



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

TERCERA SEMANA DE VIDA INTRAUTERINA Y  
TERATOGENESIS ASOCIADA A LA GASTRULACIÓN.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

MARÍA GUADALUPE DE LA O ROMERO

TUTORA: C.D. CAROLINA VEGA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## **DEDICATORIAS**

*Primero agradezco a dios, por la oportunidad que me ha dado de existir, por hacerme sentir su amor infinito en cada momento de mi vida y por enseñarme que tomada de su mano no hay nada que temer.*

*A mis padres, por que sin su apoyo no hubiera llegado hasta aquí. Por su cariño, amor y comprensión, por los consejos brindados a lo largo de mi vida que me permitieron alcanzar logros importantes. Les agradezco por darme la oportunidad de vivir y ayudarme a ser una persona capaz de cumplir mis metas, porque ahora me siento fuerte para enfrentar el futuro. También te agradezco a ti, por ser un gran hermano que me ha apoyado en todo y a estado a mi lado siempre, gracias por ser como eres.*

*A Tomas por apoyarme en lo que necesitaba, por ser parte importante en mi vida, y por estar estos últimos años a mi lado, acompañándome y brindándome tu cariño y amor.*

*A todos mis profesores que me formaron; pero en especial al Dr. René Araú por ser una gran persona de la que tengo grandes enseñanzas y consejos, a la que estimo, aprecio y respeto como a mi padre.*

*A la Dra. Carolina Vega por confiar en mí y asesorarme este trabajo, gracias.*

*A la Dra. Santa Ponce por sus enseñanzas y consejos que me han servido de mucho en mi vida diaria.*

*Y por último, a todos aquellos que estuvieron conmigo durante mi carrera hasta ahora gracias.*



---

# ÍNDICE

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **II. PROPÓSITO**

## **III. MARCO TEÓRICO**

### **A. GASTRULACIÓN: FORMACIÓN DE LAS CAPAS GERMINATIVAS.**

1. Bases moleculares de la gastrulación
2. Inducción de la línea primitiva
3. Nódulo primitivo
4. Placa precordial



5. Endodermo visceral anterior (hipoblasto)

## **B. LINEA PRIMITIVA**

1. Destino de la línea primitiva

## **C. FORMACION DE LA NOTOCORDA**

1. Vestigios del tejido notocordal
2. Alantoides

## **D. ESTABLECIMIENTO DE LOS EJES CORPORALES**

1. Inducción mesodérmica



## **E. NEURULACIÓN**

1. Placa neural
2. Surco neural
3. Tubo neural
4. Formación de la cresta neural

4.1. Origen

4.2 Migración

4.3 Diferenciación de las Células de la Cresta.

## **F. DESARROLLO INICIAL DE LOS SOMITAS**

## **G. DESARROLLO DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO**



---

## **H. DESARROLLO INICIAL DEL APARATO CARDIOVASCULAR**

1. Vasculogenesis y Angiogenesis

2. Aparato Cardiovascular Primitivo

### **I. DESARROLLO FINAL DE LAS VELLOSIDADES CORIONICAS**

### **J. TERATOGÉNESIS ASOCIADA A LA GASTRULACIÓN**

## **IV. CONCLUSIONES**

## **V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**



---

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen ilustrando la invaginación de células del epiblasto hacia el centro llamadas mesodermicas y la formación inicial de la línea primitiva. <sup>4</sup>

Figura 2. Migración de células del ectodermo hacia el centro (endodermo) y formación de línea primitiva <sup>5</sup>

Figura 3 Esquema de la superficie dorsal del disco embrionario que muestra como se alarga y modifica durante la tercera semana. <sup>6</sup>

Figura 4 Esquema donde se muestra el canal neuroenotérico. <sup>3</sup>

Figura 5. Formación del proceso notocordal en un sentido caudal mostrando el proceso notocordal hueco que se transformara en notocorda sólida, futura área del ano, membrana cloacal y área futura del corazón. <sup>4</sup>

Figura 6. Esquema donde se muestra el alantoides<sup>7</sup>





Figura 7. Imagen mostrando a siameses <sup>8</sup>

Figura 8. Foto de una bebe con las extremidades inferiores unidas (sirenomelia).<sup>8</sup>

Figura 9. Esquema donde se observa la proliferación de células epiblasticas que corresponde a la inducción mesodérmica. <sup>5</sup>

Figura 10. Esquema donde se muestra la inducción celular para la formación de la placa neural. <sup>5</sup>

Fig. Figura 11. Formación de la placa, surco neural y tubo neural.<sup>5</sup>

Figura 12. Una vez consolidada la placa neural se une formando una cavidad hueca llamada tubo neural. <sup>5</sup>

Figura 13. Esquema ilustrando la migración células de la cresta.<sup>10</sup>

Figura 14. Esquema mostrando la migración celular histológicamente.

Corte transversal que muestra la migración celular de la cresta neural cefálica observándose el futuro romboencéfalo y la faringe. H.E. Azul de Alcian 100x.<sup>10</sup>



Figura 15. Desarrollo inicial de los somitas<sup>11</sup>

Figura 16. Desarrollo del celoma intraembrionario<sup>5</sup>

Figura 17. Vellosidades coriónicas<sup>5</sup>

Figura 18. Recién nacido con sirenomelia, hipoplasia torácica, agenesia de genitales externos, miembros inferiores hipoplásicos y fusionados con dos pies.<sup>12</sup>

Figura 19. Cirugía de un teratoma tipo I según Altman.<sup>13</sup>

Figura 20. Recién nacido con teratoma sacrococcígeo.<sup>13</sup>

Figura 21 Teratoma tipo I<sup>14</sup>

Figura 22 Teratoma tipo II<sup>14</sup>

Figura 23 Teratoma tipo III<sup>14</sup>

Figura 24 Teratoma tipo IV<sup>14</sup>



## I. INTRODUCCIÓN

Mediante el proceso de gastrulación, las células del epiblasto originan tres capas germinativas en el embrión, que constituyen el primordio de todos sus tejidos y órganos. Este fenómeno que se produce durante la tercera semana de vida intrauterina es el inicio de morfodiferenciación para el desarrollo del producto. El cual, inicia con la formación de una estructura apenas perceptible en la línea media, la **línea primitiva** en la superficie del epiblasto. En un principio, la **línea primitiva** está poco definida pero en el embrión de 15 a 16 días se observa claramente como un surco angosto limitado a los lados por zonas algo salientes. Esta línea iniciara su proceso de diferenciación hacia el extremo cefálico dando origen a otras estructuras en su proceso hasta llegar al nódulo primitivo e iniciar su retroceso hasta desaparecer. Durante todo este proceso de migración y diferenciación celular se va controlando gracias a la especificación de diferentes genes y factores que se han descubierto en los últimos años. Una vez que las células se han invaginado, algunas desplazan al hipoblasto y dan lugar al endodermo embrionario, mientras que otras se sitúan entre el epiblasto y el endodermo, que acaba de formarse para constituir el mesodermo. Durante todos estos acontecimientos que ocurren durante la tercera semana se establecen también dos estructuras precursoras que son los somitas y la placa neural. Los somitas son una serie de condensaciones mesodérmicas en forma de bloque que se desarrollan y se subdividen en esclerotomos, miotomos y dermatomos de los que derivan la columna vertebral, la musculatura esquelética y la dermis. La placa neural aparece como un engrosamiento del ectodermo, esta se desarrolla a lo largo de la línea media y después se pliega formando el tubo neural precursor del sistema nervioso central. De tal modo mediante el proceso de gastrulación, y toda su morfodiferenciación celular van originando las capas germinativas del embrión, y las células de estas capas darán origen a todos los tejidos y órganos del embrión.



---

## II. PROPÓSITO

Presentar de manera articulada una compilación bibliográfica sobre los diferentes aspectos que ocurren durante la tercera semana de vida intrauterina y su importancia para el desarrollo del producto en las semanas próximas.



### III. MARCO TEORICO

#### A. GASTRULACIÓN: FORMACIÓN DE LAS CAPAS GERMINATIVAS

Al final de la segunda semana el embrión esta constituido por dos capas celulares planas, el epiblasto y el hipoblasto<sup>1</sup> dando lugar al inicio de la tercera semana. El fenómeno más característico que se produce durante la tercera semana de gestación es la gastrulación, proceso formativo mediante el cual la masa celular interna mediante movimientos celulares da lugar al futuro cuerpo del embrión y se establecen las tres capas germinativas primarias: el ectodermo (la capa mas externa), el mesodermo (la capa intermedia) y endodermo (la capa interna) a partir del epiblasto y la orientación axial en el embrión.<sup>1, 2, 3</sup>. Durante la gastrulación, el disco embrionario bilaminar en un principio aplanado y casi redondo, poco a poco se alarga convirtiéndose en un disco embrionario trilaminar. (Fig. 1)

La gastrulación constituye el inicio de la morfogenia, da lugar a tejidos y órganos específicos que comienza con la formación de la línea primitiva.<sup>2, 3</sup>

Después de que se han establecido estas capas germinales, la progresión continua del desarrollo embrionario depende de una serie de señales denominadas inducciones embrionarias, que se intercambian entre las capas germinales u otros precursores tisulares. En una interacción inductiva, uno de los tejidos (el inductor) actúa sobre otro (el tejido de respuesta), de manera que el desarrollo de este último es diferente del que habría sido en ausencia del primero.<sup>1</sup>

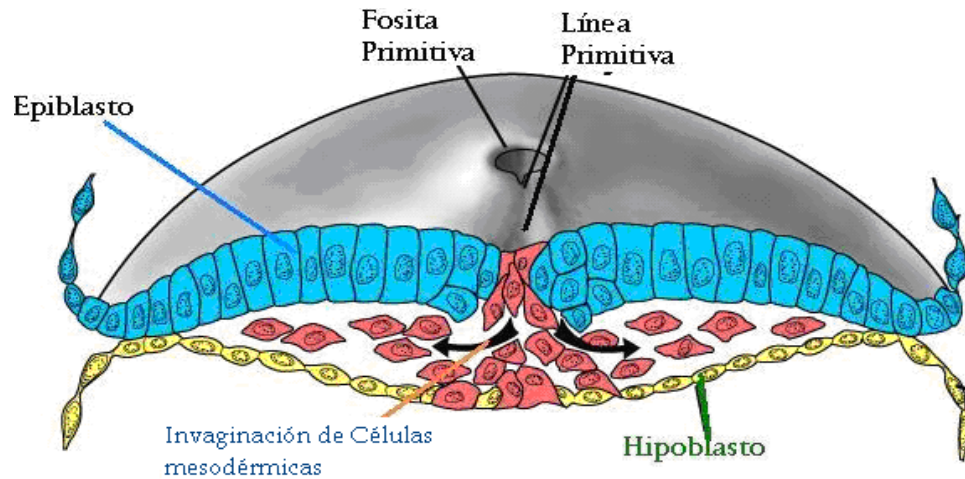


Figura 1. Imagen ilustrando la invaginación de células del epiblasto hacia el centro llamadas mesodérmicas y la formación inicial de la línea primitiva. <sup>4</sup>

## 1. Bases moleculares de la gastrulación

Muchas de las moléculas relevantes que controlan el desarrollo embrionario se pueden agrupar en un número relativamente pequeño de categorías. Algunas de ellas permanecen en las células que las producen y actúan como factores de transcripción. Estos son proteínas con dominios que se unen al ADN de las regiones potencializadoras de genes específicos.

Un grupo diferente actúa como moléculas señalizadoras. Estas salen de las células que las producen y ejercen sus efectos sobre otras células, que pueden estar cerca o a gran distancia de las primeras. Muchas de estas moléculas pertenecen a grandes familias de proteínas similares, denominadas factores de crecimiento. Para inducir su efecto, las moléculas señalizadoras normalmente se unen como ligandos a moléculas receptoras, que suelen ser proteínas



transmembrana que protruyen a través de la membrana plasmática de las células sobre las que actúan. <sup>1</sup>

Cuando estas moléculas receptoras forman complejos con las moléculas señalizadoras, inician una cascada de fenómenos en una vía de transducción de señal. <sup>1</sup>

Los procesos que tienen lugar en la gastrulación están guiados por una serie de inducciones moleculares que proceden de una sucesión de centros señalizadores en la parte más caudal del embrión, denominado en ocasiones organizador temprano de la gastrulación (nódulo primitivo)

Una vez que se establece la línea primitiva, el nódulo primitivo toma el control como el centro organizador de la estructura fundamental del eje corporal. A medida que la placa precordial y la notocorda se van constituyendo a partir de las células que atraviesan el nódulo, ambas se convierten a su vez en importantes centros señalizadores, donde la placa precordial está implicada en la organización de la cabeza, mientras que la notocorda organiza el desarrollo de las estructuras axiales del tronco. Una variación descubierta hace poco es que una región del hipoblasto anterior probablemente es la región señalizadora inicial correspondiente a la cabeza y que actúa incluso antes de que se hayan formado la placa precordial y la notocorda.

La expresión génica en los centros de señalización principales no está limitada a la producción de moléculas señalizadoras, sino que también expresan factores de transcripción relevantes. <sup>1</sup>





## **2. Inducción de la línea primitiva (el organizador temprano de la gastrulación)**

El fundamento de la formación de la línea primitiva todavía es poco conocido, aunque existen cuatro moléculas de señal principales (coordina, nodal, cripto y Vg1) que están activas en la zona mas caudal donde se inicia la formación de la línea primitiva. <sup>1</sup>

## **3. El nódulo primitivo (organizador)**

A medida que la línea primitiva se alarga, las células que migran desde el epiblasto se unen al extremo de la misma y en esa localización se hace evidente una masa dinámica de células, denominada nódulo primitivo. Las células del nódulo primitivo expresan numerosos genes, incluidos tres marcadores moleculares clásicos de la región organizadora en muchos vertebrados: coordina, gooseoid y factor nuclear hepático-3B (HNF-3B). Este ultimo no solo es importante en la formación del nódulo primitivo mismo, sino que también resulta vital para el establecimiento de las estructuras de la línea media rostrales a el.

El factor nuclear hepático-3B (HNF-3B) es necesario para el inicio de la función de la notocorda. En su ausencia, quedan sin formar no solo esta, sino también la placa del suelo del tubo neural. Por otra parte, se desarrollan el endodermo, la línea primitiva y el mesodermo intermedio. <sup>1</sup>



Existen dos genes, T y nodal, que desempeñan un papel destacado en la función de la línea primitiva y en la formación del mesodermo posterior. La expresión del gen T parece estar activada por productos de los genes factor nuclear hepático-3B (HNF-3B) y goosecoid. En los mutantes T (braquiuria), la notocorda se empieza a formar bajo la acción del factor nuclear hepático-3B, pero no llega a completar su desarrollo. Los estudios efectuados sobre mutantes T han demostrado que la actividad del gen T es necesaria para los movimientos normales de las futuras células mesodérmicas a través de la línea primitiva durante la gastrulación. (Fig. 1) Durante este proceso las células mesodérmicas se acumulan en una línea primitiva escasamente formada, y el embrión muestra un alargamiento defectuoso del eje corporal (con cola corta), en la parte posterior a los miembros anteriores. Los mutantes del gen T pueden ser los responsables de ciertas alteraciones graves de las porciones caudales del cuerpo en el ser humano. Nodal, un miembro de la familia del factor de crecimiento fibroblástico (TGF-B) de genes de factores del crecimiento se expresa en todo el epiblasto antes de la gastrulación, pero su actividad se concentra en el nódulo primitivo durante la gastrulación.

Al igual que el gen T, los efectos de nodal se manifiestan marcadamente en la región caudal del embrión. En el mutante con ausencia de nodal, no se forma la línea primitiva y el embrión carece de mesodermo. De la misma manera, los mutantes de cripto (un miembro de acción temprana de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y un cofactor esencial en la vía señalizadora de nodal producen un fenotipo con ausencia de tronco. <sup>1</sup>

#### **4. La placa precordial y la notocorda**

Las primeras células que atraviesan el nódulo primitivo forman una masa celular bien definida en la línea media, (la placa precordial) relacionada de forma estrecha con el endodermo en la región inmediatamente caudal a la



membrana bucofaríngea. La generación siguiente de células que atraviesan en el nódulo, formara la notocorda.

La notocorda es un centro señalizador axial principal del tronco del embrión temprano y también es importante en la formación de numerosas estructuras axiales. Bajo la influencia del factor nuclear hepático (HNF-3B), las células de la notocorda en formación producen moléculas noggin y coordina, moléculas identificadas como potentes inductores neurales en muchas especies.

La notocorda también produce Sonic hedgehog (SHH), la molécula responsable de muchas inducciones notocordales destructoras axiales, tras la inducción de la placa neural. Sin embargo, a pesar de dicha inducción en el ectodermo que la cubre, la notocorda no estimula la formación de las porciones anteriores del cerebro ni de las estructuras de la cabeza. Esta función se reserva para la placa precordial y para el endodermo visceral anterior.<sup>1, 3</sup>

La placa precordial, denominada en ocasiones el centro organizador de la cabeza esta constituida por las primeras células mesodérmicas que atraviesan el nódulo primitivo. Estas células están estructural y funcionalmente asociadas de manera estrecha a las del endodermo anterior subyacente.<sup>1</sup>

## **5. Endodermo visceral anterior (hipoblasto)**

En el hipoblasto anterior (denominado visceral anterior) expresa genes característicos de la placa precordial y probablemente inicia la formación de la cabeza. En si mismo, el endodermo visceral anterior está subdividido en una parte anterior, que actúa como centro señalizador para la formación inicial del corazón y en otra mas posterior que se integra al complejo de la placa precordial e induce la formación de la cabeza y el procencéfalo, es un proceso que tiene lugar en dos pasos: una inducción temprana producida por el endodermo visceral anterior que confiere un carácter anterior a la cabeza y al



cerebro, y una inducción posterior ejercida por el mesodermo de la placa precordial, que refuerza y mantiene la primera. En los embriones la placa precordial parece ser el único centro de señal para la formación de la cabeza. <sup>1,</sup>

<sup>2</sup>

Para que tenga lugar la formación de la cabeza, es necesario el bloqueo de la señal de la proteína morfogenética ósea BMP-4 y también de una señal procedente de la vía señaladora de Wnt. En los centros señaladores de la cabeza se elaboran tanto moléculas de señalización como factores de transcripción. <sup>1</sup>

## B. LÍNEA PRIMITIVA

El primer signo del proceso de gastrulación es la aparición de la línea primitiva.

<sup>3</sup> A comienzos de la tercera semana, en el extremo caudal del plano medial de la cara dorsal del disco embrionario aparece una condensación celular longitudinal en la línea media que procede del epiblasto en la región posterior del embrión, posiblemente a través de una inducción ejercida por parte de las células situadas en el borde del disco embrionario de esta zona, la línea primitiva. ( Fig. 1) La línea primitiva tiene al principio una forma triangular, pero al poco tiempo se torna lineal y se alarga, debido principalmente a redistribuciones celulares internas, llamadas movimientos de extensión convergente. <sup>1, 3</sup> A medida que la línea se alarga por adición de células a su extremo caudal, su extremo craneal prolifera para formar el nódulo primitivo. Simultáneamente la línea primitiva desarrolla un surco estrecho, el surco primitivo que continua con una pequeña depresión en el nódulo primitivo, la fóvea primitiva.<sup>3</sup> Con la aparición de la línea primitiva, ya se pueden identificar con facilidad los ejes antero-posterior (rostro-caudal) y derecha izquierda del embrión, aunque es probable que estos ejes ya se hayan establecido en etapas anteriores del desarrollo. <sup>1</sup>

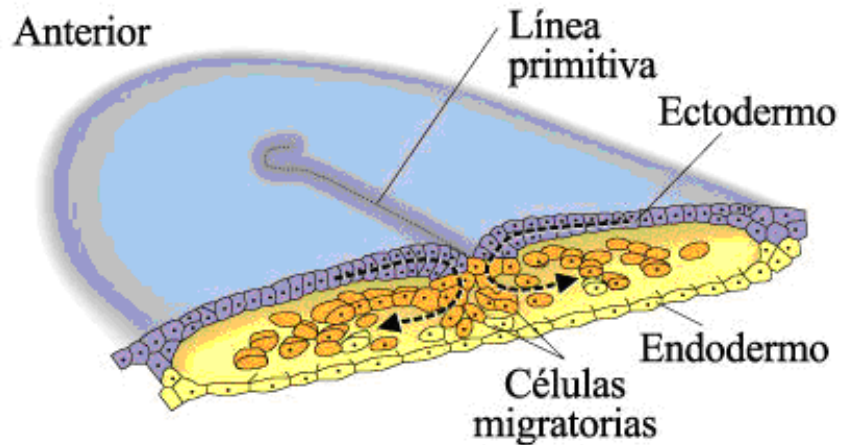


Figura 2. Migración de células del ectodermo hacia el centro (endodermo) y formación de línea primitiva <sup>5</sup>

Una vez que las células de la línea primitiva se invaginan experimentan una rápida transformación de células epiteliales a mesenquimatosas en la propia línea, donde su actividad adherente predominante pasa de ser de célula a célula a ser de célula a sustrato. Un gen responsable de la represión de las características ectodérmicas en las células mesenquimatosas es **slug**. (Fig. 2) Un factor de transcripción. Bajo su influencia la expresión de las moléculas, de adherencia de célula a célula como cadherina E puede cesar temporalmente, al mismo tiempo que se induce la expresión de proteínas. La transformación de las células del epiblasto de las células epiteliales a mesenquimatosas es esencial para penetrar o emigrar a través de la línea primitiva y en el espacio situado entre el epiblasto y el hipoblasto para producir el endodermo y el mesodermo definitivos. Además de slug, los genes que regulan estos movimientos morfogénicos son distintos factores de crecimiento, factores de transcripción y factores de adherencia. <sup>4</sup>

Como ya se menciona poco después de la aparición de la línea primitiva, las células de su zona profunda migran y forman el mesenquima, un tejido formado por células de organización laxa suspendidas en una matriz



gelatinosa. Las células del mesenquima tienen forma ameboidea y cavidad fagocítica. El mesenquima forma los tejidos de sustento del embrión, como la mayoría de los tejidos conjuntivos del cuerpo y el armazón de tejido conjuntivo de las glándulas. Una parte del tejido mesenquimatoso origina el mesoblasto, que forma el mesodermo intraembrionario o embrionario. Algunas células del epiblasto desplazan al hipoblasto, formando el endodermo intraembrionario o embrionario en el techo del saco vitelino. Las células restantes del epiblasto dan lugar al ectodermo intraembrionario o embrionario.<sup>3</sup> Las células mesenquimatosas derivadas de la línea primitiva migran mucho. (Fig. 2) Estas células pluripotenciales tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse en distintos tipos celulares, como fibroblastos, condroblastos y osteoblastos.<sup>2,3</sup>

La línea primitiva es una región donde convergen las células del epiblasto en una secuencia bien definida. A medida que las células del epiblasto alcanzan la línea primitiva cambian su morfología y pasan a través de ella para formar nuevas capas celulares debajo del epiblasto (ventrales al mismo) en el extremo anterior de la línea primitiva se sitúa una acumulación celular pequeña pero bien definida, denominada nódulo primitivo. Esta estructura tiene una gran importancia en el desarrollo debido a que las células que migran a través de ella son canalizadas hacia una masa de células mesenquimatosas en forma de varilla que se denomina **notocorda** y hacia un grupo de células anterior a ella, llamado **placa precordial**.<sup>3</sup>

Como mencionamos anteriormente en la línea primitiva existen células que se invaginan y se transforman de epiteliales a mesenquimatosas, otras de estas penetran a través de la línea primitiva produciendo el mesodermo y el endodermo definitivos con la ayuda de la expresión de los genes uno de ellos de la familia homeobox inducido al parecer por el gen brachyury. Sin embargo se sabe muy poco sobre la formación del endodermo definitivo.<sup>4</sup>



## 1. Destino de la línea primitiva

Tras su aparición inicial en el extremo caudal del embrión, la línea primitiva experimenta una expansión rostral aproximadamente hacia el decimosexto día. La línea primitiva ocupa alrededor de la mitad de la longitud del embrión. Sin embargo a medida que la gastrulación avanza, la línea primitiva forma activamente el mesodermo embrionario e inicia su regresión tirando de la notocorda en sentido caudal hasta el inicio de la cuarta semana; posteriormente, el tamaño relativo de la línea primitiva se reduce y se convierte en una estructura insignificante en la región sacrococcígea del embrión. Normalmente la línea primitiva sufre cambios degenerativos y desaparece a finales de la cuarta semana.<sup>3, 4</sup>

## C. FORMACIÓN DE LA NOTOCORDA

La notocorda, estructura por la que se da la denominación de cordados (todos los vertebrados) se origina a partir de algunas células mesenquimatosas (células prenotocordales) se elongan y se invaginan en la región de la fosita primitiva y migran en dirección cefálica formando un cordón celular medial conocido como prolongación notocordal.<sup>2, 3</sup> (Fig. 3) Esta prolongación adquiere enseguida una luz, formando el canal notocordal. La prolongación notocordal es ahora un tubo celular que crece en sentido craneal desde el nódulo primitivo entre el ectodermo y el endodermo, hasta alcanzar la lámina precordal, una pequeña zona circular de células endodérmicas cilíndricas en las que están en contacto el ectodermo y el endodermo. La prolongación notocordal hueca y con forma de bastón no se puede extender más, ya que la lámina precordal está unida fuertemente al ectodermo embrionario que la recubre.<sup>3</sup> Y se localiza inmediatamente ventral al sistema nervioso central y actúa como el soporte inicial longitudinal del cuerpo, aunque también desempeña una función

fundamental como principal mecanismo iniciador de una serie de episodios de señalización (inducciones), que transforman las células embrionarias no especializadas en tejidos y órganos definitivos.<sup>1</sup>

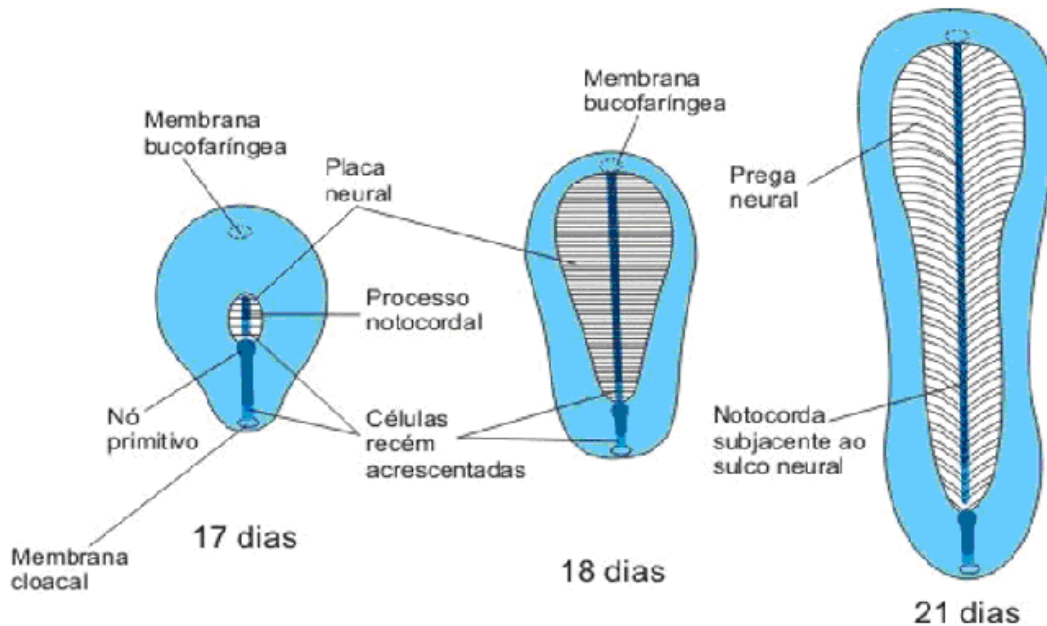


Figura 3. Esquema de la superficie dorsal del disco embrionario que muestra como se alarga y modifica durante la tercera semana.<sup>6</sup>

Las señales de inducción procedentes de la notocorda estimulan la conversión del ectodermo superficial que la cubre en tejido neural, especifican la identidad de determinadas células (placa del suelo) en el sistema nervioso inicial, transforman ciertas células de los síntomas en cuerpos vertebrales y estimulan las primeras fases del desarrollo del páncreas dorsal.

Rostralmente a la notocorda se localiza una pequeña región donde coincide el ectodermo y el endodermo embrionario sin que entre ellos haya mesodermo denominada membrana bucofaringea, esta estructura marca el lugar de la futura cavidad bucal. (Fig. 3) Entre el extremo rostral de la notocorda y de la membrana bucofaringea existe una pequeña acumulación de células





mesodérmicas estrechamente relacionadas con el endodermo que se llama placa precordial. Esta emite señales moleculares que son clave para estimular la formación del procencéfalo.

Tanto la placa precordial como la notocorda se originan a partir de la entrada en el nódulo primitivo de una población de células epiblasticas que se unen a otras células originadas en la línea primitiva. A medida que la línea primitiva sufre regresión, los precursores celulares de la placa precordial en primer lugar y de la notocorda en segundo lugar migran rostralmente desde el nódulo, permaneciendo después como una agrupación cilíndrica de células (proceso notocordal).<sup>1, 3</sup>

Las células prenotocordales se intercalan en el hipoblasto, de manera que durante un breve periodo la línea media del embrión está formada por dos capas celulares que constituyen la placa notocordal. A medida que el hipoblasto es reemplazado por células endodérmicas que se desplazan hacia la línea primitiva, las células de la placa notocordal proliferan y se desprenden del endodermo y forman un cordón macizo llamado **notocorda definitiva**, que se encuentra por debajo del tubo neural y sirve de base para el esqueleto axial.

Como la elongación de la notocorda es un proceso dinámico, primero se forma el extremo craneal o cefálico, y las regiones caudales se agregan a medida que la línea primitiva adopta una posición más caudal. La notocorda y las células prenotocordales se extienden cranealmente hacia la placa precordial y caudalmente hacia la fosita primitiva. En el punto donde la fosita forma una indentación en el epiblasto, el **canal neurentérico** conecta temporalmente el saco vitelino con la cavidad amniótica<sup>2</sup>. (Fig. 4) Cuando ha finalizado el desarrollo de la notocorda, el canal neurentérico generalmente desaparece.<sup>3</sup>

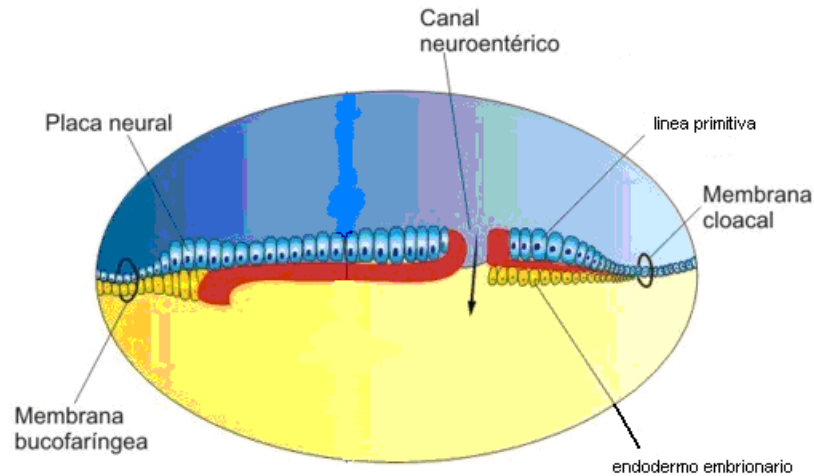


Figura 4. Esquema donde se muestra el canal neuroentérico.<sup>3</sup>

Algunas células mesenquimatosas de la línea primitiva y la prolongación notocordal migran en sentido lateral y craneal entre el ectodermo y mesodermo hasta los márgenes del disco embrionario. Dichas células continúan con el mesodermo extraembrionario que recubre el amnios y el saco vitelino que se deriva del endodermo del saco. Otras células mesenquimatosas de la línea primitiva migran en sentido craneal a cada lado de la prolongación notocordal y alrededor de la lámina precordial. En ese punto se encuentran cranealmente para formar mesodermo en **el área cardiogena** en la que el primordio cardiaco inicia su desarrollo a finales de la tercera semana.<sup>3</sup>

En posición caudal respecto a la línea primitiva existe una zona circular, **la lámina cloacal** que indica la futura localización del ano. (Fig. 5) El disco embrionario bilaminar en esta área y en la membrana bucofaringea debido a la fusión del ectodermo y endodermo embrionario en estos sitios, evitando así la migración de células mesenquimatosas entre ellos.<sup>3</sup>

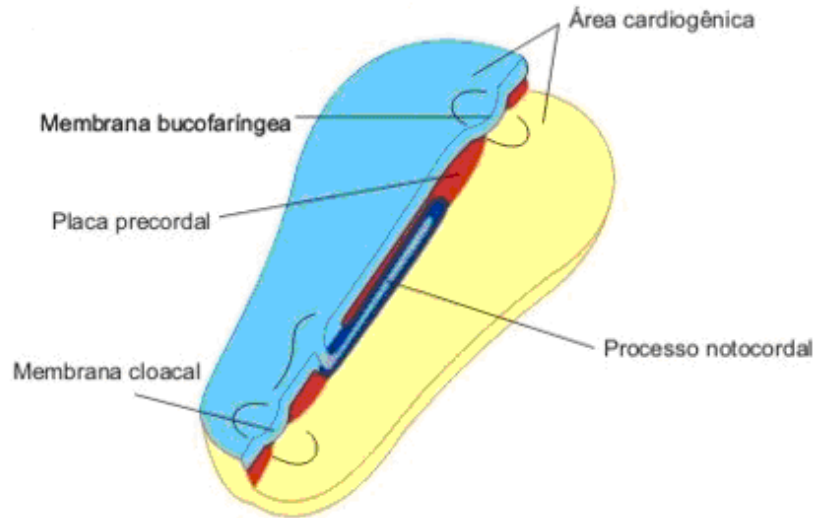


Figura 5. Formación del proceso notocordal en un sentido caudal mostrando el proceso notocordal hueco que se transformara en notocorda sólida, futura área del ano, membrana cloacal y área futura del corazón. <sup>4</sup>

La notocorda es una estructura compleja alrededor de la cual se formará la columna vertebral. Se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta el nódulo primitivo. La notocorda degenera y desaparece a medida que se forman los cuerpos vertebrales. La notocorda funciona como el inductor primario en el embrión inicial. La notocorda en desarrollo induce el engrosamiento del ectodermo embrionario suprayacente y forma la **placa neural**. El origen de sistema nervioso central (SNC).

## 1. Vestigios del tejido notocordal

A partir del tejido notocordal se pueden formar tumores tanto benignos como malignos. Aproximadamente una tercera parte de los cordomas que proceden de restos de la notocorda aparecen en la base del cráneo y se extienden hacia la nasofaringe. Los cordomas crecen lentamente y sus formas malignas infiltran hueso. <sup>3</sup>



## 2. Alantoides

En la región del intestino posterior, la expansión del cuerpo del embrión no es tan prominente como en el extremo craneal, pero en dicha región también tiene lugar un plegamiento ventral menos intenso. Mientras están tomando forma los primeros signos del pliegue de la cola una evaginación tubular del intestino posterior se extiende hasta el mesodermo del pedículo de fijación.<sup>1</sup>

Esta evaginación se denomina alantoides. (Fig. 6) Este aparece alrededor del día 16 como un pequeño vestigio de una membrana extraembrionaria en forma de saco en donde se acumulan las sustancias de desecho del embrión, originada como una extensión del tubo digestivo primitivo del endodermo del embrión.

Conforme avanza el desarrollo embrionario va disminuyendo de tamaño transformándose en un saco alargado originado en el cuerpo del embrión que consiste en una evaginación endodérmica de la pared caudal del saco vitelino extendiéndose hacia el mesodermo del pedículo o tallo de fijación.<sup>3,</sup>

<sup>5</sup> El alantoides tiene un tamaño muy pequeño en embriones debido a que la placenta y el saco amniótico se han hecho cargo de sus funciones. El alantoides está implicado en la hematopoyesis inicial en el embrión y se asocia al desarrollo de la vejiga urinaria. A medida que la vejiga aumenta de tamaño, el alantoides se transforma, representado en los adultos por el ligamento umbilical medio. Los vasos sanguíneos del alantoides se convierten en las arterias y venas umbilicales.<sup>3</sup>

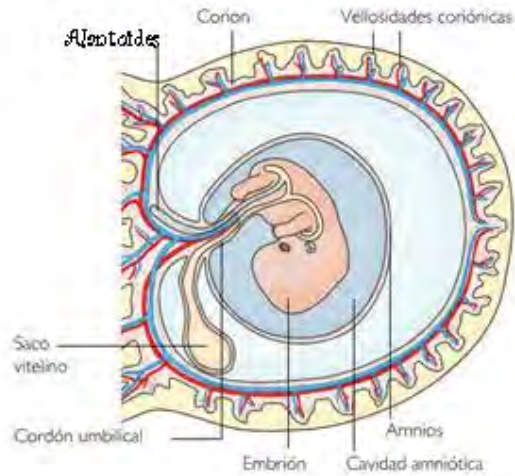


Figura 6. Esquema donde se muestra el alantoides<sup>7</sup>

#### D. ESTABLECIMIENTO DE LOS EJES CORPORALES

El establecimiento de los ejes corporales, antero-posterior, dorso-ventral e izquierda- derecha, tiene lugar antes y durante el período de gastrulación estableciéndose de manera definitiva. El eje antero-posterior esta indicado por células que se encuentran en el margen anterior (craneal) del disco embrionario.<sup>3</sup> Debido a que la parte de la masa celular interna que protruye en el blastocelo da lugar al hipoblasto, este es el lado ventral de la misma. No se sabe en que momento del desarrollo se origina el eje dorsoventral una vez que están establecidos los ejes dorsoventral y antero-posterior, el tercer eje queda definido automáticamente (derecha izquierda).<sup>1</sup>

Esta área del endodermo visceral anterior, expresa genes esenciales para la formación de la cabeza, como algunos factores de transcripción y el factor secretado cerberus. Estos genes establecen el extremo craneal del embrión antes de la gastrulación. La línea primitiva es iniciada y mantenida por ciertas



moléculas de señalización (factores nodales), y un miembro de la familia de genes del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF  $\beta$  -).<sup>2, 3</sup>

Una vez que se formó la línea primitiva, cierto número de genes regulan la formación del mesodermo dorsal, ventral y de estructuras de cabeza y cola. La proteína morfogénica ósea 4 (BMP4) es secretada en todo el disco embrionario. Cuando esta proteína y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) están presentes, el mesodermo es centralizado y contribuye a formar los riñones (mesodermo intermedio), la sangre y el mesodermo de la pared corporal (lámina del mesodermo lateral). En realidad todo el mesodermo podría ser centralizado si la actividad de la proteína morfogenica del hueso 4 (BMP4) no fuera bloqueada por otros genes expresados en el nódulo. Por tal razón se podría decir que el nódulo es el organizador en este sistema.<sup>2</sup>

De este modo coordina (activada por el factor de transcripción gooseoid), nogina o noggin y folistatina que son moléculas de señalización producidas por la notocorda, antagonizan la actividad de la proteína morfogenica del hueso 4(BMP4).<sup>1, 2</sup>

Este conjunto de interacciones moleculares hace que las células ectodérmicas situadas sobre la notocorda queden comprometidas para su transformación en tejido neural, en lo que solo representa el primer paso en la formación del sistema nervioso.

Un segundo paso importante es la distribución regional del sistema nervioso central.

La distribución regional se refiere a la subdivisión de dicho sistema nervioso central en regiones rostrocaudales amplias. Se ha visto que el nódulo primitivo temprano puede inducir un sistema nervioso con ambos componentes, anterior (cabeza) y posterior (tronco), mientras que el nódulo primitivo más tardío solo



induce el componente del tronco. No obstante, en presencia de ácido retinoico o de factor de crecimiento fibroblástico (FGF) desempeñan un importante cometido en la fase del desarrollo embrionario, las estructuras neurales inducidas quedan localizadas en una situación posterior y se forman las estructuras más caudales (romboencéfalo) <sup>1</sup>

Como se mencionó, nodal un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), interviene en el inicio y el mantenimiento de la línea primitiva, así también se expresa en todo el epiblasto antes de la gastrulación, pero su actividad se concentra en el nódulo primitivo durante la gastrulación.

Del mismo modo, como se expresó antes goosecoid activa a los inhibidores de la proteína morfogénica del hueso 4 (BMP4) y contribuyen a la regulación del desarrollo de la cabeza. La sobreexpresión o la expresión insuficiente de este gen producen malformaciones importantes de la región de la cabeza, como duplicaciones, similares a las de algunos tipos de gemelos unidos (siameses). <sup>1,2</sup> (Fig. 7)



Figura 7. Imagen mostrando a siameses <sup>8</sup>

La regulación de la formación del mesodermo dorsal en las regiones media y caudal del embrión es controlada por el gen *Brachyury (T)*, expresado en el nódulo, en las células precursoras de la notocorda y en la notocorda. Este gen es esencial para la expresión celular a través de la línea primitiva. De tal modo, la formación del mesodermo en estas regiones depende del producto de este gen, y su ausencia determina un acortamiento del eje embrionario.



Figura 8. Foto de una bebe con las extremidades inferiores unidas (sirenomelia).<sup>8</sup>

Durante la gastrulación, puede ser interrumpida por anomalías genéticas o agresiones tóxicas la disgenesia caudal (sirenomelia) que constituye un síndrome en la cual la formación de mesodermo es insuficiente en la región más caudal del embrión. Como este mesodermo contribuye la formación de las extremidades inferiores, el sistema urogenital (mesodermo intermedio) y las vértebras lumbo sacras, aparecen anomalías en estas estructuras. Los niños afectados presentan un espectro variable de defectos, como hipoplasia y fusión de las extremidades inferiores. (Fig. 8) El grado de acortamiento depende del tiempo durante el cual la proteína se volvió deficiente.<sup>2</sup>





Los lados izquierdo y derecho, también establecidos en el desarrollo temprano, son determinados por una cascada de genes. Cuando aparece la línea primitiva, el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8) es secretado por células en el nódulo y en la línea primitiva e induce la expresión de nodal, pero solo sobre el lado izquierdo del embrión. La placa neural es inducida por el factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8) mantiene la expresión de nodal en la lámina del mesodermo lateral, así como la de Lefty-2, y ambos genes regulan positivamente a PITX2, un factor de transcripción de caja homeótica responsable del establecimiento del lado izquierdo. Además, PITX2 se expresa sobre el lado izquierdo del corazón, el estómago y el primordio intestinal y si se expresa ectópicamente, da origen a defectos en la lateralidad. Al mismo tiempo, Lefty-1 se expresa en el lado izquierdo de la placa del piso del tubo neural y podría actuar como una barrera para evitar que pasen las señales desde el lado izquierdo.

Los genes que regulan el desarrollo del lado derecho no están bien definidos, aunque la expresión del factor de transcripción snail se limita a la lámina del mesodermo lateral derecho y probablemente regula a genes efectores responsables del establecimiento del lado derecho. La razón por la cual la cascada se inicia en el lado izquierdo es desconocida, pero podrá residir en que los cilios de las células del nódulo crean al moverse un gradiente de nodal hacia el lado izquierdo. En este aspecto, las anomalías en las proteínas relacionadas con cilios dan como resultados defectos de la lateralidad.<sup>2</sup>

Por otro lado el factor de crecimiento fibroblástico también está implicado en la formación de la cresta neural y en la migración y diferenciación de células de la misma.<sup>3</sup>

## 1. Inducción mesodérmica

Cuando se consideró que la inducción neural era el primer proceso inductivo que tiene lugar en el embrión, se le denominó inducción primaria. Se ha visto que antes de esta inducción neural se producen otras significativas. La inducción del mesodermo en la blástula. El mesodermo se puede originar a partir de un anillo de células que rodea a la región ecuatorial de la blástula. Si se aísla el ectodermo localizado en el techo del blastocele, permanece en forma de ectodermo genérico y produce niveles normales de proteínas de queratina, que son moléculas específicas del ectodermo. Si este mismo fragmento de ectodermo se coloca sobre el endodermo, se diferencia en mesodermo, como indica la elaboración de  $\alpha$ -actina, una molécula característica del músculo. En los últimos años han aumentado en gran medida los conocimientos acerca de la naturaleza de la inducción mesodérmica mediante la demostración de que ciertas proteínas específicas como noggin son efectoras de la inducción mesodérmica. <sup>4</sup> (Fig. 9)

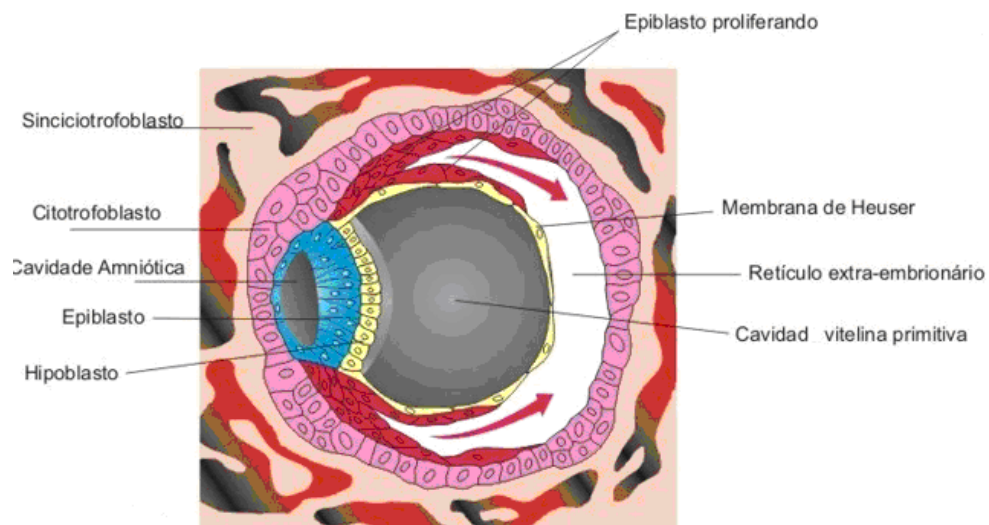


Figura 9. Esquema donde se observa la proliferación de células epiblasticas que corresponde a la inducción mesodérmica. <sup>5</sup>



## E. NEURULACIÓN

Los procesos que participan en la formación de la placa neural, de los pliegues neurales y en su cierre para originar el tubo neural constituyen la neurulación.

Este proceso ocurre entre la tercera semana y finales de la cuarta semana, momento en el que se produce el cierre del neuroporo caudal. Durante la neurulación, el embrión se puede denominar néurula.

### 1. Placa neural

El primer acontecimiento en la formación del futuro sistema nervioso central es la aparición de la placa neural en el decimoctavo día.<sup>4</sup>

A medida que la notocorda se desarrolla, la primera repuesta morfológica obvia del embrión frente a la inducción neural es la transformación del ectodermo dorsal embrionario situado por encima del proceso notocordal, ella se engrosa para formar una placa elongada parecida a una “zapatilla” de células epiblasticas engrosadas, denominada placa neural.<sup>1,3</sup> (Fig. 10)

La formación de esta placa es inducida por la notocorda.<sup>3</sup> Tras la transformación de dicha placa neural, la capa germinal ectodérmica queda subdividida en dos linajes de desarrollo, el ectodermo de la placa neural, (neuroectodermo) da lugar al sistema nervioso central (SNC) del encéfalo y médula espinal.<sup>3,4</sup> La placa neural es ancha en su porción craneal y estrecha en sentido caudal. La porción craneal expandida origina el encéfalo. Incluso en este estadio tan precoz de diferenciación, el futuro encéfalo aparece visiblemente dividido en tres regiones; el encéfalo anterior, el mesencéfalo y el encéfalo posterior. De la estrecha porción caudal de la placa neural, situada

encima de la notocorda y flanqueada por los somitas en desarrollo, surgirá la médula espinal. El neuroectodermo forma, asimismo otras estructuras como la retina. Al principio, la placa neural elongada tiene una longitud similar a la de la notocorda subyacente. Aparece en posición craneal respecto al nódulo primitivo y dorsal con relación a la notocorda y el mesodermo adyacente a esta. A medida que la notocorda se alarga, la placa neural se ensancha y finalmente se prolonga en sentido craneal hasta la membrana bucofaringea.

Primeros signos del desarrollo encefálico. Al finalizar la tercera semana, estos pliegues han comenzado a moverse juntos y a fusionarse, convirtiendo la placa neural en un tubo neural, el primordio del sistema nervioso central (SNC). El tubo neural se separa pronto del ectodermo superficial, cuyos extremos libres se fusionan, de modo que esta capa se hace continua a lo largo del tubo neural y espalda del embrión.<sup>3</sup>

Posteriormente, el ectodermo más superficial se diferencia en la epidermis. La neurulación termina durante la cuarta semana. La formación del tubo neural representa un complejo proceso celular y multifactorial en el que participa una cascada de mecanismos moleculares junto con factores extrínsecos.<sup>3</sup>

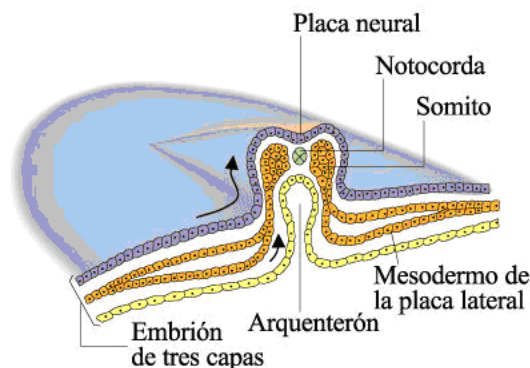


Figura 10. Esquema donde se muestra la inducción celular para la formación de la placa neural.<sup>5</sup>

Es probable que la placa neural, se desarrolle en respuesta a sustancias inductoras secretadas por las estructuras del mesodermo axial subyacente, es decir, por la placa precordial y la porción craneal de la placa notocordal. Estas sustancias difunden hacia las células epiblasticas que lo recubren, en las que activan genes específicos que inducen a las células a diferenciarse y formar una placa gruesa de células neuroepiteliales cilíndricas pseudoestratificadas (neuroectodermo).<sup>4</sup>

## 2. Surco neural

Al avanzar el desarrollo del embrión, alrededor del día decimotavo la placa neural se extiende más allá de la notocorda. (Fig. 11a) Está se deprime originándose en la placa una invaginación a lo largo de su eje central para formar un surco neural medio longitudinal con pliegues neurales a cada lado. (Fig.11b) Los pliegues neurales se hacen especialmente prominentes en el extremo craneal del embrión. Esta depresión continúa y forma un canal neural y finalmente al unirse los dos bordes de dicho canal formarán el tubo neural. (Fig. 11c)

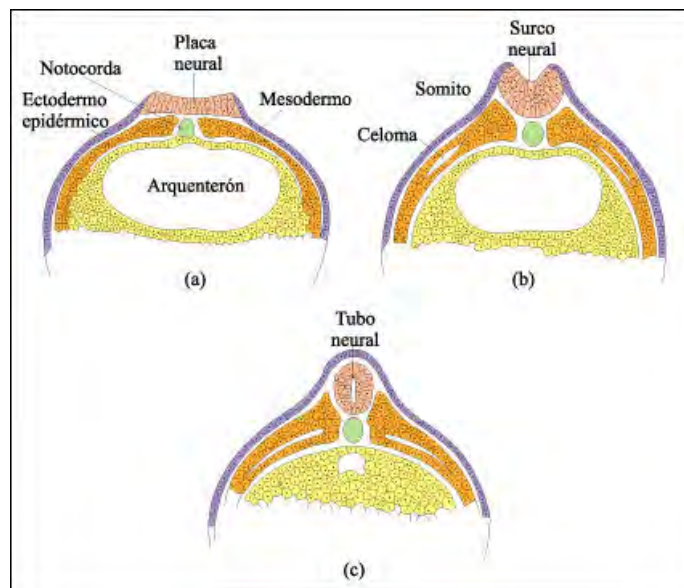


Figura 11. Formación de la placa, surco neural y tubo neural.<sup>5</sup>

### 3. Tubo neural

Hacia el final de la tercera semana, a medida que se fusionan los pliegues neurales cercanos a la línea media del embrión, se mueven uno hacia el otro y se fusionan lo que convierte a la placa en un tubo neural. Algunas células neuroectodérmicas situadas a lo largo de la cresta de cada pliegue neural pierden sus afinidades epiteliales y uniones a las células vecinas. La primera fusión de los pliegues neurales suele producirse en la región craneal marcando la futura región de la nuca y progresa en dirección cefálica y caudal como si fuera un cierre. (Fig. 12) En el tubo neural se distingue inmediatamente dos partes fundamentales la porción cefálica que es la parte superior más voluminosa situada en la cabeza del embrión y la futura médula espinal. Durante la separación del tubo neural del ectodermo superficial, las células de la cresta neural, migran en sentido dorsolateral a cada lado del tubo neural, entre el tubo neural y el ectodermo superficial situado por encima

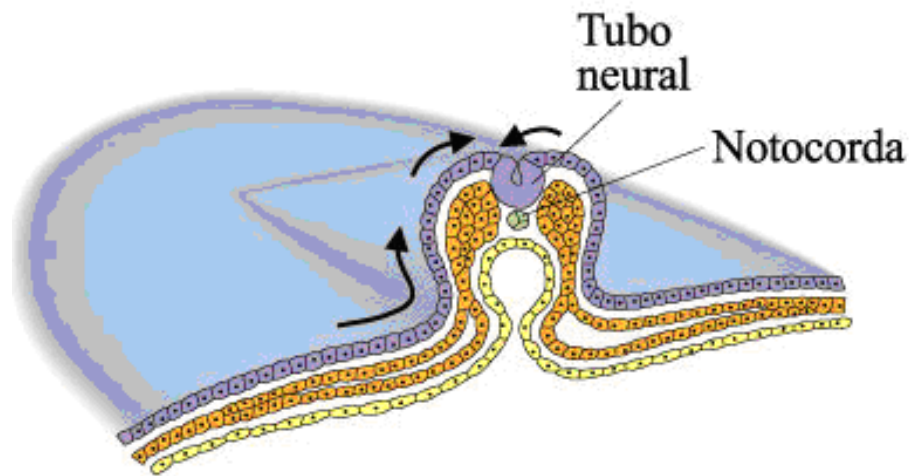


Figura 12. Una vez consolidada la placa neural se une formando una cavidad hueca llamada tubo neural. <sup>5</sup>



## **4. Formación de la cresta neural**

### **4.1 Origen**

La cresta neural se origina en células localizadas a lo largo de los márgenes laterales de la placa neural. Las células de la cresta se especifican como consecuencia de una acción inductora del ectodermo no neural posiblemente mediada por un gradiente de proteína morfogenética ósea -4 (BMP-4) y Wnt. sobre las células laterales de dicha placa neural. Las células de la cresta neural inducidas expresan slug, un factor de transcripción que caracteriza a las células que se alejan de la capa epitelial embrionaria y mas tarde emigran como células mesenquimatosas.

Las células de la cresta neural se liberan de la placa neural o del tubo neural cambiando su morfología y propiedades desde las típicas de las células neuroepiteliales a las propias de las células mesenquimatosas. En la región de la cabeza, las células de la cresta neural incipientes empiezan a emitir prolongaciones que entran en la lámina basal subyacente al neuroepitelio, mucho antes del cierre del tubo neural. Tras la posterior degradación de la lámina basal, dichas células de la cresta neural que en este momento han asumido ya una morfología mesenquimatosas, atraviesan los restos de la lámina basal y emprenden una serie de notables migraciones.

### **4.2 Migración**

Tras abandonar el neuroepitelio, las células de la cresta neural encuentran primero un ambiente relativamente libre de células, rico en moléculas de matriz extracelular, la cual condiciona la migración de la cresta neural. Aunque la presencia de una lámina basal puede inhibir la migración desde el tubo neural, las células de la cresta neural suelen preferir migrar siguiendo las láminas basales, como las del ectodermo superficial o las del tubo neural. (Fig. 13)

Entre los componentes de la matriz extracelular que permiten la migración destacan moléculas presentes en las láminas basales, como la fibronectina, y el colágeno del tipo IV. La unión a estas moléculas de sustrato y la migración a través de ellas están mediadas por una familia de proteínas de unión, que se denominan integrinas.

Los somitas son un buen ejemplo de la migración de estas células. Ellas solo pueden entrar en la parte anterior de los somitas, donde muchas se asientan para dar origen a los ganglios sensitivos. Las células no entran en la parte posterior de los somitas, que tienen elevadas concentraciones de sulfato de condrotín. Esta sustancia también es producida por la notocorda, que se suma al efecto inhibitorio.



Figura 13. Esquema ilustrando la migración células de la cresta.<sup>10</sup>

### 4.3 Diferenciación de las células de la cresta

Las células de la cresta neural terminan diferenciándose en una serie increíble de estructuras adultas. Esto al parecer depende de una correlación entre el momento que las células migran de la cresta neural desde el tubo neural y su





capacidad de desarrollo. Así las células que migran primero tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares, mientras que las que lo hacen más tarde solo pueden dar origen a derivados de lugares más dorsales del tubo neural, donde originan los ganglios raquídeos (ganglios de las raíces dorsales) y los ganglios del sistema nervioso autónomo. (Fig. 14) Los ganglios de los pares craneales V, VII, IX y X derivan en parte de la cresta neural. Constituyen las vainas de los nervios (células de Schwann) y el recubrimiento del encéfalo y la médula espinal. Y las células que migran en último lugar solo darán origen a células pigmentarias.<sup>3</sup>

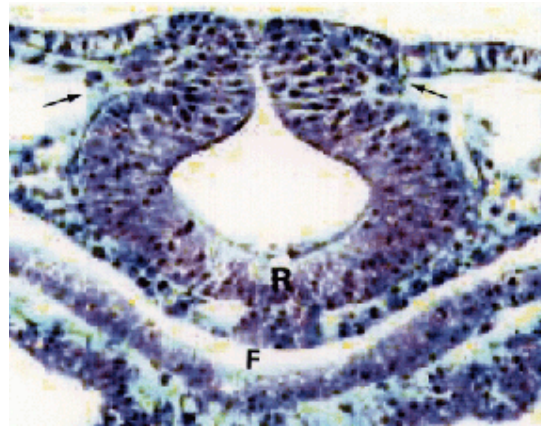


Figura 14. Esquema mostrando la migración celular histológicamente. Corte transversal que muestra la migración celular de la cresta neural cefálica observándose el futuro romboencéfalo y la faringe. H.E. Azul de Alcian 100x.<sup>10</sup>

## F. DESARROLLO INICIAL DE LOS SOMITAS

A medida que se forman la notocorda y el tubo neural, el mesodermo intraembrionario prolifera a cada lado de ellos para formar una columna gruesa longitudinal de **mesodermo paraaxial**. Cada columna se continúa con el mesodermo intermedio, que adelgaza gradualmente hasta constituir una capa



de mesodermo lateral. El mesodermo lateral presenta continuidad con el mesodermo embrionario que recubre el saco vitelino y el amnios.<sup>3</sup>

Hacia el final de la tercera semana, el mesodermo paraaxial se diferencia y se comienza a producir un conjunto de estructuras redondeadas, llamadas somitameros. Estos somitameros aparecen primero como segmentaciones apenas visibles del mesodermo paraaxial mas craneal, inmediatamente a ambos lados de la placa notocordal, en un estadio que corresponde a los días decimoctavo o decimonoveno del desarrollo humano. Los somitameros consisten en remolinos en forma de disco constituidos por células del mesodermo paraaxial. La formación de los somitameros continúa durante la tercera y cuarta semana, comenzando con varios pares en la futura región craneal y prosiguiendo en sentido craneocaudal por las regiones cervical, dorsal, lumbar sacra y coccígea. La mayoría de los somitameros se diferencian más tarde para dividirse en pares y formar bloques separados de mesodermo segmentario llamados **somitas**. (Fig. 15) Sin embargo, los siete primeros pares de somitameros no desarrollan somitas y suelen dar lugar, por el contrario a los músculos estriados de la cara, la mandíbula y la garganta.<sup>3, 4</sup>

Dichos bloques de mesodermo se localizan a cada lado del tubo neural en desarrollo. Los somitas forman elevaciones superficiales definidas en el embrión y presentan un aspecto relativamente triangular en un corte transversal.

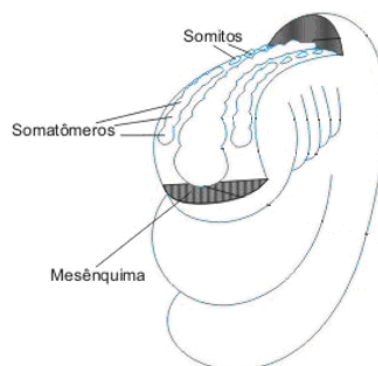


Figura 15. Desarrollo inicial de los somitas<sup>11</sup>



El miocele, una cavidad en forma de hendidura de poca importancia, se forma dentro de cada somita para desaparecer enseguida. Dado que los somitas son tan destacados durante las semanas siguientes, constituyen uno de los criterios para determinar la edad de un embrión.<sup>3</sup>

Los somitas aparecen en primer lugar en la futura región occipital del embrión. Pronto se presentan en localización craneocaudal y dan lugar a la mayor parte del esqueleto axial y musculatura asociada, así como a la dermis adyacente de la piel.<sup>3</sup>

Los pares octavo, noveno y décimo de somitámeros se diferencian en el vigésimo día para dar lugar a los pares primero, segundo y tercero de los somitas. Los somitas restantes se forman en progresión craneocaudal a un ritmo de 3 o 4 diarios para acabar hacia el trigésimo día. En el hombre se forman alrededor de 42 a 44 pares de somitas, que flanquean la notocorda desde la región occipital (base del cráneo) a la cola del embrión. Sin embargo, varios de los somitas más caudales involucionan hasta desaparecer, por lo que el recuento final es de alrededor de 37 pares.<sup>4</sup>

## **G. DESARROLLO DEL CELOMA INTRAEMBRIÓNARIO**

A medida que el embrión experimenta el plegamiento lateral, las pequeñas vesículas celómicas que se forman en el interior del mesodermo lateral muestran coalescencia y forman la cavidad celómica. Al principio el celoma intraembrionario (cavidad del cuerpo embrionario) se continúa con el celoma extraembrionario, pero cuando se completa el plegamiento en un segmento concreto del embrión los dos espacios celómicos quedan separados. La última región del embrión que se detiene por el plegamiento aparece como espacios celómicos en el mesodermo lateral y el mesodermo cardiogénico (que formará el corazón). Estos espacios se unen enseguida para originar una única cavidad

con forma de herradura, el **celoma intraembrionario**, que divide el mesodermo lateral en dos capas.<sup>3</sup> (Fig. 16)

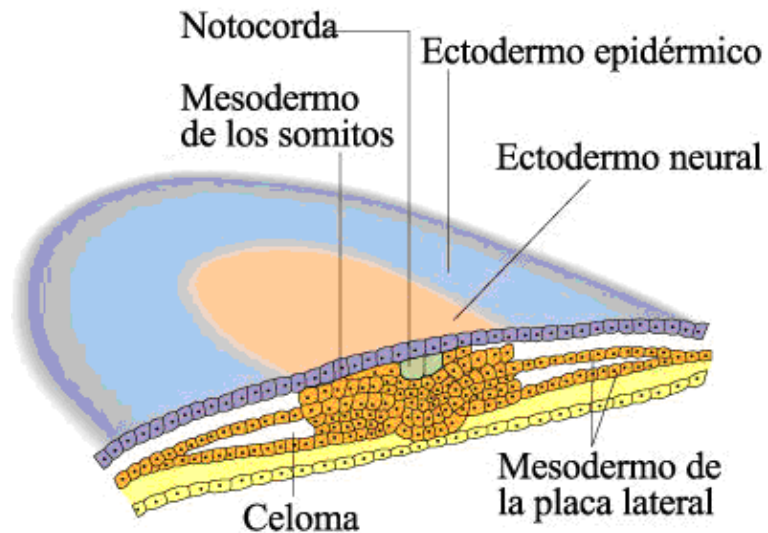


Figura 16. Desarrollo del celoma intraembrionario<sup>5</sup>

Una capa somática o parietal en continuación con el mesodermo extraembrionario que recubre el amnios. Y una capa esplácnica o visceral continúa con el mesodermo extraembrionario que reviste el saco vitelino.<sup>3</sup>

El mesodermo somático y el ectodermo embrionario suprayacente forman la pared del cuerpo embrionario o somatopleura, mientras que el mesodermo esplácnico y el endodermo embrionario situado sobre el forman el intestino embrionario o esplacnopleura.<sup>3</sup>



---

## H. DESARROLLO INICIAL DEL APARATO CARDIOVASCULAR

A comienzos de la tercera semana se inicia la vasculogénesis y la angiogénesis o formación de vasos sanguíneos en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino, tallo de conexión y corion. El desarrollo de los vasos sanguíneos embrionarios comienza alrededor de dos días después.

La formación inicial del aparato cardiovascular está relacionada con la ausencia de una cantidad significativa de vitelo en el oocito y saco vitelino y la consiguiente necesidad urgente de un aporte de oxígeno y nutrientes por parte de los vasos sanguíneos al embrión desde la circulación materna a través de la placenta. Al concluir la segunda semana, la nutrición embrionaria se obtiene de la sangre materna mediante difusión a través del celoma extraembrionario y el saco vitelino. Durante la tercera semana se desarrolla la circulación uteroplacentaria primitiva.<sup>3</sup>

### 1. Vasculogénesis y Angiogénesis

En la formación del sistema vascular embrionario participan dos procesos: vasculogénesis (formación de vasos sanguíneos) y la angiogénesis en el embrión. Durante esta etapa se diferencian células mesenquimatosas en precursores de células endoteliales, los angioblastos (células formadoras de vasos) que se agregan para formar grupos aislados de células angiogénicas o **islotes sanguíneos**.<sup>3</sup> Aparecen pequeñas cavidades dentro de los islotes sanguíneos por confluencia de hendiduras intercelulares. Los angioblastos se aplanan para dar lugar a células endoteliales que se organizan alrededor de las cavidades de los islotes sanguíneos y originan el endotelio.



Estas cavidades recubiertas de endotelio se fusionan pronto con redes de canales endoteliales. Los vasos se extienden hacia zonas vecinas mediante yemas endoteliales y se unen a otros vasos.<sup>3</sup>

## 2. Aparato Cardiovascular Primitivo

El corazón y los grandes vasos se forman a partir de células mesenquimatosas en el área cardiogena. Durante la tercera semana se desarrollan pares de conductos longitudinales revestidos de endotelio, los **tubos cardiacos endoteliales**, que se fusionan para originar el **tubo cardiaco** primitivo. El corazón tubular se une a vasos sanguíneos en el embrión que conectan el tallo, el corion y el saco vitelino para constituir un aparato cardiovascular primitivo. Al finalizar la tercera semana la sangre esta circulando y el corazón comienza a latir los días 21 o 22 aproximadamente. El aparato cardiovascular es el primer sistema de órganos que adquiere un estado funcional. El latido cardiaco del embrión se puede detectar mediante una ecografía doppler durante la quinta semana.<sup>3</sup>

## I. DESARROLLO FINAL DE LAS VELLOSIDADES CORIÓNICAS

A finales de la segunda semana y comienzo de la tercera semana el trofoblasto se caracteriza por la aparición de las vellosidades coriónicas primarias, formadas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por una capa sincital, estas estructuras comienzan a ramificarse.<sup>2, 3</sup>. Al inicio de la tercera semana, el mesénquima crece hacia las vellosidades primarias, formando un núcleo de tejido conjuntivo. En esta fase las **vellosidades coriónicas secundarias**, cubren toda la superficie del saco coriónico.<sup>3</sup>. Algunas células mesenquimatosas de las vellosidades pronto se diferencian en células sanguíneas y vasos sanguíneos de pequeño calibre que forman el sistema



capilar vellosos. En esta etapa se denominan **vellosidades coriónicas terciarias o vellosidad placentaria definitiva.** <sup>2, 3</sup>

Cuando se pueden visualizar los vasos sanguíneos. Los capilares de las vellosidades coriónicas se unen para dar lugar a redes arteriocapilares que enseguida se conectan al corazón embrionario a través de vasos que se diferencian en el mesenquima del corion y del tallo de conexión. Al finalizar la tercera semana, la sangre embrionaria comienza a fluir lentamente a través de los capilares de las vellosidades coriónicas. (Fig. 17)

El oxígeno y los nutrientes presentes en la sangre materna en el espacio intervellosos se difunden por sus paredes y entra en la sangre del embrión. El dióxido de carbono y los productos residuales se difunden desde la sangre de los capilares fetales a través de la pared de las vellosidades coriónicas hacia la sangre materna. Al mismo tiempo, algunas células citotrofoblásticas de las vellosidades coriónicas proliferan y se extienden a través del sincitiotrofoblasto para formar una concha citotrofoblástica que rodea gradualmente al saco coriónico y lo une al endometrio. Las vellosidades que se fijan a los tejidos maternos a través de dicha concha se conocen como **vellosidades de tallo** (de anclaje). <sup>2</sup>

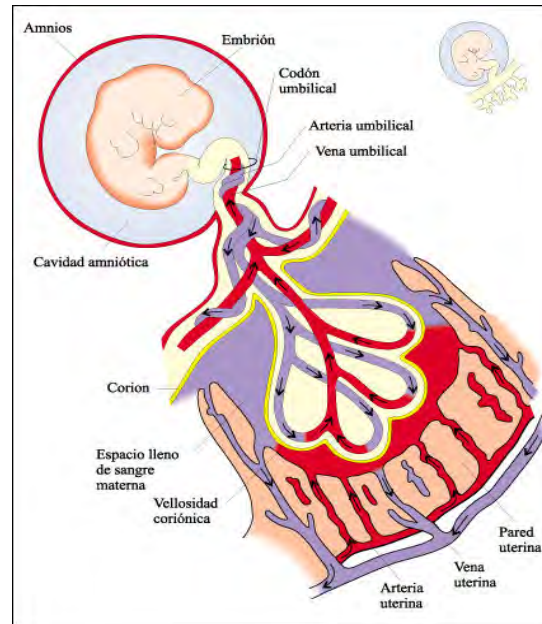


Figura 17. Vellosidades coriónicas <sup>5</sup>

Aquellas vellosidades que crecen a partir de los laterales de las vellosidades de tallo se denominan **vellosidades en rama** (terminales). El intercambio principal de material entre la sangre de la madre y la del embrión tiene lugar a través de las paredes de estas últimas vellosidades. Las vellosidades en rama se bañan de sangre materna que cambia continuamente en el espacio intervelloso.<sup>3</sup> La cavidad coriónica, al mismo tiempo se torna mucho más grande y hacia el décimo noveno o vigésimo día el embrión está unido a su envoltura trofoblástica únicamente por el estrecho pedículo de fijación. Este pedículo más adelante formará parte del cordón umbilical que permite la comunicación entre la placenta y el embrión.

## J. TERATOGÉNESIS ASOCIADA A LA GASTRULACIÓN

Una importante consecuencia de estos recientes hallazgos es que la pérdida de cualquiera de los múltiples genes que regulan la gastrulación o el daño celular por agentes externos, por sustancias extrañas al organismo durante el comienzo de la tercera semana de desarrollo, cuando se inicia la gastrulación





puede, en teoría ocasionar consecuencias catastróficas para el desarrollo del embrión ya que es un periodo muy sensible a las agresiones teratogénicas. En este momento se puede trazar el mapa del destino final de diferentes sistemas orgánicos, como los ojos y el esbozo encefálico, cuyas poblaciones celulares pueden ser dañadas por sustancias teratógenas.<sup>2,4</sup>

De este modo se mencionaran diferentes mutaciones que parecen ser originadas durante este periodo.

El alcohol en dosis elevadas destruye las células de la línea media anterior del disco germinativo y se producen deficiencias de la línea media de estructuras craneofaciales con el resultado de holoprosencefalia. En los niños con este defecto el procencéfalo es pequeño, los dos ventrículos laterales a menudo están fusionados en uno solo y los ojos se encuentran implantados muy próximos (hipotelorismo). La gastrulación en si misma puede ser interrumpida por anomalías genéticas o agresiones tóxicas. La disgenesia caudal (sirenomelia) constituye un síndrome en el cual la formación de mesodermo es insuficiente en la región más caudal del embrión y este parece ser ocasionado por una mutación del gen brachyury. (Fig. 18 )<sup>2</sup> Este gen regula la formación del mesodermo dorsal en las regiones media y caudal, así mismo antagoniza la expresión de la proteína morfogenética ósea- 4 (BMP-4) en las regiones del cerebro posterior y la medula espinal, dorsaliza el mesodermo para formar la notocorda, somitas y somitameros. Como ya mencionamos si este gen está ausente se produce un acortamiento del eje embrionario (disgenesia caudal).

La sirenomelia es una malformación congénita rara que se caracteriza por fusión de los miembros inferiores, asociada con malformaciones viscerales que pueden ser incompatibles con la vida.



Figura 18. Recién nacido con sirenomelia, hipoplasia torácica, agenesia de genitales externos, miembros inferiores hipoplásicos y fusionados con dos pies.<sup>12</sup>

En ocasiones se pueden mantener restos de la línea primitiva en la región sacrococcígea. Estos grupos de células pluripotentes proliferan y forman tumores que pueden transformarse en malignos y son más comunes en fetos femeninos, denominados teratomas sacrococcígeos, que a menudo contienen tejidos con elementos derivados de las tres capas germinativas en estadios incompletos de diferenciación.<sup>3</sup> Debido a ello los teratomas sacrococcígeos parecen originarse a partir de restos de la línea primitiva que pueden formar todas las capas germinales. Contienen a menudo mezclas excesivas de numerosos tipos de tejido, como cartílago, músculo, tejido adiposo, pelo y tejido glandular. También es posible encontrar teratomas en las gónadas y el mediastino.<sup>1</sup> Los teratomas sacrococcígeos constituyen el tumor más común en los recién nacidos y se presenta con una incidencia de 1 por cada 37 000.<sup>2</sup> Aunque otros autores mencionan que su incidencia es menor de 1 por cada 35 000; y que estos teratomas son habitualmente benignos y se diagnostican mediante ecografía prenatal rutinaria. Estos teratomas pueden extirparse quirúrgicamente con rapidez y su pronóstico es bueno.<sup>3</sup> (Fig. 20)

Según datos de un artículo, el teratoma sacrococcígeos es la principal neoplasia germinal extragonadal más común en el recién nacido y tiene una baja morbilidad en el periodo neonatal. Generalmente se detecta en la

infancia y puede estar propenso a malignizarse, el tratamiento es quirúrgico.  
(Fig. 19)



Figura 19. Cirugía de un teratoma tipo I según Altman.<sup>13</sup>

Los teratomas se clasifican de acuerdo al punto de vista histopatológico en:

- Teratoma maduro
- Teratoma inmaduro
- Teratoma maligno

Los teratomas de tipo maduro contienen elementos bien diferenciados y son de aspecto clínico benigno. Los teratomas inmaduros son reconocidos por la presencia de tejido embrionario con o sin elementos maduros, y sin elementos malignos.

El tratamiento del teratoma sacrococcígeos maduro es fundamentalmente quirúrgico. Sin embargo en los pacientes con más de cuatro meses de vida extrauterina tienen mayor riesgo de transformación maligna, de ahí la importancia de la extirpación quirúrgica. La principal manifestación en los teratomas es el aumento de volumen en la región sacrococcígea y la deformidad en el área perianal.



Figura 20. Recién nacido con teratoma sacrococcígeo.<sup>13</sup>

Existe una clasificación de estos teratomas sacrococcígeos de acuerdo a su ubicación según Altman y col.

Teratoma sacrococcigeo Tipo I, II y III. (Fig. 21), (Fig. 22), (Fig. 23) Son los tumores más frecuentes de la región caudal en la infancia, se desarrolla a partir de células pluripotenciales del nódulo primitivo que emigran en dirección caudal para situarse dentro del coccix. Como habíamos dicho anteriormente son más frecuente en mujeres, la mayoría son benignos y evidentes en el nacimiento aunque los de edades superiores a la neonatal tienen alta incidencia de malignidad.



Figura 2. Teratoma tipo I<sup>14</sup>



Figura 22. Teratoma tipo II<sup>14</sup>



Figura 23. Teratoma tipo III<sup>14</sup>



Se presenta como una masa de partes blandas en la región sacrococcígea detectada intrauterinamente o en el nacimiento. Las calcificaciones se encuentran por lo menos un poco más de la mitad de los casos. Puede tener densidad grasa debido al tejido lipomatoso puede ser quístico, sólido (maligno) o mixto.

Teratoma sacrococcígeos Tipo IV. (Fig. 24) Son tumores más graves manifestando retención urinaria asociada a un acumulo de masa en la región sacra, presencia de masa abdominal y síndrome de compresión de vena cava inferior manifestada por edema en área perianal y genital así como miembros inferiores. El tamaño del teratoma sacrococcígeos varía de 4 a 20 cm.



Figura 24. Teratoma tipo IV<sup>14</sup>



---

## IV. CONCLUSIONES

La tercera semana de vida intrauterina es importante debido a que va a ser el soporte básico de todo el desarrollo del producto.

Por lo tanto cuando deseemos tener un hijo debería ser planeado para que ningún factor teratogeno afecte la morfo-diferenciación celular y no exista ninguna alteración.

Desde la formación del disco trilaminar en ectodermo, mesodermo y endodermo junto con la aparición de la línea primitiva me doy cuenta que el desarrollo embrionario no es tan simple y que de ahí su importancia desde el primer día de la concepción hasta el último día del parto día a día, y sobre todo en este trabajo desde el día 15 al día 21 aproximadamente que es el rango comprendido de la tercera semana de vida intrauterina en donde ocurre la gastrulación y el inicio de la morfo-diferenciación celular donde la mayoría de las mujeres no se han percatado estar embarazadas.

Algunas han estado expuestas a diversos teratogenos que ya afectaron el proceso de diferenciación celular, y a sus genes involucrados provocando una expresión o sobreexpresión que ya afecto a los tejidos y órganos del embrión.

De aquí la importancia de esta semana tan interesante he impresionante como en un día se logran grandes cosas con el desarrollo de un embrión.



## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlson B. M., Embriología Humana y Biología del Desarrollo, 3ª edición, 2005, Editorial Mosby, pp.
2. Langman S., Embriología Médica con Orientación Clínica, 10ª edición 2007, Editorial panamericana, pp.
3. Moore P. K., Embriología clínica, 7ª edición, 2004, Editorial Elsevier Saunders, pp. 59 – 72.
4. Larsen W. J., Embriología humana, 3ª edición, 2003, Editorial Elsevier Science, pp. 53-67

## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

5. [www.iescarin.educa.aragon.es/depart/biogeo/varios/BiologíaCurtis/Seccion image dia. 220309](http://www.iescarin.educa.aragon.es/depart/biogeo/varios/BiologíaCurtis/Seccionimage%20dia.220309) a las 6:04
6. [www.anatomiaonline.com/embrio/3sem6.htm&usg](http://www.anatomiaonline.com/embrio/3sem6.htm&usg). 230209: 5:42
7. [www.kalipedia.com/kalipediamedia/cienciasnaturales /media 200704/17/de lavida/20070417klpcnavid\\_209.Ees.SCO.png](http://www.kalipedia.com/kalipediamedia/cienciasnaturales/media/200704/17/de%20lavida/20070417klpcnavid_209.Ees.SCO.png) 210209: 7:15
8. [www.anatom.blogspot.com/\\_kID7-pNg1yk/SWv315pm7SI/AAAA AAGw/rPJU-Ywsevw/s400/ef\\_330\\_!.jpg](http://www.anatom.blogspot.com/_kID7-pNg1yk/SWv315pm7SI/AAAAAAGw/rPJU-Ywsevw/s400/ef_330_!.jpg). dia 280109 a las 7:36pm
9. [www.escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol\\_112.html&us](http://www.escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_112.html&us) 300309 a las 3: 02pm
10. [www. scielo.cl/scielo.php=S0716-986820001286script 040209](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sciarttext&pid=1852-3232/2009040209) a las 8:04pm
11. [www.thekeytoislam.com/es/assets/images/g\\_embryolo \\_ma crophoto.jpg](http://www.thekeytoislam.com/es/assets/images/g_embryolo_ma%20crophoto.jpg) 070409 a las 05:35pm
12. Revista colombiana. Foco epidérmico de sirenómelia en cali, colombia. Amicson Felipe Solano, M.D. Wilmar Saldarriega, M.D., ISSN 1657-9534 On Line Volumen 37 N° 3, 2006 ( Julio-Septiembre) 110209 a las 07:14 pm



---

13. [www.slarp.net/images/stories/casos/caso16/teratoma%2520fotopo.jpg&imgrefurl&start3Dcirugiateratoma](http://www.slarp.net/images/stories/casos/caso16/teratoma%2520fotopo.jpg&imgrefurl&start3Dcirugiateratoma) 270309 a las 6:52pm

14. [www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/cirugia-fetal/enfermedades-fetales/teratoma-sacroccocigeo\\_es.html&usg](http://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/cirugia-fetal/enfermedades-fetales/teratoma-sacroccocigeo_es.html&usg) 190309 a las 6:35 pm