele** es otra anomalía de la pared ventral del cuerpo (fig. 7-4), pero no se debe al cierre anómalo de la misma, sino que se origina cuando partes del tubo intestinal (el intestino medio), que normalmente se hernian dentro del cordón umbilical entre la sexta y la décima semana (**hernia umbilical fisiológica**), no logran volver a la cavidad abdominal (v. cap. 15, pág. 220). Posteriormente, las asas intestinales y otras vísceras, incluido el hígado, pueden formar una hernia a través del defecto. Como el cordón umbilical está cubierto por el amnios, la anomalía

queda cubierta por esta capa epitelial. (En cambio, en la gastrosquisis las asas intestinales no están cubiertas por el amnios, ya que la hernia se da a través de la pared abdominal directamente dentro de la cavidad amniótica.) El onfalocele, que se da en 2,5 de cada 10000 nacimientos, se asocia a una elevada tasa de mortalidad y a malformaciones graves, incluidas anomalías cardíacas y defectos del tubo neural. Además, el 15% de los casos presentan anomalías cromosómicas. Como la gastrosquisis, el onfalocele se asocia a concentraciones elevadas de alfafetoproteína (AFP).



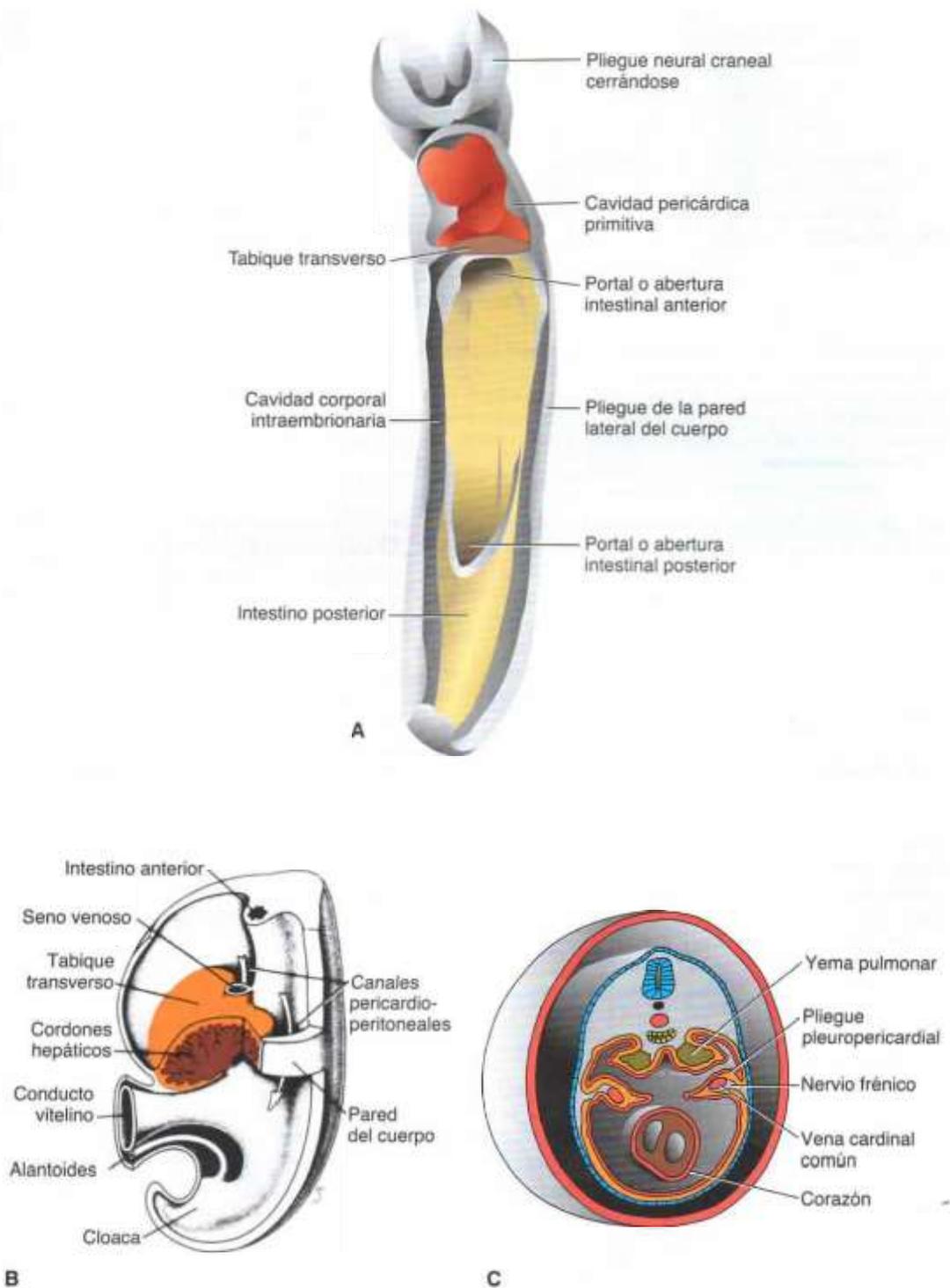
**Figura 7-4.** Ejemplos de onfalocele, una anomalía que tiene lugar cuando las asas intestinales, que normalmente se hernian dentro del cordón umbilical entre la sexta y la décima semana del embarazo (hernia umbilical fisiológica), no logran volver a la cavidad del cuerpo. **A.** Dibujo que muestra la hernia de las asas del intestino que no han conseguido volver a la cavidad abdominal dentro del cordón umbilical. El intestino está cubierto por amnios porque normalmente esta membrana recubre el cordón umbilical. **B.** Feto con onfalocele. Este defecto va asociado a otras malformaciones importantes y a anomalías cromosómicas.

## DIAFRAGMA Y CAVIDAD TORÁCICA

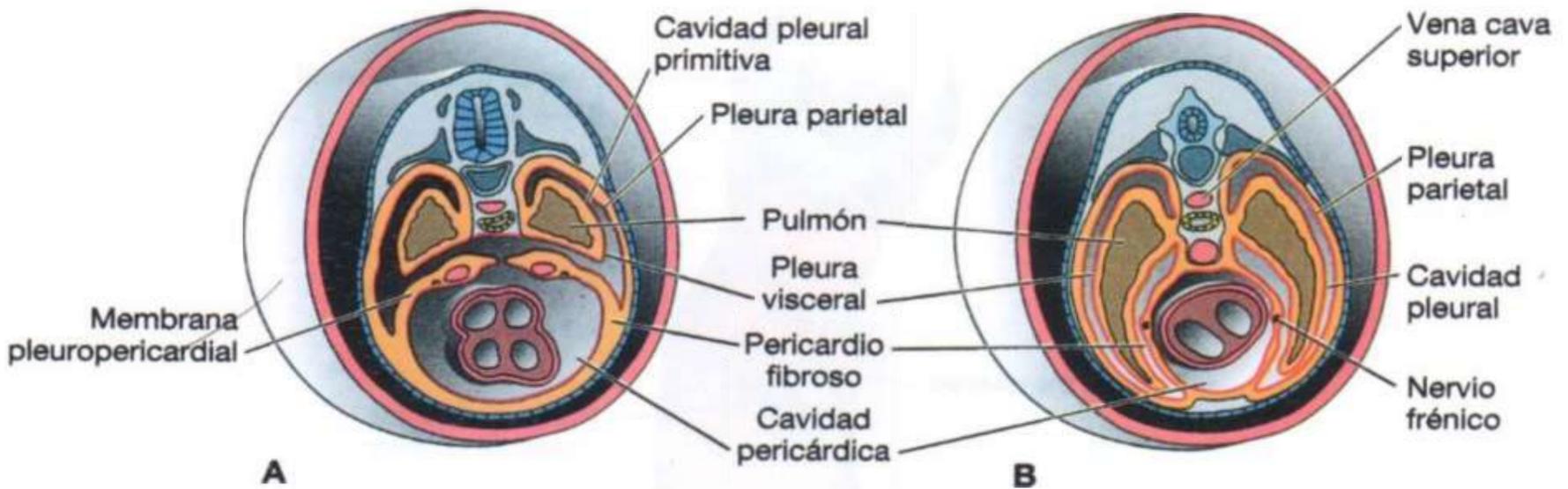
El **tabique transverso** es una placa gruesa de tejido mesodérmico que ocupa el espacio situado entre la cavidad torácica y el pedículo del saco vitelino (fig. 7-5 A, B). El tabique se deriva del mesodermo visceral (esplácnico) que rodea al corazón y asume su posición entre las cavidades primitivas torácica y abdominal cuando el extremo craneal del embrión crece y se dobla en posición fetal (fig. 7-2 B-D). Este tabique no separa completamente la cavidad torácica de la abdominal, sino que deja unas aberturas grandes, los **canales pericardioperitoneales**, en cada lado del intestino anterior (fig. 7-5 B).

Cuando las yemas pulmonares empiezan a crecer, se expanden en dirección caudolateral dentro de los

canales pericardioperitoneales (fig. 7-5 C). El rápido crecimiento de los pulmones hace que estos canales se hagan demasiado pequeños y los pulmones empiecen a expandirse dentro del mesénquima de la pared del cuerpo hacia las partes dorsal, lateral y ventral (fig. 7-5 C). La expansión lateral y ventral es posterior a los **pliegues pleuropericardiales**. Al principio, estos pliegues aparecen en forma de pequeñas crestas que se proyectan dentro de la cavidad torácica primitiva no dividida (fig. 7-5 C). Al expandirse los pulmones, el mesodermo de la pared del cuerpo se divide en dos componentes (fig. 7-6): 1) la pared definitiva del tórax y 2) las **membranas pleuropericardiales**, que son extensiones de los pliegues pleuropericardiales que contienen **venas cardinales comunes** y **nervios frénicos**. Posteriormente, el descenso del corazón y los cambios de posición



**Figura 7-5.** **A.** Dibujo de un embrión en vista ventral a los 24 días de gestación. El tubo intestinal se está cerrando, se pueden ver los portales o aberturas intestinales posterior y anterior, y el corazón se encuentra en la cavidad pleuropericardial primitiva, que queda parcialmente separada de la cavidad abdominal por el tabique transverso. **B.** Porción de un embrión de aproximadamente 5 semanas al que se le han extraído algunas partes de la pared del cuerpo y tabique transverso para que puedan verse los canales pericardioperitoneales. Obsérvese el tamaño y el grosor del tabique transverso y los cordones hepáticos penetrando dentro del tabique. **C.** Crecimiento de las yemas pulmonares dentro de los canales pericardioperitoneales. Obsérvese los pliegues pleuropericardiales.



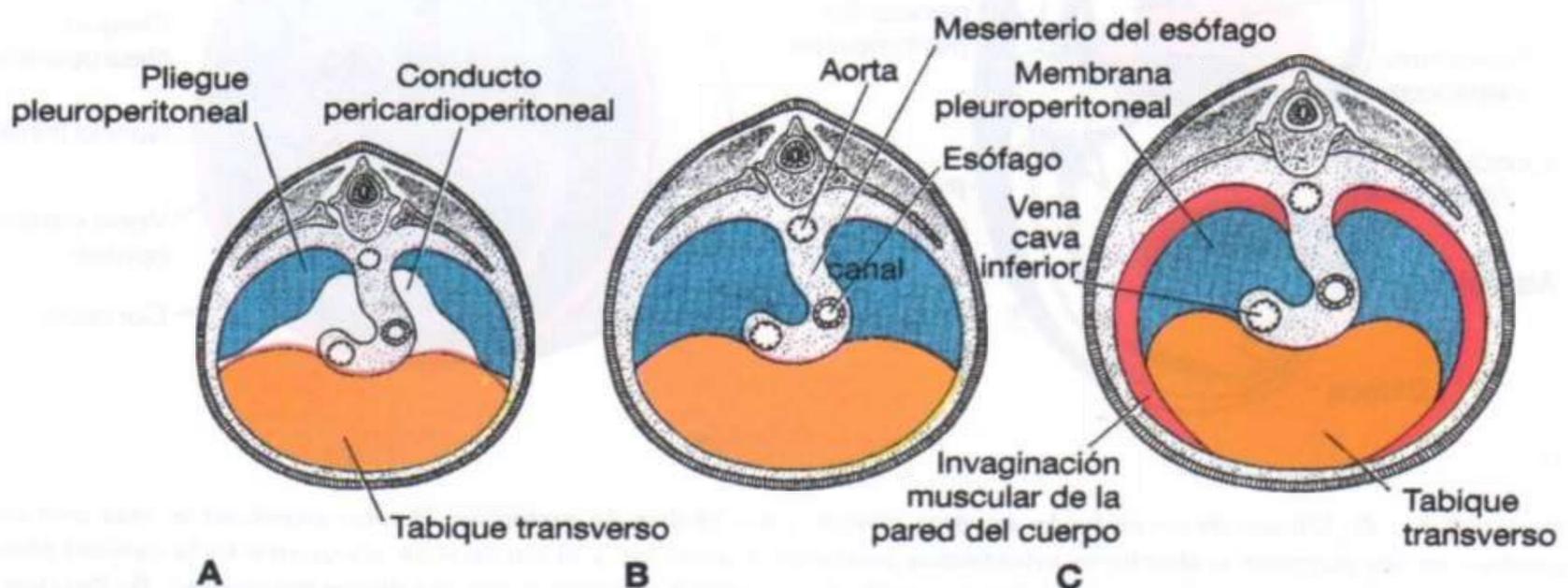
**Figura 7-6.** **A.** Transformación de los canales pericardioperitoneales en las cavidades pleurales y formación de las membranas pleuropericardiales. Obsérvese que los pliegues pleuropericardiales contienen la vena cardinal común y el nervio frénico. El mesénquima de la pared del cuerpo se divide en las membranas pleuropericardiales y la pared del cuerpo definitiva. **B.** Tórax después de la fusión de los pliegues pleuropericardiales entre ellos y con el pedículo pulmonar. Nótese la posición del nervio frénico, ahora en el pericardio fibroso. La vena cardinal común derecha se ha desarrollado en la vena cava superior.

del seno venoso desplazan las venas cardinales comunes hacia la línea media y las membranas pleuropericardiales son expulsadas de manera parecida al mesenterio (fig. 7-6 A). Finalmente, se fusionan entre ellas y con el pedículo pulmonar, y la cavidad torácica queda dividida en una **cavidad pericárdica** definitiva y dos **cavidades pleurales** (fig. 7-6 B). En el adulto, las membranas pleuropericardiales forman el **pericardio fibroso**.

### FORMACIÓN DEL DIAFRAGMA

Aunque las cavidades pleurales quedan separadas de la cavidad pericárdica, continúan comunicadas con la cavidad abdominal (peritoneal) mediante los canales pericardioperitoneales (fig. 7-5 B). Durante etapas posteriores del desarrollo, la abertura entre las futuras cavidades pleural y peritoneal se cierra

mediante unos pliegues en forma de arco, los **pliegues pleuroperitoneales**, que se proyectan dentro del extremo caudal de los canales pericardioperitoneales (fig. 7-7 A). De forma gradual, los pliegues se van extendiendo hacia las partes central y ventral, de manera que, hacia la séptima semana, se fusionan con el mesenterio del esófago y con el tabique transverso (fig. 7-7 B). Por lo tanto, la conexión entre la parte peritoneal y la parte pleural de la cavidad corporal queda cerrada por las membranas pleuroperitoneales. Cuando las cavidades pleurales siguen expandiéndose en relación al mesénquima de la pared del cuerpo, se agrega un borde periférico a las membranas pleuroperitoneales (fig. 7-7 C). Una vez establecido este borde, los mioblastos que proceden de los somitas de los **segmentos cervicales del tres al cinco (C<sub>3-5</sub>)** penetran en las membranas y forman la parte muscular del diafragma.



**Figura 7-7.** Desarrollo del diafragma. **A.** Al principio de la quinta semana aparecen los pliegues pleuroperitoneales. **B.** En la séptima semana, los pliegues pleuroperitoneales se fusionan con el tabique transverso y el mesenterio del esófago, de manera que separan la cavidad torácica de la cavidad abdominal. **C.** Sección transversal en el cuarto mes del desarrollo. Un borde adicional derivado de la pared del cuerpo forma la parte más periférica del diafragma.

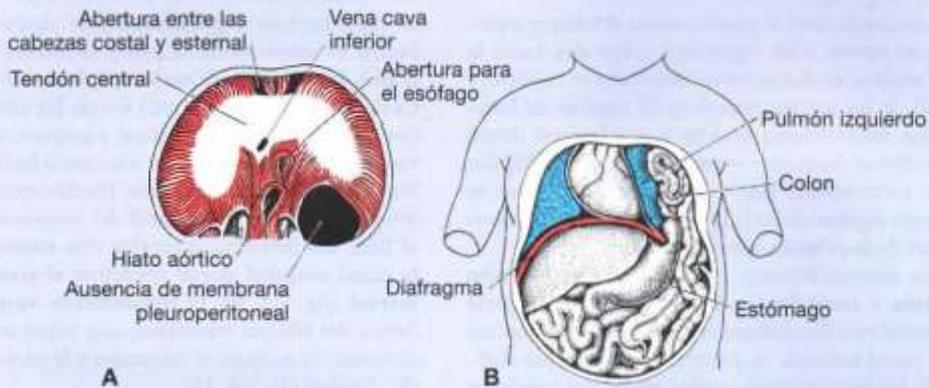
## Consideraciones clínicas

### Hernias Diafragmáticas

La **hernia diafragmática congénita**, una de las malformaciones más frecuentes en los recién nacidos (1 de cada 2000), suele ser debida a que una o ambas membranas pleuroperitoneales no logran cerrar los canales pericardioperitoneales (fig. 7-8). Cuando esto sucede, la cavidad peritoneal se continúa con la cavidad pleural a lo largo de la pared posterior del cuerpo. Esta hernia permite que las vísceras abdominales entren en la cavidad pleural. Entre el 85% y el 90% de los casos, la hernia se encuentra en el lado izquierdo y las asas intestinales, el estómago, el bazo y parte del hígado pueden entrar en la cavidad torácica (fig. 7-8). Las vísceras abdominales situadas en el pecho empujan el corazón hacia la parte anterior y comprimen los pulmones, que es habitual que sean hipoplásicos. Una

anomalía extensa se asocia a una elevada tasa de mortalidad (75%) debida a hipoplasia y disfunción pulmonares. A veces, un pequeño número de fibras musculares del diafragma no logran desarrollarse y puede haber una hernia que no se descubre hasta que el niño ha cumplido varios años. Este tipo de anomalía, que a menudo se observa en la parte anterior del diafragma, recibe el nombre de **hernia paraesternal**. Un saco peritoneal pequeño que contiene asas intestinales puede entrar en el pecho entre la parte esternal y la parte costal del diafragma (fig. 7-8 A).

Otro tipo de hernia diafragmática es la **hernia esofágica**, cuyo origen está en el acortamiento congénito del esófago. Las partes superiores del estómago quedan retenidas en el tórax y el estómago está constreñido a nivel del diafragma.



**Figura 7-8.** Hernia diafragmática congénita. **A.** Superficie abdominal del diafragma que muestra una extensa anomalía de la membrana pleuroperitoneal. **B.** Hernia de las asas intestinales y parte del estómago dentro de la cavidad pleural izquierda. El corazón y el mediastino frecuentemente son empujados hacia la derecha y el pulmón izquierdo queda comprimido. **C.** Radiografía de un recién nacido con una extensa anomalía en el lado izquierdo del diafragma. Las vísceras abdominales han pasado al tórax a través de este defecto.

Por lo tanto, el diafragma deriva de las siguientes estructuras:

- el tabique transversal, que forma el tendón central del diafragma;
- las dos membranas pleuroperitoneales;
- los componentes musculares de los somitas de los segmentos cervicales del tres al cinco, y
- el mesenterio del esófago, en el que se desarrollan los pilares del diafragma (fig. 7-7 C).

Durante la cuarta semana, el tabique transversal se opone a los somitas cervicales y los componentes nerviosos de los **segmentos cervicales tercero, cuarto y quinto** de la médula espinal crecen dentro del tabique. Al principio, los nervios, conocidos como **nervios frénicos**, pasan al tabique a través de los pliegues pleuropericardiales (fig. 7-5 B). Esto explica por qué la posterior expansión de los pulmones y el descenso del tabique trasladan los nervios frénicos que inervan el diafragma al pericardio fibroso (fig. 7-6).

Aunque durante la cuarta semana el tabique transversal se opone a los segmentos cervicales, hacia la sexta semana, el diafragma en desarrollo se encuentra a nivel de los somitas torácicos. El cambio de localización del diafragma se debe a que la parte dorsal del embrión (columna vertebral) crece más deprisa que la parte ventral. Hacia el inicio del tercer mes se originan algunas de las bandas dorsales del diafragma al nivel de la primera vértebra lumbar.

Los nervios frénicos proporcionan **inervación motora y sensitiva** al diafragma. Como la parte más periférica del diafragma deriva del mesénquima de la pared torácica, en general se admite que algunos de los nervios intercostales (torácicos) más bajos envían fibras sensitivas a esta parte del diafragma.

## Resumen

Al final de la tercera semana, el tubo neural se eleva y cierra en la cara dorsal mientras que el tubo intestinal se enrolla y cierra en la cara ventral creando un "tubo sobre otro tubo". El mesodermo sostiene a los tubos y la **placa lateral de mesodermo** se divide para formar una **capa visceral (esplácnica)** cercana al intestino y una **capa parietal (somática)** que, junto con el ectodermo que los cubre, forman los **pliegues de las paredes laterales**. El espacio entre las capas visceral y parietal de la placa lateral de mesodermo es la cavidad primitiva (fig. 7-1). Cuando los **pliegues de la pared lateral** se desplazan en sentido ventral y se fusionan en la línea media, la cavidad se cierra con excepción de la región donde se encuentra el pedículo (figs. 7-1 y 7-2). En este sitio, el tubo intestinal se une con el **saco vitelino** formando el **conducto vitelino**.

Los pliegues de las paredes laterales también jalan al amnios de manera que el amnios rodea al embrión y se extiende sobre el **pedículo**, que se convierte en el **cordón umbilical** (fig. 7-1 D y 7-2 D). Si la pared ventral no se cierra se forman **defectos de la pared ventral** como corazón ectópico, gastrosquisis y extrofia vesical y cloacal (fig. 7-3).

El mesodermo parietal formará la **capa parietal** de las **membranas serosas** que revisten la parte exterior de las **cavidades peritoneal, pleural y pericárdica**. La **capa visceral** formará la **capa visceral de las membranas serosas** que recubren los pulmones, el corazón y los órganos abdominales. En la raíz de estos órganos, estas capas se continúan con sus cavidades (Esta relación es similar cuadro producido al introducir un dedo [órgano] en la pared de un globo: la capa del globo que rodea al dedo [órgano] es la capa visceral y el resto del globo corresponde a la capa somática o parietal. El espacio intermedio es la "cavidad primitiva". Ambas capas del globo se continúan en la base [raíz] del dedo). En el intestino, las capas forman el **peritoneo** y de algunos puntos cuelga el intestino de la pared en forma de capas dobles de peritoneo llamadas **epiplones** (fig. 7-1 E). La doble capa del peritoneo forma los mesenterios que sostienen el tubo intestinal y proporcionan a los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos una vía de paso hacia los órganos. Inicialmente, el tubo intestinal del extremo caudal del intestino anterior al final del intestino posterior está suspendido de la pared corporal dorsal mediante el **mesenterio dorsal** (fig. 7-1 E). El **mesenterio ventral**, que deriva del tabique transversal, sólo existe en la parte terminal del esófago, el estómago y la parte superior del duodeno (v. cap. 15).

El **diafragma** divide la cavidad corporal en una **cavidad torácica** y una **cavidad peritoneal**. Se desarrolla a partir de cuatro componentes: 1) el **tabique transversal (tendón central)**, 2) las **membranas pleuroperitoneales**, 3) el **mesenterio dorsal del esófago** y 4) los **componentes musculares de los somitas de los niveles cervicales del tres al cinco (C<sub>3-5</sub>)** de la pared del cuerpo (fig. 7-7). Como inicialmente el tabique transversal está situado en posición opuesta a los segmentos cervicales del tres al cinco y como las células musculares del diafragma se originan a partir de los somitas de estos segmentos, el nervio frénico también procede de estos segmentos de la médula espinal (C<sub>3, 4</sub> y <sub>5</sub> mantienen el diafragma vivo). Con frecuencia, se dan hernias diafragmáticas congénitas que implican una anomalía de la membrana pleuroperitoneal en el lado izquierdo.

Las **membranas pleuropericardiales** dividen la **cavidad torácica** en una **cavidad pericárdica** y dos **cavidades pleurales** para los pulmones (fig. 7-6).

**Resolución de problemas**

1. Un recién nacido no puede respirar y muere en seguida. La autopsia revela una extensa anomalía diafragmática en el lado izquierdo, con el estómago y los intestinos en el lado izquierdo del tórax. Ambos pulmones presentan una hipoplasia grave. ¿Cuál es la base embrionaria de esta anomalía?
2. Un niño nace con una extensa anomalía lateral respecto del ombligo. La mayor parte del intestino grueso y el intestino delgado sobresalen a través de este defecto y no están cubiertos por el amnios. ¿Cuál es la base embrionaria de esta anomalía? ¿Debería preocuparle la existencia de otras posibles malformaciones?
3. Explique por qué el nervio frénico, que suministra fibras motoras y sensitivas al diafragma, se origina a partir de los segmentos cervicales cuando la mayor parte del diafragma se localiza en el tórax. ¿A partir de qué segmentos cervicales se origina este nervio?



## Capítulo 8

# Del tercer mes al nacimiento: el feto y la placenta

### DESARROLLO DEL FETO

El período desde el inicio de la novena semana hasta el nacimiento se conoce como **período fetal**. Este período se caracteriza por la maduración de los tejidos y los órganos, y por el crecimiento rápido del cuerpo. La longitud del feto se suele indicar como **longitud cefalocaudal** (altura sentado) o como **longitud vértice-talón**, desde el vértice del cráneo hasta el talón (altura de pie). Estas medidas, expresadas en centímetros, se relacionan con la edad del feto en meses o semanas (tabla 8-1). El crecimiento en longitud es particularmente importante durante el tercer, cuarto y quinto mes, mientras que el peso aumenta más espectacularmente durante los dos últimos meses de gestación. En general, el período de embarazo se considera de 280 días o 40 semanas después del último período menstrual normal (UPMN) o, de manera más precisa, de 266 días o 38 semanas después de la fecundación. Para el propósito de la siguiente exposición, la edad se calcula desde el momento de la fecundación y se expresa en semanas o meses de calendario.

#### Cambios mensuales

Uno de los cambios más espectaculares que tienen lugar durante la vida fetal es la relativa desaceleración del crecimiento de la cabeza en comparación con el resto del cuerpo. Al iniciarse el tercer mes, la cabeza constituye alrededor de la mitad de la longitud

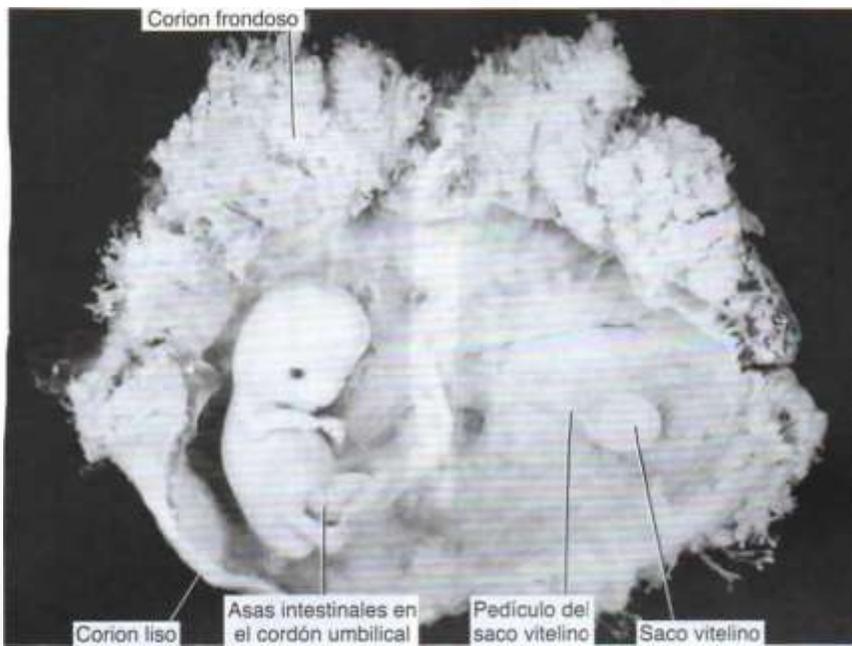
cefalocaudal (figs. 8-1 y 8-2). Al inicio del quinto mes, su tamaño corresponde casi a un tercio de la longitud vértice-talón y, en el momento del nacimiento, corresponde, aproximadamente, a una cuarta parte de la longitud vértice-talón (fig. 8-2). Es decir, a lo largo del tiempo, el crecimiento del cuerpo se acelera, pero el de la cabeza se desacelera.

Durante el **tercer mes**, la cara adquiere un aspecto más humano (figs. 8-3 y 8-4). Los ojos, que al principio se encaraban hacia los lados, se desplazan al lado ventral de la cara y las orejas van a situarse cerca de su posición definitiva en los lados de la cabeza (fig. 8-3). Las extremidades alcanzan su tamaño relativo en comparación con el resto del cuerpo, aunque las extremidades inferiores todavía son un poco más cortas y están menos desarrolladas que las superiores. Hacia la doceava semana, ya hay **centros de osificación primarios** en los huesos largos y en el cráneo. También hacia la doceava semana, los genitales externos se desarrollan hasta el punto que es posible determinar el sexo del feto mediante un examen externo (ecografía). Durante la sexta semana, **las asas intestinales provocan unas grandes protuberancias (hernia) en el cordón umbilical**, pero hacia la doceava semana, las asas se retiran dentro de la cavidad abdominal. Al final del tercer mes, es posible provocar una actividad refleja en fetos abortados, lo que indica actividad muscular.

Durante los **meses cuarto y quinto**, el feto se alarga rápidamente (fig. 8-5 y tabla 8-1) y, al

**TABLA 8-1. Aumento de la longitud y el peso durante el período fetal**

Edad (semanas)	Longitud cefalocaudal (cm)	Peso (g)
9-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-450
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1 300
29-32	28-30	1 400-2 100
33-36	31-34	2 200-2 900
37-38	35-36	3 000-3 400

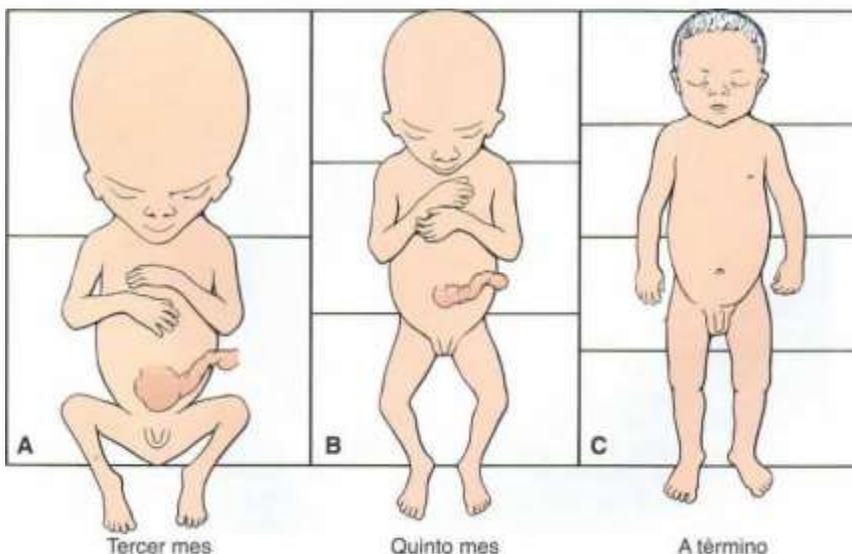


**Figura 8-1.** Feto de 9 semanas. Obsérvese el gran tamaño de la cabeza en comparación con el tamaño del resto del cuerpo. En la cavidad coriónica se pueden ver el saco vitelino y el largo conducto vitelino. Nótese también el cordón umbilical y la hernia de las asas intestinales. Un lado del corion posee muchas vellosidades (corion frondoso), mientras que el otro lado es casi liso (corion liso).

finalizarla primera mitad de vida intrauterina, su longitud cefalocaudal es de aproximadamente 15 cm, lo que equivale a la mitad de la longitud del recién nacido. El peso del feto aumenta poco durante este período y hacia el final del quinto mes todavía es inferior a los 500 g. El feto está cubierto por un vello fino, llamado **lanugo**; el pelo de las cejas y la cabeza

también es visible. Durante el quinto mes, la madre puede notar los movimientos del feto.

Durante la **segunda mitad de vida intrauterina**, el peso aumenta considerablemente, en especial durante los últimos 2,5 meses, cuando se añade el 50% del peso a término (aproximadamente 3 200 g). Durante el **sexto mes**, la piel del feto es



**Figura 8-2.** Tamaño de la cabeza en relación con el resto del cuerpo en distintas etapas del desarrollo.



**Figura 8-3.** Feto de 11 semanas. El cordón umbilical todavía presenta una prominencia en la base causado por las asas intestinales herniadas. La cabeza de este feto carece de los contornos lisos normales. Los dedos de las manos y los pies están bien desarrollados.



**Figura 8-4.** Feto de 12 semanas en el útero. Obsérvese la piel extremadamente fina y los vasos sanguíneos subyacentes. La cara presenta todas las características humanas, pero las orejas todavía son primitivas. Los movimientos empiezan en este momento, pero la madre generalmente no lo nota.



**Figura 8-5.** Feto de 18 semanas conectado a la placenta por el cordón umbilical. La piel del feto es delgada porque carece de grasa subcutánea. Obsérvese la placenta con los cotiledones y el amnios.

**TABLA 8-2. Horizontes del desarrollo que acontecen durante la vida fetal**

	Edad (semanas)
Aparecen las papilas gustativas	7
Deglución	10
Movimientos respiratorios	14-16
Movimientos de succión	24
Puede oír algunos sonidos	24-26
Ojos sensibles a la luz*	28

\*No reconoce las formas y los colores hasta después del nacimiento.

rojiza y tiene un aspecto arrugado debido a la falta de tejido conjuntivo subyacente. Un feto que nace al inicio del sexto mes tiene muchas dificultades para sobrevivir. Aunque diversos sistemas de órganos ya son capaces de funcionar, el aparato respiratorio y el sistema nervioso central no están suficientemente diferenciados y la coordinación entre ambos no está bien establecida. Entre los 6,5 y 7 meses, el feto tiene una longitud cefalocaudal de unos 25 cm y pesa unos 1 100 g. Si nace en este momento, el bebé tiene una probabilidad del 90% de sobrevivir. En la tabla 8-2 se indican algunos de los procesos del desarrollo que tienen lugar durante los primeros 7 meses.

Durante los dos últimos meses, el feto adquiere contornos bien redondeados gracias al depósito de grasa subcutánea (fig. 8-6). Cuando se acerca el final de la vida intrauterina, la piel está recubierta por una sustancia grasa blanquecina, *vernix caseosa* (unto sebáceo), compuesta por productos de secreción de las glándulas sebáceas.

Al final del **noveno mes**, de todas las partes del cuerpo, el cráneo es el que posee el mayor perímetro, un hecho importante en cuanto al paso a través de la vía del parto. En el momento del nacimiento, el peso de un feto normal es de entre 3 000 y 3 400 g, su longitud cefalocaudal alcanza unos 36 cm y la longitud vértice-talón es de alrededor de 50 cm. Los rasgos sexuales son pronunciados y los testículos deben estar en el escroto.

### Data de nacimiento

La fecha de nacimiento se indica de manera más precisa como 266 días, o 38 semanas, después de la fecundación. Generalmente, el ovocito es fecundado durante las 12 h siguientes a la ovulación; sin embargo, el espermatozoides que es depositado en el tracto reproductor hasta 6 días antes de la ovulación puede sobrevivir para fecundar al ovocito. Así, la mayoría de embarazos se dan cuando el acto sexual se realiza en los 6 días anteriores a la ovulación. Una mujer



**Figura 8-6.** Feto de 7 meses. Este feto sería capaz de sobrevivir. Posee contornos bien redondeados debido al depósito de grasa subcutánea. Obsérvese el enrollamiento del cordón umbilical.

embarazada normalmente visita al ginecólogo después de dos faltas menstruales sucesivas. En ese momento, el recuerdo del coito suele ser vago y, por lo tanto, es comprensible que sea difícil determinar el día de la fecundación.

El ginecólogo calcula el día del nacimiento contando 280 días, o 40 semanas, después del primer día del último período menstrual normal. En las mujeres con períodos menstruales regulares de 28 días, el método es bastante fiable pero, cuando los ciclos son irregulares, se puede errar bastante el cálculo. Además, esto se complica cuando la mujer sangra un poco a los 14 días de la fecundación debido a la actividad erosiva del blastocito al implantarse (v. cap. 4, día 13, pág. 44). Por lo tanto, el día del parto no siempre es fácil de determinar. La mayoría de fetos nacen dentro de un período de entre 10 y 14 días próximos al día calculado. Si nacen mucho antes, se les considera **prematuros**; si nacen más tarde, se consideran **posmaduros**.

En algunas ocasiones, es necesario calcular la edad de un embrión o un feto pequeño. Si se combina la fecha en que empezó el último período menstrual con la longitud, el peso y otras características morfológicas típicas de los fetos de un determinado mes del desarrollo, se puede estimar razonablemente bien la edad del feto. Una herramienta muy útil para realizar esta determinación es la **ecografía**, que puede proporcionar medidas muy precisas (de 1 o 2 días) de la longitud cefalocaudal desde la séptima a la decimocuarta semana. Las medidas que habitualmente

## Consideraciones clínicas

### Bajo peso al nacer

La longitud y el peso de los fetos varían de forma considerable y, a veces, estos valores no se corresponden con la edad calculada para el feto en meses o semanas. La mayor parte de los factores que ejercen una influencia sobre el peso y la longitud vienen determinados genéticamente, pero los factores ambientales también desempeñan un papel importante.

El peso promedio de un neonato es de 2500 a 4000 g, y la longitud promedio es de 51 cm. El término **peso bajo al nacer (PBN)** se refiere a un peso menor de 2500 g, sin importar la edad gestacional. Muchos lactantes pesan menos de 2500 g porque son **prematuros** (nacieron antes de las 37 semanas de gestación). En contraste, los términos **restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)** y **pequeño para la edad gestacional (PEG)** toman en cuenta la edad gestacional.

El término **restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)** se aplica a los bebés que no alcanzan el tamaño que deberían tener en función de su genética. Estos niños son patológicamente pequeños y corren el riesgo de no evolucionar correctamente. Los lactantes pequeños para la edad gestacional tienen peso por debajo del décimo percentil correspondiente a su edad gestacional. Estos lactantes pueden ser patológicamente pequeños (pueden tener RCIU) o ser constitucionalmente pequeños (saludables pero de menor talla). El reto es diferenciar las dos condiciones para no someter a niños saludables pero pequeños a protocolos de alto riesgo usados para lactantes con RCIU.

Aproximadamente uno de cada 10 niños presenta RCIU y, por consiguiente, tiene un mayor riesgo de padecer deficiencias neurológicas, malformaciones congénitas, aspiración de meconio, hipoglucemia, hipocalcemia y síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Estos niños también padecen efectos a largo

plazo. Por ejemplo, tienen muchas más probabilidades de desarrollar un trastorno metabólico en etapas posteriores de su vida. Ejemplos de estos trastornos son la obesidad, la hipertensión, la hipercolesterolemia, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes de tipo 2 (lo que se denomina **hipótesis de Barker**).

La incidencia del RCIU es más alta entre los niños de raza negra que en los de raza blanca. Algunos de los agentes causales son los siguientes: anomalías cromosómicas; teratógenos; infecciones congénitas (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis y sífilis); mala salud materna (hipertensión y enfermedades cardíacas y renales); estado nutricional y nivel socioeconómico de la madre; hábito tabáquico materno, así como consumo de alcohol y otras drogas; deficiencias placentarias, y partos múltiples (p. ej., mellizos, trillizos).

El principal factor promotor del crecimiento durante el desarrollo anterior y posterior al nacimiento es el **factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-I)**, que tiene **efectos mitógenos y anabolizantes**. Los tejidos fetales expresan IGF-I y sus concentraciones séricas se relacionan con el crecimiento fetal. Las mutaciones del gen *IGF-I* provocan RCIU, y este retraso continúa después del nacimiento. A diferencia del período prenatal, el crecimiento posnatal depende de la **hormona de crecimiento (GH)**. Esta hormona se une a su receptor (GHR) y activa una vía de transducción de señal que induce la síntesis y la secreción de IGF-I. Las mutaciones en GHR provocan **enanismo de Laron**, que se caracteriza por un retraso del crecimiento, hipoplasia mediofacial, esclerótica azul y extensión limitada del codo. Estos individuos no presentan un RCIU o lo presentan de modo limitado, ya que durante el desarrollo fetal la producción de IGF-I no depende de la GH.

se toman entre la decimosexta y la trigésima semana son el **diámetro biparietal (DBP)**, el perímetro de la cabeza y el abdomen, y la longitud del fémur. Es importante determinar con precisión el tamaño y la edad del feto para controlar el embarazo, especialmente si la madre tiene una pelvis estrecha o el bebé presenta una anomalía congénita.

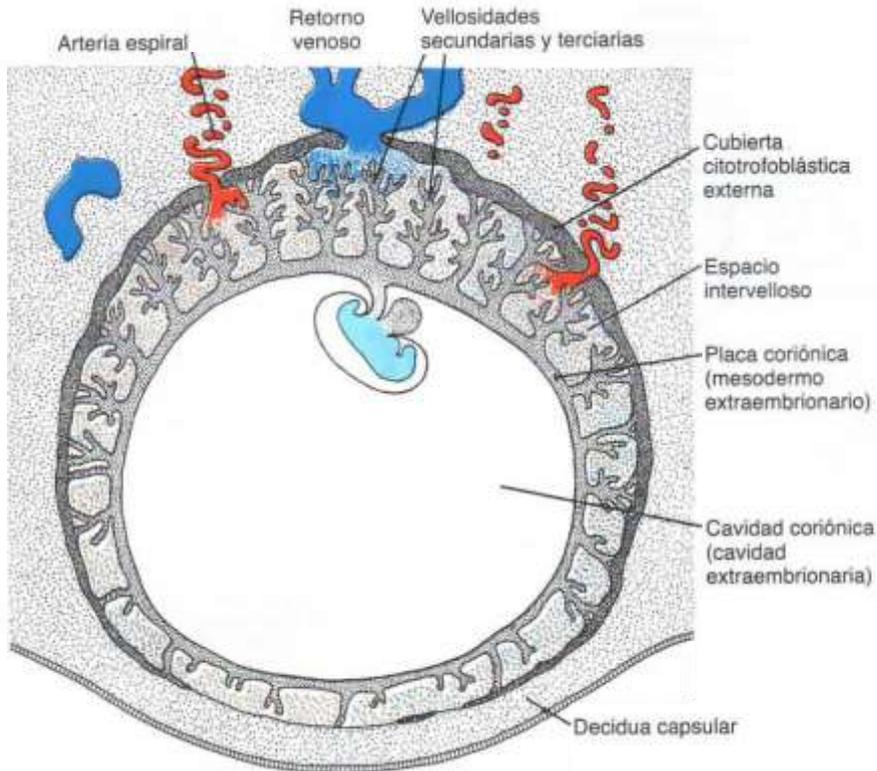
## MEMBRANAS FETALES Y PLACENTA

La placenta es el órgano que facilita el intercambio de nutrientes y gases entre los compartimentos materno y fetal. Cuando el feto inicia la novena semana del desarrollo, aumenta su demanda de nutrientes y otros factores, lo que conlleva cambios importantes

en la placenta. El más importante de estos cambios es el aumento del área superficial entre los componentes materno y fetal para facilitar el intercambio. La disposición de las membranas fetales también se modifica al incrementarse la producción de líquido amniótico.

### Cambios en el trofoblasto

El componente fetal de la placenta deriva del trofoblasto y del mesodermo extraembrionario (la placa coriónica); el componente materno procede del endometrio uterino. Al inicio del segundo mes, el trofoblasto se caracteriza por un gran número de vellosidades secundarias y terciarias que le confieren un aspecto radial (fig. 8-7). Las vellosidades



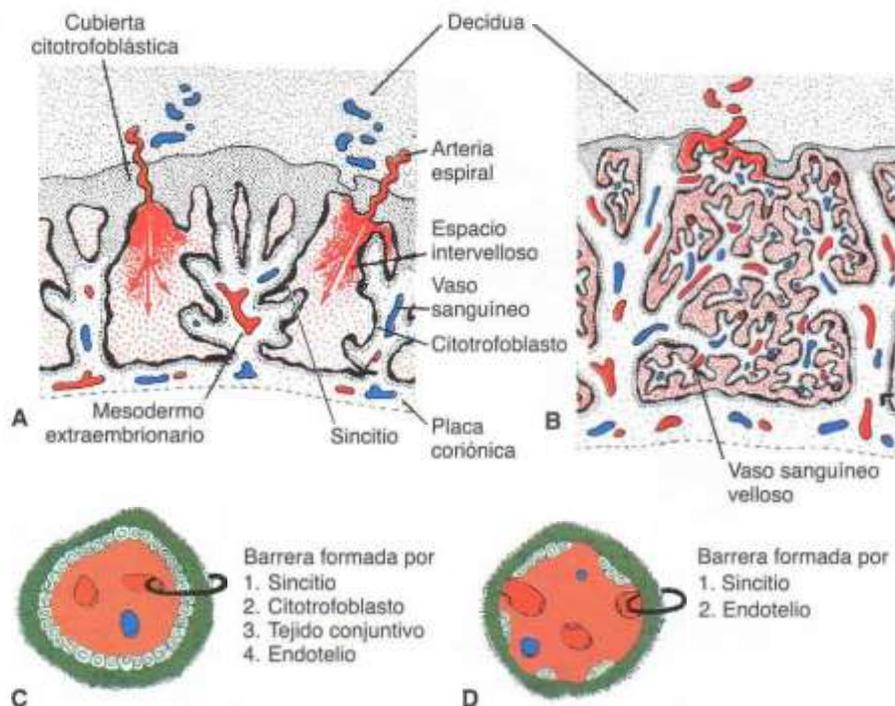
**Figura 8-7.** Embrión humano al inicio del segundo mes del desarrollo. En el polo embrionario hay numerosas vellosidades ya bien formadas; en el polo abembrionario las vellosidades son escasas y están poco desarrolladas.

troncales (de anclaje) se extienden del mesodermo de la placa coriónica hasta la cubierta del citotrofoblasto. La superficie de las vellosidades está formada por el sincitio, que descansa sobre una capa de células citotrofoblásticas que, a su vez, cubren un núcleo de mesodermo vascular (fig. 8-8 A, C). El sistema capilar que se desarrolla en el núcleo de los tallos vellosos pronto entra en contacto con los capilares de la placa coriónica y del pedículo de fijación, y de esta manera se origina el sistema vascular extraembrionario.

La sangre materna entra en la placenta procedente de las arterias espirales del útero. La erosión de estos vasos maternos para liberar la sangre a los espacios intervellosos (figs. 8-7 y 8-8) la realizan las células citotrofoblásticas por **invasión endovascular**. Estas células, que son liberadas de los extremos de las vellosidades de anclaje (figs. 8-7 y 8-8), invaden los extremos terminales de las arterias espirales, donde reemplazan las células endoteliales maternas de las paredes de los vasos. Esto genera vasos híbridos que contienen tanto células fetales como células maternas. Para llevar a cabo este proceso, las células citotrofoblásticas experimentan una transición desde el tipo epitelial al endotelial. La invasión de las arterias espirales por parte de las células citotrofoblásticas transforma estos vasos de pequeño diámetro y alta

resistencia en vasos de gran diámetro y baja resistencia, capaces de proporcionar mayores cantidades de sangre materna a los espacios intervellosos (figs. 8-7 y 8-8).

Durante los meses siguientes, crecen un gran número de pequeñas prolongaciones a partir de las vellosidades troncales ya existentes, prolongaciones que se extienden en forma de **vellosidades libres** en los **espacios intervellosos** o **lagunares** circundantes. Al principio, estas vellosidades acabadas de formar son primitivas (fig. 8-8 C), pero al inicio del cuarto mes las células citotrofoblásticas y algunas células del tejido conjuntivo desaparecen. Entonces, el sincitio y la pared endotelial de los vasos sanguíneos son las únicas capas que separan la circulación materna de la fetal (fig. 8-8 B, D). Con frecuencia, el sincitio se vuelve muy delgado, lo que provoca que grandes trozos con diversos núcleos puedan romperse y caer a las lagunas sanguíneas intervellosas. Estos trozos, conocidos como **nudos sincitiales**, entran en la circulación materna y, generalmente, degeneran sin causar ningún síntoma. La desaparición de las células citotrofoblásticas progresa desde las vellosidades más pequeñas hasta las más grandes y, aunque en éstas últimas siempre hay algunas que persisten, no participan en el intercambio entre las dos circulaciones.



**Figura 8-8.** Estructura de las vellosidades en distintas etapas del desarrollo. **A.** Durante la cuarta semana. El mesodermo extraembrionario penetra en las vellosidades troncales y se dirige hacia la placa decidua. **B.** Durante el cuarto mes. En muchas vellosidades pequeñas la pared de los capilares está en contacto directo con el sincitio. **C, D.** Engrosamiento de las vellosidades tal como se muestra en la figura 8-8 A, B.

### Consideraciones clínicas

La **preeclampsia** es una complicación del embarazo caracterizada por hipertensión materna y proteinuria a causa de decremento de la perfusión de órganos; ocurre en alrededor de 5% de los embarazos. El trastorno puede avanzar a eclampsia, que se caracteriza por convulsiones. La preeclampsia comienza de manera repentina en cualquier momento desde alrededor de la semana 20 de la gestación y hasta el término del embarazo, y puede provocar retraso del crecimiento fetal, muerte fetal o fallecimiento de la madre. De hecho, la preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad materna en Estados Unidos, y es del todo reversible si se induce el parto. Sin embargo, el nacimiento demasiado prematuro pone al producto en riesgo de complicaciones relacionadas con la premadurez. Pese a muchos años de investigación, se desconoce

la causa de la preeclampsia. Al parecer es un trastorno trofoblástico relacionado con la diferenciación fallida o incompleta de las células citotrofoblásticas, muchas de las cuales no experimentan la transformación normal del tipo epitelial al endotelial. Debido a esto, la invasión de los vasos sanguíneos maternos por estas células es rudimentaria. No está claro cómo estas anomalías celulares provocan hipertensión y otros problemas. Entre los factores de riesgo para preeclampsia se incluyen preeclampsia en un embarazo previo, nuliparidad (primer embarazo), obesidad, antecedente familiar de preeclampsia, embarazo múltiple (dos o más fetos), y enfermedades médicas como hipertensión y diabetes. También es común la preeclampsia entre mujeres con molas hidatidiformes (v. cap. 4, pág. 48), en cuyo caso ocurre al principio del embarazo.

### CORION FRONDOSO Y DECIDUA BASAL

Durante las primeras semanas del desarrollo, las vellosidades cubren toda la superficie del corion (fig. 8-7). A medida que avanza el embarazo, las

vellosidades del polo embrionario continúan creciendo y expandiéndose, lo que origina el **corion frondoso** (corion vellosito). Las vellosidades del polo abembrionario degeneran y, hacia el tercer mes, esta parte del corion es lisa. A partir de este momento se conoce como **corion liso** (figs. 8-9 y 8-10 A).



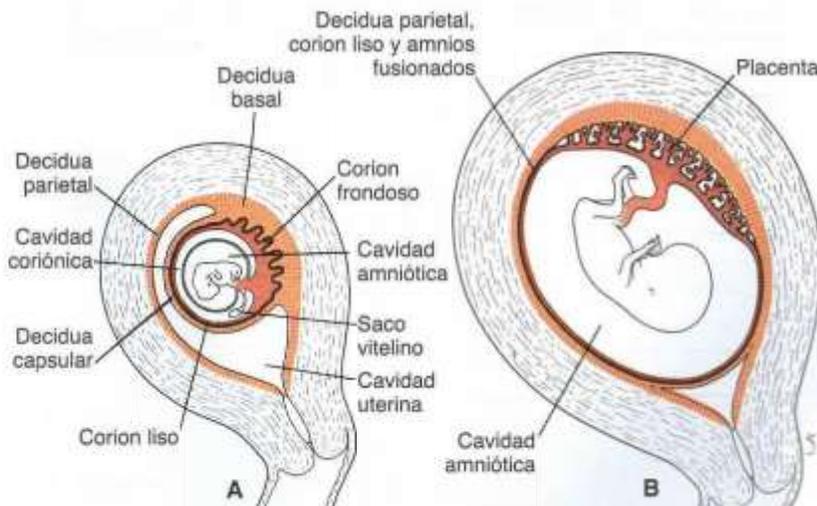
**Figura 8-9.** Embrión de 6 semanas. Se han abierto el saco amniótico y la cavidad coriónica para dejar a la vista el embrión. También se puede ver el aspecto arborescente del trofoblasto en el polo embrionario, en comparación con las vellosidades pequeñas del polo abembrionario. Obsérvense el pedículo de fijación y el saco vitelino con su conducto vitelino extremadamente fino.

La diferencia entre el polo embrionario y el polo abembrionario también se refleja en la estructura de la **decidua** o capa funcional del endometrio, que se

desprende durante el parto. La decidua que cubre el corion frondoso o **decidua basal** está formada por una capa compacta de unas células grandes, llamadas **células deciduales**, que contienen grandes cantidades de lípidos y glucógeno. Esta capa, denominada **placa decidual**, está fuertemente conectada al corion. La capa decidual que cubre el polo abembrionario es la **decidua capsular** (fig. 8-10 A). Al crecer la vesícula coriónica, esta capa se dilata y degenera. Posteriormente, el corion liso entra en contacto con la pared uterina (**decidua parietal**) en el lado opuesto del útero, con la que se fusiona (figs. 8-10 a 8-12), lo que oblitera la luz del útero. Por consiguiente, la única parte del corion que participa en los procesos de intercambio es el corion frondoso, el cual, junto con la decidua basal, forma la **placenta**. De manera parecida, la fusión del amnios y el corion para formar la **membrana amniocoriónica** oblitera la cavidad coriónica (fig. 8-10 A, B). Ésta es la membrana que se rompe durante el parto (romper aguas).

### ESTRUCTURA DE LA PLACENTA

Al inicio del cuarto mes, la placenta consta de dos componentes: 1) una **parte fetal**, formada por el corion frondoso, y 2) una **parte materna**, formada por la decidua basal (fig. 8-10 B). En el lado fetal, la placenta está bordeada por la **placa coriónica** (fig. 8-13); en el lado materno, está rodeada por la decidua basal, de la que la **placa decidual** es la parte que está más incorporada a la placenta. En la **zona de unión** se entremezclan los trofoblastos con las células deciduales. Esta zona, que se caracteriza por células deciduales y sincitiales gigantes, es rica en sustancia extracelular amorfa. Llegado este momento,



**Figura 8-10.** Relación de las membranas fetales con la pared del útero. **A.** Final del segundo mes. Obsérvense el saco vitelino dentro de la cavidad coriónica, entre el amnios y el corion. En el polo abembrionario las vellosidades han desaparecido (corion liso). **B.** Final del tercer mes. El amnios y el corion se han fusionado y la cavidad uterina está obliterada por la fusión del corion liso y la decidua parietal.



**Figura 8-11.** Feto de 19 semanas en su posición natural dentro del útero que muestra el cordón umbilical y la placenta. La luz del útero está obliterada. El gran tumor que hay en la pared del útero es un miofibroma.

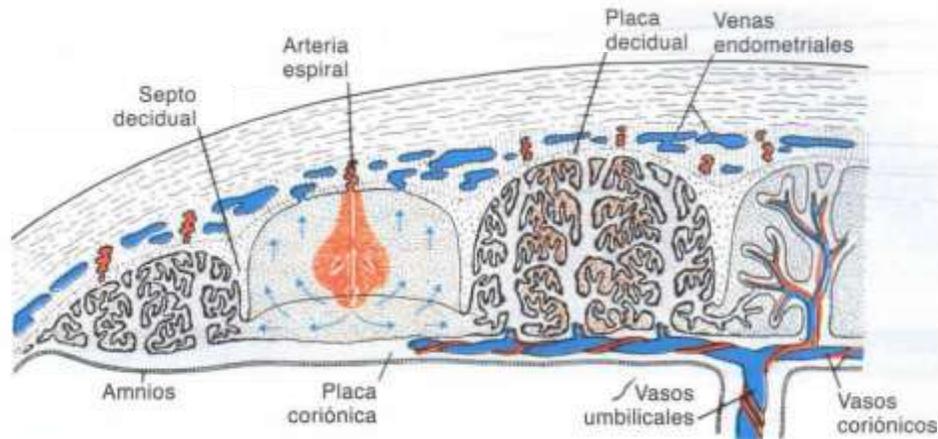
la mayoría de células citotrofoblásticas ya ha degenerado. Entre las placas coriónica y decidual están los espacios intervellosos, llenos de sangre materna. Estos derivan de las lagunas del sincitiotrofoblasto y están revestidos con sincitio de origen fetal. Los árboles vellosos crecen dentro de las lagunas sanguíneas intervellosas (figs. 8-8 y 8-13).

Durante el cuarto y quinto mes, la decidua forma diversos **tabiques deciduales** que se proyectan dentro de los espacios intervellosos sin alcanzar la placa coriónica (fig. 8-13). Estos tabiques poseen un núcleo de tejido materno, pero su superficie está recubierta por una capa de células sincitiales de manera que, en todo momento, una capa sincitial separa la sangre materna en las lagunas intervellosas del tejido fetal de las vellosidades. La formación de estos tabiques divide la placenta en distintos compartimentos o **cotiledones** (fig. 8-14). Como los tabiques deciduales no alcanzan la placa coriónica, los espacios intervellosos de los distintos cotiledones se mantienen en contacto.

El crecimiento continuo del feto y la expansión del útero hacen que la placenta también se agrande. El aumento del área superficial de la misma es,



**Figura 8-12.** Feto de 23 semanas en el útero. Se han eliminado parte de la pared del útero y el amnios para dejar el feto a la vista. En el fondo se observan los vasos placentarios que convergen hacia el cordón umbilical. El cordón umbilical está estrechamente enrollado alrededor del abdomen, lo que posiblemente provoca que el feto no se encuentre en una posición normal dentro del útero (posición de nalgas).



**Figura 8-13.** La placenta en la segunda mitad del embarazo. Los cotiledones están parcialmente separados por los tabiques deciduales (maternos). La mayor parte de la sangre intervellosa se reincorpora a la circulación materna a través de las venas endometriales. Una pequeña parte entra en los cotiledones contiguos. Los espacios intervellosos están recubiertos por sincitio.

aproximadamente, paralelo al del útero en expansión, y a lo largo del embarazo cubre aproximadamente entre el 15 y el 30% de la superficie interna del útero. El engrosamiento de la placenta no se debe a una mayor penetración en los tejidos maternos, sino a la arborización de las vellosidades existentes.

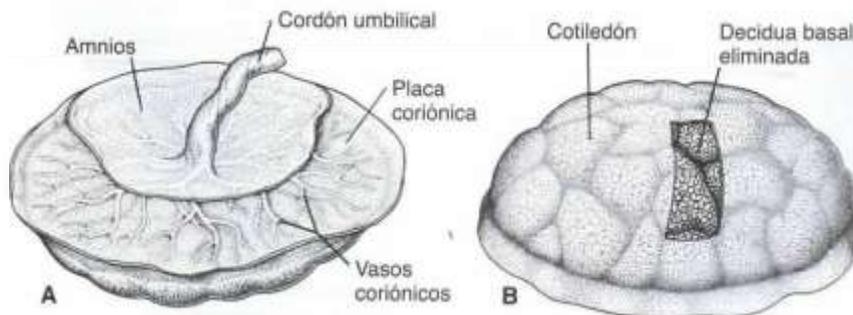
### Placenta a término

Cuando el embarazo llega a término, la placenta tiene forma discoide, mide entre 15 y 25 cm de diámetro y unos 3 cm de grosor, y pesa entre 500 y 600 g. En el momento del nacimiento se desgarra de la pared uterina y, aproximadamente 30 min después de que el bebé haya nacido, es expulsada fuera de la cavidad uterina como las secundinas. Si se observa la placenta desde el **lado materno**, se pueden reconocer claramente entre 15 y 20 áreas ligeramente abultadas, los **cotiledones**, cubiertas por una delgada capa de decidia basal (fig. 8-14 B). Los surcos entre los cotiledones están formados por los tabiques deciduales.

La **superficie fetal** de la placenta está totalmente cubierta por la placa coriónica. Diversas grandes arterias y venas, los **vasos coriónicos**, convergen hacia el cordón umbilical (fig. 8-1 A). El corion, a su vez, está cubierto por el amnios. La inserción del cordón umbilical suele ser excéntrica y, ocasionalmente, incluso marginal. Sin embargo, rara vez se inserta en las membranas coriónicas de fuera de la placenta (**inserción velamentosa**).

### Circulación de la placenta

Los cotiledones reciben la sangre a través de unas 80 y 100 arterias espirales que perforan la placa decidua y entran en los espacios intervellosos a intervalos más o menos regulares (fig. 8-13). La presión en estas arterias impulsa la sangre hacia las profundidades de los espacios intervellosos, y baña las numerosas pequeñas vellosidades del árbol veloso con sangre oxigenada. Cuando la presión disminuye, la sangre se retira de la placa coriónica y se dirige a la



**Figura 8-14.** Placenta al término del embarazo. **A.** Cara fetal. La placa coriónica y el cordón umbilical están cubiertos por el amnios. **B.** Cara materna que muestra los cotiledones. Se ha eliminado la decidia de una determinada área. En el momento del nacimiento siempre se inspecciona cuidadosamente la cara materna de la placenta y, a menudo, se pueden ver uno o más cotiledones de aspecto blanquecino debido a la formación excesiva de fibrinoide y al infarto de un grupo de lagunas intervellosas.

decidua, donde penetra en las venas del endometrio (fig. 8-13). De esta manera, la sangre de las lagunas intervellosas drena de nuevo a la circulación materna a través de las venas endometriales.

El conjunto de espacios intervellosos de una placenta madura contiene aproximadamente 150 ml de sangre que se renueva unas tres o cuatro veces por minuto. Esta sangre se desplaza por las vellosidades coriónicas, cuya área superficial es de 4 a 14 m<sup>2</sup>. Sin embargo, el intercambio placentario no tiene lugar

en todas las vellosidades, sino sólo en aquellas cuyos vasos fetales están en contacto íntimo con la membrana sincitial que las recubre. En estas vellosidades, el sincitio a menudo posee un borde en cepillo formado por numerosas microvellosidades que aumentan considerablemente la superficie y, por consiguiente, la tasa de intercambio entre las circulaciones fetal y materna (fig. 8-8 D). La **membrana placentaria**, que separa la sangre materna de la fetal, inicialmente está formada por cuatro capas: 1) el revestimiento

## Consideraciones clínicas

### Eritroblastosis fetal e hidropesía fetal

Existe la posibilidad de que algunas de las células sanguíneas fetales que escapan a través de la barrera placentaria desencadenen una respuesta de los anticuerpos del sistema inmunitario de la madre. Esta respuesta se sostiene en el hecho de que se han identificado más de 400 antígenos de los glóbulos rojos y, aunque la mayoría no causan problemas durante el embarazo, algunos pueden estimular una respuesta de los anticuerpos maternos contra las células sanguíneas fetales. Este proceso es un ejemplo de **isoimmunización** y, si la respuesta materna es suficiente, los anticuerpos atacarán y hemolizarán los glóbulos rojos, lo que provocará la **enfermedad hemolítica del recién nacido**. La hemólisis de tantas células sanguíneas estimula un aumento de las células sanguíneas fetales llamadas **eritroblastos** y, por ello, esta enfermedad también recibe en ocasiones el nombre de **eritroblastosis fetal**. Sin embargo, la anemia sólo alcanza esta gravedad en unos pocos casos, por lo que enfermedad hemolítica del feto y el neonato es un nombre más apropiado. En algunos casos raros, la anemia adquiere tal gravedad que se da **hidropesía fetal** (edema y efusiones dentro de las cavidades corporales), lo que provoca la muerte del feto (fig. 8-15). Los casos más graves son provocados por antígenos del sistema de grupos sanguíneos **CDE (Rhesus)**. El **antígeno D o Rh** es el más peligroso, porque puede provocar inmunización después de una sola exposición y en los embarazos subsiguientes aparece cada vez más pronto y con mayor gravedad. La respuesta de los anticuerpos se da en aquellos casos en que el feto es D(Rh) positivo y la madre D(Rh) negativo, y se desencadena cuando los glóbulos rojos fetales entran en el sistema materno a través de pequeñas áreas hemorrágicas de la superficie de las vellosidades placentarias o durante el nacimiento. Este trastorno puede prevenirse analizando la sangre de la mujer en su primera visita para determinar su tipo-Rh y en busca de la presencia de anticuerpos anti-D, a fin de determinar si se sensibilizó antes. En mujeres Rh-negativas sin anticuerpos anti-D, las recomendaciones incluyen tratamiento con inmunoglobulina Rh

a las 28 semanas de gestación; en ocasiones posteriores si existe la posibilidad de que haya ocurrido mezcla de sangre fetal y materna (p. ej. después de amniocentesis o pérdida fetal); y después del parto si se descubre que el neonato es Rh-positivo. Desde la introducción de la inmunoglobulina Rh en 1968, la enfermedad hemolítica del feto y el neonato casi se ha erradicado en Estados Unidos.

Los antígenos del **grupo sanguíneo ABO** también pueden desencadenar una respuesta de los anticuerpos, pero sus efectos son mucho más suaves que los producidos por el grupo CDE. Aproximadamente el 20% de los bebés presentan incompatibilidad ABO materna, pero sólo el 5% serán clínicamente afectados. Éstos pueden tratarse de manera eficaz después del nacimiento.



**Figura 8-15.** Hidropesía fetal causada por la acumulación de líquido en los tejidos fetales.

endotelial de los vasos fetales, 2) el tejido conjuntivo del núcleo de las vellosidades, 3) la capa citotrofoblástica y 4) el sincitio (fig. 8-8 C). A partir del cuarto mes, sin embargo, la membrana placentaria se hace más delgada porque el revestimiento endotelial de los vasos entra en contacto íntimo con la membrana sincitial, lo que aumenta en gran manera la tasa de intercambio (fig. 8-8 D). Aunque a veces se denomina **barrera placentaria**, la membrana placentaria no es una verdadera barrera, ya que diversas sustancias la atraviesan libremente. La sangre materna de los espacios intervillosos queda separada de la sangre fetal por un derivado coriónico, por ello la placenta humana se considera de tipo **hemocorial**. Normalmente, la sangre materna no se mezcla con la sangre fetal. Sin embargo, un pequeño número de células sanguíneas fetales se escapan a veces a través de defectos microscópicos de la membrana placentaria.

### Función de la placenta

Las principales funciones de la placenta son 1) **intercambiar productos metabólicos y gaseosos** entre el torrente sanguíneo materno y el fetal y 2) **producir hormonas**.

#### Intercambio de gases

El intercambio de gases —oxígeno, dióxido de carbono y monóxido de carbono— se lleva a cabo por difusión simple. Al término del embarazo, el feto extrae entre 20 y 30 ml de oxígeno por minuto de la circulación materna, y una interrupción del suministro de oxígeno, por corta que sea, resulta fatal para el feto. El flujo de sangre de la placenta es esencial para suministrar oxígeno, ya que la cantidad de oxígeno que llega al feto depende, principalmente, de la aportación y no de la difusión.

#### Intercambio de nutrientes y electrolitos

El intercambio de nutrientes y electrolitos, como aminoácidos, ácidos grasos libres, carbohidratos y vitaminas, aumenta rápidamente a medida que avanza el embarazo.

#### Transmisión de anticuerpos maternos

La competencia inmunitaria empieza a desarrollarse al final del tercer trimestre, momento en el que el feto fabrica todos los componentes del **complemento**. Las **inmunoglobulinas** están constituidas, casi exclusivamente, por **inmunoglobulina G (IgG) materna**, que empieza a transportarse de la madre al feto aproximadamente a las 14 semanas. De esta manera, el feto adquiere inmunidad pasiva contra diversas enfermedades infecciosas. Los recién nacidos empiezan a producir su propia inmunoglobulina G materna, pero no adquieren las concentraciones del adulto hasta los 3 años de edad.

#### Producción de hormonas

Hacia el final del cuarto mes, la placenta produce **progesterona** en cantidades suficientes para mantener el embarazo si el cuerpo lúteo es eliminado o

## Consideraciones clínicas

### Barrera placentaria

La mayoría de hormonas maternas no cruzan la placenta. Las que sí la cruzan, como la tiroxina, sólo lo hacen a baja velocidad. Algunas gestágenos sintéticos cruzan rápidamente la placenta y pueden masculinizar los fetos femeninos. Pero todavía era más peligroso el uso del estrógeno sintético **dietilestilbestrol**, que cruza la placenta con facilidad. Este compuesto provocó carcinoma de vagina y anomalías testiculares a las personas que estuvieron expuestas a él durante la vida intrauterina (v. cap. 9).

Aunque a menudo se considera que la barrera placentaria actúa como un mecanismo protector contra los factores dañinos, diversos virus —virus de la rubéola, de Coxsackie, de la viruela, de la varicela, del sarampión, de la poliomielitis y el citomegalovirus— atraviesan la placenta sin dificultad. Una vez en el feto, algunos virus causan infecciones que pueden provocar la muerte de algunas células y anomalías congénitas (v. cap. 9).

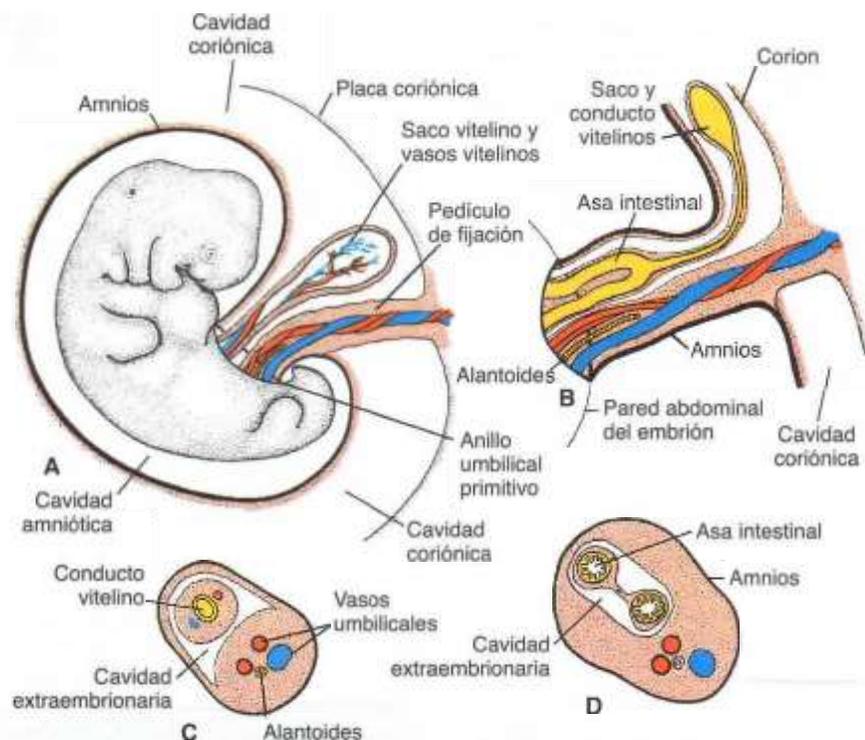
Desgraciadamente, la mayoría de fármacos y sus metabolitos cruzan la placenta sin dificultad, y algunos causan daños graves al embrión (v. cap. 9). Además, el consumo materno de heroína y cocaína puede provocar que el feto presente adicción.

no logra funcionar adecuadamente. Es muy probable que todas las hormonas se sinteticen en el trofoblasto sincitial. Además de progesterona, la placenta produce cantidades cada vez mayores de **hormonas estrogénicas**, principalmente **estriol**, hasta el final del embarazo, momento en que se alcanzan los niveles máximos. Estas elevadas concentraciones de estrógenos estimulan el crecimiento del útero y el desarrollo de las glándulas mamarias.

Durante los dos primeros meses del embarazo, el sincitiotrofoblasto también produce **gonadotropina coriónica humana (GCh)**, que mantiene el cuerpo lúteo. Esta hormona la excreta la madre por la orina, y en las primeras etapas del embarazo su presencia se usa como indicador de gestación. Otra hormona producida por la placenta es la **somatomamotropina** (antes conocida como **lactógeno placentario**). Se trata de una sustancia del tipo de la hormona del crecimiento que da prioridad al feto respecto de la glucosa sanguínea materna y tiene un efecto un tanto diabético en la madre. También induce el desarrollo de los pechos para que produzcan leche.

## AMNIO Y CORDÓN UMBILICAL

La línea oval de reflexión entre el amnios y el ectodermo embrionario (**unión amnioectodérmica**)



**Figura 8-16.** A. Embrión de 5 semanas que muestra las estructuras que pasan a través del anillo del cordón umbilical primitivo. B. Cordón umbilical primitivo de un embrión de 10 semanas. C. Sección transversal de las estructuras del anillo umbilical. D. Sección transversal del cordón umbilical primitivo que muestra las asas intestinales que sobresalen dentro del cordón.

es el **anillo umbilical primitivo**. En la quinta semana del desarrollo, las siguientes estructuras pasan a través del anillo (fig. 8-16 A, C): 1) el **pedículo de fijación**, que contiene el alantoides y los vasos umbilicales, formado por dos arterias y una vena; 2) el **conducto vitelino**, acompañado por los vasos vitelinos, y 3) el **conducto que conecta la cavidad intraembrionaria con la extraembrionaria** (fig. 8-16 C). El saco vitelino ocupa un espacio del interior de la **cavidad coriónica**, que es el espacio entre el amnios y la placa coriónica (fig. 8-16 B).

Durante las siguientes etapas del desarrollo, la cavidad amniótica se agranda rápidamente a expensas de la cavidad coriónica y el amnios empieza a envolver el pedículo de fijación y el conducto del saco vitelino estrechándolos, lo que origina el **cordón umbilical primitivo** (fig. 8-16 B). En la parte distal, el cordón contiene el conducto del saco vitelino y los vasos umbilicales. En una parte más proximal contiene diversas asas intestinales y el resto del alantoides (fig. 8-16 B, D). El saco vitelino, que se encuentra en la cavidad coriónica, está conectado al cordón umbilical por su conducto. Al final del tercer mes, el amnios se ha expandido tanto que entra en contacto con el corion y oblitera la cavidad coriónica (fig. 8-10 B). Entonces, generalmente, el saco vitelino se contrae y se va obliterando de forma gradual.

Aunque de forma transitoria, la cavidad abdominal es demasiado pequeña para que se desarrollen rápidamente las asas intestinales, lo que provoca que algunas de ellas sean empujadas al espacio extraembrionario del cordón umbilical. Estas asas intestinales prominentes forman una **hernia umbilical fisiológica** (v. cap. 15). Aproximadamente hacia el final del tercer mes, las asas se retiran dentro del cuerpo del embrión y la cavidad del cordón se oblitera. Cuando el alantoides y los conductos vitelinos y sus vasos también se han obliterado, en el cordón sólo quedan los vasos umbilicales rodeados de **gelatina de Wharton**. Este tejido, que es rico en proteoglicanos, forma una capa que protege los vasos sanguíneos. Las paredes de las arterias son musculares y contienen muchas fibras elásticas que contribuyen a la rápida constricción y contracción de los vasos umbilicales una vez el cordón se ha desenganchado.

### CAMBIOS QUE EXPERIMENTA LA PLACENTA AL FINAL DEL EMBARAZO

Al final del embarazo, algunos de los cambios que experimenta la placenta indican una disminución del intercambio entre las dos circulaciones. Estos cambios son: 1) un aumento del tejido fibroso del

núcleo de las vellosidades; 2) un engrosamiento de las membranas basales de los capilares fetales; 3) cambios de obliteración en los pequeños capilares de las vellosidades, y 4) la deposición de fibrinoide en la superficie de las vellosidades de la zona de unión y en la placa coriónica. El exceso de fibrinoide que se forma provoca con frecuencia el infarto de una laguna intervlososa o, a veces, de un cotiledón entero. Entonces, el cotiledón adopta un aspecto blanquecino.

## LÍQUIDO AMNIÓTICO

La cavidad amniótica está llena de un líquido acuoso claro que es producido, en parte, por las células amnióticas, pero que sobre todo procede de la sangre materna. La cantidad de este líquido aumenta desde aproximadamente los 30 ml de la semana 10 de gestación, a los 450 ml de la semana 20 de gestación y hasta los 800 a 1.000 ml de la semana 37. Durante los primeros meses de gestación, el embrión

está suspendido por el cordón umbilical dentro de este líquido, que le sirve de «colchón» protector. El líquido amniótico 1) absorbe las sacudidas, 2) evita que el embrión se adhiera al amnios y 3) permite que el feto se mueva (3). El volumen de líquido amniótico se reemplaza cada 3 h. Desde el inicio del quinto mes, el feto se traga su líquido amniótico (se estima que hasta 400 ml diarios, es decir, la mitad del volumen total). En el quinto mes, la orina fetal se añade diariamente al líquido amniótico, pero esta orina es principalmente agua, ya que la placenta se encarga del intercambio de los residuos metabólicos. Durante el nacimiento, la membrana amniocoriónica forma una cuña hidrostática que ayuda a dilatar el conducto cervical.

## MEMBRANAS FETALES EN LOS GEMELOS

La frecuencia de gestaciones múltiples (mellizos, trillizos, etc.) ha aumentado en grado sustancial en años

### Consideraciones clínicas

#### Anomalías del cordón umbilical

En el momento del nacimiento, el cordón umbilical mide aproximadamente 1 a 2 cm de diámetro y entre 50 y 60 cm de longitud. Es tortuoso, lo que provoca **falsos nudos**. La longitud de un cordón umbilical refleja la magnitud del movimiento intrauterino del feto, y se ha observado acortamiento del cordón en trastornos del movimiento fetal y en caso de restricción intrauterina. Un cordón extremadamente largo puede rodear el cuello del feto, generalmente sin ningún riesgo añadido, mientras que un cordón corto puede causar problemas durante el parto al tirar de la placenta y separarla de su punto de unión al útero.

Normalmente, en el cordón umbilical hay dos arterias y una vena. Sin embargo, en uno de cada 200 recién nacidos hay **una sola arteria**, y estos bebés tienen un 20% de probabilidades de presentar defectos cardíacos y otros defectos vasculares. La arteria que falta, o bien no ha logrado formarse (agenesia) o bien ha degenerado en las primeras etapas del desarrollo.

#### Bridas amnióticas

En ocasiones, los desgarrones del amnios provocan **bridas amnióticas** que pueden rodear parte del feto, especialmente las extremidades y los dedos. Ello puede provocar amputaciones, **anillos de constricción** y otras anomalías, incluidas deformaciones craneofaciales (fig. 8-17). Se desconoce el origen de las bridas.

#### Líquido amniótico

Los términos **hidramnios** y **polihidramnios** se usan para describir un exceso de líquido amniótico (de 1 500 a 2 000 ml), mientras que el término **oligohidramnios** hace referencia a una cantidad reducida del mismo (menos de 400 ml). Ambos trastornos se asocian a un aumento de la incidencia de anomalías genéticas. El polihidramnios principalmente se debe a causas idiopáticas (35%), a la diabetes materna (25%) y a malformaciones congénitas, incluidas alteraciones del sistema nervioso central (p. ej., anencefalia) y defectos gastrointestinales (atresias, p. ej., esofágicas) que impiden que el bebé trague el líquido. El oligohidramnios es infrecuente y puede deberse a agenesia renal. La falta de líquido en la cavidad amniótica puede constreñir al feto y causar pie zambo, o bien es posible que haya demasiado poco líquido para que el feto "respire" con el resultado de hipoplasia pulmonar.

La **rotura prematura de membranas (RPM)** se refiere a la rotura antes de que se inicien las contracciones uterinas, y ocurre en 10% de los embarazos. La RPM **antes de término** ocurre antes de que se completen las 37 semanas de embarazo, se presenta en 3% de los embarazos, y es una causa común de parto prematuro. Se desconocen las causas de RPM antes de término, pero entre los factores de riesgo se incluyen embarazo previo con premadurez o RPM, raza negra, tabaquismo, infecciones y polihidramnios grave.

(continúa)

(cont.)



**Figura 87-17.** Anomalías en las extremidades causadas por bridas amnióticas. **A.** Anillo de constricción en una pierna. **B.** Amputación de un dedo (dedo gordo) y constricción anular (segundo dedo).

recientes, y en la actualidad representa más de 3% de todos los nacimientos vivos en Estados Unidos. La tasa de nacimientos gemelares se incrementó a 32,6 por 1000 nacimientos en 2008. La causa de este incremento es doble: la edad creciente a que las mujeres dan a luz y el uso cada vez mayor de tratamientos para la fecundidad, incluidas las tecnologías de reproducción asistida (TRA).

### Gemelos dicigóticos

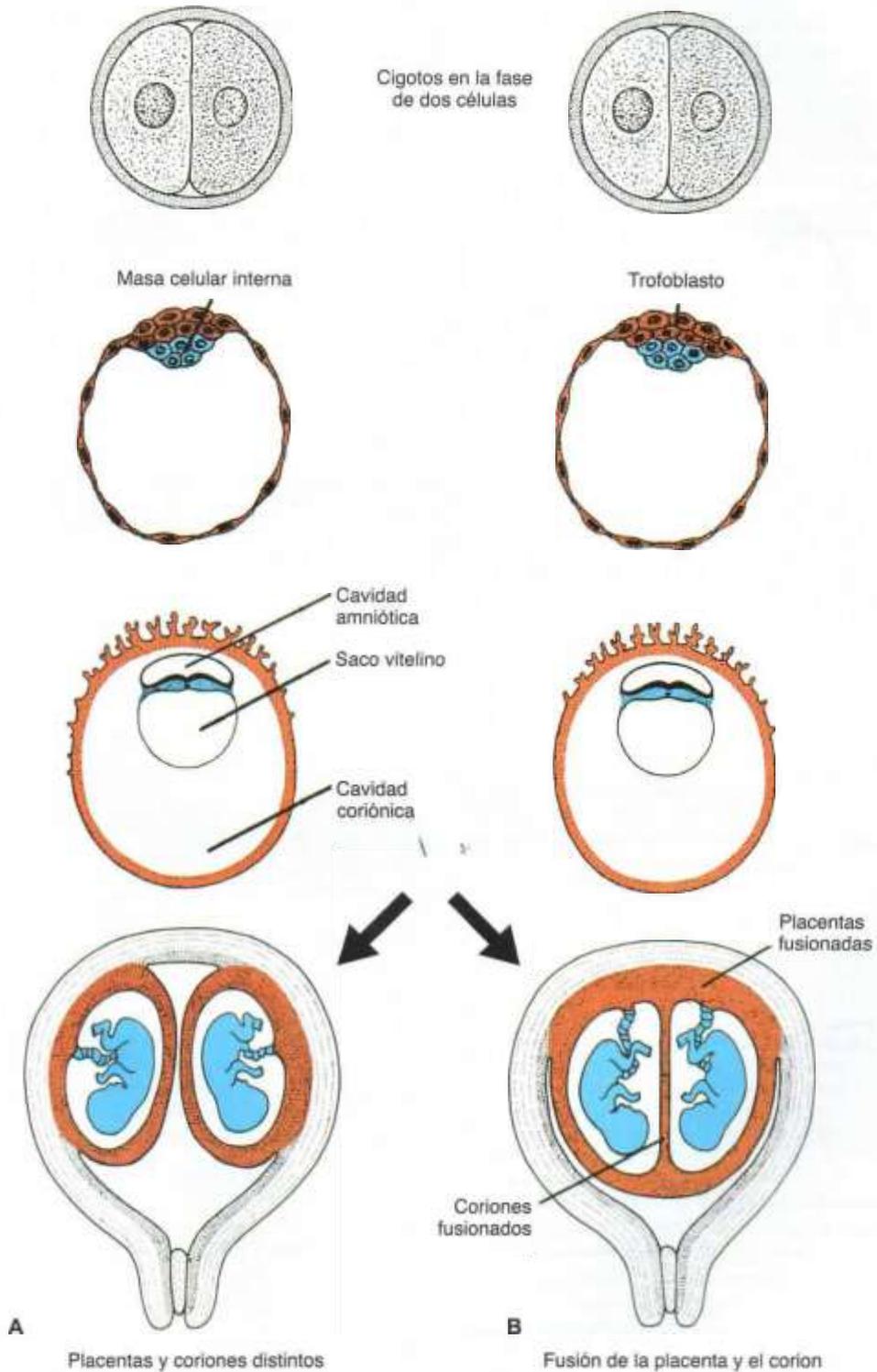
Alrededor de 90% de los gemelos son **dicigóticos** o **bivitelinos**, y su incidencia aumenta con la edad de la madre (se duplica a los 35 años de edad) y con procedimientos para aumentar la fecundidad, como las TRA. Son el resultado del desprendimiento simultáneo de dos ovocitos que son fecundados por distintos espermatozoides. Dado que los dos cigotos tienen una constitución genética totalmente distinta, su parecido no es mayor que el de hermanos de diferentes gestaciones. Pueden ser del mismo sexo o no. Los dos cigotos se implantan por separado en el útero y, generalmente, cada uno se desarrolla en una placenta, un amnios y un saco coriónico propios (fig. 8-18 A). A veces, sin embargo, las dos placentas se encuentran tan juntas que se fusionan. De manera parecida, las paredes de los sacos coriónicos pueden acercarse y fusionarse (fig. 8-18 B). En ocasiones, los dos gemelos dicigóticos poseen glóbulos rojos de dos tipos distintos (**mosaicismos eritrocitario**), lo que

indica que la fusión de sus placentas fue tan íntima que se intercambiaron glóbulos rojos.

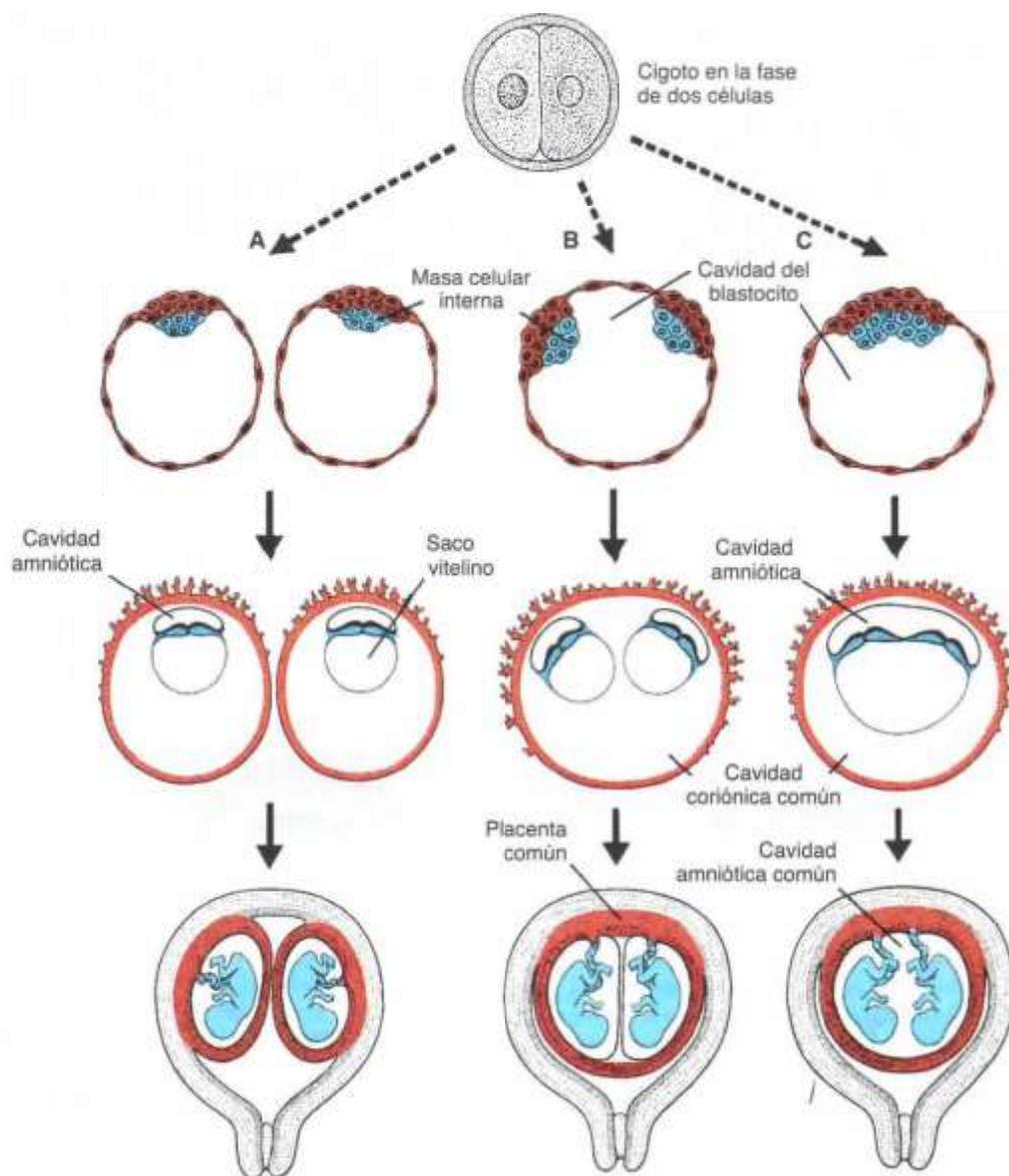
### Gemelos monocigóticos

El segundo tipo de gemelos, que se desarrollan a partir de un único óvulo fecundado, son los gemelos **monocigóticos** o **idénticos**. La incidencia de gemelos monocigóticos es de entre un 3 y un 4%. Estos gemelos son el resultado de la división del cigoto en distintas etapas del desarrollo. Se cree que la separación más temprana tiene lugar durante la fase de dos células y, en este caso, se desarrollan dos cigotos separados. Los blastocitos se implantan por separado, y cada embrión posee su propia placenta y su propio saco coriónico (fig. 8-19 A). Aunque la disposición de las membranas de estos gemelos se parece a la de los dicigóticos, se puede reconocer que se trata de una pareja monocigótica por las fuertes semejanzas en los grupos sanguíneos, las huellas dactilares, el sexo y el aspecto externo, como el color de los ojos y el pelo.

La división del cigoto suele tener lugar en las primeras etapas del blastocito. La masa celular interna se separa en dos grupos celulares dentro de la misma cavidad del blastocito (fig. 8-19 B). Los dos embriones poseen una placenta y una cavidad coriónica comunes, pero cavidades amnióticas separadas (fig. 8-19 B). En algunos casos poco frecuentes, la separación se da durante la fase de disco germinativo



**Figura 8-18.** Desarrollo de gemelos dicigóticos. Normalmente, cada embrión posee un amnios, un corion y una placenta propios **A**, pero a veces las placentas se fusionan **B**. Cada embrión suele recibir la cantidad adecuada de sangre pero, en alguna ocasión, una gran anastomosis deriva más sangre a un gemelo que al otro.



**Figura 8-19.** Relaciones posibles entre las membranas fetales de los gemelos monocigóticos. **A.** La división tiene lugar en la fase de dos células y cada embrión tiene una placenta, una cavidad amniótica y una cavidad coriónica propias. **B.** División de la masa celular interna en dos grupos completamente separados. Los dos embriones tienen una placenta y un saco coriónico comunes, pero cavidades amnióticas distintas. **C.** División de la masa celular interna en una fase tardía del desarrollo. Los embriones tienen una placenta, una cavidad amniótica y una cavidad coriónica comunes.

bilaminar, justo antes de la aparición de la línea primitiva (fig. 8-19 C). Este tipo de división forma una pareja que comparte la placenta y los sacos coriónico y vitelino. Aunque los gemelos tienen una placenta común, el suministro sanguíneo generalmente está bien equilibrado.

Las gestaciones de trillizos son poco frecuentes, (aproximadamente una por cada 7 600 embarazos), y el nacimiento de cuatrillizos, quintillizos, etc., es todavía más excepcional. En los últimos años, la

frecuencia de nacimientos múltiples ha aumentado entre las madres que toman gonadotropinas (fármacos para fomentar la fertilidad) para tratar la insuficiencia ovulatoria.

## **PARTO (NACIMIENTO)**

Durante las semanas 34 a la 38, el miometrio uterino no responde a las señales del **parto (nacimiento)**. Durante las últimas 2 a 4 semanas del embarazo, sin

## Consideraciones clínicas

### Anomalías en embarazos gemelares

Entre los embarazos gemelares existe una mayor incidencia de la mortalidad perinatal y la morbilidad, así como una mayor tendencia a que el parto sea prematuro. Alrededor de 60% de los gemelos son prematuros, y también tienen una alta incidencia de peso bajo al nacer. Ambos factores hacen que los niños de embarazos gemelares corran un riesgo elevado, y éstos conllevan una tasa de mortalidad infantil del triple que la de los bebés de embarazos simples.

La incidencia de embarazos gemelares podría ser mucho mayor de lo reflejado en los nacimientos, ya que se conciben más gemelos de los que nacen. Muchos gemelos mueren antes del nacimiento y algunos estudios indican que sólo el 29% de las mujeres embarazadas de gemelos acaba dando a luz a dos bebés. El término **gemelo evanescente** se refiere a la muerte de uno de los fetos. Esta desaparición, que tiene lugar durante el primer trimestre o al principio del segundo, puede ser debida a la reabsorción o a la formación de un **feto papiráceo** (fig. 8-20).

Otro problema que aumenta la mortalidad entre los gemelos es el **síndrome de transfusión intergemelar**, cuya incidencia en embarazos

monocigóticos monocoriónicos es de entre un 5 y un 15%. En este trastorno, la anastomosis vascular placentaria, que en la mayoría de placentas monocoriónicas es equilibrada, se forma de tal manera que uno de los gemelos recibe la mayor parte del flujo sanguíneo, lo que compromete el flujo del otro. El resultado es que uno de los gemelos es más grande que el otro (fig. 8-21). Las probabilidades de éxito son pocas y en 50 a 70% de los casos mueren ambos gemelos.

En fases tardías del desarrollo, la división parcial de la línea y el nódulo primitivo forma **gemelos unidos o siameses**. Estos gemelos se clasifican de acuerdo con la naturaleza y el grado de unión (figs. 8-22 y 8-23). A veces, los gemelos monocigóticos sólo están conectados por un puente de piel o por un puente hepático común. El tipo de gemelos que se forman depende del momento en que tuvieron lugar las anomalías de la línea primitiva y de su extensión. La pérdida de expresión de algunos genes, como **Gooseoid**, también puede provocar gemelos unidos. Muchos gemelos unidos han sobrevivido; el par más famoso fue el formado por Chang y Eng, que estaban unidos por el abdomen y hacia



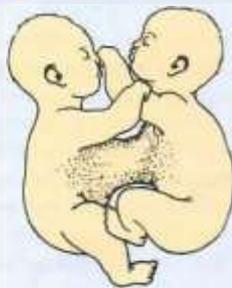
**Figura 8-20.** Feto papiráceo. Uno de los gemelos es más grande y el otro se ha comprimido y momificado de ahí el término *papiráceo*.



**Figura 8-21.** Gemelos monocigóticos con el síndrome de transfusión. La anastomosis vascular placentaria produjo un flujo sanguíneo desequilibrado entre los dos fetos.

(continúa)

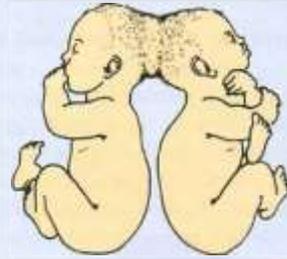
(cont.)



Toracópagos



Pigópagos

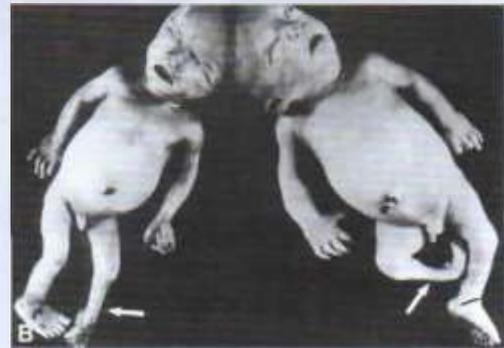


Craneópagos

**Figura 8-22.** Gemelos toracópagos, pigópagos y craneópagos (pagos, pegados). Los gemelos unidos sólo se pueden separar si no comparten ninguna parte vital.



A



B

**Figura 8-23.** Ejemplos de gemelos unidos. **A.** Bicéfalos (con dos cabezas). **B.** Craneópagos (unidos por la cabeza).

mediados del siglo XIX viajaron a Inglaterra y Estados Unidos para ser exhibidos. Finalmente, se establecieron en Carolina del Norte, cultivaron la tierra y con sus esposas fueron padres de 21 niños.

En pares de gemelos dicigóticos de ambos sexos, la testosterona del hermano puede afectar el desarrollo de la hermana. De este modo, las mujeres de

tales parejas tienden a presentar mentón cuadrado, dientes grandes, mejor desempeño en pruebas de destreza visuoespacial y mejor desempeño en deportes de pelota que la mayoría de las niñas. Tienen 15% menos probabilidades de casarse y presentan problemas de fecundidad, por lo que paren 25% menos hijos.

embargo, este tejido entra en una fase de transición que lo prepara para cuando se desencadene el parto. Esta fase termina con un engrosamiento del miometrio de la región superior del útero y un ablandamiento y un adelgazamiento de la región inferior y del cuello del útero.

El parto en sí se divide en tres periodos o fases: 1) **borramiento** (adelgazamiento y acortamiento) y dilatación del cuello uterino (esta fase termina cuando el cuello del útero está completamente dilatado), 2) **nacimiento** del feto, y 3) **expulsión de la placenta y de las membranas fetales**. La **fase 1** está provocada por contracciones uterinas que empujan el saco amniótico contra el conducto cervical como si fuera una cuña o, si las membranas se han roto, contra la parte expuesta del feto, generalmente la cabeza. A la **fase 2** también contribuyen las contracciones uterinas, pero la fuerza más importante la proporciona el aumento de la presión intraabdominal debida a las contracciones de los músculos abdominales. La **fase 3** requiere contracciones uterinas y se ayuda de una presión intraabdominal cada vez mayor.

A medida que el útero se contrae, su parte superior se retracta, lo que hace que la luz se vuelva más y más pequeña, mientras que la parte inferior se expande, lo que genera una dirección de fuerza. Las contracciones generalmente empiezan a intervalos

de unos 10 min; entonces, durante la segunda fase del parto, pueden darse a intervalos de menos de 1 min y perdurar entre 30 y 90 s. El hecho de que ocurran a impulsos es esencial para la supervivencia del feto, ya que su fuerza es suficiente para comprometer el flujo sanguíneo uteroplacentario hacia el feto.

## Resumen

El período fetal se extiende desde la novena semana de gestación hasta el nacimiento y se caracteriza por el rápido crecimiento del cuerpo y por la maduración de los sistemas de órganos. El crecimiento en longitud es especialmente espectacular durante el tercer, el cuarto y el quinto mes (aproximadamente 5 cm por mes), mientras que el aumento de peso es más espectacular durante los dos últimos meses de gestación (aproximadamente 700 g por mes) (tabla 8-1, pág. 94). La mayoría de los neonatos pesan entre 2700 y 4000 g al nacer. Se considera que un neonato que pesa **menos de 2500 g** tiene **peso bajo al nacer**; los que pesan **menos de 1500 g** se consideran de **muy bajo peso al nacer**. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es un término que se aplica a lactantes que no alcanzan su talla potencial genéticamente determinada y son patológicamente pequeños. Este grupo difiere de los lactantes que son sanos pero tienen un peso por debajo del décimo percentil para su edad gestacional y se clasifican como pequeño para la edad gestacional (PEG).

Un cambio asombroso es la relativa desaceleración del crecimiento de la cabeza. En el tercer mes, su tamaño equivale, aproximadamente, a la mitad de la longitud cefalocaudal. Hacia el quinto mes, el tamaño de la cabeza representa una tercera parte de la longitud vértice-talón y, en el momento del nacimiento, corresponde a la cuarta parte de la longitud vértice-talón (fig. 8-2).

Durante el quinto mes, la madre puede reconocer claramente los movimientos del feto, y éste está recubierto por un pelo corto y fino.

Un feto que nazca durante el sexto mes o a principios del séptimo mes tiene dificultades para sobrevivir, principalmente debido a que su sistema respiratorio y su sistema nervioso central no están suficientemente diferenciados.

En general, la **duración del embarazo** para un feto a término se considera de **280 días o 40 semanas después de la última menstruación**, o, de forma más precisa, **de 266 días o 38 semanas después de la fecundación**.

La **placenta** está formada por dos componentes: 1) una parte fetal, que deriva del **corion frondoso o veloso**, y 2) una parte materna, que deriva de la **decidua basal**. El espacio comprendido entre las placas coriónica y basal se llena de **lagunas intervellosas** de sangre materna. Dentro de las lagunas sanguíneas maternas crecen y se bañan **árboles**

## Consideraciones clínicas

### Nacimiento prematuro

Se desconoce cuáles son los factores que desencadenan el parto. Podría estar implicada una **«retirada del mantenimiento del embarazo»**, es decir, que se retiraran los factores que mantienen el embarazo (p. ej., las hormonas) o bien podría darse una **inducción activa** del parto causada por factores de estimulación que actuasen sobre el útero. Es probable que intervengan componentes de ambos fenómenos. Desgraciadamente, la falta de conocimiento de estos factores ha limitado los progresos en el campo de la prevención de **partos prematuros**. Los nacimientos prematuros (parto antes de las 34 semanas) o los **bebés prematuros** son la segunda causa de mortalidad infantil en Estados Unidos y también contribuyen significativamente a la morbilidad. Pueden ser debidos a la rotura prematura de las membranas, al desencadenamiento prematuro del parto o a complicaciones del embarazo que requieren una expulsión prematura del feto. La hipertensión y la diabetes maternas, así como el desprendimiento prematuro de la placenta son factores de riesgo. Las infecciones maternas, incluida la vaginosis bacteriana, también se asocian a un mayor riesgo de parto prematuro.

**vellosos** (tejido fetal). La circulación fetal queda en todo momento separada de la circulación materna mediante 1) una membrana sincitial (derivada del corion) y 2) las células endoteliales de los capilares fetales. De ahí que la placenta humana sea de tipo **hemocorial**.

Cuando la placenta ya se ha desarrollado totalmente, sus lagunas intervillosas contienen, aproximadamente, 150 ml de sangre materna que se renueva tres o cuatro veces por minuto. El área vellosa varía entre 4 y 14 m<sup>2</sup> y facilita el intercambio entre la madre y el feto.

Las principales funciones de la placenta consisten en: 1) intercambiar gases; 2) intercambiar nutrientes y electrolitos; 3) transmitir anticuerpos maternos que proporcionan al feto inmunidad pasiva; 4) producir hormonas, como progesterona, estradiol y estrógeno (además, produce gonadotropina coriónica humana y somatomamotropina), y 5) eliminación de las sustancias tóxicas.

El **amnios** es un gran saco lleno de líquido amniótico en el que está suspendido el feto mediante el cordón umbilical. El líquido 1) absorbe las sacudidas, 2) permite que el feto se mueva y 3) evita la adhesión del embrión a los tejidos que lo rodean. El feto traga líquido amniótico, que absorbe a través del intestino y es depurado por la placenta. El feto añade orina al líquido amniótico, pero esta orina es básicamente agua. Una cantidad excesiva de líquido amniótico (**hidramnios**) se asocia a anencefalia y atresia esofágica, mientras que una cantidad insuficiente del mismo (**oligohidramnios**) se relaciona con agenesia renal.

El **cordón umbilical**, rodeado por el amnios, contiene 1) dos arterias umbilicales, 2) una vena

umbilical y 3) la gelatina de Wharton, que sirve de «colchón» protector a los vasos.

En los gemelos las membranas fetales varían según su origen y el momento de su formación. Dos tercios de los gemelos son **dicigóticos** o **bivitelinos**; poseen dos amnios, dos coriones y dos placentas, que a veces están fusionadas. Los **gemelos monocigóticos** generalmente poseen dos amnios, un corion y una placenta. En los casos de **gemelos unidos** o **siameses**, donde los fetos no se han separado del todo, existe un amnios, un corion y una placenta.

Las señales que desencadenan el **parto** (nacimiento) no se conocen bien, pero la preparación para el parto generalmente empieza entre las semanas 34 y 38. El parto en sí consiste en tres fases: 1) borramiento y dilatación del cuello del útero, 2) nacimiento del feto y 3) expulsión de la placenta y las membranas fetales.

### Resolución de problemas

1. Una ecografía en el séptimo mes de gestación muestra un espacio excesivo (acumulación de líquido) en la cavidad amniótica. ¿Qué nombre recibe este trastorno? ¿Cuáles son sus causas?
2. En una fase tardía del embarazo, una mujer se da cuenta de que durante la tercera semana de gestación probablemente estuvo expuesta a tolueno en el trabajo, pero le comenta a un compañero de trabajo que no está preocupada por su hijo porque la placenta actúa como barrera y le protege de los factores tóxicos. ¿Está en lo cierto?