

12.^a edición

LANGMAN

Embriología
médica

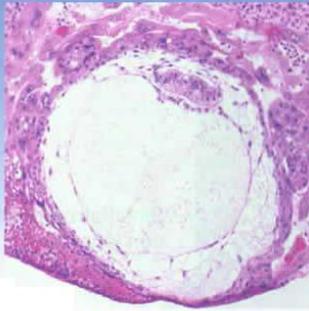
T.W. Sadler



Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

thePoint



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

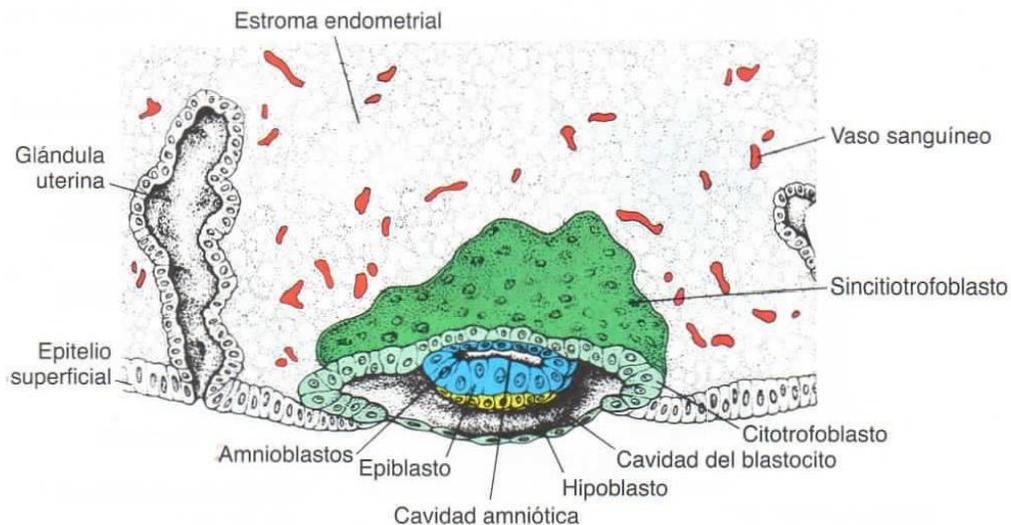


Figura 4-1. Blastocito humano de 7,5 días parcialmente sumergido en el estroma endometrial. El trofoblasto está formado por una capa interna de células mononucleadas, el citotrofoblasto, y por una capa externa sin límites celulares distinguibles, el sincitiotrofoblasto. El embrioblasto está formado por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

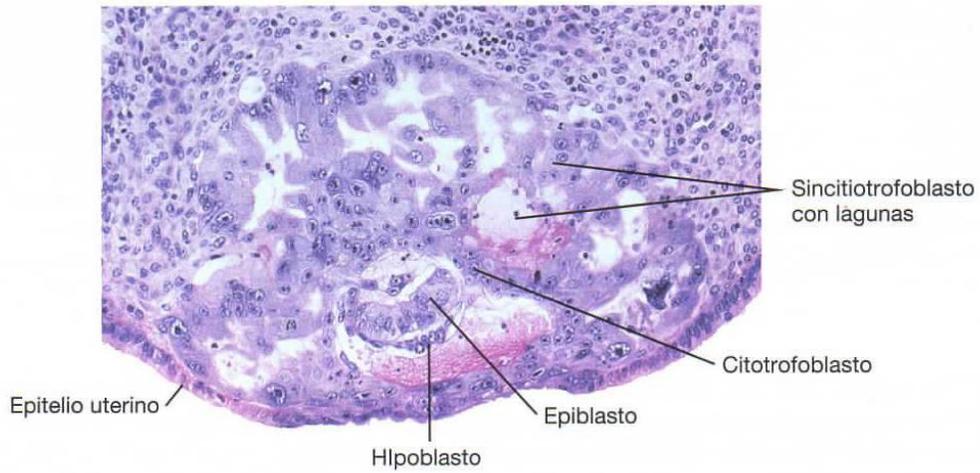


Figura 4-2. Sección de un blastocito humano de 7,5 días ($\times 100$). Obsérvense el aspecto multinucleado del sincitiotrofoblasto, el gran tamaño de las células del citotrofoblasto y la hendidura de la cavidad amniótica.

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 blastocele 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

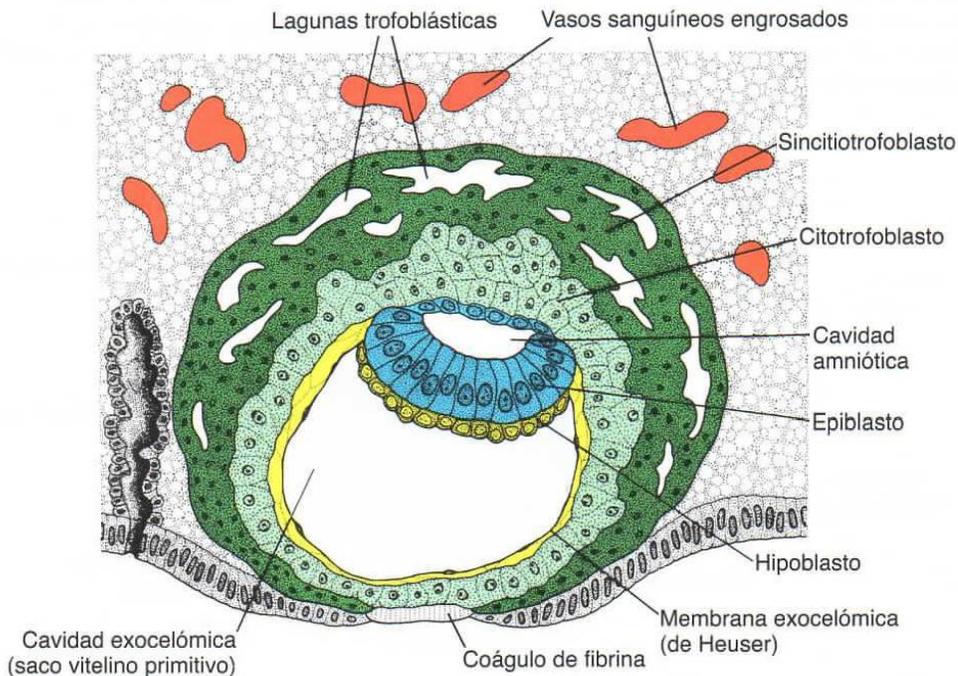


Figura 4-3. Blastocito humano de 9 días. El sincitiotrofoblasto muestra un gran número de lagunas. Las células planas forman una membrana exocelómica. El disco bilaminar está constituido por una capa de células epiblasticas cilíndricas y una capa de células hipoblasticas cúbicas. La herida superficial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

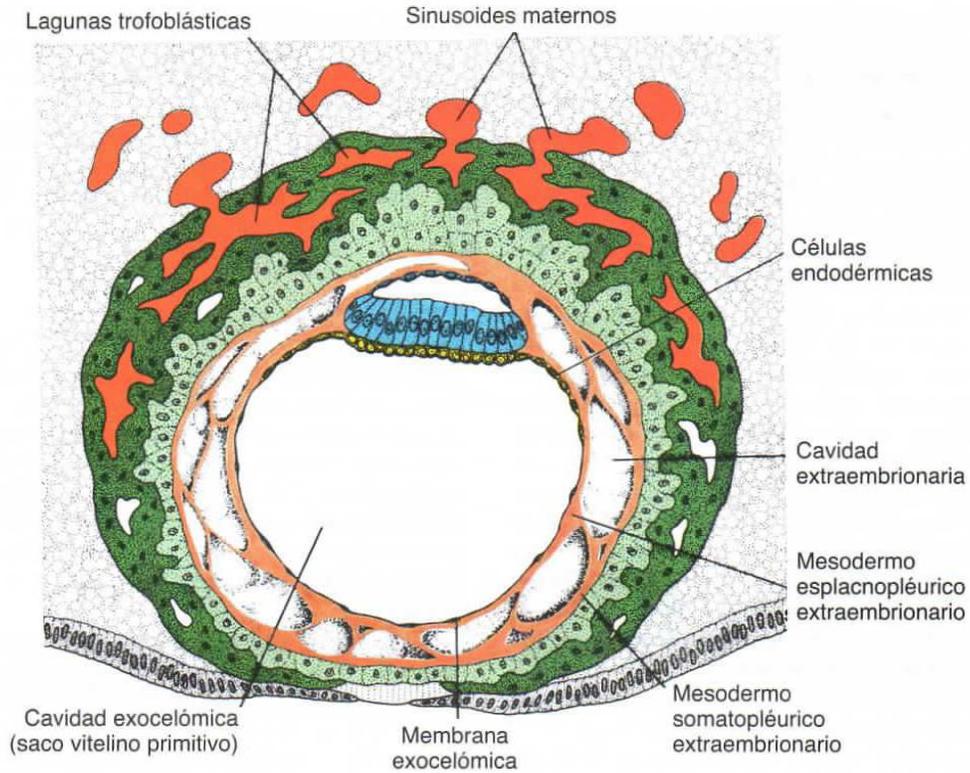


Figura 4-4. Blastocito humano de unos 12 días. Las lagunas trofoblásticas del polo embrionario están directamente conectadas con los sinusoides maternos del estroma endometrial. El mesodermo extraembrionario ha proliferado y llena el espacio entre la membrana exocelómica y la cara interna del trofoblasto.

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

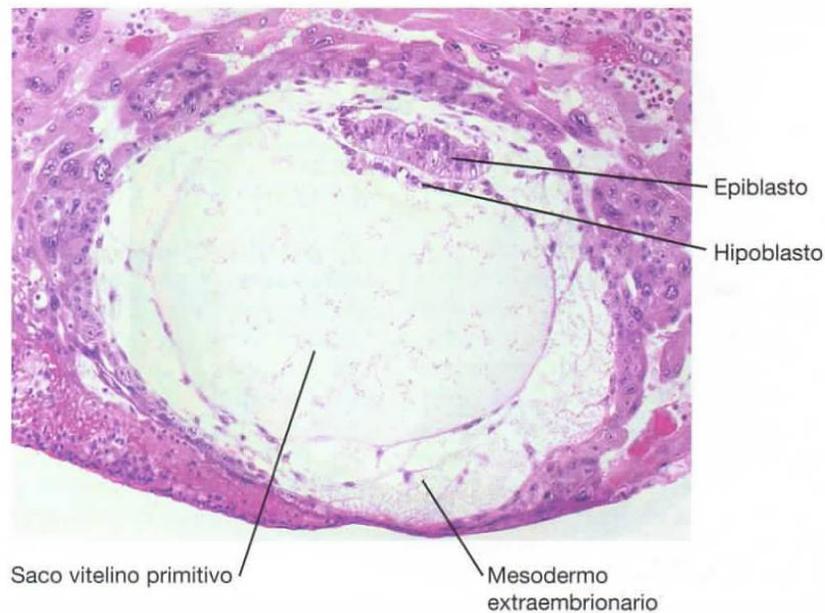


Figura 4-5. Blastocito humano de 12 días ya implantado ($\times 100$). Nótese las células sanguíneas maternas en las lagunas, la membrana exocelómica que reviste el saco vitelino primitivo, el hipoblasto y el epiblasto.

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).

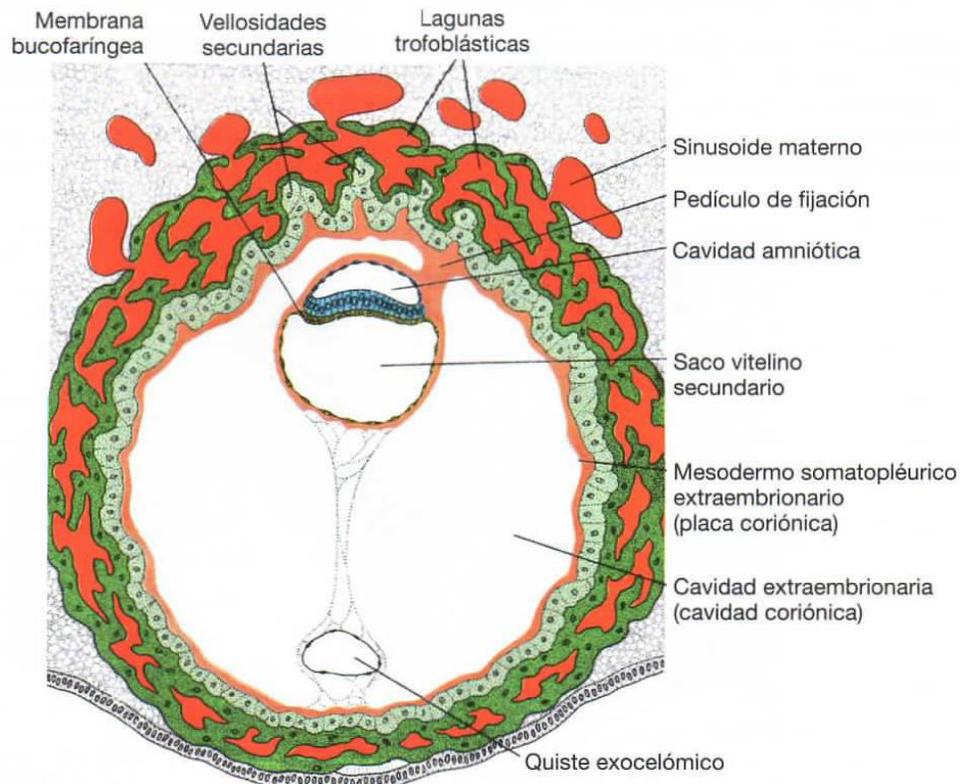


Figura 4-6. Blastocito humano de 13 días. Las lagunas trofoblásticas están presentes tanto en el polo embrionario como en el polo abembrionario, y la circulación uteroplacentaria ya se ha iniciado. Nótese las vellosidades primarias y el celoma extraembrionario o **cavidad coriónica**. El saco vitelino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

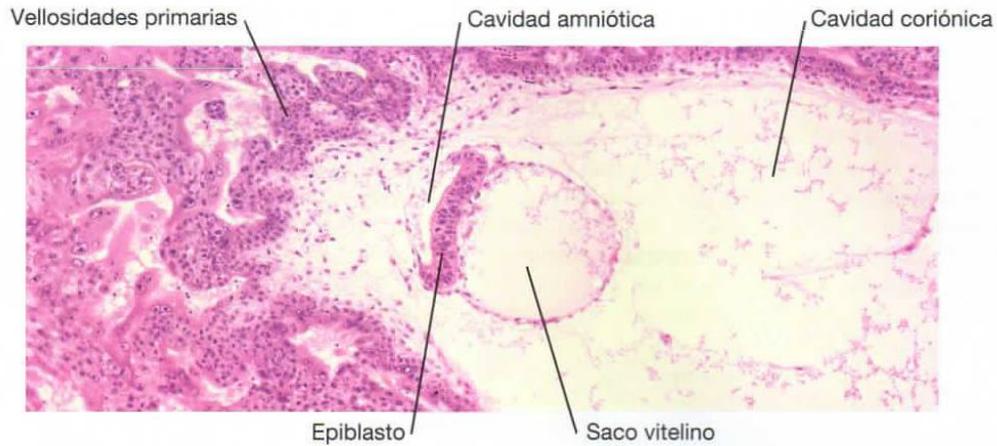


Figura 4-7. Sección a través del lugar de implantación de un embrión de 13 días. Obsérvense la cavidad amniótica, el saco vitelino y el quiste exocelómico de la cavidad coriónica. La mayoría de lagunas están llenas de sangre.

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.

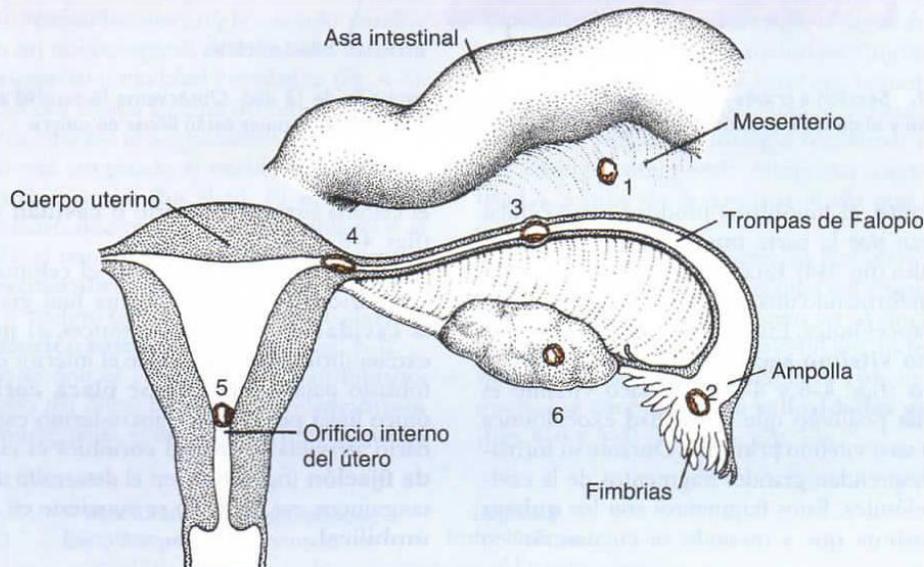


Figura 4-8. Lugares de implantación del blastocito anómalo. 1, implantación en la cavidad abdominal (el blastocito se implanta con mayor frecuencia en la cavidad rectouterina [saco de Douglas; fig. 4-10], pero puede implantarse en cualquier parte cubierta por el peritoneo); 2, implantación en la región 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.)

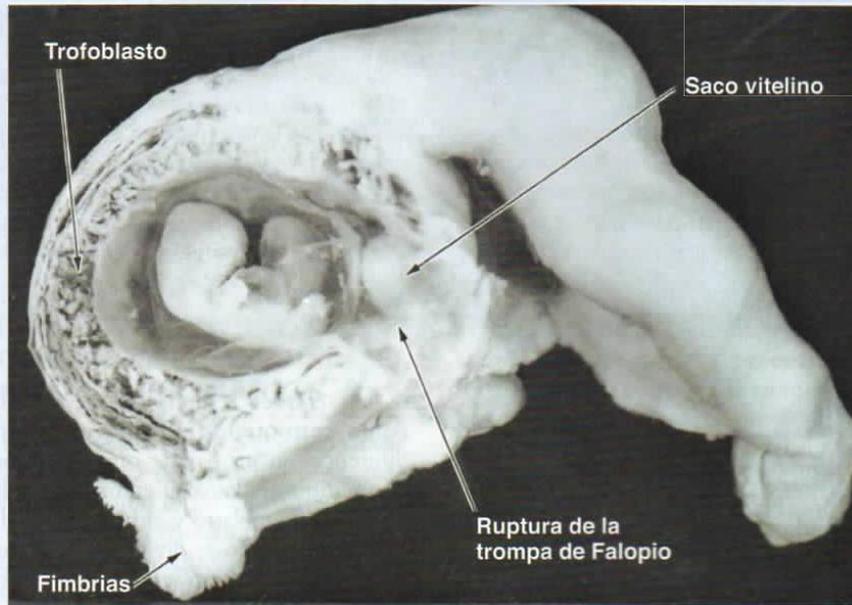


Figura 4-9. Embarazo tubárico. El embrión tiene unos 2 meses de vida y está a punto de escapar por una ruptura de la pared de la trompa.

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

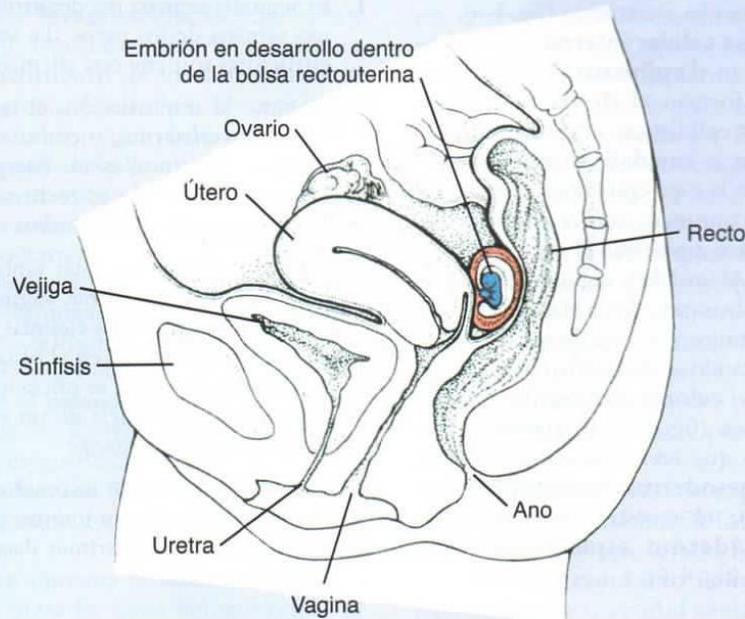


Figura 4-10. Sección medial de la vejiga, el útero y el recto que muestra un embarazo abdominal en la bolsa rectouterina o saco de Douglas.

(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**.

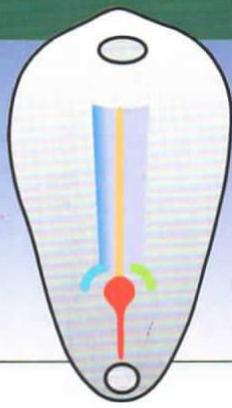
Hacia el final de la segunda semana, el blastocito está completamente sumergido y la herida de la superficie de la mucosa ha cicatrizado (fig. 4-6).

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 bucofaríngea**, 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 prosencéfalo (figs. 5-2 y 5-3). La membrana bucofaríngea, 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 bucofaríngea) 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

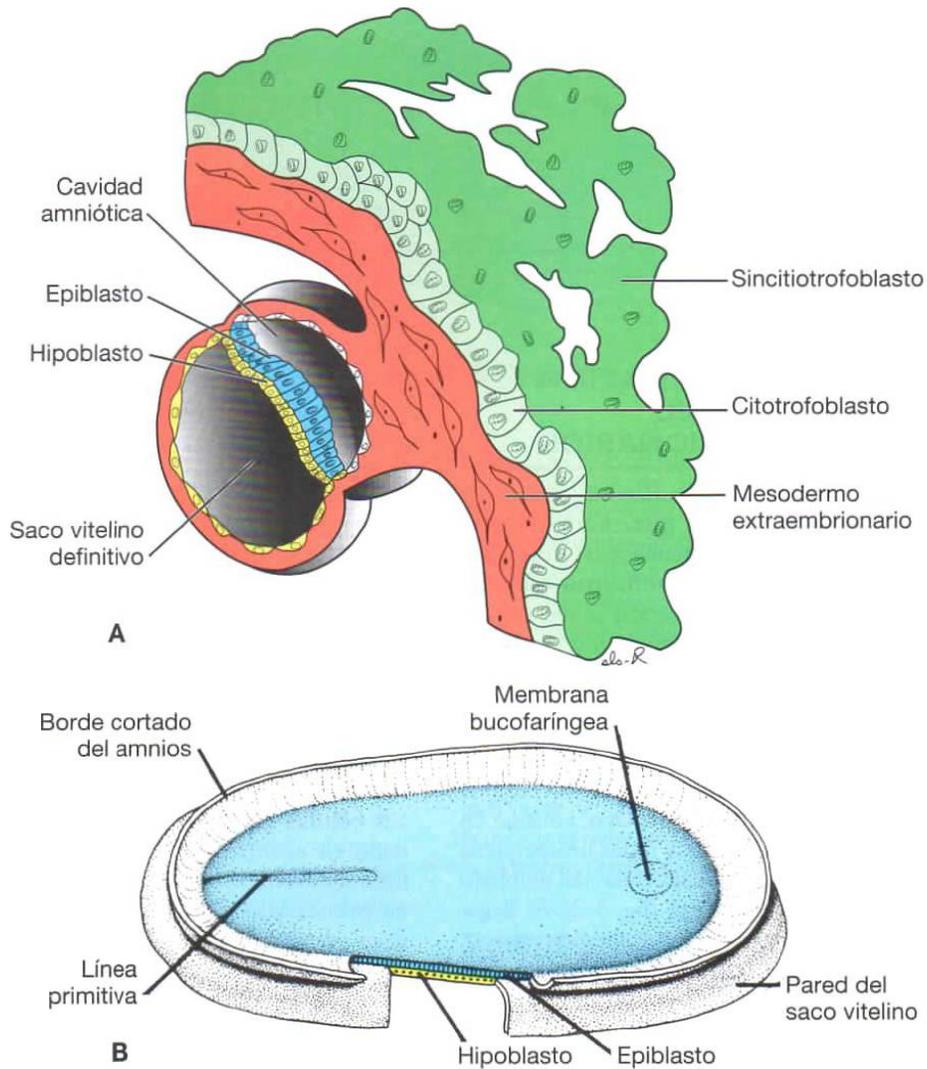


Figura 5-1. **A.** Lugar de implantación al final de la segunda semana. **B.** Vista representativa del disco germinativo al final de la segunda semana del desarrollo. Se ha abierto la cavidad amniótica para que se pueda ver la cara dorsal del epiblasto. El epiblasto y el hipoblasto están en contacto 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 alantoides 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

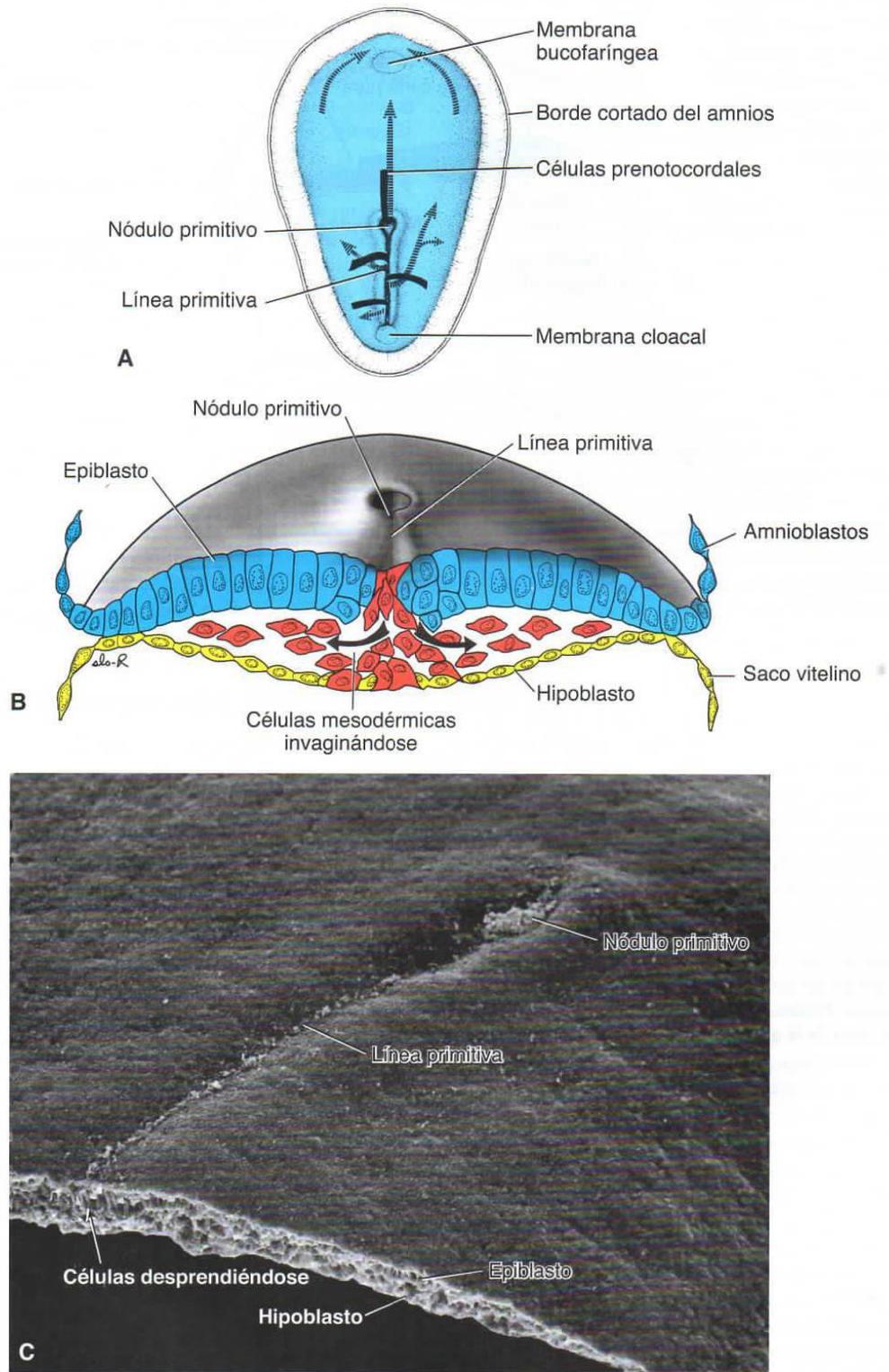


Figura 5-2. **A.** Imagen de la cara dorsal del disco germinativo de un embrión de 16 días en la que se indica el movimiento de las células epiblasticas superficiales (*flechas negras continuas*) a través de la línea primitiva y el nódulo primitivo, y la subsiguiente migración de las células desde el hipoblasto hasta el epiblasto (*flechas discontinuas*). **B.** Sección transversal de la región craneal 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.

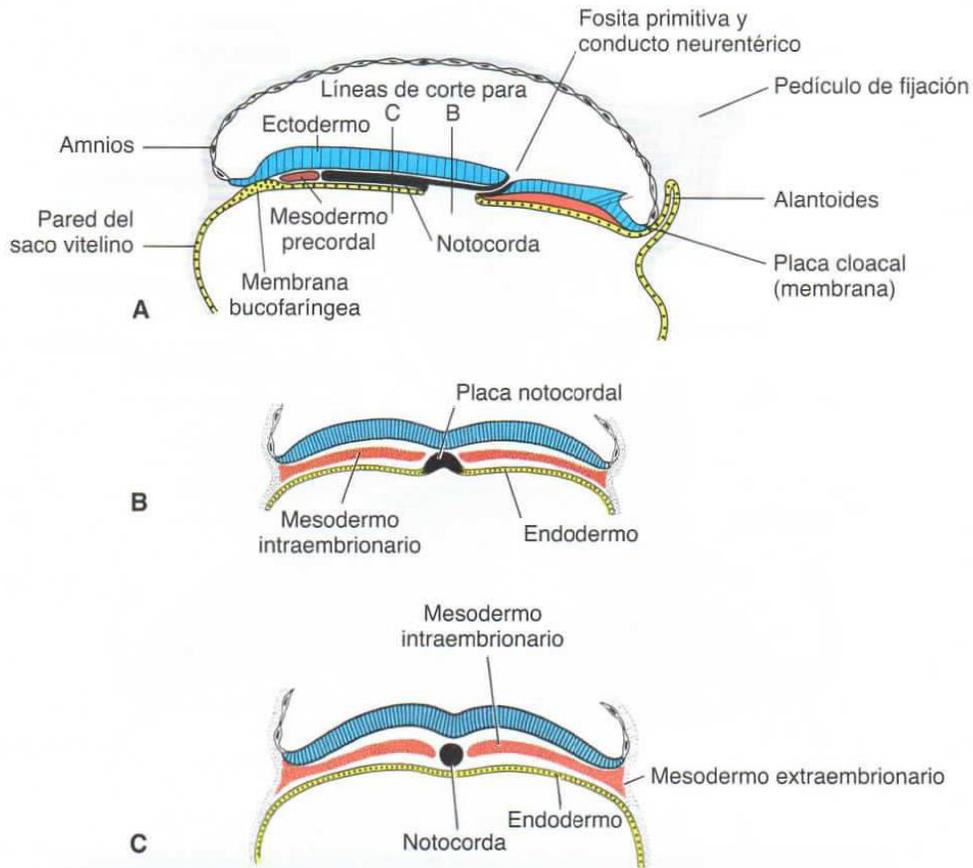


Figura 5-3. Dibujos esquemáticos que ilustran la formación de la notocorda; las células prenotocordales migran a través de la línea primitiva, se intercalan en el endodermo, forman la placa notocordal y, finalmente, se desprenden del endodermo para formar la notocorda definitiva. Como estos procesos 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.

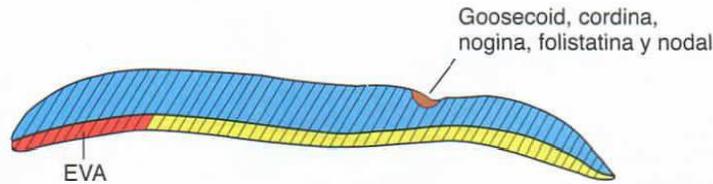


Figura 5-4. Sección sagital a través del nódulo primitivo y la línea primitiva que muestra el patrón de expresión de los genes que regulan los ejes craneocaudal y dorsoventral. Las células del futuro extremo craneal del embrión situadas en el endodermo visceral anterior (EVA) expresan los factores de 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 Gooseoid regula la expresión del gen de la cordina, 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 β (TGF- β)** (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- β , 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 *Gooseoid*), *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



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

la línea primitiva. De manera parecida, *HNF-3 β* mantiene el nódulo primitivo y, más tarde, induce la especificidad regional en las áreas del prosencéfalo y el mesencéfalo. Sin *HNF-3 β* , los embriones no consiguen gastrular adecuadamente y carecen de estructuras prosencefálicas y mesencefálicas. Como ya se ha mencionado, *Gooseoid* 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

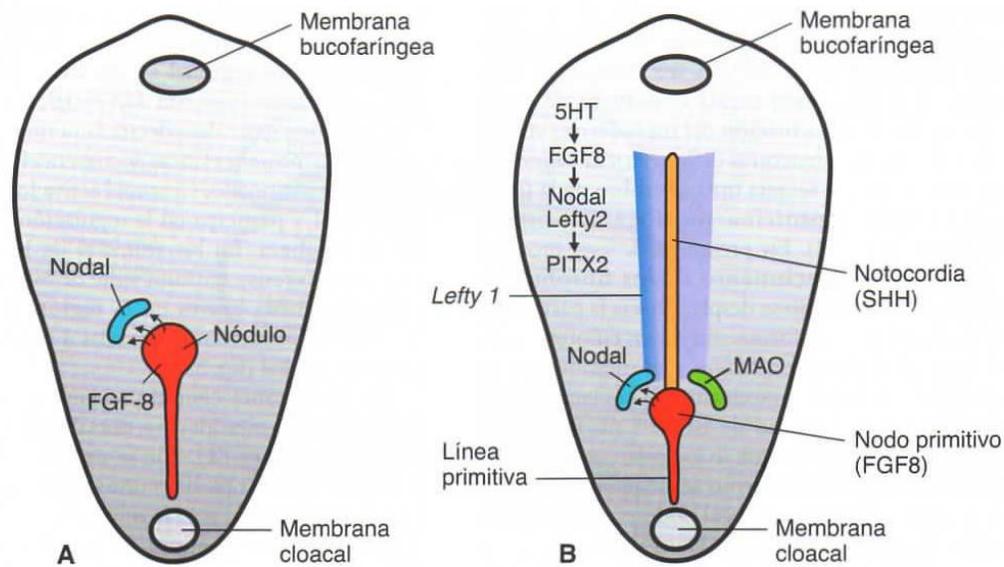


Figura 5-6. Vistas dorsales del disco germinativo en las que se observan los patrones de expresión génica responsables del establecimiento del eje corporal derecho-izquierdo. **A.** El factor de crecimiento de los fibroblastos 8 (FGF-8), secretado por el nódulo primitivo y la línea primitiva, establece la expresión de *Nodal*, que pertenece a la superfamilia del factor de transformación del crecimiento β (TGF- β), 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.

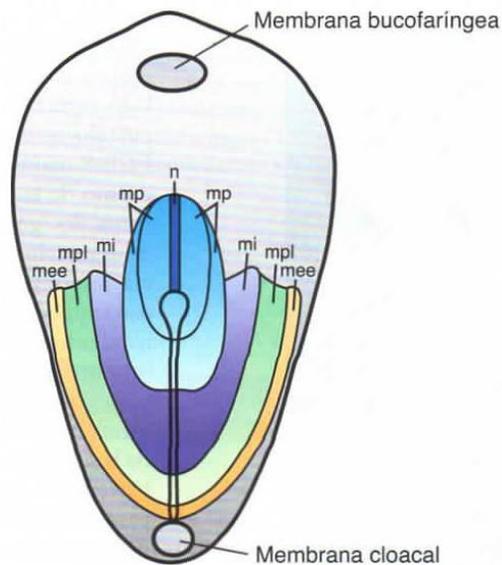


Figura 5-7. Vista dorsal del disco germinativo que muestra la línea primitiva y un mapa del destino de las células epiblasticas. Regiones específicas del epiblasto migran a través de distintas partes del nódulo y la línea primitiva para formar el mesodermo. Así, las células que migran al extremo más craneal del nódulo formarán la notocorda (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 TROFOBLASTO

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

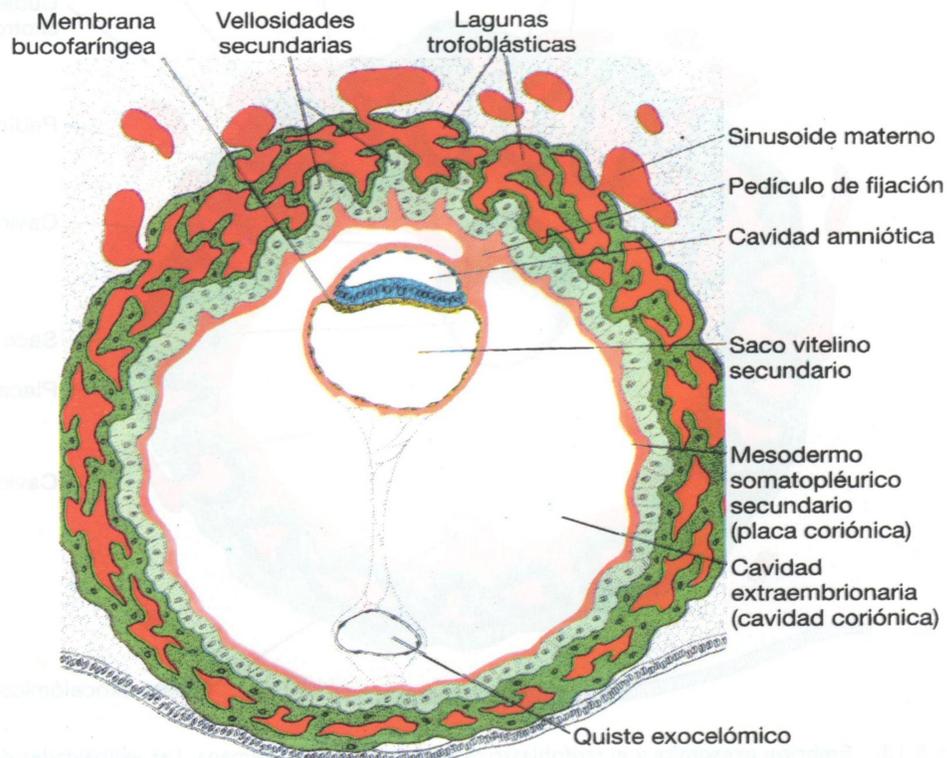


Figura 5-10. Lugar de implantación de 13 días que muestra las vellosidades primarias de la cubierta trofoblástica justo antes de ser invadidas por el mesodermo de la placa coriónica.

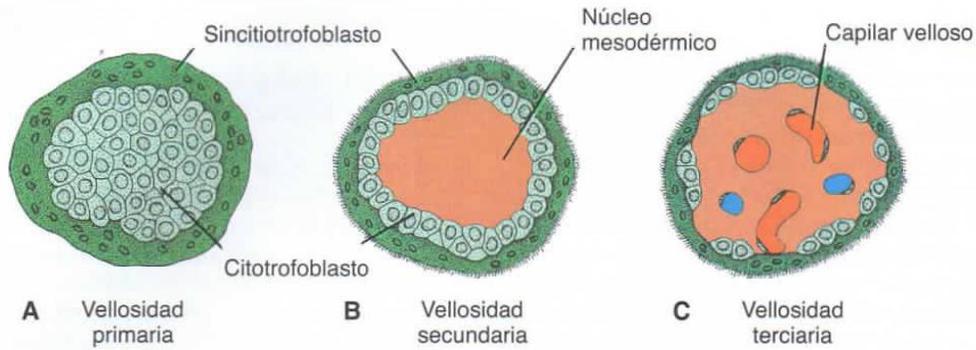


Figura 5-11. Desarrollo de una vellosidad. **A.** Sección transversal de una vellosidad primaria en la que puede verse un núcleo de células citotrofoblásticas cubierto por una capa de sincitio. **B.** Sección transversal de una vellosidad secundaria con un núcleo de mesodermo cubierto por una sola capa 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

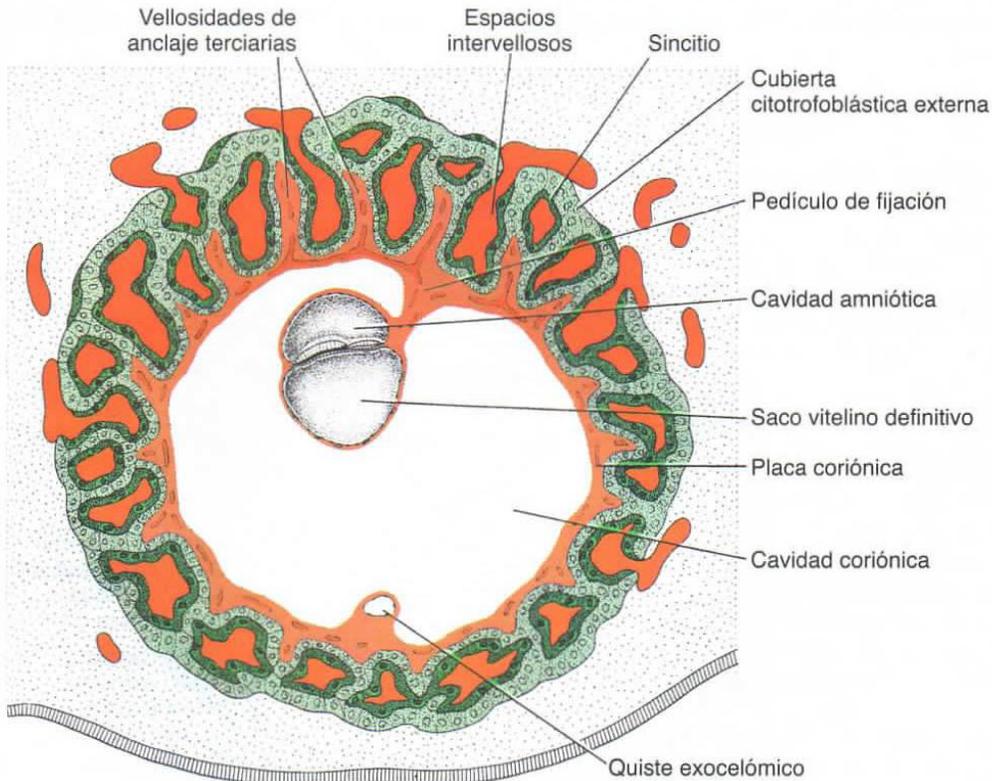


Figura 5-12. Embrión presomita y el trofoblasto al final de la tercera semana. Las vellosidades de anclaje secundarias y terciarias confieren al trofoblasto un característico aspecto radial. Los espacios intervallosos que se encuentran por todo el trofoblasto están revestidos por sincitio. Las células 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.

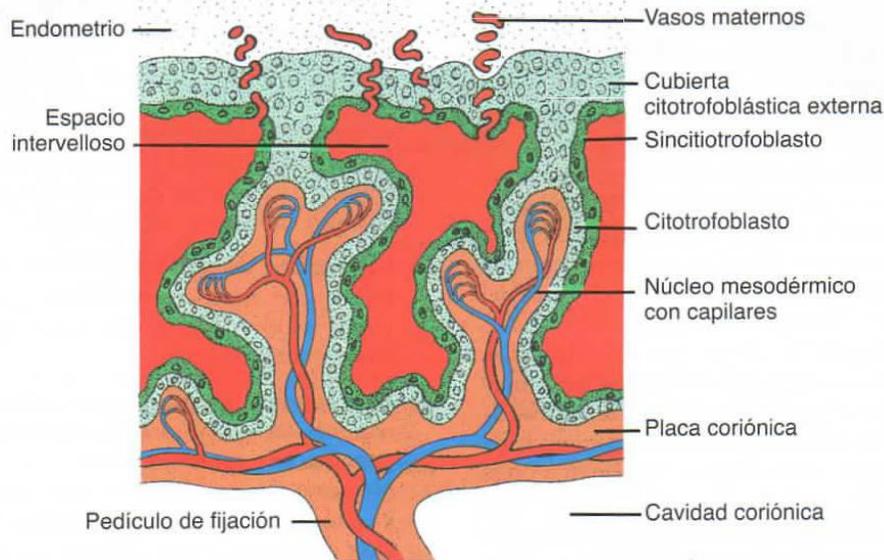


Figura 5-13. Sección longitudinal a través de una vellosidad al final de la tercera semana del desarrollo. Los vasos maternos penetran en la cubierta citotrofoblástica y entran en los espacios intervelloso que hay alrededor de las vellosidades. Los capilares de las vellosidades están en contacto con 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- β** de genes, que inicia y mantiene la integridad de la línea primitiva y el nódulo primitivo. En presencia de **FGF**, **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.

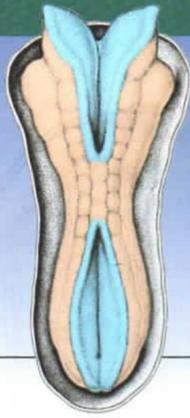
Los tipos específicos de mesodermo y endodermo en que se convertirán las células epiblasticas que se mueven a través del nódulo y la línea primitiva vienen determinados por la posición de éstas. Por lo tanto, esto permite dibujar un mapa del destino de las células epiblasticas (fig. 5-7).

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 precordial 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 β (TGF- β)** 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 precordial. 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

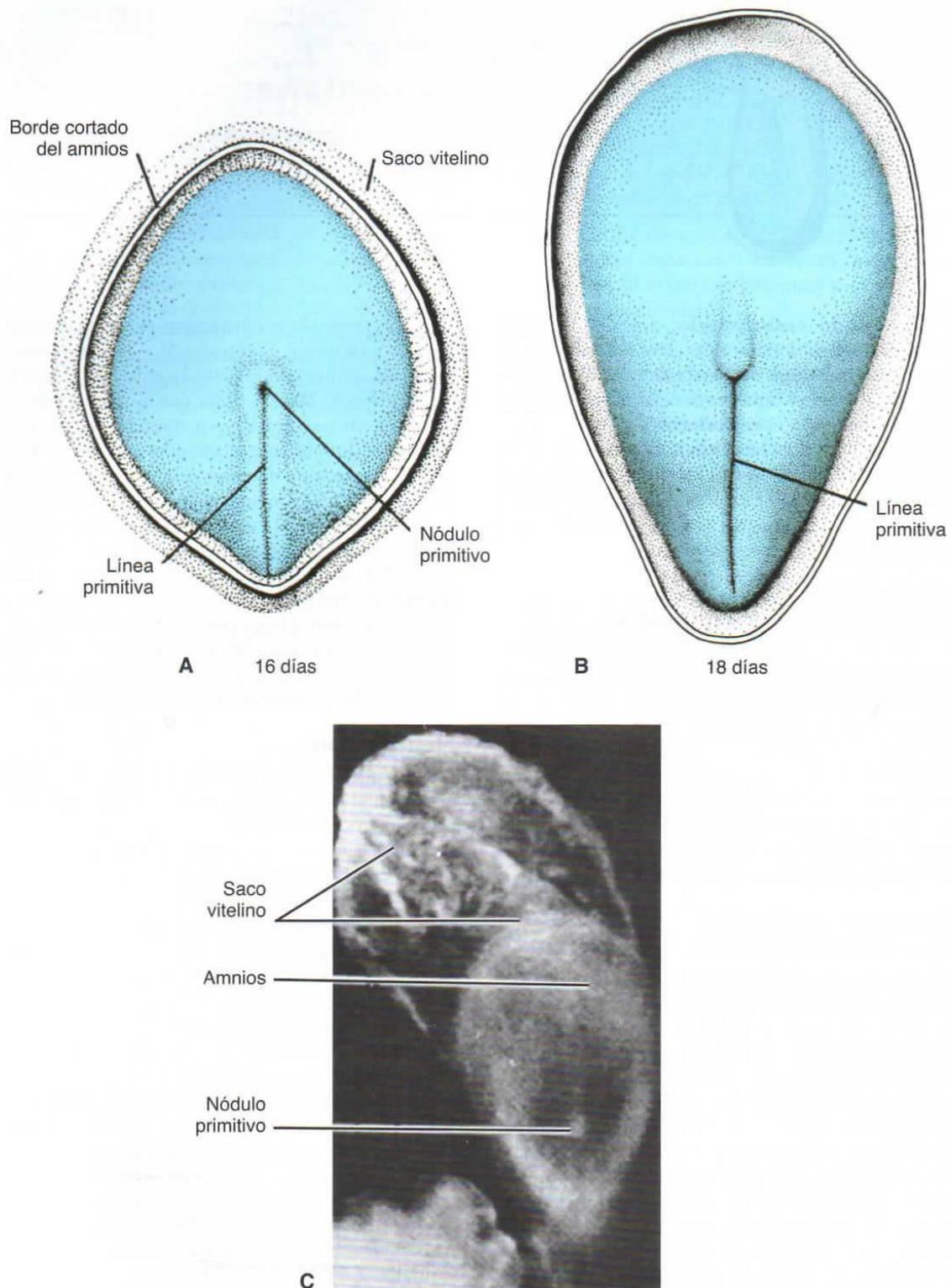


Figura 6-1. **A.** Vista dorsal de un embrión presomita de 16 días. Ya pueden verse la línea primitiva y el nódulo primitivo. **B.** Vista dorsal de un embrión presomita de 18 días. El embrión tiene forma de pera, con la región cefálica un poco más ancha que el extremo caudal. **C.** Vista dorsal de 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.

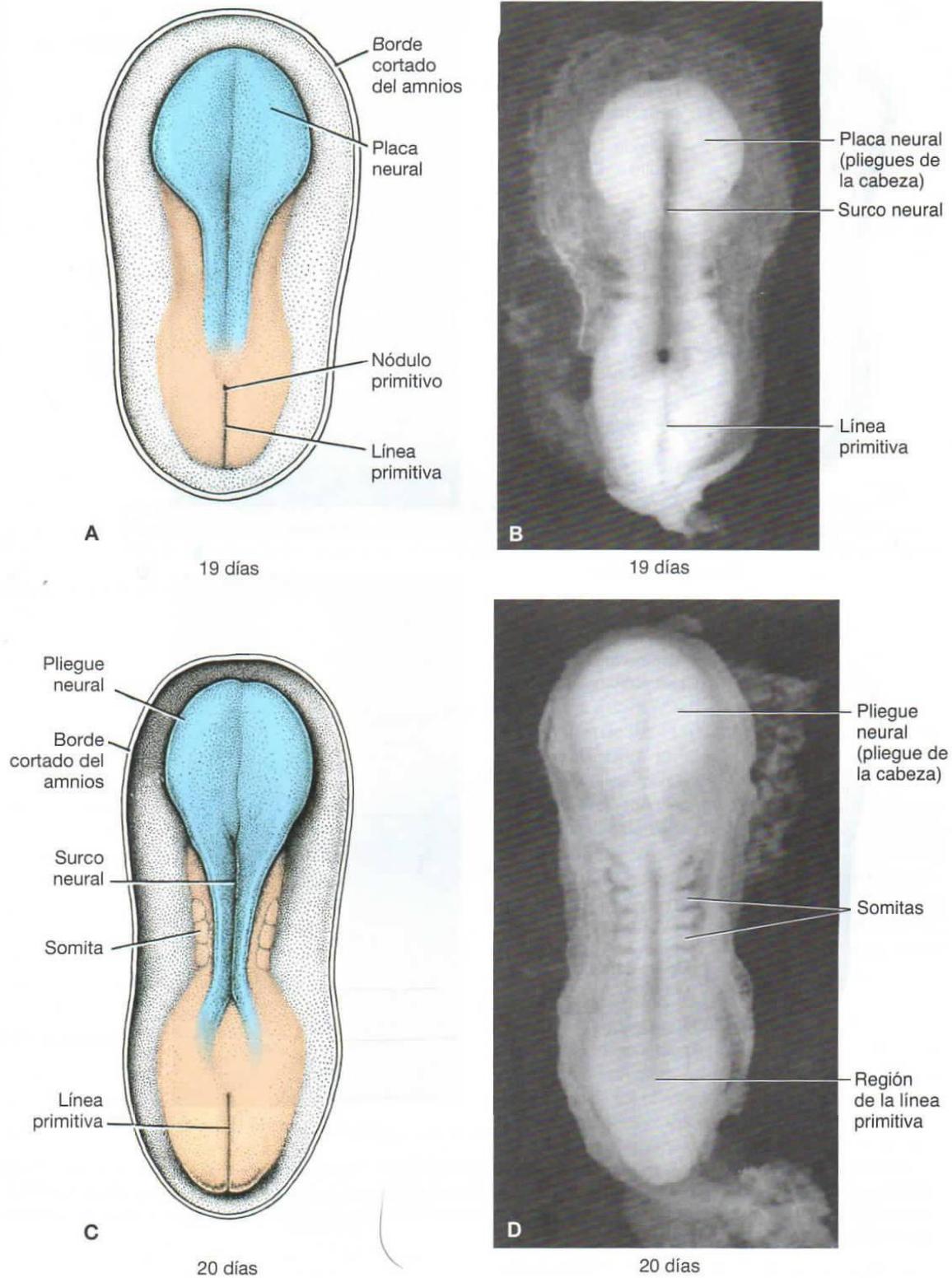


Figura 6-2. **A.** Vista dorsal de un embrión presomita tardío (de aproximadamente 19 días). Se ha eliminado el amnios para que pueda verse claramente la placa neural. **B.** Vista dorsal de un embrión humano de 19 días. **C.** Vista dorsal de un embrión de aproximadamente 20 días que muestra los somitas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

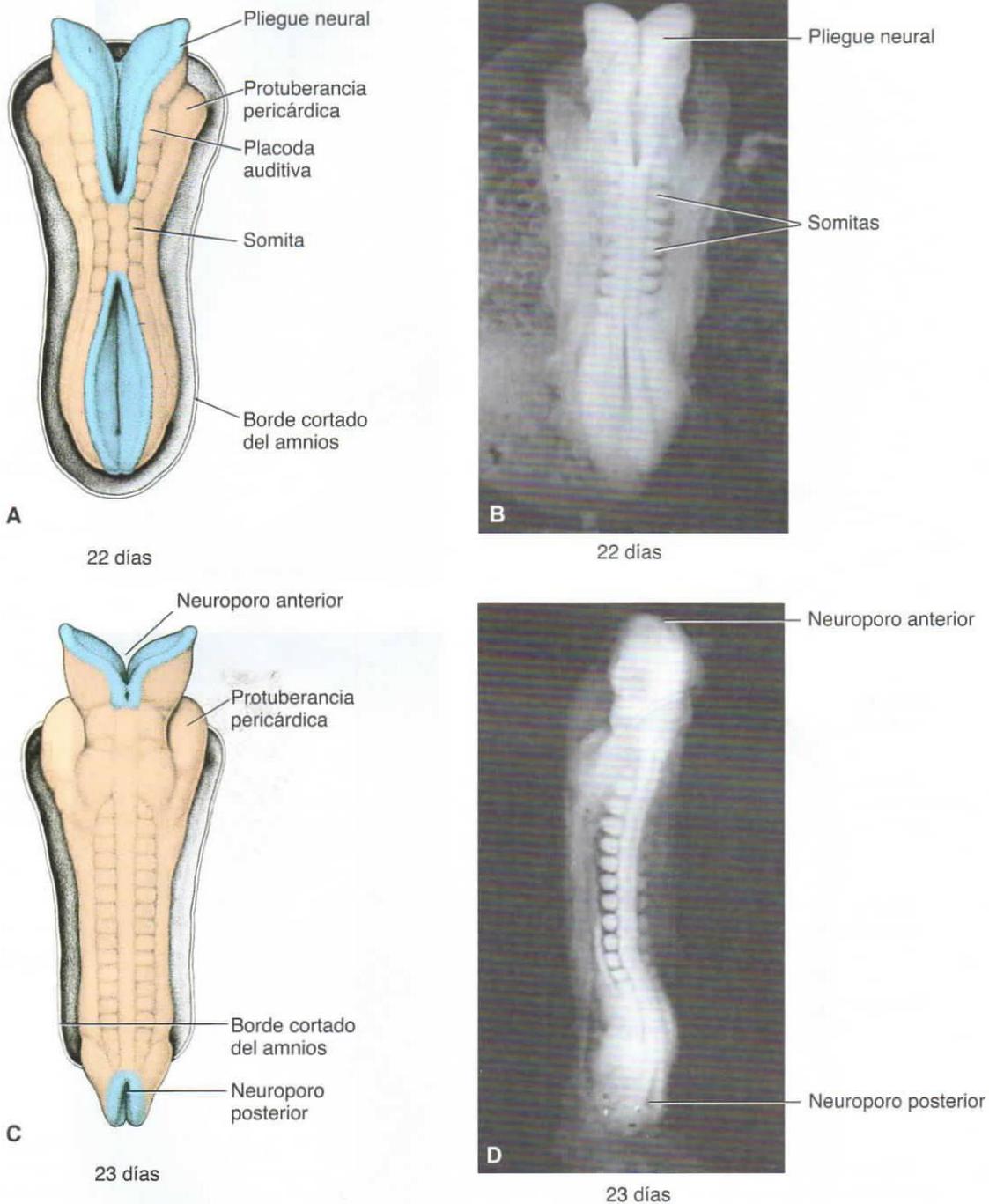


Figura 6-3. **A.** Vista dorsal de un embrión de aproximadamente 22 días. Se pueden diferenciar siete somitas en cada lado del tubo neural. **B.** Vista dorsal de un embrión humano de 21 días. **C.** Vista dorsal de un embrión humano de aproximadamente 23 días. Obsérvese la protuberancia pericárdica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

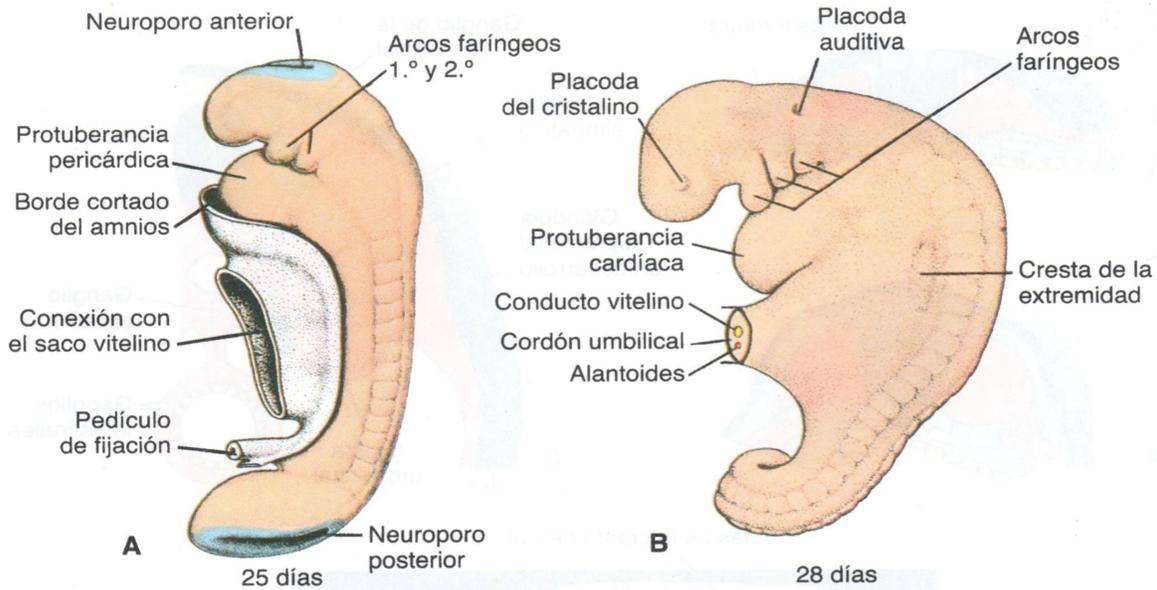


Figura 6-4. **A.** Vista lateral de un embrión de 14 somitas (de aproximadamente 25 días). Obsérvense el área pericárdica protuberante, así como el primer y el segundo arco faríngeo. **B.** Lado izquierdo de un embrión de 25 somitas de aproximadamente 28 días de edad. Se pueden ver los tres primeros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

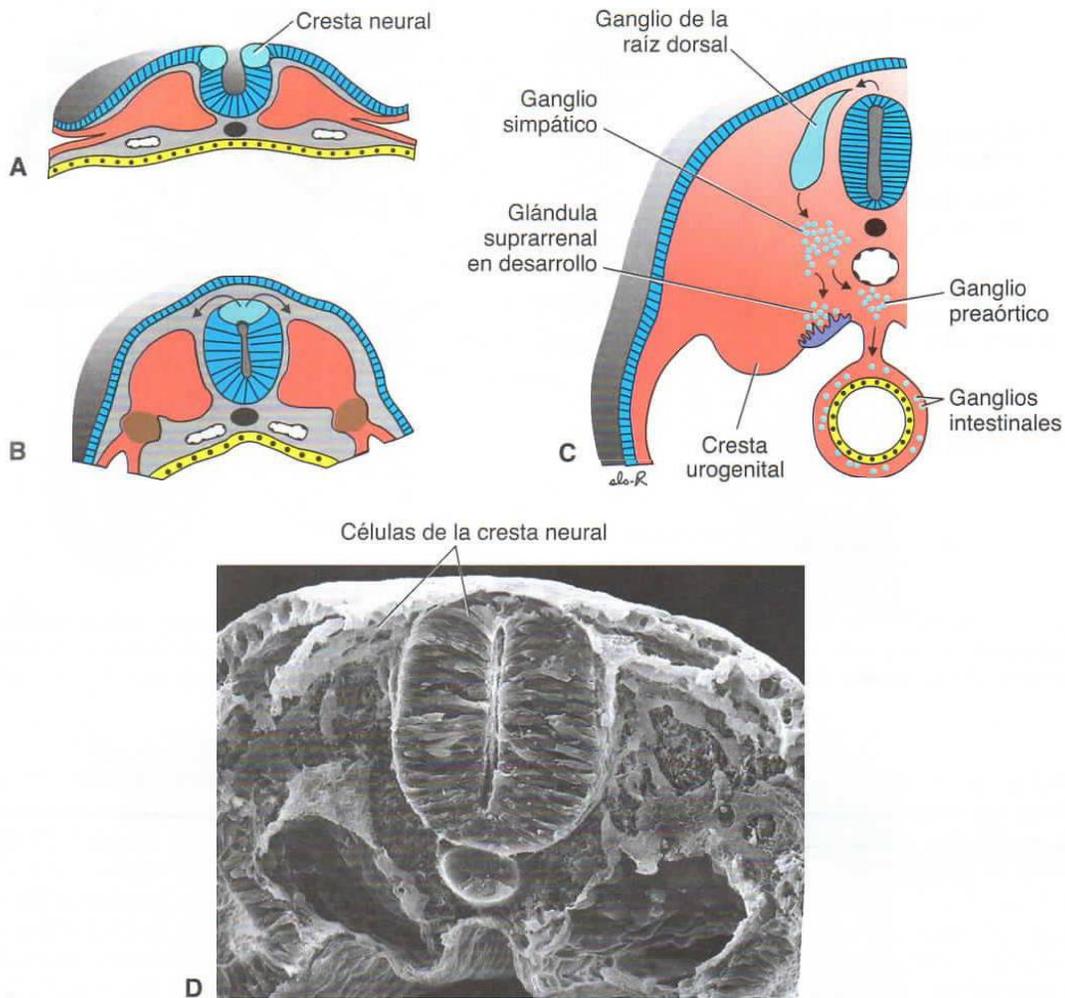


Figura 6-5. Formación y migración de las células de la cresta neural de la médula espinal. **A, B.** Las células de la cresta se forman en las puntas de los pliegues neurales y no emigran de esta región hasta que el tubo neural no está completamente cerrado. **C.** Después de migrar, las células de la 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.

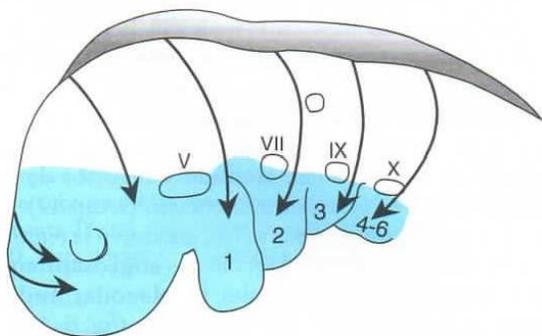


Figura 6-6. Dibujo que muestra las vías migratorias de las células de la cresta neural en la región de la cabeza. Estas células abandonan las crestas de los pliegues neurales antes de que el tubo neural se cierre y migran para formar las estructuras de la cara y el cuello (área azul). 1-6, arcos faríngeos;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

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 μg 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 μg de ácido fólico diariamente y que aumente la dosis a **1 000 μg diarios** cuando intente quedar embarazada.



Figura 6-7. (Continuación) **B, C.** Espina bífida. La mayoría de casos de espina bífida afectan a la región lumbosacra **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

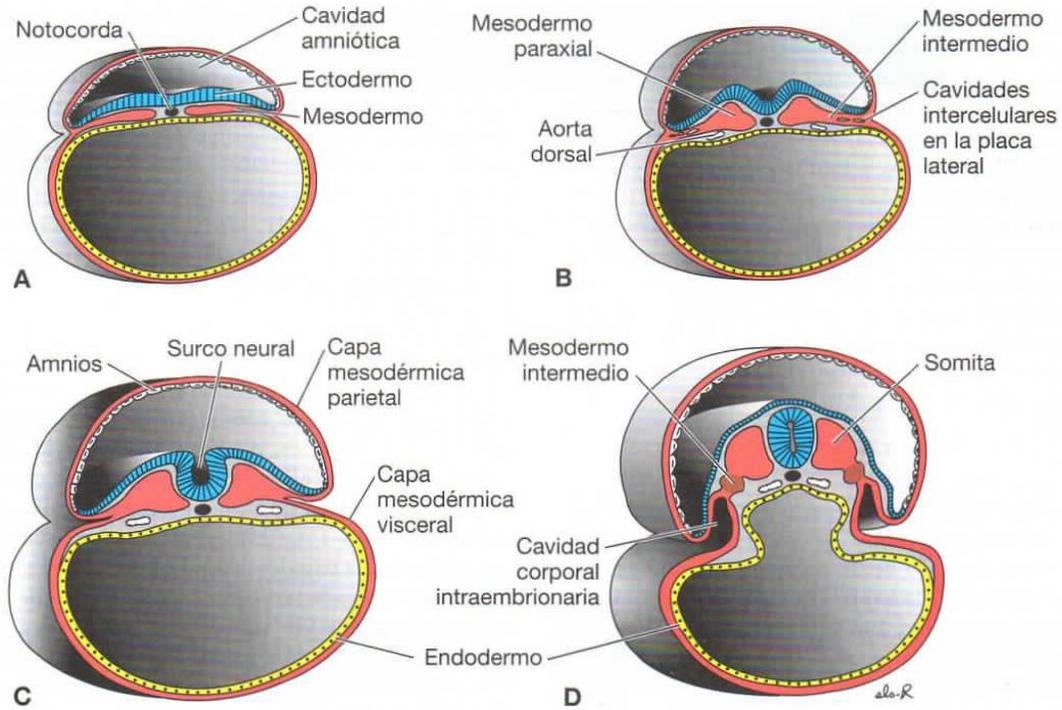


Figura 6-8. Secciones transversales que muestran el desarrollo de la capa germinal mesodérmica. **A.** Día 17. **B.** Día 19. **C.** Día 20. **D.** Día 21. La delgada lámina mesodérmica origina el mesodermo paraxial (futuros somitas), el mesodermo intermedio (futuras unidades excretoras) y la placa lateral, que se divide en las capas mesodérmicas parietal y visceral que revisten la cavidad intraembrionaria.

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

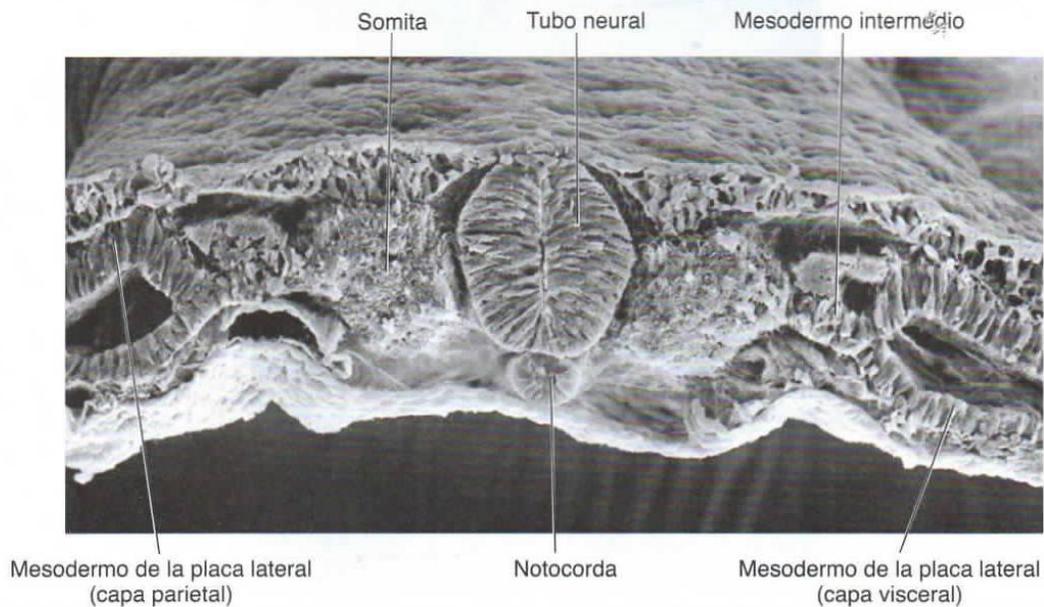


Figura 6-9. Sección transversal a través de los somitas y el tubo neural que muestra la organización del mesodermo paraxial en somitas, así como el mesodermo intermedio y el mesodermo de la placa lateral.

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 coccígeos. Más adelante, el primer par de somitas occipitales y los pares coccígeos, 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).

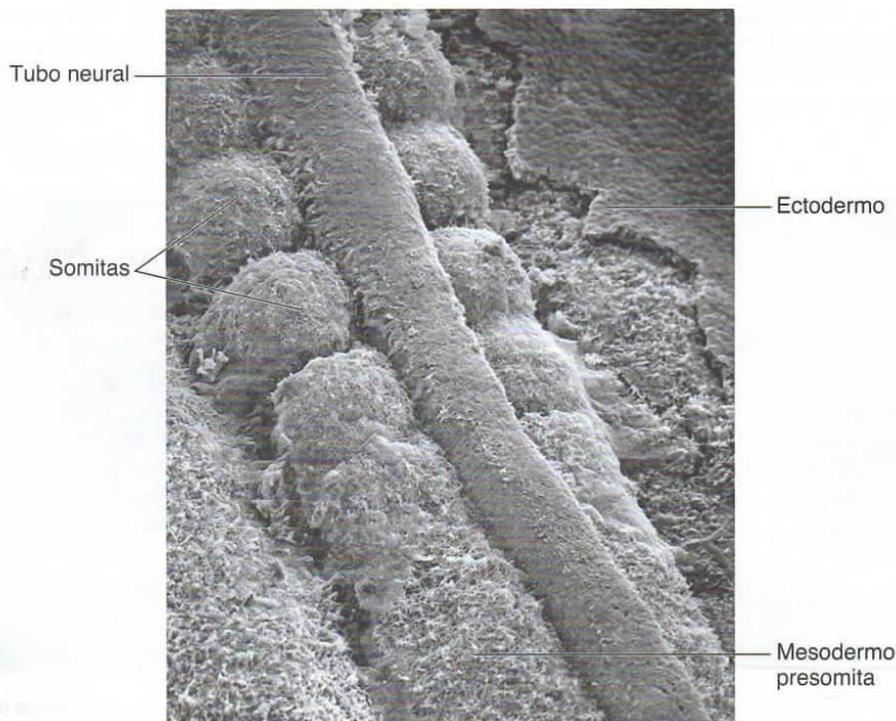


Figura 6-10. Vista dorsal de somitas formándose a lo largo del tubo neural (se ha eliminado parcialmente el ectodermo). En la parte caudal se están formando somitas a partir del mesodermo paraxial presomita no segmentado y en las regiones más craneales ya se han segmentado.

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 **miotoma** (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

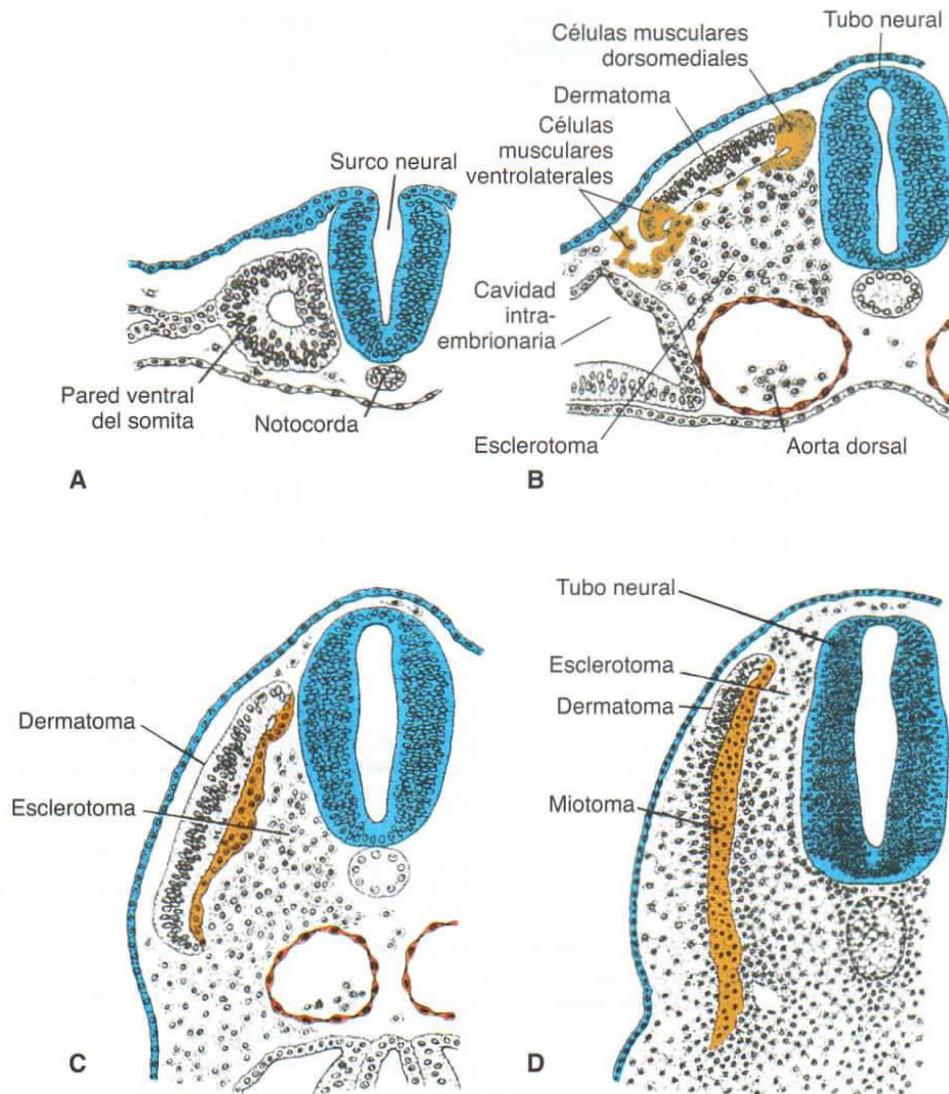


Figura 6-11. Fases en el desarrollo de un somita. **A.** Las células mesodérmicas que han experimentado epitelización se disponen alrededor de una pequeña cavidad. **B.** Las células de las paredes ventral y medial del somita abandonan su disposición epitelial y migran alrededor del tubo neural y la 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 dermomiótoma **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 intraembionaria 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).

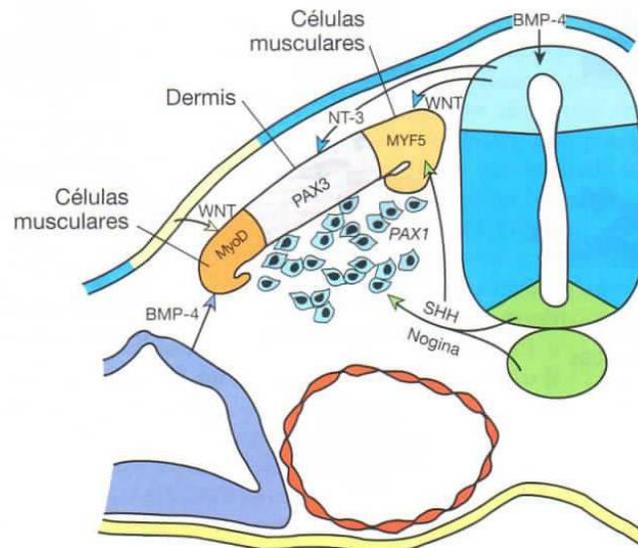


Figura 6-12. Patrones de expresión de los genes que regulan la diferenciación de los somitas. Sonic hedgehog (SHH) y nogina, secretadas por la notocorda y la placa basal del tubo neural, inducen la parte ventral del somita a formar esclerotoma y a expresar *PAX1* que, a su vez, controla la condrogénesis 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 mesonéfrico en desarrollo, llamada **región aorta-gónada-mesonefro (AGM)**. Estas células colonizan el hígado que entre el segundo

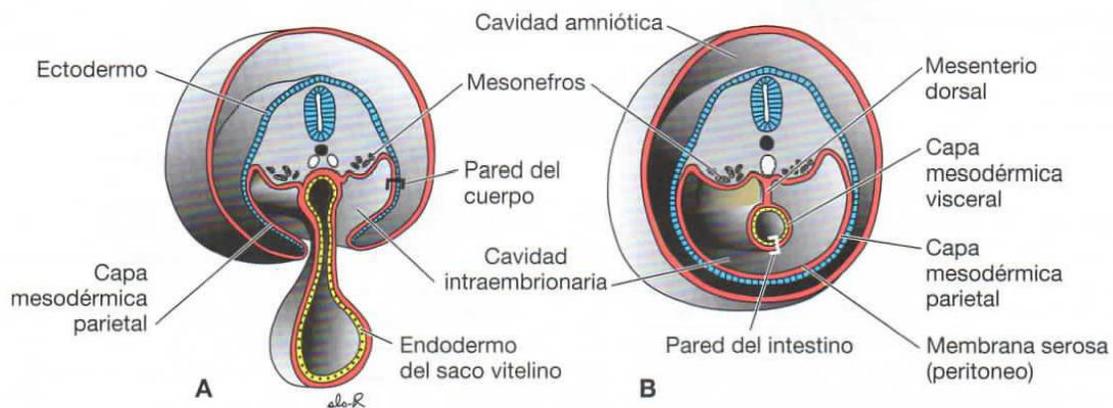


Figura 6-13. **A.** Sección transversal de un embrión de 21 días en la región del mesonefros que muestra las capas mesodérmicas parietal y visceral. Las cavidades intraembriónicas se comunican con la cavidad extraembriónica (cavidad coriónica). **B.** Sección al final de la cuarta semana. El mesodermo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

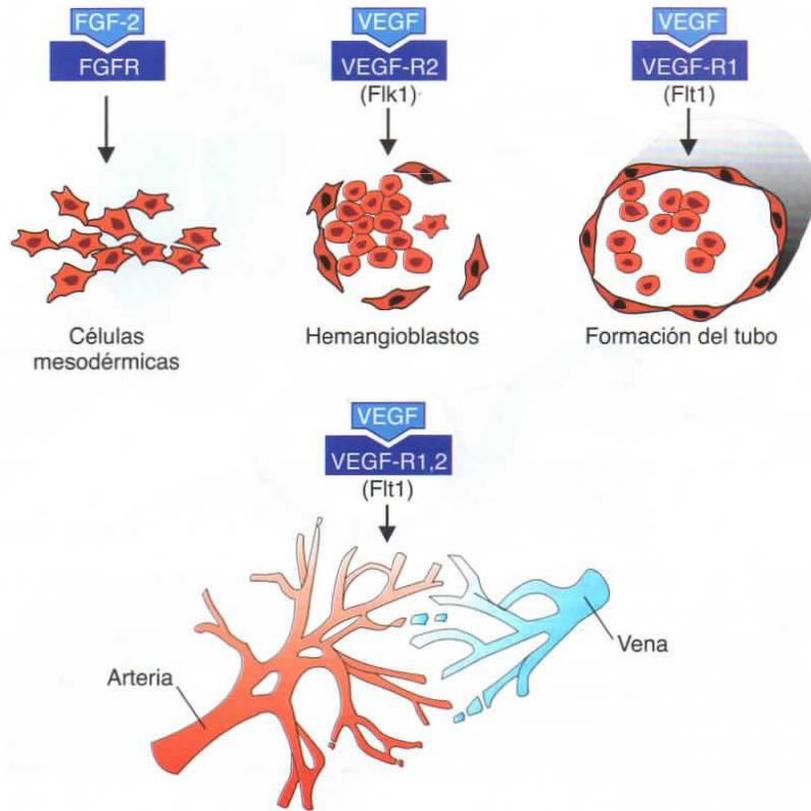


Figura 6-14. Los vasos sanguíneos se forman por dos mecanismos: por vasculogénesis (*arriba*), a partir de islotes sanguíneos, y por angiogénesis (*abajo*), a partir de vasos ya existentes. Durante la vasculogénesis, el factor de crecimiento de los fibroblastos 2 (FGF-2) se une a su receptor de las subpoblaciones 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 β .

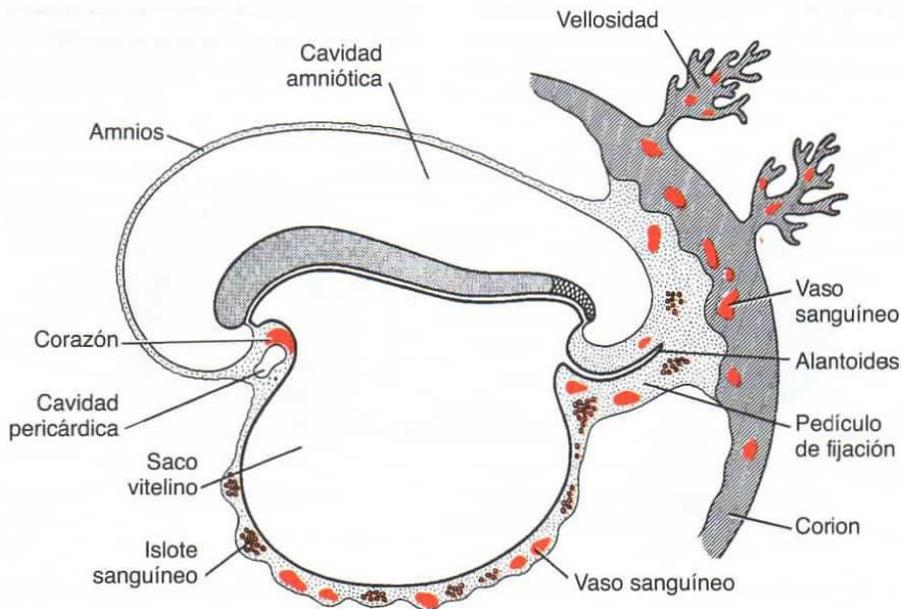


Figura 6-15. Formación extraembrionaria de vasos sanguíneos en las vellosidades, el corion, el pedículo de fijación y la pared del saco vitelino en un embrión presomita de unos 19 días.

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 β (TGF-β)**. 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 bucofaríngea** (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

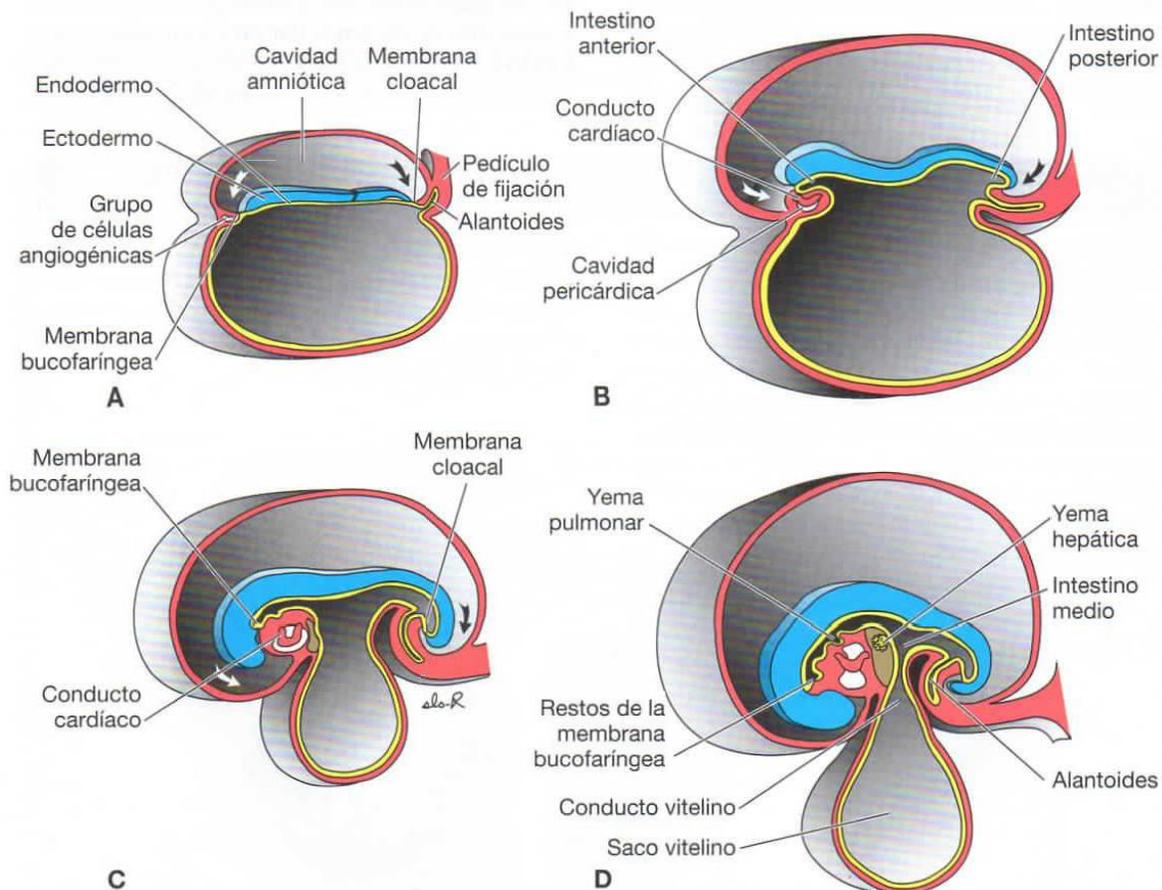


Figura 6-17. Secciones sagitales a través de la línea media del embrión en diversas fases del desarrollo que muestran el plegamiento cefalocaudal y el efecto del mismo sobre la posición de la cavidad revestida de endodermio. **A.** 17 días. **B.** 22 días. **C.** 24 días. **D.** 28 días. Flechas, pliegues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

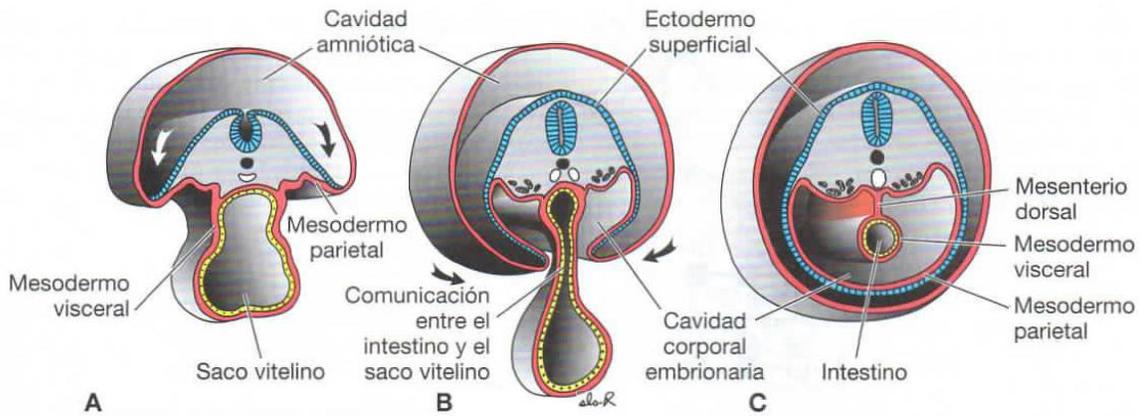


Figura 6-18. Secciones transversales a través de embriones en distintas fases del desarrollo que muestran el efecto del plegamiento lateral sobre la cavidad revestida de endodermo. **A.** Se inicia el plegamiento. **B.** Sección transversal a través del intestino medio que muestra la comunicación entre 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 nutritivo 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:

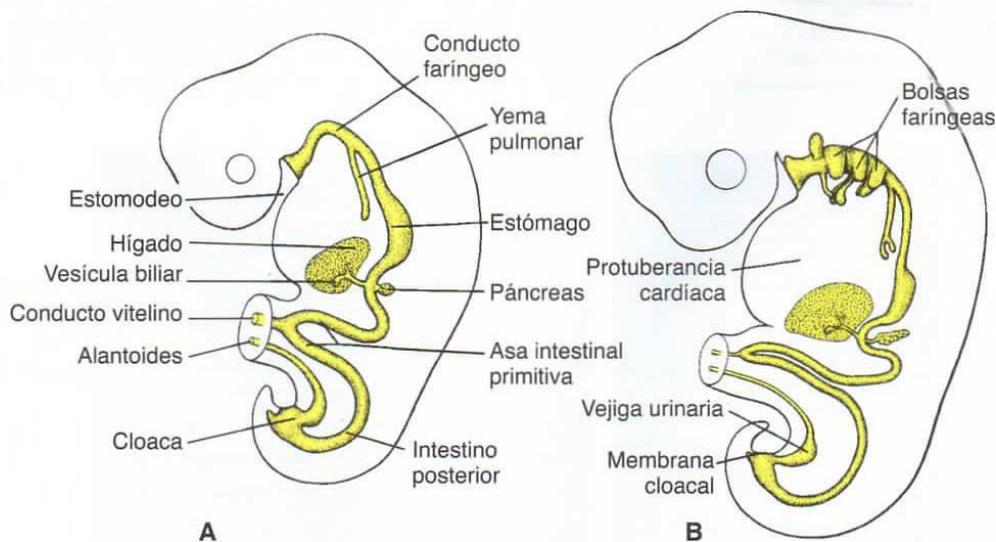


Figura 6-19. Secciones sagitales a través del embrión que muestran los derivados de la capa germinal endodérmica. **A.** Bolsas faríngeas, revestimiento epitelial de las yemas de los pulmones y la tráquea, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas. **B.** La vejiga urinaria deriva de la cloaca y en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

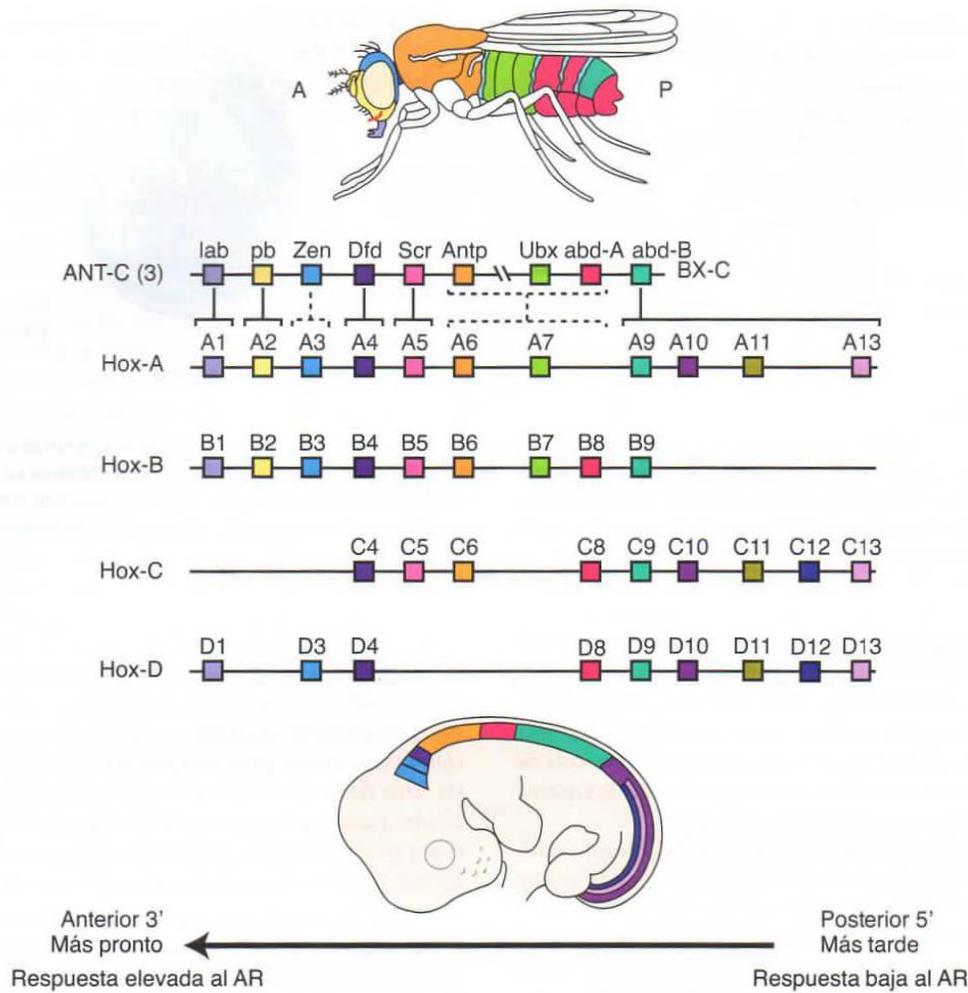


Figura 6-20. Dibujo que muestra la disposición de los genes de la homeosecuencia de las clases *Antennapedia* (ANT-C) y *Bithorax* (BX-C) de *Drosophila*, así como de los genes homólogos de las mismas clases que se conservan en el ser humano. Durante la evolución, estos genes se han duplicado, de manera 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.

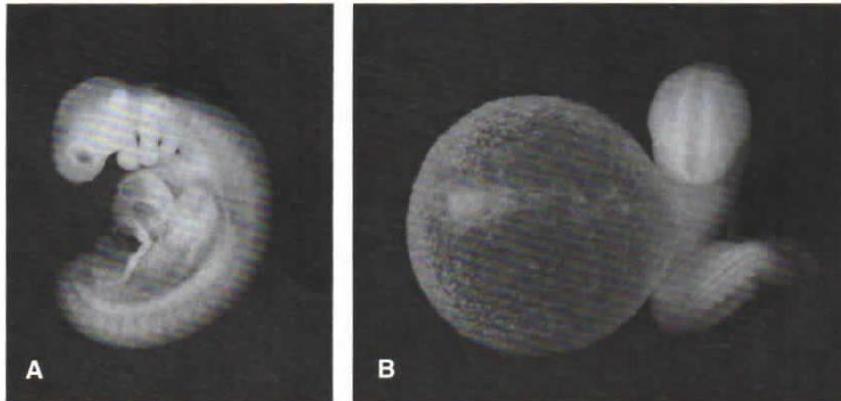


Figura 6-21. **A.** Vista lateral de un embrión humano de 28 somitas. Los principales rasgos externos son los arcos faríngeos y los somitas. Obsérvese la protuberancia pericárdica del hígado. **B.** El mismo embrión visto desde otro ángulo para poner en evidencia el tamaño del saco vitelino.

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

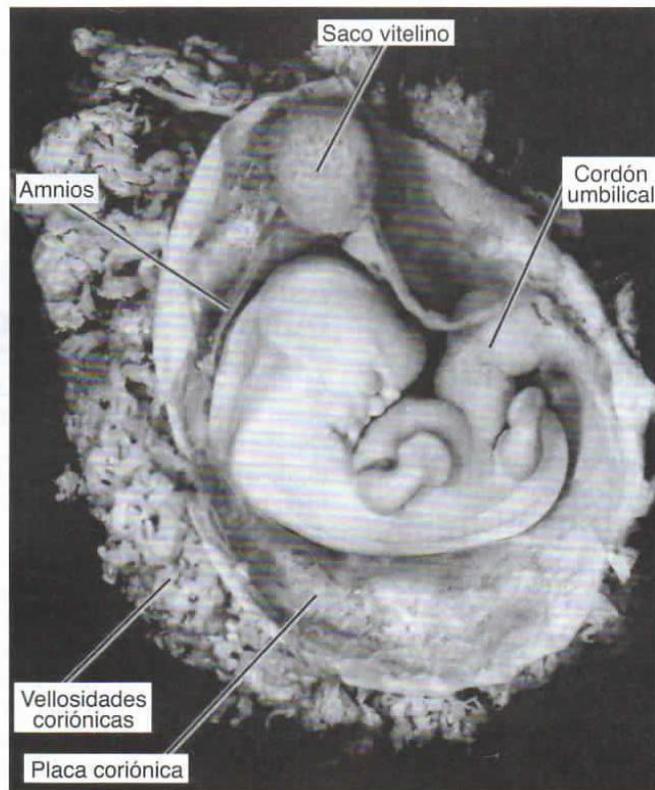


Figura 6-23. Embrión humano (LCC 13 mm, 6 semanas) que muestra el saco vitelino en la cavidad coriónica.

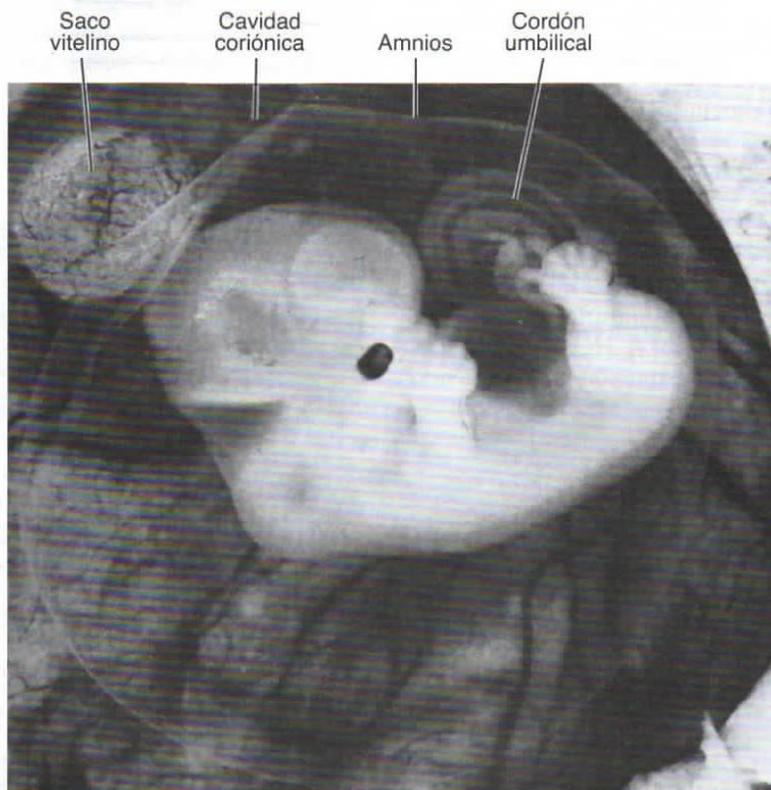


Figura 6-24. Embrión humano (LCC, 21 mm, 7 semanas) ($\times 4$). El saco coriónico abierto permite ver el embrión dentro del saco amniótico. Se pueden ver claramente el saco vitelino, el cordón umbilical y los vasos de la placa coriónica de la placenta. Obsérvese el tamaño de la cabeza en comparación 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).

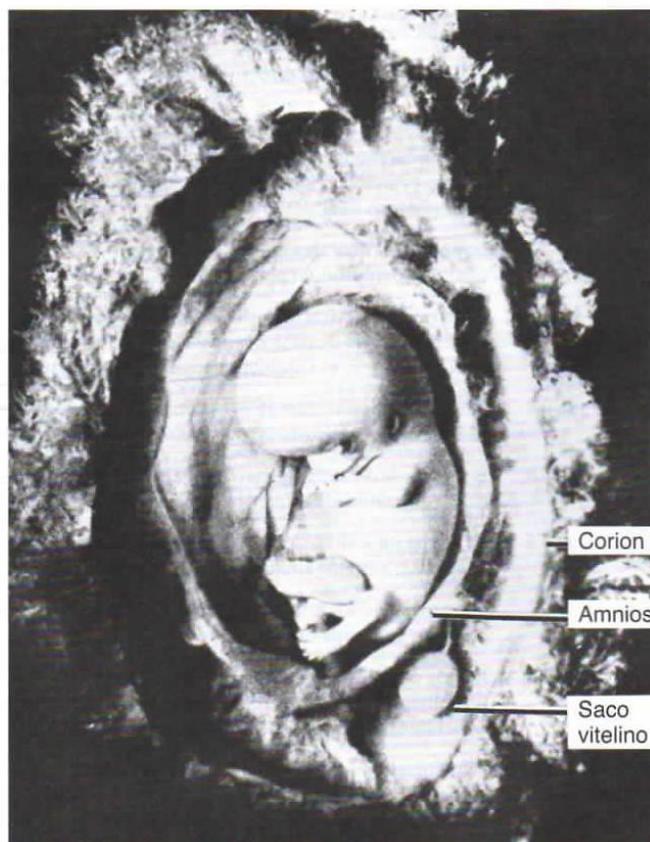


Figura 6-25. Embrión humano (LCC, 25 mm, entre 7 y 8 semanas). Se han abierto el corion y el amnios. Obsérvese el tamaño de la cabeza, el ojo, el pabellón auricular, los dedos del pie, ya bien formados, la prominencia del cordón umbilical provocada por el asa intestinal y el saco vitelino dentro de la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

1. 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?
2. ¿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?
3. ¿A partir de qué capa germinal se forman los somitas? ¿Cómo se organizan y qué tejidos forman?
4. ¿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?
5. ¿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?
6. ¿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?