



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**AMELOBLASTOMA SÓLIDO INTRAÓSEO, ESTUDIO
RETROSPECTIVO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

RICARDO TONATIUH HERNÁNDEZ FONSECA

TUTOR: Esp. FLORENTINO HERNÁNDEZ FLORES

MÉXICO, D.F.

DICIEMBRE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco infinitamente a mi padre Carlos Hernández Garay por todo el apoyo que me ha otorgado, su disciplina, persistencia y ejemplo, me hicieron la persona que soy, me siento muy orgulloso de tener un padre como tú. Gracias papá sin ti nada de esto hubiera pasado. “Te quiero y admiro demasiado”.

Más que agradecer quiero dedicar este logro a mi madre Teresa Raquel Fonseca que aunque no esté conmigo siempre la llevaré en mi corazón. Mamá, me siento muy feliz de ser una parte de ti, “te amo mama”.

También agradezco a mi hermano Juan que gracias a sus regaños me ha impulsado siempre a seguir adelante y, a pesar de su miedo a los dentistas, se prestó como paciente, gracias hermano.

Agradezco a toda mi familia, a mi tía Guadalupe, que es como mi segunda madre, a mi tía Carmen, una gran persona y ser humano que siempre ha velado por nosotros, a mi tío Miguel que en paz descanse, tío esto también es algo para ti, a mi tía Margarita, a mi tía Elena, mi tío Paco, mi tío Alejandro y también a mi tío Eugenio y a mi tía Martha que en paz descanse, a mis abuelos paternos y maternos que Dios los tenga en su gloria, a todos mis primos queridos gracias a todos los quiero mucho.

Agradezco enormemente a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme uno de los días más felices de mi vida al enterarme que fui aceptado para formar parte

de tan grandiosa institución, por todo lo que me dio, por esa razón seré siempre orgullosamente UNAM.

De igual manera también agradezco a la Facultad de Odontología por ser mi casa durante mi preparación profesional, de no ser por ella no hubiera conocido a todas las personas valiosas que fueron parte fundamental en mi preparación, a todos los trabajadores y enfermeras que día a día me brindaron su apoyo, mil gracias a todos.

A lo largo de mi carrera, tube grandes y queridos compañeros con quienes compartí muchas experiencias, agradezco a Deyanira Cabello Koldan que, aunque en ocasiones la sacaba de quicio, siempre me brindo su apoyo, cariño y confianza, gracias por todo Deya.

También quiero agradecer a Debra Contreras Pérez, la amiga más estudiosa y buena persona que conocí en la carrera, gracias Debra, es un orgullo ser tu amigo.

Mil gracias a mis compañeras y amigas Verito y Anita que siempre me apoyaron cuando me encontraba en momentos de desesperación, gracias por su apoyo doctoras.

También agradezco a mis compañeros del grupo 4002 con quienes viví muchas experiencias, a Elizabeth González, Alma Resendiz, Adriana Solís, Elba Tovar, Martha Ambroz, Alejandra Cárdenas, Marisol Ponce, Leticia Bustos, Patricia

Montes de Oca, quienes me brindaron su apoyo y amistad dentro y fuera de la carrera,
mil gracias.

Una gran amiga a quien quise mucho y recordare por siempre Doalli Olguín Vega,
Doa donde quiera que estés, recibe mi saludo, gracias por todo amiga, te extraño.

También agradezco a la Clínica Periférica de Azcapotzalco, a todos los doctores que la integran, gracias por su apoyo doctores, a los trabajadores que siempre estaban al pendiente de lo que necesitáramos, gracias a todos. También gracias a mis compañeros Diego Mota, con el que compartí momentos muy emocionantes en la selección de baloncesto de la facultad. Un agradecimiento en especial a Norma Torres quien es una gran amiga que admiro mucho y siempre me brinda su apoyo y amistad, te quiero amiga.

También quiero agradecer a la Clínica Periférica de Kochimilco donde adquirí muchos conocimientos, me hizo trabajar como nunca antes y conviví con valiosos compañeros, gracias a todos los doctores que integran la clínica Dra. Ale, Dra. Kochitl, Dra. Ana, Dra. Karina, Dra. Alinne, a todos los doctores mil gracias.

Quiero agradecer a una gran amiga Stephanya Chang García la persona en la que más confío, por ser tan humilde y dedicada, siempre me ha brindado su apoyo, es una de las personas que más admiro y respeto en mi vida, es un honor ser tu amigo y colega, gracias por haber sido mi paciente, mil gracias por todo tu apoyo querida amiga.

Agradezco a todos los doctores que fueron parte de mi formación, en especial a dos personas que aunque ya no están con nosotros los recordare por siempre, mil gracias

Dr. Salcido y gracias Dr. Rolando de Jesús Bunneder.

También agradezco al Dr. Tablada, la persona más amable q conocí en la facultad, a la Dra. Araceli, a la Dra. Ana María, a la Dra. Chimal, al Dr. Godínez Neri, al Dr.

Tenorio, a la Dra. Rina, al Dr. Gustavo, al Dr. Tizcareño, a la Dra. Nancy Jacques, al Dr. Arau, al Dr. Saracho, a la Dra. Ma. Eugenia, al Dr. Brindis, por todo su esfuerzo para transmitirme un poco de sus conocimientos, a todos ellos mil gracias.

También agradezco a los doctores del Seminario de Titulación, fue una experiencia que jamás olvidare, muchas gracias Dr. Loranca por transmitirnos sus conocimientos y su experiencia, gracias Dra. Rocío por todo su apoyo en la clínica y en la elaboración de la tesina, gracias Dra. Claudia por su dinamismo y por darnos herramientas útiles para nuestra practica, gracias Dr. Jacobo usted realmente es como la cirugía “no hay que tenerle miedo, pero si hay que tenerle respeto”, gracias Dr. Samuel, gracias Dr.

Oscar, mil gracias a todos.

Agradezco al Dr. Florentino Hernández Flores por su tiempo y asesoría en la elaboración de esta tesina, muchas gracias doctor.

No debo olvidar agradecer al Departamento de Cómputo de Profesores, lugar donde realice mi Servicio Social, por todo el apoyo brindado, mil gracias Ing. Alejandro, Adrian, Rodrigo, Luis e Iván, mi más sincero agradecimiento.

Agradezco la ayuda del Dr. Daniel Quezada y al Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación por brindarme los datos necesarios para realizar el último capítulo de esta tesis, mil gracias doctor.

Por último quisiera agradecer a una persona muy importante para mí, alguien que con su amor, paciencia y comprensión es el aliento de todos mis días, quien ha soportado mis ausencias y sigue ahí, brindándome su apoyo incondicional y fue parte fundamental en los últimos momentos en los que me encontraba en la carrera, mil gracias amor por todo tu apoyo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
2. OBJETIVO	12
3. TUMORES ODONTOGÉNICOS	13
3.1 Clasificación de los tumores odontogénicos	14
4. EMBRIOLOGÍA GENERAL HUMANA	15
4.1 Primera semana del desarrollo	15
4.1.1. Fecundación	15
4.1.2. Segmentación y compactación	18
4.1.3. Cavitación y eclosión	19
4.1.4. Implantación	20
4.2. Segunda semana del desarrollo: embrión bilaminar	24
4.2.1. Implantación completa	24
4.2.2. Disco bilaminar	25
4.2.3. Cavidad amniótica	25
4.2.4. Vesículas umbilicales y cavidad amniótica	26
4.2.5. Circulación útero-placentaria primitiva	28
4.3 Tercera semana del desarrollo: embrión trilaminar	29
4.3.1. Formación de las tres capas germinativas	30

4.3.2. Desarrollo de la notocorda	32
4.3.3. Desarrollo de la capa germinal ectodérmica	32
4.3.4. Desarrollo de la capa germinal mesodérmica	34
4.3.5. Desarrollo de la capa germinal endodérmica	38
5. EMBRIOLOGÍA BUCO-MAXILO-FACIAL	39
5.1. DESARROLLO DE LA CABEZA	39
5.1.1. Porción neurocraneana	40
5.1.1.1. Formación del tubo neural medular y encefálico	40
5.1.1.2. Formación de los ojos y oídos	44
5.1.2. Porción visceral	46
5.1.2.1. Formación de los arcos braquiales y sus derivados	46
5.1.2.2. Formación de la nariz y fosas nasales	49
5.1.2.3. Formación del macizo facial	50
5.2. CAVIDAD BUCAL	53
5.2.1. Formación del paladar	54
5.2.2. Formación de la lengua	60
5.2.3. Formación de los labios y mejillas	62
5.3. DESARROLLO DE LOS TEJIDOS DUROS	64
5.3.1. Formación de los huesos	65
5.3.2. Huesos del neurocráneo y viscerocráneo	66
5.3.2.1. Osificación del maxilar inferior	66
5.3.2.2. Osificación del maxilar superior	69
5.3.2.3. Formación del hueso alveolar	71

6. ODONTOGÉNESIS	72
6.1. Morfogénesis del órgano dentario	73
6.1.1. Desarrollo y formación del patrón coronario	73
6.1.2. Estadio de brote o yema dentaria	75
6.1.3. Estadio de casquete	76
6.1.4. Estadio de campana	79
6.1.5. Estadio terminal o de folículo dentario (apositional)	90
6.2. Desarrollo y formación del patrón radicular	92
6.3. Histofisiología de la morfogénesis dentaria	94
6.4. Biopatología de la morfogénesis dentaria	96
7. AMELOBLASTOMA	98
7.1. Definición	98
7.2. Antecedentes Históricos	98
7.3. Clasificación	98
7.4. Etiología	99
7.5. Epidemiología	99
7.6. Localización	99
8. AMELOBLASTOMA SÓLIDO INTRAÓSEO	100
8.1. Características Clínicas	100
8.2. Características Radiográficas	100
8.3. Características Histopatológicas	101
8.3.1. Patrón folicular	102

8.3.2. Patrón plexiforme	102
8.3.3. Patrón acantomatoso	103
8.3.4. Patrón de células granulares	103
8.3.5. Patrón desmoplásico	104
8.3.6. Patrón de células basales	104
8.4. Tratamiento	104
8.4.1. Resección segmentaria marginal de la mandíbula	106
8.4.2. Resección en bloque	109
9. ESTUDIO RETROSPECTIVO	113
9.1. Población de estudio	113
9.2. Variables de trabajo	113
9.3. Resultados	114
CONCLUSIONES	129
FUENTES DE INFORMACIÓN	120

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores que derivan del epitelio odontogénico y sus remanentes celulares constituyen un grupo heterogéneo de lesiones exclusivas del maxilar y mandíbula.

Los tumores odontogénicos pueden ser benignos o malignos según su comportamiento y estructura celular.

Los tumores odontogénicos benignos tienen un crecimiento lento, generalmente están encapsulados, se agrandan por expansión periférica empujando las estructuras vecinas y no presentan metástasis.

El principal tumor odontogénico es el ameloblastoma que es una neoplasia polimórfica con comportamiento benigno, de crecimiento lento, asintomático, constituido por la proliferación del epitelio odontogénico.

Por la similitud del epitelio tumoral con el órgano del esmalte del diente en desarrollo se han propuesto como fuentes celulares de su génesis, al órgano del esmalte, lámina dentaria y sus residuos, restos epiteliales de Malassez, epitelio de revestimiento de quistes odontogénicos y capa basal del epitelio escamoso de la mucosa bucal.

Se distinguen cuatro variantes: 1) ameloblastoma sólido o multiquístico, 2) ameloblastoma unikuístico, 3) ameloblastoma desmoplásico y 4) ameloblastoma periférico.

El ameloblastoma puede causar pérdida, desplazamiento y absorción de las raíces de los órganos dentales adyacentes. Se presenta con mayor frecuencia en la mandíbula.

El pronóstico del ameloblastoma es favorable siempre y cuando se detecte a tiempo, sin embargo, en la mayoría de los casos, se debe realizar el tratamiento quirúrgico ya que el tumor recidiva frecuentemente.

2. OBJETIVO

Identificar los componentes estructurales histológicos que presenta el ameloblastoma sólido intraóseo, valorar el estado evolutivo de la enfermedad para realizar un diagnóstico preciso y un plan de tratamiento eficaz.

3. TUMORES ODONTOGÉNICOS

Los tumores odontogénicos constituyen un complejo grupo de lesiones de diversos tipos histopatológicos y comportamiento clínico. Algunas de estas lesiones son neoplasias verdaderas y rara vez pueden mostrar un comportamiento maligno.²

Los tumores odontogénicos, como la odontogénesis normal, demuestran diferentes interacciones inductivas entre epitelios odontogénicos y ectomesénquima odontogénico. Este ectomesénquima antes se conocía como mesénquima porque se pensaba que se derivan de la capa mesodérmica del embrión. Ahora se acepta que este tejido se diferencia de la capa ectodérmica en la porción cefálica del embrión.²

Los tumores del epitelio odontogénico se componen sólo de epitelio odontogénico sin ningún tipo de participación de ectomesénquima odontogénico.²

Otras neoplasias odontogénicas, a veces refieren tumores odontogénicos mixtos, que están compuestos de epitelio odontogénico y elementos del ectomesénquima. Tejido dental duro puede o no puede formar parte en estas lesiones.²

Un tercer grupo, los tumores del ectomesénquima odontogénico se compone principalmente de elementos del ectomesénquima. A pesar de que el epitelio odontogénico puede estar incluido en estas lesiones, no parece desempeñar ningún papel esencial en su patogénesis.²

3.1. Clasificación de los tumores odontogénicos

Un aspecto fundamental en la categorización de la Organización Mundial de la Salud radica en subdividir a los tumores benignos de acuerdo con los tejidos odontogénicos involucrados y con su grado de maduración. De este modo se clasifican en tres grandes categorías:

1. Tumores de epitelio odontogénico con estroma de tejido fibroso maduro, sin participación de ectomesénquima odontogénico.
2. Tumores de epitelio odontogénico con ectomesénquima odontogénico, con o sin formación de tejidos dentales mineralizados.
3. Tumores de mesénquima y/o ectomesénquima odontogénico, con o sin inclusiones de epitelio odontogénico.⁷

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ODONTOGÉNICOS

- I. Tumores del epitelio odontogénico
 - A. Ameloblastoma
 - 1. Ameloblastoma maligno
 - 2. Carcinoma ameloblástico
 - B. Carcinoma odontogénico de células claras
 - C. Tumor odontogénico adenomatoide
 - D. Tumor odontogénico epitelial calcificante
 - E. Tumor odontogénico de células escamosas
- II. Tumores mixtos odontogénicos
 - A. Fibroma ameloblástico
 - B. Fibro-odontoma ameloblástico
 - C. Fibrosarcoma ameloblástico
 - D. Odontoameloblastoma
 - E. Odontoma compuesto
 - F. Odontoma complejo
- III. Tumores del ectomesenquima odontogénico
 - A. Fibroma odontogénico
 - B. Tumor odontogénico de células granulares
 - C. Mixoma odontogénico
 - D. Cementoblastoma

Neville, W. Brad. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Saunders Elsevier 2009. Pp. 702.

4. EMBRIOLOGÍA GENERAL HUMANA

4.1. Primera semana del desarrollo

4.1.1. Fecundación

La primera semana del desarrollo se inicia con la fecundación o fertilización. La fecundación es un fenómeno biológico que consiste en la fusión entre un espermatozoide y un óvulo (ovocito II), para constituir el cigoto, o primera célula del futuro organismo humano. La fecundación se produce en el tercio externo de la trompa uterina.¹

El óvulo, expulsado desde el ovario durante la ovulación, consta de un **ovocito II** (detenido en metafase de la segunda división meiótica) que es una célula voluminosa de más de 100 micrómetros de diámetro. Rodeando al ovocito se dispone la **zona pelúcida** (ZP). El espacio entre el ovocito y la ZP se denomina **espacio subzonal** y en él se ubica el **primer corpúsculo polar**, de muy pequeño tamaño, que es fruto de la primera división meiótica. Externamente a la ZP se disponen células foliculares o de la granulosa que en su conjunto reciben el nombre de **corona radiada**. Las células foliculares más próximas al ovocito emiten prolongaciones citoplasmáticas delgadas que atraviesan la ZP y establecen uniones comunicantes con el ovocito a través de las que transmiten, entre otras moléculas, el inhibidor de la maduración del ovocito, el factor promotor de la maduración, la leptina y el STAT3. Existe, gracias a estas uniones, una modulación bidireccional entre el ovocito y las células foliculares. La ZP es una envoltura acelular transparente de unos de unos 10 micrómetros de grosor formada por glicoproteínas, las más importantes son ZP1, ZP2 y ZP3, sintetizadas por el ovocito y que parecen ser moléculas específicas de especie, lo que

impediría, en nuestro caso, la fecundación del ovocito por espermatozoides que no sean de la especie humana.¹

Durante la fecundación podemos distinguir los siguientes procesos:

- ❖ Penetración del espermatozoide entre las células de la corona radiada. Esta penetración está facilitada por los movimientos de la cabeza y del flagelo del espermatozoide, y el reconocimiento específico de la ZP3 por parte de un receptor específico del espermatozoide.
- ❖ Reacción acrosómica, desencadenada por el reconocimiento de ZP3 y que consiste en la fusión de parte de la membrana plasmática del espermatozoide con la membrana externa del acrosoma subyacente, la formación de pequeñas vesículas y la liberación de enzimas acrosómicas (proteínasa ácida, hialuronidasa, neuraminidasa, acrosina, colagenasa, beta-glucuronidasa, fosfolipasa C, entre otras) que facilitan la dispersión de las células de la corona radiada y la penetración a través de la ZP.
- ❖ La cabeza del espermatozoide atraviesa la ZP por la acción de las enzimas acrosómicas.
- ❖ Adhesión de la membrana plasmática del espermatozoide y del ovocito por la interacción entre integrinas del ovocito y desintegrinas del espermatozoide (fertilina). Esta interacción se produce a nivel de la región ecuatorial del espermatozoide.
- ❖ Fusión de las membranas plasmáticas del ovocito y del espermatozoide.
- ❖ Entrada del núcleo, de la pieza intermedia y de la cola del espermatozoide en el ovocito, así como, factores solubles con actividad fosfolipasa C.

- ❖ **Reacción cortical**, que consiste en la liberación de los gránulos corticales del ovocito. Estos gránulos, que están localizados debajo de la membrana plasmática, liberan su contenido –enzimas hidrolíticas y polisacáridos– por exocitosis al espacio subzonal. La liberación de calcio desde depósitos de retículo endoplásmico y su paso al citoplasma, así como oscilaciones en los niveles citoplasmáticos de dicho elemento, son las señales responsables no solo de la reacción cortical, sino de los procesos relacionados con la continuación de la meiosis.
- ❖ Como consecuencia de la reacción cortical la ZP sufre una serie de modificaciones moleculares que se denominan **reacción zonal** que alteran su estructura y composición, impidiendo la posible unión y penetración de otros espermatozoides y bloqueando una posible poliespermia.
- ❖ Reanudación y finalización de la segunda división meiótica con la formación de dos células de desigual volumen: el **ovocito maduro** que contiene la mayor parte del citoplasma y que es una célula haploide (22, X) y con un núcleo vesicular que se llama **pronúcleo femenino**, y la segunda célula que es el **segundo corpúsculo polar**, que casi no recibe citoplasma.
- ❖ En el ovocito se produce una **activación metabólica** con aumento del metabolismo oxidativo.
- ❖ Formación del **pronúcleo masculino**, que suele ser algo mayor que el femenino, por descondensación del núcleo del espermatozoide y reorganización de su cromatina, que estaba empaquetada con protaminas y no con histonas. El centriolo proximal del espermatozoide participa en el desplazamiento de los pronúcleos y en la formación del huso acromático. El resto de las estructuras del espermatozoide que entraron al ovocito degenerarán.

- ❖ Aproximación de los pronúcleos masculino y femenino, duplicación del ADN, desaparición de las envolturas nucleares y formación del huso mitótico a partir del centriolo del espermatozoide. A esta célula única la llamamos **cigoto**. Es el producto de la fusión de los dos gametos y el punto de partida del desarrollo embrionario.¹

Como consecuencia: a) se reestablece el número diploide de cromosomas (46), b) se conforma el genoma del embrión que proviene del de sus progenitores pero que es distinto, c) se determina el sexo cromosómico del embrión (44, XX para la mujer o 44, XY para el varón); d) la activación metabólica del ovocito permite la iniciación de la primera división mitótica.¹

4.1.2. Segmentación y compactación

Con la primera división mitótica del cigoto (día 2-3) da comienzo la **segmentación**. Se originan así, a las veinticuatro horas del inicio de la fecundación dos células hijas que se denominan **blastómeras**. A las cuarenta o cincuenta horas de la fecundación ya hay cuatro blastómeras agrupadas de manera poco compacta. Las divisiones mitóticas asincrónicas conllevan un aumento del número de células pero sin aumento del volumen total del embrión, por lo tanto las sucesivas blastómeras van disminuyendo de tamaño. La segmentación se extiende del primer al quinto día, formándose una estructura esférica, que tiene el aspecto de una mora y que se conoce como **mórula**, que sigue recubierta por la zona o membrana pelúcida, y que a los cuatro o cinco días consta aproximadamente de 30 células. Al tercer o cuarto día tras la fecundación, cuando la mórula tiene alrededor de diez células, las blastómeras periféricas comienzan a desarrollar uniones intercelulares (ocluyentes, adherentes y comunicantes) y

a transformarse en células planas estrechamente unidas, con organización epitelial y polarización morfoestructural y funcional, que dan a la mórula una apariencia superficial lisa: estas células se denominan masa celular externa (MCE). Una molécula especialmente importante en este proceso es la E-cadherina (uvomorulina). Por otra parte, las células más internas son poliédricas y no están tan unidas como las anteriores, se denominan masa celular interna (MCI). Se ha producido, por lo tanto, una polarización interior-exterior mediante el proceso que se denomina **compactación**. El embrión, al mismo tiempo que va aumentando el número de células, se desplaza por la luz de la trompa uterina gracias en primer lugar a los movimientos peristálticos de las paredes musculares de la misma, en segundo lugar al movimiento de los cilios de las células epiteliales superficiales y en tercer lugar gracias al flujo de secreción que se dirige hacia la cavidad uterina.¹

4.1.3. Cavitación y eclosión

La cavitación es un proceso por el que aparece una gran cavidad entre las células del embrión y se inicia aproximadamente cuando el embrión entra en la cavidad uterina el día cuarto postfecundación. La polarización de las células de la masa celular externa determina la reorganización del citoesqueleto y la localización de transportadores específicos en la superficie externa e interna de las blastómeras de la MCE. Esto produce la entrada de iones y agua, que inicialmente forman vesículas en el interior de dichas blastómeras, y que posteriormente son transportados hacia la MCI formando pequeños espacios intercelulares ocupados por líquido (blastocisto temprano). Este proceso continúa hasta formar una cavidad central que va aumentando progresivamente de tamaño. Este estadio de embrión se llama **blastocisto** y está formado por más de cien células. La cavidad ocupada por líquido se denomina **cavidad del blastocisto** (blastocisto cavitado). Las células de la MCE se disponen de modo epitelial periféricamente a la cavidad

y se denomina entonces **trofoectodermo o trofoblasto**, las células de la MCI se disponen excéntricamente y constituyen el **embrioblasto**. El blastocisto se ha transformado en una estructura polarizada y llamamos **polo embrionario** a la zona donde encontramos la MCI.¹

La presión hidrostática de la cavidad del blastocisto sigue aumentando y se observa como en el estadio llamado de blastocisto expandido casi no se observa espacio subzonal. Aproximadamente el día cinco o seis postfecundación y en el interior de la cavidad uterina se produce la **eclosión**, que consiste en la salida del blastocisto de la ZP. Inicialmente la ZP disminuye de grosor y por acción de enzimas liberadas por las células del trofoblasto, se produce un orificio por donde sale todo el blastocisto de la cavidad esférica formada por la ZP. Ésta, ha impedido, hasta este momento, la disgregación de las blastómeras y la implantación prematura del embrión.

4.1.4. Implantación

La nutrición del embrión en los estadios de hasta cuatro blastómeras aproximadamente es independiente de glucosa, posteriormente en estadio de mórula y blastocisto dicha nutrición es fundamentalmente dependiente del aporte de glucosa gracias a la presencia de transportadores en el trofoectodermo. Las necesidades metabólicas del embrión en desarrollo y del feto precisan de un órgano especializado en el aporte de nutrientes y en la retirada de las moléculas resultantes del metabolismo, dicho órgano es la **placenta** que se formará en la interfase entre la madre y el embrión. La placenta desarrollará además otras funciones endocrinológicas e inmunológicas importantes durante el embarazo. La **implantación** se inicia en un período de días muy concreto, llamado ventana de implantación (alrededor del día veinte del ciclo) en el que los cambios hormonales en la

mujer han preparado el endometrio –fase secretora– para su máxima receptividad. Dicha implantación consiste en la introducción del blastocisto, ya liberado de la ZP tras la eclosión, en el interior del endometrio. Generalmente la implantación se produce en la región posterosuperior del cuerpo del útero, próxima a la línea media. La implantación extrauterina da lugar a un embarazo ectópico, generalmente en la trompa uterina o en la cavidad abdominal, que puede producir grandes trastornos en la madre y que no llega a término.¹

En el endometrio, que es la capa más interna del útero, ocurren unas modificaciones morfoestructurales y cíclicas, conocidas como **ciclo menstrual**, íntimamente relacionadas con la estimulación hormonal, que tienden a prepararlo para la implantación y posterior desarrollo del embrión en un posible embarazo. Básicamente el endometrio consta de un epitelio superficial cilíndrico, al que drenan las glándulas endometriales, y de un estroma conectivo rico en vasos sanguíneos. Sobre la mucosa endometrial se produce la influencia hormonal directa de las hormonas sexuales femeninas, los **estrógenos**, durante la fase proliferativa (días 1 al 14 del ciclo) y la **progesterona** en la fase secretora (días 14 a 28 del ciclo). Los niveles de progesterona se mantienen si hay embarazo permitiendo la implantación del embrión; por el contrario disminuye bruscamente si no hay fecundación produciéndose la menstruación.¹

Podemos distinguir una serie de fases en el proceso de implantación que se inicia aproximadamente en el sexto día postfecundación y que finalizará hacia el décimo día. Inicialmente se produce la **aposición** entre el blastocisto y el epitelio superficial del endometrio, hecho que es favorecido por el cierre de la luz del útero. A continuación se produce la **adhesión** entre dichas estructuras que se ve favorecida por la expansión de moléculas azucaradas e integrinas en la superficie externa de las células del

trofoectodermo que contactan directa o indirectamente con moléculas de naturaleza semejante que expresan las células del epitelio endometrial. Dichas células manifiestan, así mismo, una serie de cambios morfoestructurales, durante la ventana de implantación que se caracterizan por la pérdida de las microvellosidades superficiales, la disminución de la densidad de uniones ocluyentes y de desmosomas con las células vecinas y por presentar en su polo apical una prolongación bulbosa llamada pinopodo. Los primeros contactos se producen entre el polo embrionario del blastocisto y las células epiteliales del endometrio. Al mismo tiempo, se produce un intercambio mutuo de formación mediante la secreción autocrina y paracrina de múltiples moléculas, muchas de ellas son factores de crecimiento y citocinas, que tienen por fin último sincronizar la expresión de moléculas y receptores que permitan la adecuada interacción entre el embrión y la madre. Entre dichas moléculas destacamos los factores de crecimiento: CSF-1, EGF, HB-EGF, IGF-1, IGF-II, PDGF-A, PDGF-B, SCF, TGF-alfa, VEGF; y las citocinas: GM-CSF, IL-1beta, IL-6, LIF, PAF, TGF-beta, TNF-alfa, VEGF.¹

La adhesión se hace más firme cuando aparecen uniones intercelulares similares a los desmosomas entre las células del trofoectodermo y las células epiteliales endometriales.¹

La siguiente fase consiste en la **invasión** del endometrio por parte del blastocisto. Las células del trofoectodermo adquieren la capacidad de infiltrar el epitelio endometrial gracias a la emisión de prolongaciones citoplasmáticas que penetran entre las células epiteliales del endometrio y establecen uniones con ellas y con la membrana basal. Como consecuencia de las múltiples interacciones moleculares las células del trofoectodermo adquieren la capacidad de proliferar y de diferenciarse originándose el **citotrofoblasto**, que sería una lamina de células epiteliales, y el **sincitiotrofoblasto**, estructura multinucleada formada por la fusión de células del citotrofoblasto y

situado externamente a él. El citotrofoblasto, inicialmente en el polo embrionario y posteriormente según profundiza la implantación en toda su extensión, tiene una gran actividad mitótica con aumento del número de células y con transformación hacia sincitiotrofoblasto. Inicialmente el sincitiotrofoblasto, con gran capacidad invasiva, se localiza en la región del polo embrionario. En una primera fase de la invasión, observamos la denominada **placa trofoblástica**, que consiste en zonas de citotrofoblasto y de sincitiotrofoblasto que sustituyen al epitelio endometrial y posteriormente y que posteriormente penetrarán en el estroma endometrial. Las células estromales rompen la membrana basal del epitelio uterino y las células del trofoblasto entran en contacto con la matriz extracelular del tejido conjuntivo endometrial, penetrando el blastocisto más profundamente por la acción conjunta de diferentes serina proteasas, metaloproteasas de la matriz y de inhibidores tisulares de las metaloproteasas (enzimas que regulan la destrucción de elementos proteicos de la matriz extracelular como las distintas variedades de colágeno, laminina y fibronectina) formados por el trofoblasto y por las células estromales,. Igualmente, ambos tipos celulares manifiestan distintos patrones complejos de expresión de integrinas durante las fases de la implantación.¹

Finalizando la primera semana o en el inicio de la segunda, en la masa celular interna o embrioblasto se está produciendo la diferenciación de una delgada capa de células cúbicas de configuración epitelial en la zona que delimita la cavidad del blastocisto. Esta capa de células se denomina **hipoblasto** o endodermo primitivo.¹

4.2. Segunda semana del desarrollo: embrión bilaminar

Durante este período de tiempo el embrión crece poco, de algo más de 0,1 mm que mide aproximadamente al final de la primera semana, alcanza sólo 0,2 mm al final de la segunda semana. Se producen más cambios en los tejidos extraembrionarios que en el embrión propiamente dicho.¹

4.2.1. Implantación completa

Hacia el décimo o duodécimo día del desarrollo el embrión ha penetrado completamente en el endometrio gracias a la capacidad invasiva del sincitiotrofoblasto que ya secreta, entre otros factores, **gonadotropina coriónica humana** (hCG) en cantidades importantes y detectables en las pruebas de embarazo de laboratorio. Se forma un tapón acelular de fibrina en la superficie del endometrio y al final de esta segunda semana se produce la repitelización del punto de entrada del blastocisto.¹

Durante la implantación las células estromales próximas al blastocisto inician el proceso denominado **reacción decidual** o **decidualización**, imprescindible para la correcta implantación que consiste en la transformación para células grandes, poligonales de aspecto epitelioide, cargadas de glucógeno y lípidos, y que fabrican matriz extracelular. Estas células rodearán completamente el embrión durante las fases posteriores de la implantación y semanas más adelante ocuparán la mayor parte del endometrio. En la proximidad de estas células es frecuente observar leucocitos granulares de gran tamaño.¹

4.2.2. Disco bilaminar

Al inicio de la segunda semana el embrioblasto se ha transformado por reorganización de la masa de células en un **disco plano bilaminar**. Una capa externa o dorsal formada por células cilíndricas denominada **epiblasto** (ectodermo primitivo o primario), y otra capa ventral o interna de células cúbicas bajas, el **hipoblasto** (endodermo primitivo o primario). Entre ambas capas existe una membrana basal. Se cree que el epiblasto procede de las células más internas de la MCI. Al finalizar esta semana existe una región circular en el hipoblasto que está formada por células cilíndricas y que se llama **placa precordial** o **lámina precordial** que será un organizador importante del desarrollo de la cabeza y punto de localización de la futura boca del embrión.¹

4.2.3. Cavity amniótica

Al comienzo de esta segunda semana, en el interior del epiblasto aparece una pequeña cavidad ocupada por líquido que posteriormente se agranda y se convierte en la **cavidad amniótica** o **amnios**, visible ya en el día ocho. Las células planas que delimitan dicha cavidad y que están adyacentes al citotrofoblasto se llaman **amnioblastos** y en su conjunto forman una membrana llamada **membrana amniótica**. Podemos describir la cavidad amniótica como una cúpula situada dorsalmente al disco embrionario que presenta un techo (membrana amniótica) y un suelo (epiblasto). La cavidad amniótica inicialmente es pequeña pero posteriormente tendrá un gran desarrollo y en la octava semana el amnios envuelve completamente al embrión.¹

4.2.4. Vesículas umbilicales y cavidad coriónica

Al mismo tiempo que se está formando la cavidad amniótica, células de la periferia del hipoblasto comienzan a migrar sobre la superficie interna del citotrofoblasto y se transforman en células aplanadas (endodermo extraembrionario parietal). Aproximadamente al duodécimo día forman una barrera delgada que delimita completamente la que fue cavidad del blastocisto. Esta membrana se llama **membrana exocelómica** o **membrana de Heuser**, la nueva cavidad se llama **vesícula umbilical primaria, cavidad exocelómica, lecitocelo primario** o **saco vitelino primario** o **primitivo**. En su conjunto podríamos ver en este momento un disco embrionario bilaminar localizado entre una cavidad en su cara ventral (vesícula umbilical primaria o saco vitelino primitivo) y otra cavidad en su cara dorsal (cavidad amniótica).¹

Secretado por la membrana exocelómica y el citotrofoblasto aparece entre ambas estructuras el **retículo extraembrionario** o **mesénquima extraembrionario primitivo**, que consiste en una capa gruesa reticular laxa y prácticamente acelular que comienza a formarse tras la constitución de la membrana de Heuser y probablemente aumenta de tamaño y adquiere mayor laxitud por un crecimiento más rápido del citotrofoblasto con respecto a la membrana exocelómica.¹

Alrededor del decimotercer día aparece el **mesodermo extraembrionario**. Su origen y el mecanismo por el cual se distribuye están aún por determinar con exactitud. Probablemente, células de la zona más caudal del epiblasto proliferan y migran fuera del disco embrionario y forman dos capas. Una de ellas recubre la superficie externa de la membrana exocelómica, mientras que la otra capa recubre la superficie interna del citotrofoblasto. Otro posible origen es del endodermo extraembrionario

parietal. Del mesodermo extraembrionario se desprenderán células que se incorporan al retículo extraembrionario para acabar de conformar el **mesénquima extraembrionario**. En dicho mesénquima extraembrionario comienzan a aparecer pequeñas cavidades ocupadas por líquido que, posteriormente, va confluyendo y finalmente constituyen una única estructura llamada **cavidad coriónica** o **celoma extraembrionario**. Esta cavidad continúa expandiéndose durante la segunda semana y llega a separar la cavidad amniótica del citotrofoblasto, quedando el embrión junto con la cavidad amniótica y la vesícula umbilical rodeados por mesodermo y mesénquima extraembrionario y suspendidos por el **pedículo de fijación** (tallo de conexión) que con el desarrollo de los vasos sanguíneos y el crecimiento de la cavidad amniótica formarán el cordón umbilical. El **corion** es entendido como la suma de mesodermo y mesénquima extraembrionario, citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.¹

Una nueva oleada de células cuboideas de origen hipoblastico proliferan y migran el decimotercer día sobre la superficie del mesodermo extraembrionario. La vesícula umbilical primaria es empujada externamente y finalmente se desprende del embrión formando un conjunto de vesículas o **quistes exocelómicos** que se distinguen en el polo opuesto a la ubicación del embrión y que degenerarán en poco tiempo. El espacio que inicialmente constituyó la cavidad del blastocisto y que después fue la vesícula umbilical primaria, se ha transformado ahora en la **vesícula umbilical secundaria** o **saco vitelino secundario definitivo**. Esta estructura permanecerá como un elemento importante hasta la cuarta semana y posteriormente quedará incluido en el cordón umbilical junto con el pedículo de fijación y desaparecerá antes del nacimiento. Cuando persiste tras el nacimiento forma una anomalía del tubo digestivo llamada divertículo de Meckel.¹

La cavidad coriónica sigue aumentando de tamaño y esto produce una compactación del mesodermo y del mesénquima extraembrionario que forman dos láminas. Una de ellas se denomina **somatopleura** y delimita internamente el citotrofoblasto y externamente el amnios, la otra delimita externamente la vesícula umbilical definitiva y se llama **esplacnopleura**.¹

Las cavidades descritas hasta el momento parece ser que intervienen de forma selectiva en la transferencia de líquidos y de nutrientes hacia el embrión bilaminar.¹

4.2.5. Circulación útero-placentaria primitiva

Tras completarse la implantación todo el citotrofoblasto está rodeado por sincitiotrofoblasto. Este sincitiotrofoblasto que inicialmente es sólido, invade el estroma endometrial y fundamentalmente vasos sanguíneos y glándulas endometriales que en este momento son tortuosas y secretan gran cantidad de moco y glucógeno que sirven de nutrición al embrión. Inicialmente el sincitiotrofoblasto es sólido, pero el noveno día del desarrollo aparecen en su interior espacios ocupados por sangre materna que se denominan **lagunas trofoblásticas** que corresponden a espacios delimitados por sincitiotrofoblasto absortivo. Esta fase se denomina **fase lacunar** y se continúa con la interconexión entre las lagunas con la formación de **redes lacunares** con la conexión entre las lagunas y los capilares dilatados o sinusoides de la circulación materna. Se produce entonces un flujo de sangre materna a través del sistema de lagunas trofoblásticas y estableciéndose así la **circulación útero-placentaria primitiva** hacia el duodécimo día. Esto se produce gracias a la capacidad del sincitiotrofoblasto de invadir la pared de los vasos sanguíneos y de establecer uniones adherentes con las células endoteliales. Para ello, es importante la expresión

del sincitiotrofoblasto de moléculas de superficie, básicamente tipo integrinas, que son diferentes según las necesidades de cada momento (tránsito por tejido conectivo, invasión de vasos sanguíneos y contacto con células endoteliales). Las paredes y luces de las arterias espirales del endometrio son ocupadas por sincitiotrofoblasto al final de la segunda semana.¹

Aproximadamente el día decimotercero el citotrofoblasto se caracteriza por la proliferación local de células que forman columnas de citotrofoblasto rodeadas de sincitiotrofoblasto y dispuestas en el interior de las lagunas trofoblásticas. Estas estructuras se denominan **vellosidades primarias**, y se desarrollan por la inducción del mesodermo y mesénquima extraembrionario subyacente. La transformación posterior de estas estructuras dará lugar a la tercera semana a los elementos responsables del intercambio de nutrientes y gases en la placenta.¹

4.3. Tercera semana del desarrollo: embrión trilaminar

La tercera semana del desarrollo se caracteriza por ser un período de desarrollo rápido y coincide con la primera falta del período menstrual de la embarazada. Inicialmente el disco embrionario tiene una forma elíptica y al final de esta es piriforme con la porción rostral dilatada y la caudal estrecha, midiendo en su conjunto aproximadamente 1 mm. Un hecho fundamental es la configuración de las tres hojas o capas germinales embrionarias mediante la gastrulación, entendida ésta como la fase del desarrollo desde el final de la segmentación hasta la formación de un embrión que posee una estructura axial definida.¹

4.3.1. Formación de las tres capas germinativas

El epiblasto está constituido por un epitelio pseudoestratificado y dorsalmente en su zona caudal y media aparece un engrosamiento y posteriormente una línea corta y hendida que se denomina **estría primitiva** o **línea primitiva**. Esta estructura se forma por la proliferación y convergencia de células del epiblasto y posterior invaginación e ingreso de estas células entre el epiblasto y el hipoblasto. La formación de la estría primitiva está inducida por la **activina** que es un miembro de la familia del TGF- β (factor transformador del crecimiento beta). Posteriormente crece en longitud hacia el extremo rostral del epiblasto por la adición de células en su extremo caudal. En la porción media de la línea o estría se produce la invaginación de células y se forma el **surco primitivo**. En la porción más rostral de la línea o estría primitiva existe un pequeño acúmulo de células que forman una sobreelevación que se denomina **nódulo primitivo** o **nódulo de Hensen**, que posee una pequeña depresión llamada **fosita** o **fóvea primitiva**. La estría primitiva se constituye en el eje longitudinal básico del embrión y se establecen los ejes rostral/caudal, derecho/izquierdo y dorsal/ventral del embrión. En el inicio y mantenimiento de la línea o estría primitiva están involucradas moléculas de activación y factores de transcripción como **nodal**, que es otro miembro de la familia del TGF- β , y HNF-3 β (factor nuclear hepático 3 β). Otras moléculas y genes implicados en dichos ejes son: Lim-1, cerberus (región rostral), gen-T (región caudal) y Shh, *lefty* y nodal (asimetría derecha e izquierda).¹

Según se van desplazando las células del epiblasto hacia la estría o línea primitiva van cambiando de forma, a nivel del surco primitivo pierden su relación con la membrana basal y con las células vecinas (la expresión del factor de transcripción *slug* en las células ectodérmicas hace que se pierdan las uniones por E-cadherinas y aparezca la expresión de vimentina) y

adquieren una forma en botella y posteriormente emiten prolongaciones relacionadas con el desplazamiento celular y se invaginan entre el epiblasto y el hipoblasto constituyendo el **mesodermo intraembrionario** (transformación epitelio-mesénquima inducida por las moléculas de activación, nogina y activina). La expresión del gen-T se requiere para el desplazamiento de las células a través de la estría primitiva. Algunas células epiblasticas de las que ingresan invaden el hipoblasto desplazando totalmente sus células y constituyendo el **endodermo embrionario o definitivo**. Una vez formados el endodermo y el mesodermo embrionarios definitivos el epiblasto se denomina desde este momento **ectodermo embrionario o definitivo**. Se han formado las tres hojas o capas germinativas y el disco embrionario es trilaminar (cuadro 3) las células del mesodermo emigran lateral y rostralmente ocupando todo el espacio entre ectodermo y endodermo a excepción de dos zonas de forma irregularmente circular, la **membrana bucofaríngea**, de localización rostral, y la **membrana coacal**, de localización caudal. Estudios experimentales relacionan la localización inicial de las células en el epiblasto y su punto de ingreso en la línea o estría primitiva con el destino final de dichas células en el mesodermo o mesénquima, obteniéndose mapas de destino de las células epiblasticas. Para el desplazamiento de las células mesodérmicas es imprescindible la presencia de ácido hialurónico, que por su capacidad de fijar agua facilita que las células no se agreguen y formen estructuras mesenquimales. También es necesaria la fibronectina, relacionada con la membrana basal dispuesta entre epiblasto e hipoblasto.¹

La línea o estría primitiva permanece hasta el inicio de la cuarta semana, posteriormente disminuye relativamente de tamaño al crecer el disco embrionario, queda más tarde reducida a la denominada eminencia caudal y finalmente desaparece alrededor del día vigesimosexto. La producción de mesodermo también se reduce durante la cuarta semana.¹

4.3.2. Desarrollo de la notocorda

En la porción dorsal del nódulo primitivo proliferan células mesodérmicas que se dirigen rostralmente hacia la placa precordal formando un cordón macizo de células denominado **proceso notocordal** (día 19) que está completamente formado hacia el día vigésimo. Posteriormente tras la aparición de la fosita primitiva ésta se continúa rostralmente por el proceso notocordal dando lugar al **conducto** o **canal notocordal** (día 23) que se extiende finalmente desde el nódulo primitivo hacia la placa precordal. Posteriormente se produce una fusión entre las células del endodermo y las células del suelo ventral del canal notocordal tras lo que degeneran las células y comienzan a aparecer aberturas que van confluyendo en dirección rostral hasta que desaparece el canal notocordal y lo que queda de él es una placa arqueada que se conoce como **placa notocordal**. La cavidad de la vesícula umbilical o saco vitelino y la cavidad amniótica están, por lo tanto, comunicadas temporalmente a través de un canal transitorio que tiene su origen en la fosita primitiva y que se denomina **canal neuroentérico**. En el extremo rostral se produce una proliferación de células que con dirección a la fosita primitiva van formando un cordón macizo, **notocorda definitiva**, que se desprende del endodermo. Este endodermo va cerrando poco a poco el canal neuroentérico, hasta que desaparece dicha comunicación sobre el vigesimocuarto día. La notocorda desempeña un papel inductor en la formación del neuroectodermo y de los cuerpos vertebrales.¹

4.3.3. Desarrollo de la capa germinal ectodérmica

El nódulo primitivo o la notocorda actúan como inductores neurales y el ectodermo suprayacente, que es el tejido inducido, se transforma en la **placa neural**. Dicha estructura es una porción de epitelio ectodérmico engrosado.

Se han descrito moléculas producidas por la notocorda, entre otras **nogina**, **folistatina** y **cordina** –activada por **goosecoide**--, como los agentes inductores, pero lo que realmente realizan estas moléculas es inhibir **BMP-4** (proteína morfogenética ósea 4) que es responsable de la ventralización del ectodermo y del mesodermo. Con esta acción el ectodermo se transforma en tejido neural. Otras moléculas importantes en la formación de estructuras caudales son **FGF** (factor de crecimiento de los fibroblastos) y **Wnt-3a** (homólogos de wingless).¹

Esta placa neural que a mitad de la tercera semana tiene forma elíptica, localizada rostral al nódulo primitivo y caudal a la membrana bucofaríngea, está constituida por un epitelio pseudoestratificado cilíndrico, **neuroectodermo**, que se eleva respecto del resto del ectodermo embrionario. Las células del ectodermo expresan N-CAM (molécula de adhesión de células neurales) y E-cadherina, mientras que las células que forman la placa neural expresan N-CAM y N-cadherina. Al finalizar esta semana la placa neural presenta una porción cefálica ancha y una porción caudal estrecha que es básicamente suprayacente a la notocorda. Al mismo tiempo los bordes laterales de la placa neural se elevan constituyendo los **pliegues** o **crestas neurales**, y la zona media se deprime formando el **surco neural**. A continuación los pliegues neurales se aproximan a la línea media y se fusionan inicialmente en una zona que corresponderá al cuello y posteriormente continúa la fusión en dirección rostral y caudal. Por lo tanto se ha de formar **el tubo neural** que hasta la fusión completa de los extremos rostral y caudal queda en comunicación con la cavidad amniótica por el **neuroporo anterior** o **craneal** y el **neuroporo posterior** o **caudal** que se cerrarán el vigesimoquinto y vigesimoséptimo día respectivamente. Este proceso de formación del tubo neural, llamado **neurulación primaria** que finaliza en la cuarta semana, está determinado por múltiples factores entre los que destacan la contracción del anillo de microfilamentos de actina

presentes en el polo apical de las células del neuroectodermo. El tubo neural se separa del ectodermo superficial y los extremos ectodérmicos se fusionan para formar la superficie ectodérmica del cuerpo. El tubo neural dará lugar, básicamente, al sistema nervioso central. En la porción caudal al neuroporo caudal se producirá una **neurulación secundaria**, poco importante en la especie humana, por la condensación de las células mesenquimatosas subyacentes al ectodermo y la formación de un canal interno por cavitación que se comunica con el canal formado en la neurulación primaria.¹

Según se van fusionando los pliegues neurales para formar el tubo neural, algunas células neuroectodérmicas que se encuentran a lo largo de la cresta de cada uno de los pliegues neurales se desplazan con pérdida de las uniones intercelulares y migran dorsolateralmente al tubo neural, formando unas masas aplanadas irregulares que se denominan **crestas neurales**.¹

4.3.4. Desarrollo de la capa germinal mesodérmica

Al emigrar las células del mesodermo, comienzan a condensarse en cordones y láminas a ambos lados de la notocorda. Este proceso se inicia a nivel rostral y continúa en dirección caudal hasta finalizar en la cuarta semana. A cada lado de la notocorda se forma una condensación cilíndrica que se denomina **mesodermo paraxial**. Lateralmente a él se localiza una condensación cilíndrica menos pronunciada que se llama **mesodermo intermedio**. El mesodermo restante forma una lámina conocida como **mesodermo lateral**. Estas tres estructuras darán origen a distintos elementos en el adulto. El mesodermo paraxial dará lugar al esqueleto axial, musculatura voluntaria y parte de la dermis. El mesodermo intermedio producirá el sistema urinario y parte del genital. Sobre el día decimoséptimo el mesodermo lateral se divide en dos capas: una capa ventral asociada con

el endodermo (hoja esplácnica o visceral del mesodermo) y la otra dorsal asociada al ectodermo (hoja somática o parietal del mesodermo).¹

Las células del mesodermo paraxial formarán unas estructuras bilaterales redondeadas, ligeramente segmentadas, formadas por células en disposición espiral que se denominan **somitómeros**. Aparecen primero junto al nódulo primitivo en el día decimoctavo y decimonoveno y siguen formándose durante la cuarta semana en dirección caudal. La mayoría de los somitómeros, conforme regresa el nódulo primitivo hacia el extremo caudal embrionario, se desarrollan completamente en la zona más rostral configurando bloques segmentados de mesodermo llamados **somitos**, y al mismo tiempo aparecen nuevos somitómeros a nivel del nódulo primitivo. Permaneciendo normalmente unos diez u once somitómeros, caudales al último somito formado, hasta que finalmente la regresión del nódulo primitivo termina y dejan de formarse somitómeros. Los primeros siete pares de somitómeros no dan lugar a somitos, por el contrario dan lugar a músculos estriados de cara, mandíbula y garganta que se diferencian dentro de los arcos braquiales. El primer somito aparece el vigésimo día en la región que será la base del cráneo y continúan formándose en dirección caudal para terminar sobre el trigésimo día con la formación de cuarenta y dos o cuarenta y cuatro pares de somitos. Los más caudales suelen desaparecer y finalmente permanecer unos treinta y siete pares de somitos. La organización y migraciones de los somitos son de gran importancia en el desarrollo del conjunto del plan corporal. Los somitos corresponden con una organización segmentaria del organismo. La distribución final de estos es de cuatro occipitales, ocho cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y dos coccígeos.¹

La formación de un somito implica la transformación de bloques de células de apariencia mesenquimatosa en estructuras más o menos esféricas

de células epiteliales. Esto parece ser inducido por el ectodermo que estimula la expresión del factor de transcripción **paraxis**. En el interior del somito suele aparecer una pequeña luz central con algunas células centrales. La notocorda y el tubo neural producen **sonic hedgehog** (Shh) que induce la expresión de **Pax-1** y **Pax-9** (cajas aparaadas 1 y 9) en la mitad ventral del somito, que ahora se llama **esclerotoma**. El número de mitosis aumenta, desaparece la membrana basal que delimitaba a estas células y desaparecen también las moléculas de adhesión (N-cadherinas) produciéndose una transformación de las células hacia morfología mesenquimatosa. Las células se desplazan hacia los alrededores de la notocorda y comienzan a sintetizar proteoglicanos de la matriz extracelular cartilaginosa y finalmente darán lugar a estructuras óseas y cartilaginosas. La expresión de los genes **Wnt** (homólogos de wingless) en la zona dorsal del tubo neural inhiben la acción de sonic hedgehod (Shh) y la mitad dorsal del somito se transforma en el **dermomiótoma**, que expresa genes propios como **Pax-3** y **Pax-7** y **paraxis**. El borde dorsal interno del dermomiótoma formará una capa independiente, el **miótoma** que expresará genes específicos de factores reguladores miogénicos **MyoD** (antígeno de diferenciación miogénica), **Myf-5** (factor miogénico-5) y **MEF-2** (factor potenciador de los miocitos-2) y se desarrollará en músculos, y el resto del somito formará **dermatoma** que dará lugar a la dermis estimulada por neutrofina 3 (NT-3), secretada por la porción dorsal del tubo neural.¹

El mesodermo intermedio será el precursor del aparato urogenital y se organiza rostralmente formando acúmulos celulares segmentarios llamados **nefrotomas** y caudalmente se organiza en una masa no segmentaria denominada **cordón nefrógeno**.¹

El mesodermo lateral, que produce **BMP-4**, se divide pronto en dos capas. Se constituye así la **esplacnopleura** definitiva que forma la pared del

intestino embrionario y que está constituida por la suma del mesodermo esplácnico y el endodermo subyacente; y la **somatopleura** definitiva constituida por el ectodermo embrionario y el mesodermo somático subyacente. Esta división en dos hojas se produce por la aparición de pequeñas cavidades que se fusionan dando lugar a una cavidad llamada **celoma intraembrionario**. Inicialmente éste se comunica con el celoma extraembrionario pero cuando termina la fase de plegamiento del embrión los dos espacios celómicos quedan separados. Este celoma intraembrionario dará lugar a las cavidades pericárdica, pleurales y peritoneal.¹

Durante la tercera semana de desarrollo comienza la angiogénesis, es decir, la formación de los vasos sanguíneos y el desarrollo posterior del sistema circulatorio inducida por **VEGF** (factor de crecimiento endotelial vascular) y **angiopoyetina-1**. Los vasos sanguíneos del embrión inician su formación aproximadamente dos días después del inicio de la vesícula umbilical. La sangre en el embrión se forma a partir de la quinta semana a partir de células llamadas hemocitoblastos. El corazón se forma a partir de una zona de mesodermo llamada **área cardiogénica**, con forma de herradura y localizada rostralmente a la membrana bucofaríngea, cuyas células expresan genes **Nkx-5** (Homeobox específico cardiaco (CSX)) y de la familia **MEF2** (factor potenciador de miocitos-2). Se formarán los primordios endocardiácos tubulares de disposición bilateral simétrica, que terminarán fusionándose para formar el tubo cardiaco primitivo que la final de la tercera semana latirá tras la formación del miocardio y que se continúa con vasos embrionarios. La organogénesis cardiaca es compleja y en estas fases incluye plegamientos y fusiones. Por lo tanto el aparato cardiovascular es el primer sistema de órganos que alcanza funcionalidad.¹

4.3.5. Desarrollo de la capa germinal endodérmica

La transformación de la capa plana del endodermo en el tubo intestinal primitivo como consecuencia de los plegamiento y crecimiento del embrión es el hecho más importante en el desarrollo de esta capa germinal. Estos hechos se inician en la tercera semana y son más pronunciados en la cuarta semana.¹

5. EMBRIOLOGÍA BUCO-MAXILO-FACIAL

5.1. DESARROLLO DE LA CABEZA

La formación y desarrollo de la cabeza comprenden dos porciones: la porción neurocraneana y la porción visceral.¹

- **Porción neurocraneana:** es la porción morfológicamente más visible del embrión y a partir de ella se formaran las siguientes estructuras:
 - las estructuras óseas o de sostén (calota craneal)
 - el sistema nervioso cefálico
 - los ojos los oídos y la porción nerviosa de los órganos olfatorios

- **Porción visceral:** es visible en la etapa fetal y postnatal y dará origen a:
 - La porción inicial de los aparatos:
 - a) Digestivo: la boca o cavidad bucal y sus anexos.
 - b) Respiratorio: la nariz y las fosas nasales.

 - Las estructuras faciales, que se forman a partir de los arcos braquiales (originados, a su vez, de la faringe primitiva) con sus tejidos duros y blandos.¹

Estas dos porciones se diferencian simultáneamente pero crecen con un ritmo distinto, la porción neurocraneana es más precoz y muy visible en el

período embrionario, mientras que la visceral se desarrolla y crece más rápidamente en la etapa fetal y postnatal.¹

5.1.1. Porción Neurocraneana

5.1.1.1. Formación del tubo neural medular y encefálico

El extremo cefálico del mismo, futuro encéfalo, presenta al comienzo de su organización tres vesículas y dos curvaturas: las vesículas: a) prosencefálica o cerebro anterior; b) mesencefálica o cerebro medio y c) rombencefálica o cerebro posterior; y las curvaturas: a) cefálica (a nivel del cerebro medio) y b) cervical (entre cerebro posterior y médula espinal). Al progresar el desarrollo, en embriones de cinco semanas las vesículas prosencefálicas y rombencefálicas se dividen en dos; de modo que, a partir de este momento, el encéfalo está compuesto por cinco vesículas: a) telencefálica y diencefálica (derivadas de la prosencefálica); b) mesencefálica, y c) metencefálica y mielencefálica (derivadas de la rombencefálica, separadas entre sí por la aparición de una nueva curvatura del puente o protuberancial.¹

La luz del tubo medular (futura médula espinal) llamada conducto central o del epéndimo se continúa con la de las distintas vesículas encefálicas, que está organizando los futuros ventrículos laterales derecho e izquierdo (luz de las vesículas telencefálicas), III ventrículo (luz de la vesícula diencefálica), acueducto de Silvio (angosta luz de la vesícula mesencefálica) y IV ventrículo (luz de la vesícula rombencefálica).¹

La regulación molecular del desarrollo está relacionada con Shh (sonic hedgehog), secretado por la placa precordal y notocorda que ventraliza las

áreas del tubo neural medular y de los cerebros anterior y medio y las proteínas BMP-4 y BMP-7, secretadas por el ectodermo no neural que son las que inducen y mantiene la expresión de genes producen dorsalización.¹

Algunas células neuroectodérmicas que se encuentran en los bordes laterales del canal neural no se incorporan a la pared del tubo neural y forman las **crestas neurales**, que originan, entre otras estructuras, la mayor parte del sistema nervioso periférico. Éste está constituido por los ganglios y nervios craneales, raquídeos y autónomos a través de las cuales el SNC se relaciona con los demás sistemas orgánicos. El sistema nervioso autónomo (SNA) a su vez deriva de las células de las crestas neurales llamadas simpaticónias, células que emigran lateralmente con respecto a la notocorda y forman la cadena ganglionar simpática y parasimpática en el transcurso de la quinta semana. A expensas de estas células, se forman también la porción medular de las glándulas suprarrenales (glándulas de secreción interna).¹

El SNA es el encargado de regular la musculatura lisa y cardíaca y controla la secreción de ciertas glándulas entre ellas, las glándulas exocrinas salivales.¹

Otras células de las crestas proliferan y migran para constituir poblaciones celulares denominadas **ectomesenquimáticas** o neuroectodérmicas, que la situarse ventralmente constituyen a formar la mayor parte de las estructuras de la cara y órganos dentarios. La migración ocurre entre los 18 a 37 días de la gestación y sus movimientos o desplazamientos son regulados por varios factores del tipo de los proteoglicanos, colágeno, iones, etc. Se trata de un mecanismo muy sensible a la acción de agentes teratógenos, de ahí que en esta etapa se puedan producir malformaciones congénitas maxilofaciales. Al parecer la disminución

de las moléculas de adhesión al comienzo de la etapa migratoria, el estímulo del factor activador del plasminógeno y el incremento de la producción del ácido hialurónico facilitan la migración de las células de la cresta neural a través del embrión. El ácido hialurónico, por su capacidad hidrófila, favorece el desplazamiento de las células al ampliar los espacios intercelulares. Cuando las células alcanzan su destino se produce un incremento en la producción de hialuronidasa que detiene la actividad del ácido hialurónico facilitando de nuevo la cohesión celular. El sistema nervioso, que es uno de los primeros sistemas en formarse, figura entre los últimos en completar su desarrollo, lo que nos indica su gran nivel de complejidad.¹

Al cerrarse el canal neural para formar el tubo neural, comienza la histogénesis y progresa hasta aproximadamente el séptimo mes, época en que microscópicamente es posible observar las distintas capas celulares de la corteza cerebral.¹

Las células neuroectodérmica de la pared del tubo neural, se multiplican y se disponen en tres capas:

1. La capa interna llamada **zona endimaria** en relación con la, luz del conducto neural, está constituida por células cilíndricas, que darán origen a los espongioblastos a partir de los cuales se diferencian las células endimarias (que permanecen en el sitio de origen). Los espongioblastos emigran hacia la periferia produciendo las células de la neuroglia. La microglia tiene su origen en las células mesenquimáticas que llegan a través de los vasos.

2. La capa media o zona de manto, es muy rica en células. Estas células se diferencian en neuroblastos que, a su vez, dan origen a las células nerviosas o neuronas, que constituyen la sustancia gris.
3. La capacidad periférica o zona marginal sólo posee las prolongaciones citoplasmáticas de las células del manto y dan origen a la sustancia blanca.¹

Las poblaciones celulares neuroectodérmicas que forman la pared del tubo neural y que constituyen las tres capas descritas pueden a su vez subdividirse atendiendo a criterios histodinámicos relacionándose con las distintas fases del ciclo celular; e un compartimiento de proliferación, y en un compartimiento de diferenciación y emigración celular. La extensión de la capa de proliferación y diferenciación varían a lo largo del desarrollo. En un principio el tubo neural sólo posee la capa de proliferación; más tarde se añade la de diferenciación. Al final del primer año de vida desaparece la capa de proliferación y sólo existe la de diferenciación.¹

El recién nacido presenta la dotación máxima de neuronas que poseerá durante toda la vida, posteriormente no hay diferenciación de nuevas neuronas. Las células de la neuroglía en cambio continúan proliferando, como así también aumenta el número de conexiones interneuronales. En lo que respecta a las fibras nerviosas el proceso de mielinización es muy lento, comienza alrededor del cuarto mes y se prolonga hasta los dos años de edad.¹

Debemos destacar que durante la vida prenatal, la **región bucomaxilofacial** es la primera del organismo que experimenta la maduración del sistema neuromuscular, ya que la boca tiene relación

con diversos reflejos vitales, que deben haberse completado al nacer como la respiración, la succión y la deglución. Todos estos reflejos se desarrollan de forma progresiva entre las 14 y 32 semanas de vida intrauterina. Existe, por lo tanto, una íntima relación de efecto de la función neuromuscular sobre el normal crecimiento y desarrollo facial.¹

5.1.1.2. Formación de los Ojos y Oídos

Al inicio de la cuarta semana comienza el desarrollo de los esbozos de los ojos y de los oídos. Los ojos se forman en las paredes laterales de la región cefálica del tubo neural (prosencefalo). A dicho nivel se forman las **vesículas ópticas** que se comunican con la luz del tubo neural mediante los pedículos ópticos. Las vesículas se originan por inducción del mesénquima adyacente al cerebro en desarrollo a través de distintos mediadores químicos. Se ha comprobado que el PAX 6 es un gen maestro para el desarrollo del ojo. Este gen produce un factor de transcripción que se expresa en el reborde neural anterior de la placa neural. Estas vesículas sufren una invaginación que da lugar a una estructura en forma de copa con paredes dobles: denominada **cúpula óptica**. Simultáneamente la vesícula óptica ejerce una acción inductora sobre el ectodermo que la recubre y forma a su vez otra vesícula llamada **vesícula del cristalino**. Avanzando el desarrollo, el antes citado gen PAX 6 se expresa en la cúpula óptica y en el ectodermo superficial suprayacente que formará el cristalino. De modo que, a su vez que ocurre la inducción de la vesícula cristalina la proteína BMP7 miembro de la familia del gen del factor de crecimiento TGF- β , es necesario para mantener el desarrollo del ojo. El epitelio de la córnea procede del ectodermo que reviste la cabeza del embrión; las estructuras restantes derivan del mesénquima vecino.¹

La formación de los oídos comienza cuando aparece a cada lado del cerebro en desarrollo, una placa engrosada de ectodermo superficial llamadas **placodas óticas o auditivas**, que luego se invaginan y dan lugar a las vesículas óticas o auditivas de donde deriva el oído interno. Concretamente, cada vesícula se divide en dos porciones, una ventral que da origen al sáculo y conducto coclear y una dorsal a partir de la cual se forman utrículo, conductos semicirculares y conducto endolinfático. Estructuras todas ellas que forman lo que se denomina **laberinto membranoso**. Mientras que la familia del gen *Dlx* (*Dlx 1-3* y *Dlx5-7*) son necesarios en el desarrollo del oído interno.¹

Poco después empieza a formarse el oído externo y el oído medio a expensas de las bolsas faríngeas y **arcos braquiales**. Del cartílago de Meckel del primer arco se forma el martillo y el yunque y del cartílago del segundo arco se forma el estribo, que son los huesos del oído medio. De la primera bolsa faríngea (endodermo) deriva la cavidad timpánica. La porción distal de esta bolsa, llamada receso tubotimpánico, se ensancha y dará origen a la cavidad timpánica primitiva, mientras que su porción proximal permanece estrechada dando lugar a la trompa de Eustaquio, por medio de la cual comunicará la caja del tímpano (oído medio) con la cavidad faríngea. Por su parte, a partir de la porción dorsal de la primera hendidura faríngea se desarrolla en conducto auditivo externo.¹

Las **orejas** se desarrollan a partir de las eminencias auriculares (seis proliferaciones mesenquimáticas situadas en los extremos dorsales de los arcos faríngeos primero y segundo). Estas eminencias se ubican en la parte más alta de la futura región del cuello y posteriormente al formarse el maxilar superior asciende hasta el nivel de los ojos.¹

Se ha formado así la porción neurocraneana de la cabeza. Al mismo tiempo se han diferenciado las estructuras primarias que formarán la porción visceral, que se desarrollan alrededor de la depresión de estomodeo destinada a convertirse en la cavidad bucal.¹

5.1.2. Porción Visceral

En la porción visceral se describen: 1) la formación de los arcos braquiales y sus derivados, estructuras que juegan un papel fundamental en el desarrollo de toda la región del macizo facial; 2) la formación de la nariz y las fosas nasales, y 3) la formación del macizo facial en su conjunto.¹

5.1.2.1. Formación de los arcos braquiales y sus derivados

La faringe embrionaria tiene su origen en la porción más anterior del intestino cefálico (intestino anterior primitivo) y se presenta comprimida en sentido dorsoventral. De las paredes laterales y del piso de la faringe, al principio de la cuarta semana se desarrollan los **arcos braquiales o faríngeos**; surgen por proliferación del mesénquima el cual se condensa formando barras en dirección dorsoventral.¹

Los arcos braquiales son seis, el quinto tiene un escaso desarrollo, el sexto no se desarrolla en la especie humana. Los arcos no aparecen en forma simultánea, los primeros son los más craneales. De igual modo los arcos más craneales primero y segundo se desarrollan más que los otros.¹

Histológicamente los arcos están constituidos por un núcleo mesenquimatoso que contiene: una barra cartilaginosa, un elemento muscular, una arteria (arcoaórtica) y un nervio craneal específico. Además

forma parte de él, una masa de células ectomesenquimáticas provenientes de la cresta neural. Los arcos están cubiertos o revestidos por fuera por ectodermo y por dentro por endodermo.¹

Entre uno y otro arco braquial, el endodermo de la faringe primitiva sufre una evaginación y da origen a los surcos, los cuales más tarde toman la forma de bolsas llamadas **bolsas faríngeas**. En la superficie del embrión, el ectodermo se invagina y da lugar a depresiones conocidas como **surcos braquiales**, que se enumeran en sentido cráneo-caudal y que se ubican al mismo nivel que lo hacen las bolsas faríngeas en la superficie de la faringe primitiva.¹

El primer surco y la primera bolsa contribuyen a formar el conducto auditivo externo. El segundo, tercero y cuarto surcos normalmente se obliteran aunque a veces persisten a manera de seno cervical. La segunda bolsa faríngea origina la amígdala palatina, mientras que la tercera y cuarta bolsas conforman las glándulas paratiroides y el timo. Recientemente se ha postulado su origen ectodérmico para las glándulas paratiroides, señalándose que derivarían de la superficie engrosada (placoda ectodérmica) de los surcos braquiales tercero y cuarto, por la superficie externa del embrión el **primer arco** da origen a dos salientes: a) el **proceso mandibular**, más voluminoso, que contiene el cartílago de Meckel, y b) el **proceso maxilar**, más pequeño. Ambos procesos contribuyen a la formación del **maxilar inferior** y **superior** respectivamente. El segundo arco o arco hioideo da lugar a la formación del hueso hioides y a las regiones adyacentes del cuello.¹

En base a trabajos de investigación embriológica, se postula que las **células de las crestas neurales** emigran hacia el mesodermo de los arcos

braquiales dando origen a componentes esqueléticos, óseos y cartilagosos. Algunos de estos cartílagos forman estructuras a veces temporarias, tales como el cartílago de Meckel. Este núcleo de cartílago se halla ubicado en forma tal que más tarde, será el guía o centro del mecanismo de osificación del cuerpo de la mandíbula que se forma a su alrededor. El cuerpo de la mandíbula se desarrolla en forma independiente a partir del tejido conectivo embrionario que rodea el cartílago de Meckel. La mayor parte de este cartílago desaparece, sólo parte de él da origen a los huesos de oído medio.¹

De las células de las crestas neurales derivan además los componentes de los tejidos conectivos que formarán entre otros, las siguientes estructuras dentarias: el tejido dentino-pulpar o complejo pulpodentinario que tiene su origen en la papila dentaria (ectomesénquima embrionario); los tejidos de sostén del diente o periodoncio de inserción: hueso, ligamento y cemento que se forman a partir del saco dentario (ectomesénquima embrionario).¹

El mesénquima originado de las células de las crestas neurales se denomina **ectomesénquima**.¹

La extensa migración celular hace que las poblaciones celulares establezcan nuevas relaciones y conduzcan a interacciones por inducción, las cuales producen a su vez otros tipos celulares cada vez más diferenciados. Recientemente se ha comprobado que el patrón de organización y diferenciación de los arcos braquiales parece estar regulado por los genes *HOX*. Estos genes establecen el modelo o código arco faríngeo a través de las células de la cresta neural que alcanzan esa región desde el cerebro posterior.¹

Los músculos que se desarrollan en un arco son concomitantes a los huesos que se forman en ese arco e inervados por el nervio craneal existente en el mismo arco.¹

5.1.2.2. Formación de la nariz y fosas nasales

Al finalizar la cuarta semana cuando son más visibles los arcos braquiales, aparecen en el proceso frontal, futuro plano del rostro, dos engrosamientos en forma de placa denominados **placodas olfatorias o nasales**. Dichas placodas surgen por proliferación del ectodermo superficial debido a la influencia inductora de la porción ventral del cerebro anterior, y adopta luego el aspecto de herraduras.¹

Las placodas histológicamente están constituidas por un aumento localizado de tejido epitelial, íntimamente relacionado a terminaciones nerviosas sensoriales y están separadas de tejido nervioso por una delgada lámina de mesénquima.¹

En el curso de la quinta semana las placodas se invaginan en la parte media para formar las **fosas nasales**.¹

Los bordes de estas fosas nasales al crecer sobresalen y se conocen con el nombre de procesos nasales.¹

Se da el nombre de **proceso nasal lateral (PrNL)** a la porción externa del borde de la fosa y de **proceso nasal medio (PrNM)** a la porción interna del mismo. Los procesos nasales medios se unen entre sí, y hacia arriba se continúan con el resto del **proceso frontal**, para constituir el **proceso frontonasal** que dará origen a la frente y al dorso y punta de la nariz. Los

procesos nasales laterales en cambio al fusionarse con los procesos maxilares formarán el ala de la nariz.¹

Cada elevación nasal está separada de los procesos maxilares por una hendidura, es el surco nasolagrimal que más tarde formará el conducto nasolagrimal. Debe recordarse que en esta etapa los ojos se encuentran lateralizados y casi al mismo nivel.¹

El rasgo más sobresaliente que marca el comienzo del desarrollo de la cara es la formación en el futuro plano del rostro de las **placodas olfatorias**.¹

Entre la sexta y séptima semana los procesos nasales medios y laterales establecen contacto entre sí, por debajo de la fosa olfatoria en desarrollo. La soldadura o fusión de los tres procesos: lateronasal, medionasal y maxilar forman un reborde considerable de tejido en la base de la fosa olfatoria que luego se desarrolla hacia abajo y hacia adelante. Los contornos de la nariz, aunque desproporcionada en tamaño, tiene ya la forma básica.¹

Mientras ocurren estos cambios se advierte que el primer arco braquial, estructura principal para la formación del resto de la cara y boca, se subdivide en dos porciones llamadas **proceso maxilar (PrMx)** y **mandibular (PrMd)**.¹

5.1.2.3. Formación del macizo facial

En la formación del macizo facial (cara) participan cinco procesos ubicados alrededor de una depresión central o **estomodeo**. Los procesos pares corresponden a las prominencias o mamelones maxilares y

mandibulares respectivamente (derivados del primer arco braquial) y el proceso impar es el frontonasal medio. Para algunos autores la cara deriva de siete procesos, ya que incluyen además, los dos procesos nasales laterales.¹

Para constituir el macizo facial los procesos se fusionan entre sí. La fusión de los diferentes procesos puede realizarse a través de dos mecanismos la fusión aparente o consolidación remodeladora y la fusión real o mesodermización.¹

a) La **fusión aparente** es consecuencia de que los procesos o mamelones faciales crecen de modo desigual. Los surcos existentes no son tales, sino que representan áreas de menor crecimiento con respecto a las estructuras vecinas. Cuando las áreas deprimidas crecen y alcanzan el mismo nivel que sus bordes (nivelación) se dice que existe una consolidación remodeladora o fusión aparente (p. ej., fusión de los procesos nasales internos).

b) La **fusión real** o mesodermización, consiste en la unión a través del mesénquima de procesos o mamelones que se han desarrollado previamente de forma independiente. Para que sea posible los epitelios se enfrentan primero, luego se desintegran y finalmente el mesénquima de un mamelón se funde con el otro. Simultáneamente se produce la reepitelización superficial quedando así constituido un único mamelón (p. ej., fusión del paladar secundario).¹

A continuación se describen las etapas que siguen los procesos involucrados y sus movimientos o desplazamiento, para determinar la configuración de la cara:

1. El proceso maxilar crece y se dirige hacia arriba y hacia adelante extendiéndose por debajo de la región del ojo y, por encima de la cavidad bucal primitiva.

2. El proceso mandibular, en cambio, progresa hacia la línea media por debajo del estomodeo para fusionarse con el lado opuesto y formar la mandíbula y el labio inferior. El primer arco también da origen a los tejidos blandos asociados a la cavidad bucal. El nervio específico de la región es el V par. El cartílago de Meckel guiará la osificación del cuerpo del maxilar inferior, pero no participará en forma directa, como ocurren en los mecanismos de osificación endocondral.

3. Los procesos mandibulares con los maxilares se fusionan lateralmente en la región superficial para formar la mejilla, reduciéndose de esa forma la abertura bucal.

4. Como resultado de un crecimiento mayor de las partes laterales con respecto a la región frontonasal, las fosas olfatorias se acercan y el delgado espacio comprendido entre ambas se eleva y, da lugar al dorso y punta de la nariz.

El ala de la nariz se forma por fusión de los procesos nasales laterales con los maxilares, separados al comienzo por el surco nasolagrimal, que al fusionarse se tuneliza dando lugar al conducto nasolagrimal.

La nariz al comienzo es chata y ancha, con las ventanas nasales muy separadas dirigidas hacia adelante. Al elevarse el dorso de la nariz se acerca y debido a ello los orificios nasales se dirigen hacia abajo. Al mismo tiempo

los ojos migran hacia adelante facilitando la visión binocular y la frente crece por expansión del frontal.

5. Los procesos nasomedianos (PrNm) se unen por fusión “aparente” y forman la porción media del labio superior llamada *filtrum*, las zonas laterales del labio superior se forman por la fusión de los procesos nasales medios con los procesos maxilares respectivos.¹

5.2. CAVIDAD BUCAL

Se ha descrito que al finalizar la tercera semana el embrión trilaminar se pliega. Como consecuencia de este plegamiento embrionario se forma una depresión llamada **estomodeo** o cavidad bucal primitiva. Esta cavidad está limitada por delante por el proceso frontal en desarrollo (proceso impar y medio levantado por el prosencéfalo), por detrás y hacia abajo por la eminencia cardíaca, lateralmente por los arcos braquiales y en el fondo está separada de la faringe por la **membrana bucofaríngea**. La membrana es bilaminar y está constituida por dos capas de células, una de origen ectodérmico y otro endodérmico respectivamente.¹

El revestimiento del estomodeo es de naturaleza ectodérmica. A nivel del techo se origina una invaginación, es una bolsa adicional derivada del estomodeo llamada bolsa de Rathke, que formará el lóbulo anterior de la hipófisis (glándula de secreción interna).¹

La comunicación entre la cavidad bucal primitiva y la faringe se establece al finalizar la cuarta semana al romperse la membrana bucofaríngea. Las estructuras que rodean al estomodeo crecen y se agrandan rápidamente.¹

Sólo dos semanas después de este acontecimiento, cuando el embrión tiene alrededor de seis semanas, se produce la diferenciación de la **lámina dental** o **listón dentario**, primer signo del desarrollo de los órganos dentarios u odontogénesis.¹

La boca primitiva es superficial, la profundidad resulta del crecimiento hacia delante de las estructuras que la rodean. Se encuentra tapizada por un epitelio biestratificado constituido por una capa profunda de células altas y otra superior de células aplanadas. Al tercer mes en el epitelio de la mucosa bucal aparece un estrato medio de células poliédricas entre la basal y la superficial. El número de hileras celulares de este epitelio plano estratificado va aumentando en relación directa con la edad gestacional, hasta alcanzar en general un número de ocho o nueve estratos celulares al nacimiento. En el curso del desarrollo se van expresando en las distintas regiones del epitelio de la cavidad bucal las citoqueratinas que lo caracterizan.¹

5.2.1. Formación del paladar

El paladar primario se desarrolla entre la quinta y sexta semanas, mientras que el **secundario** se forma, entre la séptima y octava semanas a expensas de la cara interna de los procesos maxilares. La fusión de ambos paladares tiene lugar entre la 10^a u 11^a semanas de desarrollo.¹

En relación con la formación del paladar primario los procesos nasales medios (PrNm) se unen no sólo en su superficie, sino también en profundidad y surge así una estructura embrionaria especial el **segmento intermaxilar** o premaxilar. Dicho segmento está constituido por tres estructuras:

1. **Componente labial:** que forma la parte media o *filtrum* del labio superior.

2. **Componente maxilar:** que comprende la zona anterior del maxilar que contiene a su vez los cuatro incisivos superiores y su mucosa bucal (futuras encías).

3. **Componente palatino:** es de forma triangular con el vértice dirigido hacia atrás, y da origen al **paladar primario**.

El segmento intermaxilar se continúa en dirección craneal para unirse al tabique que proviene de la eminencia frontal.¹

Las fositas olfatorias comprendidas entre los procesos nasales medios y los procesos naso-laterales se invaginan aún más en el mesénquima cefálico, y su extremidad caudal se une al techo de la boca primitiva de la que está separada por una membrana buconasal de origen exclusivamente ectodérmico. A la sexta semana se perfora y se establece el contacto entre las cavidades bucal y nasal. El orificio se llama **coana primitiva**, y está situada por debajo del paladar primario.¹

Más tarde esta abertura se ubica en la faringe, cuando se forma el techo definitivo de la cavidad bucal, que separa la cavidad bucal de la nasal.¹

En relación con el desarrollo del paladar secundario, y mientras tienen lugar los mecanismos de formación del macizo facial, de la cara interna de los procesos maxilares que forman las paredes laterales de la boca, se originan dos prolongaciones a manera de estantes que se denominan **procesos palatinos laterales** o **crestas** (Pr PI). Estos crecen hacia la línea media para unirse más adelante entre sí y formar el paladar secundario.¹

El desarrollo y el crecimiento de los Pr PI inicialmente no se hace en forma horizontal sino oblicuamente, ubicándose primero a cada lado de la lengua, debido a que este órgano se encuentra en plena formación y proliferación actuando como un obstáculo.¹

Al final de la octava semana, al descender la lengua y el piso de boca. Los procesos palatinos laterales o crestas, cambian de dirección dirigiéndose hacia arriba, luego se horizontalizan, lo que facilita el contacto entre sí, dando origen a una fusión real de ambos procesos. De esta forma se constituye el **paladar secundario**.¹

El mecanismo de la palatogénesis que produce la elevación de las crestas palatinas es muy complejo y aún no está bien dilucidado; se postula que en el sector anterior se producirían movimientos de rotación, mientras que la región posterior se formaría mediante una remodelación en la que intervendrían elementos contráctiles. Asimismo se han propuesto transformaciones bioquímicas en la matriz del tejido conectivo de los procesos o mamelones, variaciones en su vascularización, incremento en la turgencia del tejido, elevado índice mitótico y movimientos musculares asociados.¹

Los mecanismos de elevación, horizontalización y fusión posterior, involucran una serie de movimientos (descenso y ascenso), modificaciones estructurales, crecimiento y fusión posterior. El interés y la importancia de numerosas investigaciones, reside en que una falla a nivel de alguno de los mecanismos intervinientes en la palatogénesis, conlleva a una malformación conocida como **fisura palatina**.¹

Para que se produzca la fusión de las láminas palatinas laterales, el epitelio de los bordes experimenta modificaciones, tales como pérdida de las células y producción de glicoproteínas extracelulares que favorecen al adherencia de los bordes de las crestas entre sí y con el borde inferior del tabique nasal. Parte de los epitelios se desintegran y son reemplazados por mesénquima. A veces pueden quedar incluidos restos de células epiteliales a lo largo de la línea de fusión, originando posteriormente quistes.¹

Al estudiar histoquímicamente cortes frontales seriados de la porción visceral de embriones humanos de diferentes edades, hemos observado las siguientes modificaciones estructurales: a las ocho semanas los Pr PI laterales de localización oblicua descendente ofrecen el aspecto de un reloj de arena en su extremo terminal libre, debido a un engrosamiento epitelial. La integridad de los epitelios depende de su nutrición, por lo que la pérdida de dicha porción distal de los Pr PI sería debido a mecanismos de involución o apoptosis celular. La pérdida de las porciones terminales de los procesos palatinos favorecería la horizontalización posterior.¹

A las nueve semanas ambos procesos palatinos aparecen en disposición horizontal, muy próxima pero no unida. Los epitelios enfrentados presentan un aspecto atrófico probablemente debido a la compresión. Las membranas basales pierden su continuidad (se detecta con la técnica de PAS) y se identifica material PAS positivo y alcianófilo en el mesénquima próximo a los extremos libres de los procesos. En esta región se evidencian, además, acúmulos de células ectomesenquimáticas y fibroblastos.¹

Algunos autores han identificado abundantes glicosaminoglicanos a nivel del mesénquima de los procesos enfrentados, lo que ha sido corroborado con S^{35} (isótopos radioactivos marcados). Los GAGS

(glicosaminoglicanos) tienen la particularidad de atrapar moléculas de agua, lo que produce una turgencia del tejido que favorece el enfrentamiento de los procesos palatinos.¹

Para otros autores, el órgano lingual juega un rol esencial e el mecanismo de horizontalización. El maxilar inferior al crecer rápidamente, ejerce tracción sobre los músculos linguales provocando su descenso. Se produce entonces un cambio brusco de presión entre la cavidad buco-nasal y el medio externo. La cavidad bucal de tipo virtual se transforma en real por la entrada de líquido amniótico, que al presionar sobre las crestas palatinas las eleva, haciendo que adopte una disposición horizontal. Posteriormente tiene lugar la fusión real o mesodermización. Previo a la fusión se producen cambios químicos y tisulares, que conduce a la desintegración de los epitelios enfrentados.¹

Al ME ha observado que las células de los epitelios enfrentados presentan una condensación periférica de los citoplasmas y una marginación de la cromatina en los núcleos. La presencia de núcleos fragmentados durante el proceso de fusión indica degeneración celular, mostrando las células epiteliales un aspecto semejante a los macrófagos. Por ello, se ha sugerido que dichas células tendrían capacidad de autofagia o bien que su desintegración estaría relacionada con procesos de apoptosis.¹

Por otra parte, empleando métodos inmunocitoquímicos para detectar colágeno tipo I, se han identificado abundantes fibras colágenas, en las crestas palatinas, por lo que se infiere que éstos participarían de algún modo en el proceso de elevación. Asimismo se ha visto experimentalmente que el mesénquima de las crestas produce factores de crecimiento, que controlan la síntesis del colágeno tipo IV, componente esencial de la membrana basal,

necesaria para guiar el proceso de reepitelización. También se ha propuesto que las células mesenquimáticas jugarían un rol importante en la elevación intrínseca de las crestas. Pues se ha demostrado que la síntesis proteica alcanza su pico máximo durante la pre-elevación y está disminuida en los casos de hendidura palatina. Estos estudios se han realizado determinando la actividad celular mediante la identificación y recuento de los NORs (regiones de organización nucleolar).¹

A la 10ª semana el paladar secundario se fusiona con el paladar primario (de forma triangular con el vértice dirigido hacia atrás). Como vestigio de esta unión entre ambos paladares queda el **agujero incisivo o palatino anterior**. El **rafe palatino** resulta de la unión de los Pr PI entre sí. Hacia arriba se unen con el tabique nasal, de esta manera se forma el techo definitivo de la cavidad bucal y, por ende, el piso de las fosas nasales. Al unirse los procesos palatinos con el tabique nasal se separa la fosa nasal derecha de la izquierda. Previamente en las paredes laterales de las fosas nasales se forman repliegues que constituirán los cornetes superior, medio e inferior. De esta forma, la cavidad bucal y las cámaras nasales quedan separadas entre sí, esto permitirá después del nacimiento respirar y comer en forma simultánea.¹

En los fetos de 12 semanas las crestas están ya fusionadas entre sí y con el tabique nasal. Dentro del tejido conectivo en diferenciación se evidencian trabéculas óseas y la presencia de esbozos glandulares (futuras glándulas palatinas) en la proximidad de la línea media.¹

5.2.2. Formación de la lengua

El órgano lingual se desarrolla a partir del primero, segundo, tercero y cuarto arco braquial. A la quinta semana por la cara interna de los arcos mandibulares se observan dos engrosamientos laterales llamados **protuberancias linguales** laterales y entre ellas un pequeño **tubérculo impar** y medio. Estos tres abultamientos se originan del primer arco. Por detrás del tubérculo impar hay otra elevación media de mayor tamaño llamada cópula que resulta de la unión del mesénquima del segundo, tercero y parte del cuarto arco braquial. A ambos lados de la cópula, se produce una rápida proliferación en el tejido adyacente al segundo, tercero y cuarto arco braquial, que dará lugar a la raíz de la lengua. Por último existe un tercer abultamiento medial que deriva de la porción posterior del cuarto arco braquial y que indica el desarrollo de la epiglotis.¹

Anatómicamente el cuerpo de la lengua, que se forma a partir de las protuberancias linguales laterales y del tubérculo impar, está separado de la raíz por un surco en forma de V llamado surco terminal. Este surco marca en forma aproximada la línea entre los derivados del primer arco y de los arcos situados detrás de él.¹

En la línea media entre el tubérculo impar y la cópula se forma la glándula tiroidea primitiva como un divertículo epitelial dentro del piso de la faringe. Este divertículo se separa de la mucosa que le da origen y emigra en dirección caudal.¹

El punto de invaginación queda como una fosita permanente, llamada foramen *caecum* o **agujero ciego**, localizado en el vértice de la **V lingual**. Es el punto de referencia ubicado embriológicamente entre el tubérculo impar y

la cópula, que señala en el adulto el límite entre el primero y segundo arco braquial del embrión.¹

Es por esto que la parte dorsal y anterior de la lengua que deriva del primer arco está tapizada por **epitelio ectodérmico** (igual que el resto de la mucosa bucal) mientras que la raíz de la lengua, situada por detrás de la V lingual, está revestida por **epitelio endodérmico**.¹

Algunos de los músculos de la lengua probablemente se diferencian *in situ*, no obstante la mayoría de ellos se organiza a partir de mioblastos que proceden de los somitos occipitales, razón por la cual están inervados por el nervio hipogloso mayor (XII par). El glossofaríngeo (IX par) inerva las papilas caliciformes y la cuerda del tímpano (VII par), los botones gustativos del resto de las papilas, situadas en los dos tercios anteriores de la lengua. La inervación sensitiva del cuerpo de la lengua deriva de la rama lingual (V par).¹

Las **papilas linguales** comienzan a esbozarse en la superficie de la mucosa dorsal a las ocho semanas, siendo bien evidentes a las doce semanas. Las papilas fungiformes son las que primero se diferencian, luego lo hacen las filiformes y, por último, las posteriores o caliciformes.¹

Estas papilas a las 20 semanas exhiben en la pared, botones gustativos. El epitelio que tapiza las papilas el de tipo plano estratificado, el número de capas se incrementa gradualmente y alcanza de 8 a 10 estratos celulares en el momento del nacimiento similar a lo que hemos observado en la mucosa bucal. El revestimiento epitelial del área superficial experimenta una paraqueratinización muy manifiesta en las papilas filiformes a las 32 semanas.¹

Algunos autores citan que las papilas caliciformes y foliadas son las que aparecen en primer lugar, después las fungiformes y al comenzar el período fetal las filiformes.¹

En esta misma edad los mioblastos poseen abundantes inclusiones de glucógeno. Las **fibras musculares** con su típica estriación transversal aparecen alrededor de las 18 a 20 semanas.¹

En general, las **glándulas linguales** inician su proceso de diferenciación morfológica y funcional aproximadamente a las 20 semanas, época que coincide en que todos los tejidos que constituyen el órgano lingual alcanzan su máxima expresión estructural.¹

Se evidencia fácilmente el tejido linfoide de la **amígdala lingual** por detrás de las papilas caliciformes, ya que pertenece a la raíz o porción faríngea de la lengua.¹

Una vez formado el piso de boca a expensas principalmente de la cara interna del proceso mandibular (que también contribuye al desarrollo de la porción libre o bucal del órgano lingual), la lengua desciende, conjuntamente con el maxilar inferior, y transforma la cavidad bucal de virtual en real a las nueve semanas. Esto facilita que los procesos palatinos laterales del paladar secundario, se horizontalicen y se fusionen entre sí.¹

5.2.3. Formación de los labios y mejillas

Al finalizar la sexta semana los rebordes de los futuros maxilares superior e inferior son formaciones macizas, que no muestran subdivisión en labios y encías. La separación del labio de su respectiva mucosa gingival se

produce por una gruesa franja de epitelio llamada **lámina labial** o **lámina vestibular**, que se desarrolla próxima a la lámina dental. Casi simultáneamente con ella la lámina labial se invagina en el mesénquima siguiendo el contorno de los maxilares. La desintegración progresiva de las células centrales del epitelio de esta lámina (por falta de nutrición), lo divide y hace posible la aparición del labio. De esta manera, los labios quedan separados de la mucosa que tapiza los rebordes alveolares y se forma el **vestíbulo bucal**. En la línea media esta separación no es tan profunda y da lugar a la formación del frenillo labial.¹

En la formación del **labio inferior** intervienen sólo los procesos mandibulares, mientras que en el **labio superior** su porción media o *filtrum* se origina a expensas de los procesos nasales medios, y sus porciones laterales a expensas de los procesos maxilares.¹

Para algunos autores los procesos nasales medios que forman el *filtrum* participan únicamente en la formación del revestimiento superficial del labio, mientras que su zona interna deriva de los procesos mandibulares. El tejido muscular que da lugar al músculo orbicular de los labios se forma del mesénquima del segundo arco braquial, por lo que su inervación depende del facial (VII par).¹

Sin embargo, otros investigadores postulan que los procesos maxilares al crecer sobrepasan a los procesos nasales medios, para fusionarse en la línea media. Esta hipótesis está sustentada en que la inervación del labio superior proviene totalmente de la rama maxilar (V par), que a su vez inerva a los procesos maxilares, en cambio el proceso frontonasal está inervado por la rama oftálmica (V par).¹

Las **mejillas** se forman por la fusión lateral y superficial de los procesos maxilares y mandibulares.¹

Los músculos de las mejillas (carrillos) derivan del mesénquima del II arco braquial y están inervados por el nervio facial (VII par).¹

5.3. DESARROLLO DE LOS TEJIDOS DUROS

Al finalizar el período embrionario (10 a 12 semanas) cuando la conformación y organización de los tejidos blandos se encuentra muy avanzada comienza el mecanismo de formación y mineralización de los tejidos duros.¹

La formación de los huesos involucra dos procesos muy complejos que tienen lugar casi en forma simultánea: a) la histogénesis del **tejido óseo** y b) el desarrollo del **hueso como órgano** por un mecanismo de **osificación**.¹

La histogénesis del tejido óseo se inicia a partir de las células osteoprogenitoras, derivadas de células mesenquimáticas, que al ser estimuladas por distintos factores, entre ellos proteína morfogenética ósea (BMP), se transforman en osteoblastos. Estas células comienzan a sintetizar la matriz ósea que conformará las trabéculas osteoides en las que luego se depositarán las sales minerales óseas. El mecanismo de osificación se realiza por sustitución o remoción del tejido conectivo por otro nuevo tejido, el tejido óseo que conduce a la formación de los huesos.¹

5.3.1. Formación de los huesos

Existen dos tipos de osificación:

a) **Intramembranosa**: se realiza a expensas del mesénquima. Los centros de osificación se caracterizan por poseer abundantes capilares, fibras colágenas y osteoblastos que elaboran sustancia osteoide, que se dispone formando trabéculas que constituyen una red tridimensional esponjosa. En los espacios intertrabeculares el mesénquima se transforma en médula ósea. El tejido mesenquimatoso circundante externo a las zonas osificadas se diferencia en periostio, estructura a partir de la cual se originan las nuevas trabéculas. A este tejido, tejido óseo primario no laminar, lo sustituye después del nacimiento un tejido óseo secundario laminar. En las zonas periféricas del hueso el tejido óseo se dispone como tejido compacto formando las tablas externa e interna. En la zona intermedia el tejido óseo es de variedad esponjosa y se denomina diploe o aerolar. Esta osificación es típica de los huesos planos.¹

Ejemplos: bóveda o calota craneal y **maxilar superior**.

b) **Endocondral o molde cartilaginosa**: el molde de cartílago hialino es el que guía la formación ósea por remoción del cartílago, quien experimenta numerosos cambios histológicos previos: proliferación e hipertrofia celular, calcificación de la matriz cartilaginosa, erosión (invasión vascular), formación de tejido osteoide y posterior mineralización.¹

Ejemplo: huesos de la base del cráneo: condrocráneo o **rama del maxilar inferior**.

El tipo de osificación está estrechamente relacionada con la futura función del hueso. Así, en las zonas de crecimiento expuestas a tensiones, el mecanismo de osificación es intramembranoso. El hueso tolera mejor la tensión pues crece sólo por aposición. En cambio, donde existen presiones la osificación es endocondral. El cartílago por ser rígido y flexible soporta mejor la presión y el crecimiento es de tipo aposicional e intersticial.¹

5.3.2. Huesos del neurocráneo y viscerocráneo

La cabeza presenta un desarrollo muy complejo y sus huesos tienen un origen intramembranoso o endocondral. Para su estudio se divide en dos regiones: el neurocráneo y el viscerocráneo.¹

- a) El **neurocráneo**: está constituido por la caja ósea o calota y envuelve y protege al sistema nervioso central. En el neurocráneo se pueden considerar a su vez dos porciones: 1) la bóveda craneal (calota) llamada también osteocráneo o **desmocráneo** y 2) la base del cráneo o **condrocráneo**, denominada así por el mecanismo de osificación endocondral
- b) El **viscerocráneo**: está constituido por los huesos de la cara en los que predomina la osificación intramembranosa.¹

5.3.2.1. Osificación del maxilar inferior

El maxilar inferior ofrece un mecanismo de osificación llamada **yuxtaparacondral** en el que el cartílago de Meckel, denominado cartílago primario, sirve como guía o sostén pero no participa. La osificación se efectúa en forma de una estructura paralela y ubicada al lado del cartílago, de ahí su nombre (yuxta = al lado; para = paralelo; condro = cartílago). El

inicio de la formación del tejido óseo se produce a las seis semanas aproximadamente. Comienza en la vecindad del ángulo formado por las ramas del nervio mentoniano y del nervio incisivo, al separarse del dentario inferior. se inicia como un anillo óseo alrededor del nervio mentoniano y, luego las trabéculas se extienden hacia atrás y hacia adelante, en relación externa al cartílago de Meckel.¹

La porción ventral del cartílago de Meckel es la que sirve de guía al proceso de osificación intramembranoso del cuerpo del maxilar. El hueso embrionario del cuerpo del maxilar, tiene un aspecto de un canal abierto hacia arriba, donde se alojan el paquete vasculo-nervioso y los gérmenes dentarios en desarrollo. Simultáneamente al avanzar la osificación la porción del cartílago de Meckel que guía este mecanismo, involuciona excepto a nivel de la sínfisis mentoniana. La formación del cuerpo de la mandíbula finaliza en la región donde el paquete vasculo-nervioso se desvía, en forma manifiesta hacia arriba. A las doce semanas aparecen en el mesénquima otros centros de cartílago independientes del cartílago de Meckel y que juegan un papel importante en la osificación endocondral de la rama montante del maxilar.¹

Algunos autores señalan, además, la importancia de la lámina dental y, sugieren que la misma, junto con el cartílago de Meckel, coordinarían el proceso de osificación en el cuerpo de la mandíbula. Para otros autores el mesénquima es el que posee el potencial genético, para provocar las inducciones que regulan la morfogénesis dentaria y los tejidos anexos. Los gérmenes dentarios estimulan por su parte el desarrollo de las apófisis alveolares óseas (procesos alveolares), que luego se incorporan al cuerpo del maxilar.¹

El crecimiento del maxilar inferior hacia abajo y adelante se desarrolla a expensas del cartílago condilar, en sentido vertical por la formación de los rebordes o apófisis alveolares. En sentido anteroposterior el crecimiento se produce por aposición en el borde posterior de la rama y por reabsorción en el borde anterior de la misma. En la cara lingual del maxilar (región incisal) comienza la reabsorción después de las 16 semanas, lo que contribuye al crecimiento hacia delante de esta región del cuerpo mandibular.¹

El mecanismo de osificación en los maxilares es muy temprano, se inicia a las seis-siete semanas y se conforma totalmente alrededor de las trece semanas (período embrionario). A los siete meses comienza ya el proceso de remodelación ósea (período fetal). El crecimiento postnatal de los maxilares, especialmente a partir de los dos años de edad, se realiza de forma acelerada como consecuencia de la actividad funcional masticatoria. Las proporciones se equiparan en tamaño con los huesos del cráneo alrededor de los siete años. El crecimiento del maxilar inferior está en íntima relación armónica con el crecimiento del maxilar superior y, se realiza a expensas de tres regiones: de los cartílagos condíleos (derecho e izquierdo), de las ramas y periostio sinfisario. En el transcurso del desarrollo los cambios morfológicos y funcionales de los huesos maxilares son muy dinámicos ya que deben adaptarse al ritmo del crecimiento de todo el macizo craneofacial con la edad. Se ha destacado que el tejido óseo del maxilar inferior es sumamente activo, ya que presenta un metabolismo muy intenso que le permite realizar aproximadamente cinco recambios en todos sus componentes orgánico-minerales a lo largo de la vida. Por ello se le considera como el tejido de mayor bioplasticidad del organismo.¹

En la niñez y en la adolescencia el remodelado de crecimiento es muy acelerado, lo que involucra la formación de un hueso muy vascularizado debido a las rápidas velocidades en su depósito, posteriormente este hueso

es reemplazado lentamente por otro menos vascular o hueso maduro. Estas modificaciones implican cambios tanto en la arquitectura de las corticales como en las trabéculas del hueso esponjoso, para adaptarse a los requerimientos funcionales frente a las presiones masticatorias. Por ejemplo en la zona de los molares inferiores las trabéculas óseas se orientan horizontalmente, mientras que a nivel de los caninos se disponen verticalmente. En las corticales se producen espesamiento (o refuerzos) de tejido óseo en sitios específicos, conocidos como **sistemas trayectoriales**. Este sistema está constituido por columnas y arcos de diferente distribución en ambos maxilares. Se denominan columnas cuando tiene orientación vertical y vigas o arcos cuando son horizontales.¹

5.3.2.2. Osificación del maxilar superior

Al terminar la sexta semana comienza la osificación del maxilar superior a partir de dos puntos de osificación situados por fuera del cartílago nasal. Uno a nivel anterior denominado **premaxilar** u otro posterior denominado **postmaxilar**. La zona anterior está limitada hacia atrás por el conducto palatino anterior y lateralmente por dos líneas que parten de este punto hacia la zona distal de los incisivos laterales.¹

A partir del **centro de osificación premaxilar** rápidamente se forman las trabéculas que se dirigen en tres direcciones: 1) hacia arriba para formar la parte anterior de la apófisis ascendente, 2) hacia adelante en dirección hacia la espina nasal anterior y 3) en dirección a la zona de las apófisis alveolares incisivas (dependiente del desarrollo dentario).¹

Del **centro postmaxilar** las espículas ósea siguen cuatro rutas o sentidos diferentes: 1) hacia arriba para formar la parte posterior de la

apófisis ascendente, 2) hacia el piso de la órbita, 3) hacia la zona de la apófisis malar y 4) hacia la porción alveolar posterior (desde mesial de caninos hasta molares).¹

El conjunto de todas estas trabéculas forman la parte ósea externa del maxilar.¹

La osificación interna o profunda se inicia posteriormente. En este caso las trabéculas avanzan por dentro de las crestas palatinas. Alrededor de las 12 semanas los procesos palatinos laterales se fusionan con el paladar primario hacia adelante y con el tabique nasal hacia arriba para originar el **paladar duro**.¹

La formación ósea en el maxilar superior se realiza por el mecanismo de osificación intramembranosa. Su crecimiento es por dominancia de las suturas interóseas y por el desarrollo de cavidades neumáticas (senos maxilares y frontales) influenciados por las funciones de respiración y digestión. El crecimiento por el mecanismo de tipo sutural se realiza en los tres planos del espacio: hacia abajo y adelante por las suturas maxilomalar, frontomaxilar y cigomática temporal. En sentido transversal por la sutura mediopalatina y el crecimiento vertical por el desarrollo de las apófisis alveolares. Durante el período fetal la superficie externa de todo el maxilar incluido la premaxila es de aposición, para permitir que aumente la longitud del arco cigomático junto con el desarrollo de los gérmenes dentarios. Además se produce reabsorción del lado nasal del paladar, lo que genera un crecimiento hacia abajo del paladar y por ende un alargamiento vertical del maxilar.¹

5.3.2.3. Formación del hueso alveolar

Al finalizar el segundo mes del período embrionario (octava semana) tanto el maxilar superior como el inferior contiene los gérmenes dentarios en desarrollo, rodeados parcialmente por las criptas óseas en formación.¹

Los gérmenes dentarios estimulan la formación de los **alvéolos** (cavidades cónicas destinadas a alojar a la o las raíces de los elementos dentarios) a medida que estos pasan de la etapa pre-eruptiva a la eruptiva pre-funcional. Con la formación radicular se conforman los tabiques óseos y de esta manera se incorporan gradualmente los alvéolos a los cuerpos óseos de los maxilares superior e inferior respectivamente.¹

El hueso alveolar que se forma alrededor de los gérmenes dentarios crece y se desarrolla, con la erupción. Durante su formación, el hueso alveolar, crece alrededor del diente y luego se une a la porción basal de los maxilares.¹

Es importante destacar que la remodelación por el crecimiento en el hueso alveolar está íntimamente asociada con el crecimiento general de los huesos y con las funciones de los tejidos blandos que lo rodean.¹

Con la edad se produce un aumento en la densidad de las trabéculas por osteoesclerosis, pero también se puede producir una disminución en la densidad de las trabéculas por osteoporosis, siendo más frecuente en la mujer que en el hombre por la deprivación hormonal en la menopausia.¹

6. ODONTOGÉNESIS

En el curso del desarrollo de los órganos dentarios humanos aparecen sucesivamente dos clases de dientes: los **dientes primarios** (deciduos o de leche) y los **permanentes** o definitivos. Ambos se originan de la misma manera y presentan una estructura histológica similar.¹

Los dientes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que, normalmente, empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego avanzan en dirección posterior. Poseen una forma determinada de acuerdo con el diente al que darán origen y tienen una ubicación precisa en los maxilares, pero todos poseen un plan de desarrollo común que se realiza de forma gradual y paulatina. Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son: el **epitelio ectodérmico**, que origina el **esmalte**, y el **ectomesénquima** que forma los tejidos restantes (**complejo dentinopulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar**).¹

Son numerosos los mecanismos que guían y controlan el desarrollo dental, pero es el fenómeno **inductor** el esencial para el comienzo de la organogénesis dentaria.¹

En la odontogénesis, el papel inductor desencadenante es ejercido por el **ectomesénquima** o **mesénquima cefálico**, denominado así porque son células derivadas de la cresta neural que han migrado hacia la región cefálica. Este ectomesénquima ejerce su acción inductora sobre el epitelio bucal (de origen ectodérmico) que reviste al **estomodeo** o cavidad primitiva.¹

La acción inductora del mesénquima ejercida por diversos factores químicos en las distintas fases del desarrollo dentario y la interrelación, a su

vez, entre el epitelio y las diferentes estructuras de origen ectomesenquimático (que surgen como consecuencia de la odontogénesis), conducen hacia una interdependencia tisular o interacción epitelio-mesénquima, mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes.¹

En dicho proceso se distinguen dos grandes fases: 1) la **morfogénesis** o morfodiferenciación que consiste en el desarrollo y la formación de los patrones coronario y radicular, como resultado de la división, el desplazamiento y la organización en distintas capas de las poblaciones celulares, epiteliales y mesenquimatosas, implicadas en el proceso y 2) la **histogénesis** o citodiferenciación que conlleva la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: el esmalte, la dentina y la pulpa en los patrones previamente formados.¹

6.1. MORFOGÉNESIS DEL ÓRGANO DENTARIO

6.1.1. Desarrollo y formación del patrón coronario

El ciclo vital de los órganos dentarios comprende una serie de cambios químicos, morfológicos y funcionales que comienzan en la sexta semana de vida intrauterina (cuarenta y cinco días aprox.) y que continúan a lo largo de toda la vida del diente. La primera manifestación consiste en la diferenciación de la **lámina dental** o **listón dentario**, a partir del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo.¹

El epitelio ectodérmico bucal en este momento está constituido por dos capas: una superficial de células aplanadas y otra basal de células altas, conectadas al tejido conectivo embrionario o mesénquima por medio de la

membrana basal (MB). Se postula hoy que la membrana basal constituye un factor importante para la diferenciación celular y organogénesis dental, de acuerdo con los resultados de los trabajos de cultivos celulares sobre inducción epitelio-mesénquima.¹

Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a todo lo largo del borde libre de los futuros maxilares, dando lugar a dos nuevas estructuras: la **lámina vestibular** y la **lámina dentaria**.¹

Lámina vestibular: sus células proliferan dentro del ectomesénquima, se agrandan rápidamente, degeneran y forman una hendidura que constituye el **surco vestibular** entre el carrillo y la zona dentaria.¹

Lámina dentaria: merced a una actividad proliferativa intensa y localizada, en la octava semana de vida intrauterina, se forman en lugares específicos 10 crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima de cada maxilar, en los sitios (predeterminados genéticamente) correspondientes a los 20 dientes deciduos. De esta lámina, también se originan los 32 gérmenes de la dentición permanente alrededor del quinto mes de gestación. Los primordios se sitúan por lingual o palatino en relación a los elementos primarios. Los molares se desarrollan por expansión distal de la lámina dental. El indicio del primer molar permanente existe ya en el cuarto mes de vida intrauterina. Los molares segundo y tercero comienzan su desarrollo después del nacimiento, alrededor de los cuatro o cinco años de edad.¹

Los gérmenes dentarios siguen en su evolución una serie de etapas que, de acuerdo a su morfología, se denominan, estadio de **brote macizo (o**

yema), estadio de **casquete**, estadio de **campana** y estadio de **folículo dentario, terminal o maduro**.¹

6.1.2. Estadio de brote o yema dentaria

El período de iniciación y proliferación es breve y casi a la vez aparecen diez yemas o brotes en cada maxilar. Son engrosamientos de aspecto redondeado que surgen como resultado de la división mitótica de algunas células de la capa basal del epitelio en las que asienta el crecimiento potencial del diente. Éstos serán los futuros **órganos del esmalte** que darán lugar al único tejido de naturaleza ectodérmica del diente, el esmalte.¹

La estructura de los brotes es simple, en la periferia se identifican células cilíndricas en el interior son de aspecto poligonal con espacios intercelulares muy estrechos. Las células del ectomesénquima subyacente se encuentran condensadas por debajo del epitelio de revestimiento y alrededor del brote epitelial (futura papila dentaria).¹

Desde el punto de vista histoquímico esta etapa se caracteriza por un alto contenido en glucógeno, típico de los epitelios en proliferación. Las granulaciones PAS⁺ son abundantes en las capas intermedias y muy escasas o nulas en las células basales. Se destaca nítidamente la PAS positividad de la membrana basal.¹

Aunque las técnicas histoquímicas ponen de relieve la presencia de ARN y de fosfatasa alcalina de las células del estadio en brote, lo hacen en menor proporción e intensidad que en el resto de los estadios. Con la técnica de azul de toluidina (ATO) se detecta una moderada metacromasia del ectomesénquima en esta etapa.¹

6.1.3. Estadio de casquete

La proliferación desigual del brote (alrededor de la novena semana) a expensas de sus caras laterales o bordes, determina una concavidad en su cara profunda por lo que adquiere el aspecto de un verdadero casquete. Su concavidad central encierra una pequeña porción del ectomesénquima que lo rodea; es la futura **papila dentaria**, que dará origen al **complejo dentino-pulpar**.¹

Histológicamente podemos distinguir las siguientes estructuras en el **órgano del esmalte** u **órgano dental**:

- a) Epitelio externo.
- b) Epitelio interno.
- c) Retículo estrellado.

a) El **epitelio externo** del órgano del esmalte está constituido por una sola capa de células cuboideas bajas, dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por una porción del epitelio, llamada pedículo epitelial.

b) El **epitelio interno** del órgano del esmalte se encuentra dispuesto en la concavidad y está compuesto por un epitelio simple de células más o menos cilíndricas bajas. Estas células aumentarán en altura, en tanto su diferenciación se vuelva más significativa. Se diferencian en ameloblastos, de ahí que suelen denominarse **epitelio interno**, **preameloblástico** o **epitelio dental interno**.

El contenido de ARN y la actividad de las enzimas hidrolíticas y oxidativas, determinados por medios histoquímicos se incrementan en el

estadio de casquete a medida que las células preameloblásticas del epitelio interno se alargan.

c) Entre ambos epitelios, por aumento del líquido intercelular, se forma una tercera capa: el **retículo estrellado**, constituido por células de aspecto estrellado cuyas prolongaciones se anastomosan formando un retículo. Las células están unidas mediante desmosomas, conformando una red celular continua.¹

Los espacios intercelulares están ocupados por un líquido de aspecto y consistencia mucoide, por lo que se ha llamada también **gelatina del esmalte**. Químicamente esta matriz extracelular hidrófila (apetencia por agua) es rica en glicosaminoglicanos, fundamentalmente de ácido hialurónico. La captación de agua conlleva a la separación de las células y a un aumento del espacio extracelular lo que, por ende, hace que las células tomen una forma estrellada. A esta capa se le asigna función metabólica y morfogenética.¹

El tejido conectivo embrionario o mesénquima que hay en el interior de la concavidad, por influencia del epitelio proliferativo se condensa por división celular y aparición activa de capilares, dando lugar a la **papila dentaria**; futura formadora del **complejo pulpodentinario**.¹

Las células mesenquimatosas de la papila dentaria son grandes, de citoplasma moderadamente basófilo y núcleos voluminosos. Existe abundante sustancia fundamental, rica en glicosaminoglicanos, que ofrece un carácter metacromático con azul de toluidina (ATO).¹

La papila se encuentra separada del epitelio interno del órgano del esmalte por una membrana basal, que representa la localización de la futura conexión amelodentinaria.¹

El tejido mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del casquete, rodeándolo casi en su totalidad, salvo en el pedículo (que une el órgano del esmalte con el epitelio originario o lámina dental), también se condensa volviéndose fibrilar y forma el **saco dentario primitivo** o **folículo dental**. El órgano del esmalte, la papila y el saco constituyen en conjunto el **germen dentario**.¹

Al finalizar esta etapa comienza a insinuarse, en el epitelio interno del órgano del esmalte, un acúmulo de células (**nudo**) de donde parte una prolongación celular llamada cuerda del esmalte, que termina en una muesca en el del epitelio externo, conocida como **ombiligo del esmalte**.¹

Estas estructuras son temporales, pues más tarde sufren una regresión o involución. Se les vincula con la morfogénesis coronaria. El nudo del esmalte se considera centro regulador de la morfología dentaria a través de producción de factores que participan en la interrelación epitelio-mesénquima. Según algunos autores estas dos estructuras se visualizan en la etapa final de casquete e inicial de campana. En los dientes molares multicuspidados existen nudos de esmalte secundarios que regulan la morfogénesis de cada región cuspeada¹

En resumen, tenemos en esta etapa de casquete tres estructuras embrionarias fundamentales para el desarrollo dentario:

1. Órgano del esmalte

Origen: ectodermo

- a) epitelio externo
- b) retículo estrellado
- c) epitelio interno o preameloblástico

2. Esbozo de papila dentaria

Origen: ectomesénquima

3. Esbozo de saco dentario

Origen: ectomesénquima

Estas estructuras por cambios morfológicos, químicos y funcionales darán origen a todos los tejidos dentarios y peridentarios.¹

6.1.4. Estadio de campana

Ocurre sobre las catorce a dieciocho semanas de vida intrauterina. Se acentúa la invaginación del epitelio interno adquiriendo el aspecto típico de una campana.¹

En este estadio es posible observar modificaciones estructurales e histoquímicas en el órgano del esmalte, papila y saco dentario respectivamente. El desarrollo del proceso permite considerar en el estadio de campana una etapa inicial y otra más avanzada, donde se hacen más evidentes los procesos de morfo e histodiferenciación.¹

Órgano del esmalte: en la etapa inicial, el órgano del esmalte presenta una nueva capa: el **estrato intermedio**, situada entre el retículo estrellado y el epitelio interno. La presencia de esta estructura celular en el órgano del esmalte es un dato muy importante para realizar el **diagnóstico histológico diferencial** con la capa anterior de casquete.¹

De manera que en este período embrionario el órgano del esmalte está constituido por:

- a) Epitelio externo
- b) Retículo estrellado
- c) Estrato intermedio
- d) Epitelio interno

a) Epitelio externo: las células cúbicas se vuelven aplanadas tomando el aspecto de un epitelio plano simple. Al final de esta etapa el epitelio presenta pliegues debido a invaginaciones o brotes vasculares provenientes del saco dentario (capa interna), que aseguran la nutrición del órgano del esmalte, que como todo epitelio es avascular. La invasión vascular es más evidente en la fase previa al comienzo de la secreción del esmalte.

b) Retículo estrellado: es notable el aumento de espesor por el incremento del líquido intercelular, pero al avanzar el desarrollo su espesor se reduce a nivel de las cúspides o bordes incisales. En dichas zonas, donde comienzan a depositarse las primeras laminillas de dentina, se corta la fuente de nutrientes del órgano del esmalte proveniente de la papila. Esta reducción del aporte nutricional ocurre en el momento en que las células del epitelio interno están por segregar esmalte, por lo que hay una demanda aumentada de nutrientes. Para satisfacerla, el retículo estrellado se adelgaza

permitiendo un mayor flujo de elementos nutricionales desde los vasos sanguíneos del saco dentario hacia las células principales o ameloblastos (epitelio dental interno) que sintetizarán la matriz del esmalte. La apoptosis en las células del retículo estrellado contribuye a la regresión del mismo. Células de naturaleza macrofágica que proceden de los vasos periféricos penetran en la estructura epitelial y fagocitan los restos celulares.

c) Estrato intermedio: entre el epitelio interno y el retículo estrellado, aparecen varias capas de células planas; es el estrato intermedio.¹

Este estrato es más evidente por el mayor número de capas celulares en el sitio que corresponderá a las futuras cúspides o bordes incisales.¹

En general, está formado por cuatro o cinco hileras de células planas con núcleos centrales alargados.

Ultraestructuralmente las organelas están poco desarrolladas y no presentan polaridad funcional.

Las relaciones intercelulares presentan desmosomas y estructuras de cierre hermético. Se han observado mitosis y debido a este hecho varios investigadores sugieren que algunos de sus elementos celulares pueden transformarse en ameloblastos.

Por otra parte, las células del estrato intermedio en el estadio de campana tienen mucha actividad enzimática fosfatasa alcalina positiva, mientras que las ameloblásticas carecen de esta enzima, por lo que se postula que el estrato intermedio participa indirectamente en la

amelogénesis. Las células del estrato intermedio son también ricas en ATPasa dependiente del calcio.

Las células aplanadas del estrato intermedio mantienen relaciones intercelulares, a través, de desmosomas, tanto como con las células del retículo como con los ameloblastos. Cada célula del estrato intermedio está, al parecer, relacionada con seis ameloblastos.

Al finalizar esta etapa de campana cuando comienza la histogénesis o aposición de los tejidos duros dentarios (dentina, esmalte), el estrato se vincula estrechamente con los vasos sanguíneos provenientes del saco dentario, asegurando no sólo la vitalidad de los ameloblastos, sino controlando el paso del aporte de calcio del medio extracelular Al esmalte en formación. Esto demuestra o sugiere el importante papel del estrato intermedio durante la etapa de secreción y mineralización del esmalte. Ten Cate menciona que el epitelio dental interno y el estrato intermedio deben ser considerados como una sola unidad funcional, responsable de la formación del esmalte.³⁵

d) **Epitelio interno:** las células del epitelio interno o preameloblastos se diferencian en ameloblastos jóvenes, son células cilíndricas bajas y sus organoides no presentan aún en esta fase una orientación definida.¹

Raschkow advirtió en este período morfogénético, una condensación de fibras argirofílicas por debajo y adyacente al epitelio interno del órgano den esmalte (separándolo de la papila dentaria). Esta condensación se denomina **membrana preformativa** y actualmente recibe el nombre de **lámina basal ameloblástica** (LBA). Distintos autores coinciden en afirmar que con microscopía electrónica esta membrana, situada debajo del epitelio

dental interno (debajo de los propios ameloblastos), es una típica membrana basal a la que se añade un material finamente filamentoso (microfibras aperiódicas), que incrementan su espesor en 1 micra, y por debajo de la cual se localizan algunas fibras colágenas.¹

Desde el punto de vista histoquímico la zona de interfase junto al epitelio interno en el estadio de campana es fuertemente alcianófila con “Alcian Blue” y metacromática con azul de toluidina. En esta interfase. Entre los tejidos epiteliales y mesenquimáticos del diente, puede detectarse colágena tipos I, IV y VI –predomina el tipo IV-, glicosaminoglicanos (entre ellos heparán sulfato), laminina, entactina y fibronectina.¹

In vitro la membrana basal es continua durante la diferenciación odontoblástica y el colágeno asociado tiene una función importante en el desarrollo dentario, pues la interferencia en su depósito por el agregado de distintos agentes destructores del colágeno al medio de cultivo, inhiben la morfogénesis dental. Heilinheimo afirma que el colágeno tipo IV es el componente estructural más importante de esta membrana basal y dado que la colagenasa tipo IV esta también está también presente en la membrana basal, se sugiere que la misma participa en la remodelación y degradación de la lámina basal durante la morfogénesis dentaria humana.¹

La lámina basal ameloblástica (LBA) futura conexión amelodentinaria, presenta cambios químicos y ultraestructurales. Al MET se ha demostrado que en gérmenes dentarios humanos y de animales, tanto la LBA, como el material filamentoso adyacente (microfibras aperiódicas) son absorbidas, de acuerdo con Garbasch por los ameloblastos secretores. El mismo autor señala que la preentina temprana se forma en íntima relación con la LBA,

ya que presentan sustancias en común tales como laminina, fibronectina y colágeno tipo I.¹

En este período de campana se determina la **morfología de la corona** por acción o señales específicas del ectomesénquima adyacente o papila dental sobre el epitelio interno del órgano del dental. Ello conduce a que esta capa celular se pliegue, dando lugar a la forma, número y distribución de las cúspides, según el tipo de elemento dentario al que se dará origen. Es decir, que el modelo o **patrón coronario** se establece **antes** de comenzar la aposición y mineralización de los tejidos dentarios.¹

Al avanzar en el estado de campana, los ameloblastos jóvenes ejercen su influencia inductora sobre la **papila dentaria**. Las células superficiales ectomesenquimáticas indiferenciadas (totipotentes) se diferencian en **odontoblastos** que comenzarán luego a sintetizar dentina. En este momento los ameloblastos jóvenes en vías de diferenciación están separados de los odontoblastos por la membrana basal (futura CAD). A través de la membrana pasan los nutrientes desde la papila hasta el epitelio interno o ameloblástico.¹

En la etapa de **campana avanzada** y antes de que los odontoblastos empiecen a sintetizar y secretar la matriz dentinaria, los ameloblastos jóvenes que por citodiferenciación han adquirido el aspecto de células cilíndricas, experimentan un **cambio de polaridad** de sus organoides. Microscópicamente lo más evidente es la migración del núcleo de su localización central a la región distal de la célula próxima al estrato intermedio. Los ameloblastos adquieren todas las características de una célula secretora de proteínas, pero no llevan aún a cabo ninguna función. Permanecen inactivos hasta que los odontoblastos hayan secretado la

primera capa de dentina (primer tejido dentario depositado). De manera que al final del estadio de campana, los ameloblastos jóvenes se han transformado por citodiferenciación en **ameloblastos secretores o maduros**.¹

Los ameloblastos que han experimentado su diferenciación bioquímica terminal son células cilíndricas de aproximadamente 60 µm de altura y de 4 a 5 µm de ancho. La estructura y ultraestructura del ameloblasto maduro es la de una célula secretora para exportación por el mecanismo de la exocitosis. Se caracteriza, además, por presentar en la región proximal, libre o secretora una prolongación cónica llamada **proceso de Tomes**, que desempeña una función esencial en la síntesis y secreción del esmalte prismático.¹

Como consecuencia del depósito dentinario la nutrición de los ameloblastos se realiza ahora a expensas del estrato intermedio (por aproximación de los vasos sanguíneos provenientes del saco dentario, que se hallan por fuera del epitelio externo que se pliega) y no de la papila, como ocurría al iniciarse este período, previo a la dentinogénesis. La unión de los ameloblastos con las células del estrato intermedio se realiza mediante desmosomas. También se han observado numerosas uniones de tipo comunicante que favorecerían el paso de iones especialmente de calcio. Se postula que el transporte de los iones hacia los ameloblastos se produciría cuando las células del estrato intermedio alcanzan los máximos niveles enzimáticos de fosfatasa alcalina y ATPasa, enzimas que participan en el mecanismo de calcificación del esmalte. Por ello algunos autores consideran al epitelio ameloblástico y al estrato intermedio como un complejo único y necesario para la formación del esmalte.¹

Es necesario recalcar que los ameloblastos sintetizan la matriz del esmalte cuando se han formado las primeras capas de dentina calcificada. Este es otro ejemplo de inducción recíproca.¹

Las principales características citoquímicas de los ameloblastos secretores son las siguientes: los ameloblastos en la etapa de campana ofrecen una marcada basofilia citoplasmática fácilmente evidente con azul de toluidina. En estudios previos demostramos la presencia de un alto contenido de ARN en los ameloblastos, al igual que en los odontoblastos a través de microscopía de fluorescencia cuando se utiliza naranja de acridina (que es un fluoruro-cromo específico para la detección de ácidos nucleicos). El ADN fluoresce de amarillo y el ARN de rojo. Con verde metil pironina el ADN se tiñe de verde azulado y de color rojo el ARN citoplasmático.¹

La detección de fosfatasa alcalina y glucógeno en los ameloblastos fue, en cambio, negativa al comenzar la secreción del esmalte. Ten Cate postula que los ameloblastos usarían el glucógeno almacenado para cubrir sus requerimientos metabólicos, como consecuencia del cambio y reducción del aporte nutricio (al invertir su polaridad) sumado a una mayor demanda de nutrientes necesarios para iniciar la amelogénesis. La carencia de glucógeno en el epitelio dental interno y en el mesénquima adyacente en estas etapas iniciales de la morfogénesis ha sido relacionada por otros autores como la intensa actividad de interrelación molecular epitelio-mesénquima que se desarrolla a este nivel.¹

Mediante técnicas inmunohistoquímicas se ha observado que el esmalte contiene fibronectina. Este hallazgo induce a sugerir que los ameloblastos son productores de fibronectina o una sustancia similar a la misma. Yamada, con MET e inmunohistoquímica detecto en la matriz

adamantina la presencia de proteoglicanos. Estos hallazgos se asocian a los ameloblastos secretores y se correlacionan con la diferenciación celular ameloblástica y la biosíntesis de la matriz adamantina.¹

Papila dentaria: la diferenciación de los odontoblastos se realiza a partir de las células ectomesenquimáticas de la papila dental que evolucionan transformándose primero en preodontoblastos, luego en odontoblastos jóvenes y, por último, en odontoblastos maduros o secretores. Estos adoptan una forma cilíndrica de 40 μm de alto y un diámetro medio de 4 a 8 μm , con un núcleo polarizado hacia la región distal de la célula. En su extremo proximal o libre (futuro polo secretor) se diferencia una prolongación citoplasmática única que queda localizada en plena matriz dentinaria, llamada prolongación principal, **proceso odontoblástico** o **prolongación odontoblástica**. Los odontoblastos, si bien se encuentran formando una especie de epitelio cilíndrico simple en la periferia de la papila, están separados por espacios intercelulares que a veces contienen fibras reticulares de Von Korff e incluso capilares o nervios.¹

Los odontoblastos presentan las características ultraestructurales de una célula secretora de proteínas para exportación. Sintetizan las fibrillas colágenas tipo I (con pequeñas cantidades de colágeno tipo III) y los glicosaminoglicanos de la matriz orgánica de la dentina.¹

Cuando se forma dentina, la porción central de la papila se transforma en **pulpa dentaria**. La zona central de la papila se caracteriza ahora por presentar fibroblastos jóvenes con abundante sustancia fundamental, principalmente ácido hialurónico y condroitín sulfato responsable de su metacromasia. Al MET se han identificado dos tipos de fibras:

- a) Fibras oxitalánicas, que carecen de estriación transversal.
- b) Fibras precolágenas estriadas asociadas a la membrana basal.¹

La inervación se establece en forma precoz. Delgadas prolongaciones nerviosas, dependientes del trigémino, se aproximan en los primeros estadios del desarrollo dentario, pero no penetran en las papilas hasta que comienza la dentinogénesis. Existen factores tróficos como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) que se relacionan con el comienzo y el desarrollo de la inervación sensorial en la papila dental y con el crecimiento de los axones pulpares.¹

La inervación inicial es solamente de tipo sensorial, pues los estudios histoquímicos han demostrado que las fibras nerviosas autónomas están ausentes durante los estadios de brote y casquete.¹

Con respecto a la irrigación, se ha visto que agrupaciones de vasos sanguíneos penetran en la papila en la etapa de casquete. A medida que avanza el desarrollo, los vasos se ubican preferentemente en el lugar donde se forma la raíz o raíces.¹

Se ha sugerido que la presencia de un aumento de capilares y la existencia temprana de filetes nervioso en la proximidad del ectomesénquima donde se desarrollan los gérmenes dentarios, está asociada a que ambas estructuras o una de ellas desempeñaría un papel importante en el mecanismo inductivo. Según Ten Cate, es mucho más probable que la vascularización e inervación sean el resultado del desarrollo dentario, y no su causa.³⁵

Con respecto a las características citoquímicas de los odontoblastos, éstos presentan en el estadio de campana la máxima expresión de ARN (responsable de la basofilia citoplasmática), lo cual indica su relación directa con el metabolismo celular. La actividad fosfatasa alcalina es, asimismo, elevada, mientras que la reacción citoquímica del glucógeno es negativa (PAS⁻). La fosfatasa es también positiva en la zona subodontoblástica la cual presenta, además, metacromasia y alcianofilia.¹

La ausencia de glucógeno cuando los odontoblastos comienzan su actividad dentinogénica, podría deberse a que cesa como material de reserva, siendo aprovechado por estas células en su ciclo de secreción o bien por la fosfatasa en el mecanismo de mineralización.¹

Saco dentario: en la etapa de campana es cuando más se pone de manifiesto su estructura. Está formado por dos capas: una **interna celulo-vascula** y otra **externa** o superficial con abundantes fibras colágenas. Las fibras colágenas y precolágenas se disponen en forma circular envolviendo al germen dentario en desarrollo, de ahí proviene la denominación de saco dentario. La colágena presente a este nivel es de tipo I y III.¹

De la capa celular constituida por células mesenquimáticas indiferenciadas derivan los componentes del **periodoncio de inserción: cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar**. Las células mesenquimáticas que se diferencian hacia hueso alveolar son células ricas en glucógeno, al igual que ocurre en otras ubicaciones en las que el tejido mesenquimatoso evoluciona hacia tejido óseo.¹

También la invasión, como la irrigación presenta dos variedades, una destinada al saco y otra a la papila, donde los vasos y nervios atraviesan el saco para distribuirse por la misma.¹

También en esta etapa la lámina dentaria prolifera en su borde más profundo, que se transforma en un extremo libre situado por detrás (en posición lingual o palatina) con respecto al órgano del esmalte y forma el **esbozo** o **brote del diente permanente**. La conexión epitelial bucal se desintegra por el mesénquima en proliferación. Los restos de la lámina dentaria persisten como restos epiteliales redondeados, conocidos con el nombre de **perlas de Serres**.¹

6.1.5. Estadio terminal o de folículo dentario (apositional)

Esta etapa comienza cuando se identifica, en la zona de las futuras cúspides o borde incisal, la presencia de depósito de la matriz del esmalte sobre las capas de la dentina en desarrollo.¹

El crecimiento aposicional del esmalte y la dentina se realiza por el depósito de capas sucesivas de una matriz extracelular en forma regular y rítmica. Se alternan períodos de actividad y reposo a intervalos definidos.¹

La elaboración de la matriz orgánica, a cargo de los **odontoblastos** para la **dentina** y de los **ameloblastos** para el **esmalte**, es inmediatamente seguida por las fases iniciales de su mineralización.¹

El mecanismo de formación de la corona se realiza de la siguiente manera: primero se depositan unas laminillas de dentina y luego se forma una de esmalte.¹

El proceso se inicia en las cúspides o borde incisal y paulatinamente se extiende hacia cervical. En elementos dentarios multicuspídeos, se inicia en cada cúspide de forma independiente y luego se unen entre sí. Esto da como resultado la presencia de surcos en la superficie oclusal de los molares y premolares, determinando su morfología característica, que permite diferenciarlos anatómicamente entre sí.¹

La membrana basal o futura conexión amelodentinaria puede ser lisa o presentar ondulaciones festoneadas, en algunos sitios la membrana basal presenta soluciones de continuidad por donde se extienden algunas prolongaciones de los odontoblastos, que en el esmalte forman los husos adamantinos o los conductillos o túbulos dentinarios remanentes. El contacto entre colágeno y fibronectina puede contribuir a la estabilidad entre la dentina y el esmalte, gracias al dominio adhesivo del colágeno sobre la molécula de fibronectina. De esta manera, la fijación del esmalte a la dentina en el germen dental humano, parece ser no meramente mecánica, sino también química.¹

Una vez formado el patrón coronarios y comenzado el proceso de histogénesis dental mediante los mecanismos de dentinogénesis y amelogénesis, de forma centrífuga la primera y centrípeta la segunda, comienza el desarrollo y la formación del patrón radicular.¹

La mineralización de los dientes primarios se inicia entre el quinto y el sexto mes de vida intrauterina; por eso, en el momento del nacimiento existen tejidos dentarios calcificados en todos los dientes primarios y en los primero molares permanentes.¹

Cuando la corona se ha formado el órgano del esmalte se atrofia y constituye el epitelio dentario reducido, que sigue unido a la superficie del esmalte, como una membrana delgada. Cuando el diente hace erupción algunas células del epitelio reducido de las paredes laterales de la corona se unen a la mucosa bucal y forman la fijación epitelial o epitelio de unión. Dicho epitelio de fijación une la encía con la superficie del diente y establece, además, un espacio virtual que se denomina surco gingival.¹

6.2. Desarrollo y formación del patrón radicular

En la formación de la raíz, la vaina epitelial de Hertwing desempeña un papel fundamental como inductora y modeladora de la raíz del diente.¹

La vaina epitelial es una estructura que resulta de la fusión del epitelio interno y externo del órgano del esmalte sin la presencia del retículo estrellado a nivel del asa cervical o borde genético.¹

En este lugar que es la zona de transición entre ambos epitelios, las células mantienen un aspecto cuboide. La vaina prolifera en profundidad en relación con el saco dentario por su parte externa y con la papila dentaria internamente.¹

El proliferar, al vaina induce a la papila para que se diferencien en la superficie del mesénquima papilar, los odontoblastos radiculares. Cuando se deposita la primera capa de dentina radicular, la vaina de Hertwing pierde su continuidad, es decir, que se fragmenta y forma los restos epiteliales de Malassez, que en el adulto persisten cercanos a la superficie radicular cercanos dentro del ligamento periodontal. Se ha sugerido que un factor importante en el proceso de fragmentación de la vaina de Hertwing es la

disminución rápida en la expresión de la molécula P-cadherina, relacionada con la adhesión celular. Si bien los restos de Malassez no poseen ninguna función en la odontogénesis, son la fuente del origen del revestimiento epitelial de los quistes radiculares.¹

En síntesis, la elaboración de dentina por los odontoblastos es seguida por la regresión de la vaina y la diferenciación de los cementoblastos, a partir de las células mesenquimáticas indiferenciadas del ectomesénquima del saco dentario que rodea la vaina. El desplazamiento de las células epiteliales de la vaina hacia la zona periodontal comienza con la formación de la dentina.¹

La causa de la fragmentación y el desplazamiento de la vaina se deberían a la falta de aporte nutritivo que las células recibían desde la papila. Si la velocidad de migración celular es mayor que la del mecanismo de cementogénesis, les permite retirarse y ocupar un lugar en el ligamento periodontal, pero otras veces, durante su traslado pueden quedar incluidas en el cemento, donde experimentan un proceso degenerativo.¹

La formación del patrón radicular involucra, también, fenómenos inductivos; el epitelio de la vaina modela además el futuro límite cementodentinario e induce la formación de dentina por dentro y cemento por fuera.¹

En los dientes multirradiculares la vaina emite dos o tres especies de lengüetas epiteliales o diafragmas en el cuello, dirigidas hacia el eje del diente, destinadas a formar, por fusión, el piso de la cámara pulpar. Una vez delimitado el piso proliferan en forma individual en cada una de las raíces. Al completarse la formación radicular, la vaina epitelial se curva hacia adentro

(en cada lado) para formar el diafragma. Esta estructura marca el límite distal de la raíz y envuelve el agujero apical primario. Por el agujero entran y salen los nervios y vasos sanguíneos de la cámara pulpar. Algunos autores consideran que a partir de este momento la papila se ha transformado en pulpa dental.¹

6.3. Histofisiología de la morfogénesis dentaria

Las interacciones existentes entre el epitelio y mesénquima durante la organogénesis dentaria se han demostrado mediante experiencias de cultivos celulares y recombinación tisular.¹

A partir de ellas se ha comprobado que el ectomesénquima posee las inducciones o mensajes primarios, para que el epitelio aún de origen no dentario al ponerse en contacto con el ectomesénquima de la papila dentaria, de lugar a la formación de un primordio dental. También este ectomesénquima es quien regula la morfología de los elementos dentarios, pues al combinar el epitelio (órgano del esmalte: casquete) de un incisivo con el ectomesénquima (papila) de un molar se forma un diente con el aspecto de un molar y no de un incisivo.¹

Los mecanismos de inducción son procesos muy complejos que involucran cambios químicos, estructurales y ultraestructurales que tienen lugar antes, durante y después de la diferenciación y la especialización de los odontoblastos y los ameloblastos. Es por ello que determinar los mecanismos histofisiológicos esenciales que explican la morfogénesis dentaria y, por tanto, la formación de los patrones coronario y radicular, resulta sumamente difícil. Los datos que actualmente se conocen proceden de experiencias realizadas en cultivos de órganos y tejidos y en embriología

experimental. A este respecto algunas de las aportaciones más significativas indican que numerosas moléculas intervienen en modo variable en las distintas fases del proceso.¹

Entre los componentes más importantes que participan en la interacción epitelio-mesénquima están los pertenecientes a cuatro importantes familias: las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFs), las proteínas Hedgehog (Shh) y las proteínas Wnt.¹

Los factores MBPs –especialmente BMP-4– intervienen en la expresión de los genes MSX-1 y MSX-2 los cuales contribuyen a determinar el patrón microscópico del órgano dentario a través de la regulación de distintas moléculas de la superficie celular y de la matriz extracelular. La expresión de los Mbps se produce primero en las células epiteliales y con posterioridad en las células ectomesenquimatosas.¹

Los factores FGFs regulan la morfogénesis epitelial y el desarrollo del mesénquima estimulando la proliferación celular local.¹

Las proteínas Shh, regulan el crecimiento y determinan la forma del diente. Su presencia no es sin embargo necesaria para la diferenciación de los ameloblastos ni de los odontoblastos. Las proteínas Wnt intervienen en la regulación de la proliferación, la migración y la diferenciación celular.¹

A estos componentes existen otros como el factor transformador de crecimiento (TGF β y la activita que intervienen en el estadio de brote o el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de

las plaquetas (PDGF) que lo hacen fundamentalmente a nivel del estadio de campana.¹

Las moléculas y factores que intervienen en la interrelación epitelio-mesénquima no sólo regulan la expresión de los genes MSX-1 y MSX-2 como se ha comentado a propósito de los Mbps sino que también regulan la expresión de otros muchos factores de transcripción como el Left1, el Pax9, el Barx1, etc.; que asimismo participan en el desarrollo morfogénico de la pieza dentaria. Entre las moléculas del mesénquima relacionadas con la adhesión celular y la remodelación de la membrana basal y de la matriz, modificadas por alguno de los factores antes mencionados está el sindecán 1 (proteoglicanos de la superficie celular) y la tenacita (glicoproteína de matriz extracelular). Esta última se expresa en el mesénquima en dos pasos, en el estadio de brote y más tarde en el de campana. En la remodelación final de la papila dentaria intervienen las metaloproteasas que regulan la integridad de los distintos componentes de la matriz extracelular.¹

Finalmente es importante señalar que una variable expresión de los distintos factores que interviene en la interrelación epitelio-mesénquima contribuye a explicar la divergencia de tipos dentarios diferentes.¹

6.4. Biopatología de la morfogénesis dentaria

También en la embriología dentaria pueden ocurrir alteraciones o perturbaciones en las distintas etapas del desarrollo que pueden afectar a los órganos dentarios, en cuanto al número, forma o estructura. Surgen así las diferentes anomalías dentarias.¹

Diversos factores pueden también lesionar temporalmente a los ameloblastos, por ejemplo, deficiencia nutricional (raquitismo, déficit de vitamina D) o enfermedades, como el sarampión.¹

Las células que integran la lámina dental y el órgano del esmalte pueden proliferar neoplásicamente dando origen a distintos tumores del epitelio odontogénico.¹

<i>Denominación</i>	<i>Patología/patogenia</i>	<i>Clínica</i>	<i>Tejido</i>
Ameloblastoma	Proliferativa	Tumoración	Células de la lámina dental Preameloblastos
Tumor odontogénico epitelial calcificante	Proliferativa	Tumoración	Células del estrato intermedio
Tumor odontogénico adenomatoide	Proliferativa	Tumoración	Preameloblasto Células del estrato intermedio Células del retículo estrellado
Odontoma	Proliferativa	Tumoración	Células de la lámina dental

7. AMELOBLASTOMA

7.1. Definición

El ameloblastoma es un tumor odontogénico distintivo, de crecimiento lento y persistentemente. Por lo general, está rodeado de tejido fibroso, que en ocasiones penetra en algunas zonas por la proliferación del tumor. El tumor se extiende a los espacios de médula esponjosa, sin reabsorción concomitante del hueso trabecular. Se considera localmente invasivo y recidiva con frecuencia después de procedimientos quirúrgicos.²

7.2. Antecedentes históricos

El ameloblastoma fue descrito por Cusack en 1826, como lo refieren los diferentes autores, tales como, Kaban, Shafer y col. Falkson en 1879 hizo una descripción histológica completa, pero fue Brocca en 1868 quien realizó el primer reporte en la literatura de esta neoplasia. Baden en 1965 realizó revisión en la terminología del ameloblastoma. En un principio se llamó “adamantinoma”, término acuñado por Malassez en 1890 y modificado por Churchill en 1934, con el nombre que hoy conocemos como “ameloblastoma”. La denominación de “adamantinoma” implicaba per se que el tumor tenía formación de tejido duro, lo cual no se cumplía en todos los casos.⁸

7.3. Clasificación

De acuerdo con hallazgos clínicos, quirúrgicos e histopatológicos se distinguen cuatro variantes:

- Ameloblastoma sólido convencional o multiquístico intraóseo.

- Ameloblastoma Uniquístico.
- Ameloblastoma desmoplásico.
- Ameloblastoma periférico.⁷

7.4. Etiología

Aunque se ignora el estímulo capaz de originar su crecimiento, este tumor puede desarrollarse a partir de los siguientes elementos:

1. De los restos epiteliales de la lámina dental.
2. De los restos epiteliales de Malassez.
3. De las paredes epiteliales de un quiste odontogénico.
4. De la capa basal del epitelio gingival (con potencial odontogénico).⁷

7.5. Epidemiología

El ameloblastoma representa el 1% de todos los tumores maxilares y el 11% de todos los tumores odontogénicos.²

7.6. Localización

Dependiendo de la forma clínica del ameloblastoma, la edad en que la lesión puede convertirse en clínicamente evidente es en la primera década o tan tarde como la séptima. La lesión puede ocurrir en cualquiera de los maxilares y en cualquier área, pero los sitios de predilección son el sector posterior del maxilar y la región posterior de la rama de la mandíbula. La mandíbula es el sitio favorecido sobre el maxilar superior en alrededor de una relación de 4.5:1.²

8. AMELOBLASTOMA SÓLIDO INTRAÓSEO

El ameloblastoma sólido convencional o multiquístico intraóseo se encuentra en los pacientes a través de una amplia gama de edades. Es raro en niños menores de 10 años de edad y relativamente poco común en los grupos de 10 - a 19 años de edad. El tumor muestra una prevalencia aproximadamente igual de la tercera a la séptima década de vida. No hay predilección por sexo significativas. Algunos estudios indican una mayor frecuencia en los negros, mientras que otros no muestran predilección racial. Alrededor del 80% al 85% de los ameloblastomas convencionales se producen en la mandíbula, con mayor frecuencia en la zona retromolar de la rama ascendente. Alrededor del 15% al 20% de los ameloblastomas se producen en el maxilar superior, por lo general en las regiones posteriores.^{2, 3,4}

8.1. Características clínicas

El tumor suele ser asintomático, las lesiones más pequeñas sólo se detectan durante un examen radiográfico. Una expansión sin dolor o inflamación de la mandíbula es la presentación clínica habitual. Si no se trata, la lesión puede crecer lentamente hasta alcanzar proporciones masivas o grotescas. El dolor y parestesia son poco comunes, incluso con tumores grandes.^{2, 3}

8.2. Características radiográficas

La característica radiológica más típica es el de una lesión radiolúcida multilocular. La lesión es a menudo descrita como la apariencia de una "burbuja de jabón" (cuando las loculaciones radiolúcidas son grandes) o

como "panal de abejas" (cuando las loculaciones son pequeñas). Expansión cortical oral y lingual se presentan con frecuencia. La reabsorción de las raíces de los dientes adyacentes al tumor es común. En muchos casos, un diente no erupcionado, más a menudo un tercer molar inferior, está asociado con el defecto radiolúcido. Radiológicamente los ameloblastomas sólidos puede aparecer como un defecto radiolúcido unilocular, que puede parecerse a casi cualquier tipo de lesión quística. Sin embargo, los márgenes de estas lesiones radiolúcidas, a menudo muestran festoneados irregulares. Aunque las características radiográficas típicas, en particular del defecto multilocular, puede ser muy sugerente de ameloblastoma, una variedad de lesiones odontogénicos y no odontogénicos pueden mostrar características radiológicas similares. Una forma de ameloblastoma que no tiene estas características es el ameloblastoma desmoplásico, una variante que Eversole y colaboradores documentaron inicialmente en la literatura en 1984. El ameloblastoma desmoplásico tiene una marcada predilección que se produzca en las regiones anteriores de los maxilares, especialmente el maxilar superior. Radiográficamente, rara vez este tipo sugiere el diagnóstico de ameloblastoma y por lo general se asemeja a una lesión fibro-ósea debido a su apariencia mixta radiolúcida y radiopaca. Este aspecto radiográfico mixto se debe a la metaplasia ósea en los septos fibrosos densos que caracterizan a la lesión, no porque el tumor está produciendo un producto mineralizado.⁵

8.3. Características histopatológicas

Los ameloblastomas sólidos convencional o multiquístico intraóseo muestran una tendencia notable a cambios sometidos al quiste, enormemente, así como la mayoría de los tumores tienen diferentes combinaciones de características quísticas y sólidas. Los quistes pueden ser vistos sólo a nivel microscópico o puede estar presente como múltiples

quistes de gran tamaño que incluyen la mayor parte del tumor. Varios subtipos microscópicos de ameloblastoma convencional son reconocidos, pero estos patrones microscópicos en general, tienen una escasa influencia en el comportamiento del tumor. Los tumores grandes a menudo muestran una combinación de patrones microscópicos.²

El patrón folicular y plexiforme son los más comunes. Patrones histopatológicos menos comunes incluyen el acantomatoso, de células granulares, desmoplásico, y los tipos de células basales.²

8.3.1. Patrón folicular

El patrón histopatológico folicular es el más común y reconocible. Islas del epitelio se asemejan al epitelio del órgano del esmalte en un estroma maduro de tejido conjuntivo fibroso. Los nidos epiteliales consisten en un núcleo de células angulares escasamente organizadas semejante al retículo estrellado de un órgano del esmalte. Una sola capa de células columnares altas como ameloblasto-rodea a este núcleo central. Los núcleos de estas células se encuentran en el polo opuesto a la membrana basal (polaridad invertida). En otras áreas, las células periféricas pueden ser más cúbicas y se asemejan a las células basales. La formación de quistes es común y puede variar de microquistes, que se forman dentro de las islas epiteliales, con grandes quistes macroscópicos, que puede ser de varios centímetros de diámetro.²

8.3.2. Patrón plexiforme

El tipo de ameloblastoma plexiforme se compone de largas cuerdas anastomosadas o más hojas de epitelio odontogénico. Las cuerdas de las hojas de epitelio están limitadas por células columnares como ameloblástico- o cúbicas más laxas que rodea las células epiteliales. El estroma de apoyo tiende a ser laxo y vascular. La formación de quistes es relativamente poco común en esta variedad. Cuando esto ocurre, es más a menudo asociada con la degeneración del estroma en lugar de cambios quísticos en el epitelio.²

8.3.3. Patrón acantomatoso

Cuando la metaplasia escamosa extensa, a menudo asociada con la formación de queratina, se produce en la parte central de las islas epiteliales de un ameloblastoma folicular, el término ameloblastoma acantomatoso se aplica a veces. Histopatológicamente este cambio no indica una evolución más agresiva de la lesión, sin embargo, esta lesión puede ser confundida con carcinoma de células escamosas o tumor odontogénico escamoso.²

8.3.4. Patrón de células granulares

En ocasiones los ameloblastomas muestran una transformación de grupos de células epiteliales lesionadas a células granulares. Estas células tienen un citoplasma abundante lleno de gránulos de eosinófilos que se asemejan a los lisosomas ultraestructuralmente e histoquímicamente. Aunque originalmente se considera que representa el envejecimiento o los cambios degenerativos en las lesiones de larga data, esta variante se ha observado en pacientes jóvenes y en los tumores clínicamente agresivos. Cuando este cambio de células granulares es extensivo en un ameloblastoma, la designación de ameloblastoma de células granulares es apropiado.²

8.3.5. Patrón desmoplásico

Este tipo de ameloblastoma contiene pequeñas islas y cordones de epitelio odontogénico en un estroma densamente colagenizado. Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado aumento de la producción de la citoquina llamada factor de crecimiento transformante- β (FCT- β) en asociación con esta lesión, lo que sugiere que esto puede ser responsable de la desmoplasia. Células columnares periféricas como ameloblastos son poco visibles sobre las islas epiteliales.²

8.3.6. Patrón de células basales

La variante de células basales del ameloblastoma es el tipo menos común. Estas lesiones se componen de un nido de células basaloides uniformes, que histopatológicamente son muy similares al carcinoma de células basales de la piel. No está presente el retículo estrellado en la parte central de los nidos. Las células periféricas sobre los nidos suelen ser cúbicas en lugar de columnares.²

8.4. Tratamiento

Paciente con ameloblastoma intraóseo convencional sólido o multiquístico se han tratado por una variedad de medios. Estos van desde la enucleación y curetaje simple hasta la resección en bloque. El método óptimo de tratamiento ha sido objeto de controversia durante muchos años. El ameloblastoma convencional tiende a infiltrarse entre las trabéculas intactas del hueso esponjoso en la periferia de la lesión, antes de que la resorción ósea se radiográficamente evidente. Por lo tanto, el margen real del tumor a menudo se extiende más allá de su aparente margen radiográfico o clínico. Los intentos de extirpar el tumor mediante legrado a menudo dejan pequeñas islas del tumor dentro del hueso, que más tarde se manifiestan en recidivas. Las tasas de recurrencia de 50% a 90% han sido reportadas en varios estudios de un legrado. La recurrencia a menudo necesitan muchos años para manifestarse clínicamente, y los períodos de 5 años libres de enfermedad no indican una cura. La resección marginal es el tratamiento más ampliamente utilizado, pero las tasas de recidiva de hasta el 15% se han reportado después de la resección marginal o en bloque. Algunos cirujanos abogan por un enfoque más conservador para el tratamiento de la planificación de la cirugía después de una cuidadosa evaluación de la tomografía computarizada (TC). La extirpación del tumor, seguida de ostectomía periférica, a menudo reduce la necesidad de cirugía reconstructiva extensa. Algunos tumores no pueden ser susceptibles de este método debido a su tamaño o patrón de crecimiento. Otros cirujanos abogan por que el margen de la resección debe ser por lo menos 1,0 a 1,5 cm más allá del límite radiográfico del tumor. Los ameloblastoma del maxilar posterior son particularmente peligrosos debido a la dificultad de obtener un margen adecuado quirúrgico alrededor del tumor. Se ha descrito en ocasiones la invasión orbitaria por ameloblastomas maxilares. Aunque algunos estudios sugieren que el ameloblastoma puede ser radiosensible, la radioterapia pocas veces ha sido utilizada como una modalidad

de tratamiento debido a la localización intraósea del tumor y el potencial de la radiación secundaria - inducida por tumor maligno en desarrollo en una población de pacientes relativamente jóvenes. El ameloblastoma convencional es una neoplasia persistente, infiltrante que puede matar al paciente por la progresiva expansión de involucrar a las estructuras vitales. Sin embargo, la mayoría de estos tumores, no son lesiones mortales. En raras ocasiones, un ameloblastoma maligno muestra un comportamiento franco. Éstos se examinan por separado.²

8.4.1. Resección segmentaria marginal de la mandíbula

Consideraciones:

1. Procedimiento adecuado para lesiones mandibulares benignas de dimensiones moderadas, cuando ya ha fracasado un curetaje o éste no está indicado.
2. No es adecuado para lesiones óseas malignas.
3. Se conservan los ramos cervical y mandibular del nervio facial.
4. Las dimensiones de la enfermedad se evalúan con radiografía panorámica o con tomografía computarizada, con cortes delgados superpuestos; las radiografías oclusales dentales y la panorámicas a veces pueden ofrecer más información que una TC de rutina.

Complicaciones:

- Fractura de la mandíbula.
- Recidiva.

Procedimiento Quirúrgico:

- A. Corte transversal de la mandíbula en cercanías del segundo molar, en el cual se muestra la lesión mandibular subyacente. Aunque el ameloblastoma se considera benigno, por cuanto rara vez da metástasis, localmente es invasor. Para que la resección sea adecuada, debe hacerse minuciosamente. El curetaje solo no es apropiado. Las radiografías no muestran toda la extensión de estos tumores, porque se extienden al menos 1.3 cm más allá de su demarcación aparente en la radiografía. En las lesiones más grandes se requiere la resección de toda la rama ascendente y de una porción del cuerpo mandibular, hasta más allá del agujero mentoniano. Esto incluye todo el conducto neurovascular, a lo largo del cual pueden diseminarse otros tumores.
- B. Se efectúa una incisión oblicua u horizontal ligeramente curva, 2 o 3 cm por debajo del ángulo de la mandíbula. Se debe tener sumo cuidado de evitar lesionar el ramo mandibular y, si fuese posible, el ramo cervical del nervio facial. Este último nervio puede intervenir en la depresión del labio inferior, por su inervación del músculo cutáneo del cuello o platisma. Este músculo se continua y fusiona en mayor o menor grado con algunos de los otros músculos del labio inferior, especialmente el depresor de la comisura bucal (triangular) (Hollinshead, 1954), el depresor del labio inferior (cuadrado del labio inferior) y el risorio.
- C. Se confecciona un colgajo cutáneo superior que incluye el cutáneo del cuello y posiblemente una porción del triangular. La arteria maxilar externa y la vena facial anterior se ligan dos veces y se seccionan. El ramo mandibular del nervio facial cruza estos vasos, por fuera o por delante de ellos y en profundidad respecto al músculo cutáneo del cuello. Es preferible separar hacia arriba con cuidado el nervio junto con los extremos distales de los vasos seccionados. El ramo cervical del nervio facial se separa hacia abajo. Los dos tercios anteriores del

músculo masetero se cortan, exponiendo así la región del ángulo mandibular. También quedan expuestas la cola de la parótida y una porción de la glándula submaxilar. La línea de puntos indica la incisión a realizar en la mucosa oral, en la región de los molares.

- D. Se penetra en la cavidad bucal, exponiéndose el segundo molar. El tercer molar fue extraído previamente.
- E. Las radiografías de la mandíbula se usan como guía para delimitar el área a reseca, teniendo en cuenta que un ameloblastoma se extiende más allá de sus límites radiográficos. Se estima 1,5-2,0 cm de hueso normal como margen de seguridad. Con una sierra en el plano sagital se reseca el bloque de mandíbula, incluyendo el segundo molar. Un corte entre los molares primero y segundo, sólo se aplica si la raíz del primer molar que quedo no está dañada. De lo contrario, también se extrae el primer molar y el corte se hace a través del alvéolo de éste diente. A lo largo de los borde libres del remanente mandibular se curetean pequeñas porciones de médula ósea. Estas muestras se envían para “cortes por congelación” (extendido o frotis sobre portaobjetos) y se hace su evaluación histológica para determinar si la resección fue adecuada cuando se trata de un ameloblastoma. El sangrado de la mandíbula se controla con cuaterio. Si el tirante de hueso remanente es demasiado delgado, puede obtenerse soporte con un injerto de hueso ilíaco. Si se proyecta colocar un injerto óseo, pueden perforarse orificios para ligaduras de alambre o para una barra mandibular antes de la resección del segmento mandibular. Es mejor perforar los orificios bien lejos del lugar planificado para los cortes, por si fuera necesario extirpar hueso adicional según el examen histológico inmediato de las muestras de médula ósea de los bordes cortados del hueso.

F. Dado que puede faltar mucosa oral para revestir el defecto óseo resultante, la cavidad se tampona con gasa impregnada de una crema antibiótica. Los bordes de la mucosa cubren en parte este taponamiento, y el extremo de este se saca hacia la cavidad bucal. La porción seccionada del músculo masetero se repara. Los músculos cutáneo del cuello y triangular se aproximan y se cierra la piel.⁹

8.4.2. Resección en bloque

Consideraciones

1. Usualmente está indicada la resección de un segmento de la mandíbula en todo tumor benigno grande.
2. Se efectúa la reconstrucción inmediata de la mandíbula usando un alambre de Kirschner doblado o un clavo de Steinmann con ligadura de alambre en cada uno de los extremos, injerto óseo secundario, una placa de compresión o un injerto de hueso microvascularizado.
3. En el colgajo de la mejilla se conserva la división mandibular del nervio facial.
4. Aunque es raro, un ameloblastoma puede ser maligno y debe hacerse un estudio histológico completo. No debe ingresarse en el tumor, pues de hacerlo es casi segura su recidiva.

Procedimiento quirúrgico:

- A. La anestesia se administra por vía nasotraqueal, porque una cánula orotraqueal interferiría con los aspectos bucales de la operación. Como alternativa puede practicarse una traqueostomía al inicio del procedimiento, según la localización del tumor. El labio se divide para

mejorar la exposición de la zona intrabucal. Se sostiene el labio con firmeza con los dedos lo que ayuda a estabilizar el tejido y proporcionar hemostasia hasta que se ligue la arteria labial, que atraviesa el labio, con ligadura o electrocoagulación. La extremidad anterior de la incisión horizontal superior en el cuello se extiende hasta el extremo inferior de la sínfisis del mentón; cuando se llega al surco bucogingival y se divide puede retraerse hacia arriba todo el colgajo de la mejilla.

- B. El colgajo bucal se disecciona en sentido posterior y la incisión se practica en el surco bucogingival, excepto en los casos de tumores bucales que invadan la encía. El periostio de la mandíbula se deja adherido a la misma hasta el punto de resección; en esta región se eleva junto con el colgajo bucal. La apariencia postoperatoria de la barbilla es mejor si puede resecarse la mandíbula en un punto lateral a la línea media. , de forma que sea posible lograr el contorno del mentón después del cierre; por esta razón, a menos que se afecte la porción profunda de la mandíbula, este hueso no se corta a nivel de la sínfisis del mentón.
- C. El punto hasta el cual se prolonga el colgajo bucal depende del sitio en el que se cortará la mandíbula. De acuerdo con esto, el músculo masetero se corta en su punto de inserción a lo largo de la cara lateral de la rama horizontal de la mandíbula y en sus bordes posterior e inferior. Si el tumor se localiza en una porción más posterior y lateral, este músculo debe seccionarse a un nivel más alto. Se usa un punto de catgut crómico 3-0 en la punta de la lengua para manipularla.
- D. El nervio facial y la glándula parótida se incluyen en el colgajo bucal grueso, el cual se retrae hacia arriba y los mantiene fuera del campo quirúrgico inmediato. El electrocauterio con punta de aguja es un instrumento excelente para separar el músculo temporal de la apófisis

coronoides de la mandíbula. El electrocauterio también proporciona la hemostasia de los vasos pterigoideos, tan problemáticos.

- E. La extracción de uno o dos dientes adyacentes a la futura línea de corte mandibular en su porción inferior facilita el cierre subsecuente. Es necesario cortar antes la encía. La elevación subperióstica de unos cuantos milímetros de la encía en sentido anterior y la separación de la mandíbula en el punto más lejano posible de esta disección subgingival hace que el tejido de la encía esté disponible para el cierre en esta zona crítica. El borde mandibular agudo debe redondearse con una escofina para facilitar un cierre más satisfactorio del tejido blando. Antes de dividir la mandíbula con una sierra de Gigli, es necesario liberar el vientre anterior del músculo digastrico. Para disminuir la hemorragia, puede ligarse la arteria carótida externa en continuidad, en un punto distal al origen de la arteria tiroidea superior.
- F. Se ejerce tracción sobre la lengua. Se usan unas pinzas sobre la parte externa de la mandíbula seccionada para manipularla durante la disección subsecuente. La extensión de la lengua que se corte depende del tamaño y localización del tumor. Se extirpa la glándula sublingual. Cuando se afecta la lengua, es posible que la línea de excisión se acerque al nervio lingual. A menudo es posible conservar las ramas de este nervio sin comprometer la propiedad de la resección.
- G. La glándula submaxilar y los ganglios linfáticos relacionados se toman junto con la pieza quirúrgica y se retiran en bloque. El punto hasta el cual se corta el músculo milohioideo depende de la localización del tumor; la pared medial de este músculo y el vientre anterior del digastrico a menudo se respetan en caso de tumores más posteriores. La inserción del músculo temporal sobre la apófisis coronoides y la rama ascendente de la mandíbula se seccionan con electrocauterio mientras se ejerce tracción hacia abajo sobre la mandíbula.

- H. La tracción continua y suave hacia abajo y hacia afuera sobre la mandíbula permite liberarla. Los músculos pterigoideos medio y lateral se separan de sus inserciones en la cara interna del ángulo de la mandíbula y en el cóndilo mandibular y cápsula articular. El control inicial de la arteria maxilar interna, puede evitar una hemorragia importante. Por último, se desarticula la mandíbula.
- I. La lesión primaria se extirpó junto con una porción de la lengua, piso de boca, la mandíbula y el contenido de una disección radical de cuello. Los contornos de los bordes mucosos que se aproximan varían según la localización del tumor y la extensión de su resección. Es preciso examinar el área durante unos cuantos minutos para establecer la mejor manera de unir los bordes mucosos, de forma que la distorsión del paladar blando, sea mínima, lo cual es importante para la deglución, así como el cuidado de la punta de la lengua, trascendental para la articulación de la palabra.
- J. Luego se inicia el cierre mucoso. Incluso si se anticipa cierta asimetría en las longitudes de los dos bordes a unir, se da prioridad a esta zona posterior para garantizar que cierre con mínima tensión; el cuidado para evitar una distorsión indebida de tejido en esta área reduce al mínimo los problemas postoperatorios con la deglución.
- K. La musculatura de la lengua se ajusta para que se aproxime de manera óptima a la superficie cruenta del colgajo bucal y luego se sutura en una capa (a veces en dos) con puntos separados de material absorbible 3-0. El borde mucoso libre de la lengua se sutura después a la mucosa bucal en lo que era el surco bucogingival. Los puntos se colocan y anudan de manera que los nudos se encuentren en la porción intraoral en el nuevo surco bucogingival. Es inevitable que las incisiones bucal, lingual y gingival se encuentren. Esta zona resiste el cierre por planos y es la razón para que en una fase temprana de la operación se intente conservar cierta porción de la

mucosa gingival. Cualquier disparidad en la longitud de los bordes mucosos gingival y lingual debe compensarse en este momento durante la colocación de los puntos.

- L. El cierre del labio requiere la reaproximación del músculo orbicular de los labios y el borde bermellón. A veces, la extirpación de una cuña de uno o dos centímetros del exceso en el labio inferior reduce la caída del labio y el babeo consecuente. Esto no es necesario cuando se conserva la parte anterior de la hemimandíbula. Son necesarios los puntos subcutáneos en la zona mentoniana. La herida se cierra como una disección radical de cuello normal y se instala un drenaje con succión cerrada.

Si no se realizó al inicio del procedimiento, la práctica de una traqueostomía es rutinaria antes de retirar la cánula endotraqueal. Para que la traqueostomía pueda practicarse a través de una incisión separada sin comunicación con la herida de la disección del cuello, la incisión del cuello y a disección radical debe mantenerse un poco alejadas de la línea media en su porción inferior.¹⁰

9. ESTUDIO RETROSPECTIVO

9.1 Población de estudio

Se realizó una revisión de los registros de los casos recibidos para estudio histopatológico de los años 2004 hasta octubre del 2010 en el Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación perteneciente a la Facultad de Odontología de la UNAM, haciendo referencia a los casos que presentaron diagnóstico final de ameloblastoma sólido.

9.2. Variables de trabajo

Los datos que se tomaron de los registros fueron:

Edad

Sexo:

1) Femenino

2) Masculino

Localización

1) Maxilar

2) Mandibular

Diagnóstico clínico

1) Queratoquiste

2) Mixoma

3) Ameloblastoma

Diagnóstico final

1) Ameloblastoma sólido

2) Otro tipo de ameloblastoma

9.3 Resultados

En la revisión se encontraron 7 casos de ameloblastoma sólido de 2004 a octubre de 2010 con un total de 5124 registros de estudios histopatológicos en dicho período. Teniendo una incidencia de 0.136%.

Se observó que la mayor incidencia fue en 2008 con 3 casos (0.41%), seguido de 2007 con 2 casos (0.32%) y el menor en 2004 y 2009 con un caso respectivamente (0.11%), haciendo mención que en los años 2005, 2006 y 2010 no se presentaron casos de ameloblastoma (Tabla 1 y Gráfica 1).

Se realizó un análisis epidemiológico de los 7 casos reportados (Tabla 2). Dentro de estos se encontró 4 hombres (57.1%) y 3 mujeres (42.9%) (Gráfica no. 2). El promedio de edad es de 38.71 años, con un rango entre 32 y 60 predominando en los pacientes de 32 a 36 años de edad (5 pacientes 71.4%) (Gráfica no. 3).

La mandíbula fue el sitio de mayor incidencia para el ameloblastoma con 7 casos (100%) (Gráfica no. 4).

Incidencia de Ameloblastoma en el D. E. P. I., División de Estudios de
Postgrado e Investigación. –FO de 2004 a 2010

Años	No. de casos reportados	Total de Casos atendidos	Incidencia (%)
2004	1	874	0.114%
2005	0	866	0
2006	0	679	0
2007	2	621	0.322%
2008	3	739	0.405%
2009	1	756	0.132%
2010	0	589	0
Total	7		
<i>Incidencia</i>			0.136%

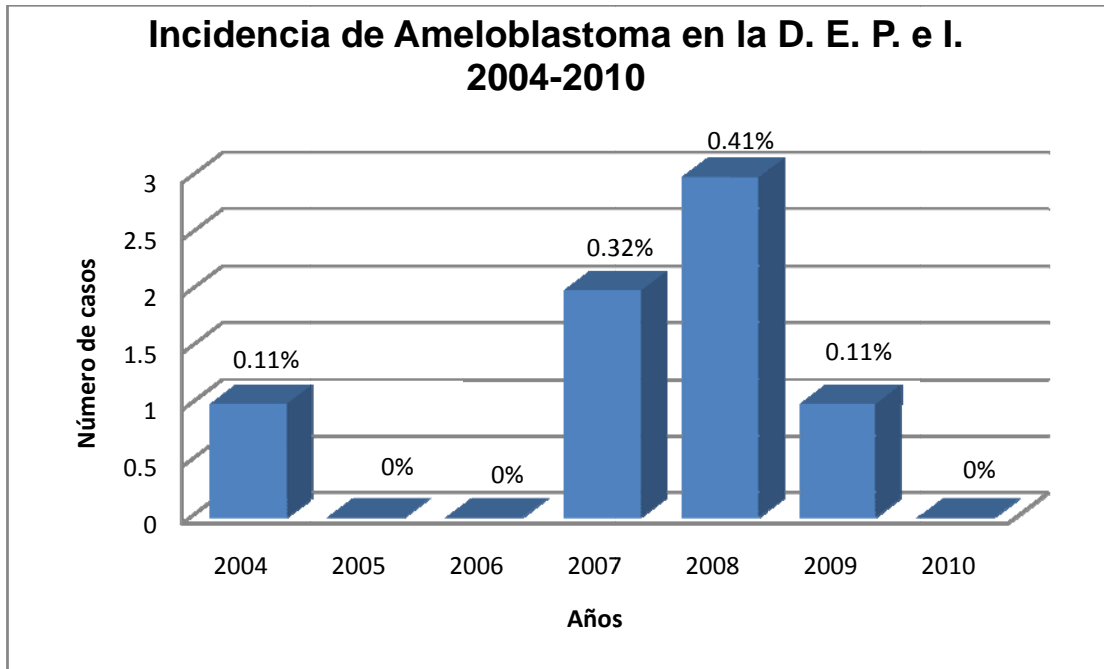
Tabla 1. Fuente: Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.

Características Epidemiológicas de 7 casos reportados en el D. E. P. I. de 2004 A 2010

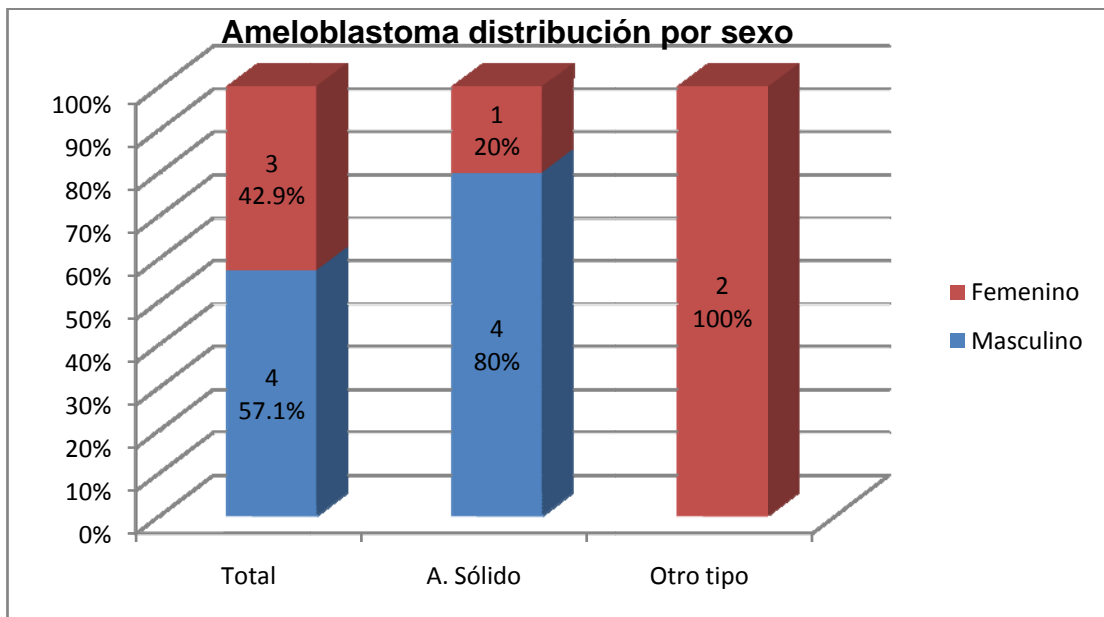
Variable	No. de casos	(%)
Sexo		
Femenino	3	57.1%
Masculino	4	42.9%
Edad (años)		
De 31 a 40	5	71.4%
De 41 a 50	1	14.3%
De 51 a 60	1	14.3%
Promedio	38.71	149.5 Θ
Rango	32-60	

Θ Desviación estándar

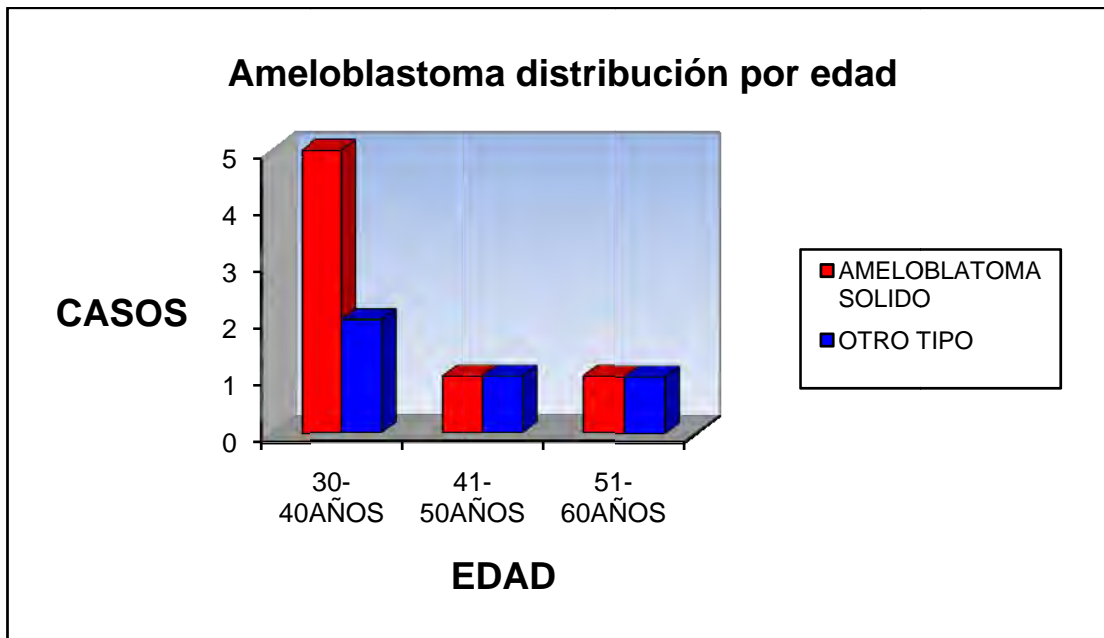
Tabla 2. Fuente: Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.



Gráfica no. 1 Fuente: Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.



Gráfica no. 2 Fuente: Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.



Gráfica no. 3 Fuente: Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.



Gráfica 4. Fuente: Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.

CONCLUSIONES

El ameloblastoma sólido intraóseo es un tumor odontogénico de comportamiento benigno que se caracteriza por presentar casi todos los tejidos que forman y rodean al órgano dentario normal, con distinta ubicación y forma.

En la mayoría de los casos requiere un tratamiento eficaz y radical, ya que las recidivas son frecuentes.

El diagnóstico se basará en el aspecto clínico, radiográfico, diferencial e histopatológico, para llegar a un diagnóstico exacto para realizar un tratamiento eficaz.

Los diversos tratamientos del ameloblastoma sólido intraóseo son métodos quirúrgicos muy mutilantes, para no llegar a estos tratamientos, siempre que se sospeche de un órgano dentario retenido, o presencia de inflamación asintomática se deben mandar los estudios necesarios para su detección temprana.

La incidencia del ameloblastoma sólido intraóseo es relativamente baja en nuestro país, basado en los reportes de estudios histopatológicos efectuados en el Departamento de Patología de la División de Estudios de Postgrado e Investigación.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Gómez de Ferraris, Ma. Elsa, Campos, M. Antonio. *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 3a ed. Editorial Médica Panamericana. 2009 Madrid, España. pp. 27-55, 79-135, 317-332.
2. Neville, W. Brad, Damm, D. Douglas, Allen, M. Carl, Bouquot, E. Jerry. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a ed. Saunders Elsevier Inc. 2009 St. Louis Missouri. Pp. 701-707.
3. Gnepp, R. Douglas. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*. 2a ed. Saunders Elsevier Inc. 2009. Philadelphia, USA. Pp. 802-806.
4. Reichart, A. Peter, Hans, P. Philipsen. *Odontogenic Tumors and Allied Lesions*. 2004 Quintessence Publishing Co. Ltd. London. Pp. 25-55.
5. Som, M., Peter, Curtin, D., Hugh. *Radiología de Cabeza y Cuello*. 4a ed. Vol. I. Elsevier España 2004. pp. 354-359.
6. Regezi, A. Joseph, Sciubba, J. James, Jordan, C. K. Richard. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 5a ed. Saunders Elsevier Science. 2008, St. Louis Missouri. Pp. 0-58, 0-59, 261-268.
7. Meneses, G. Abelardo, Mosqueda, T. Adalberto, Ruíz-Godoy, R. Luz Ma. *Patología Quirúrgica de Cabeza y Cuello: lesiones tumorales y pseudotumorales*. Ed. Trillas. México, D. F. 2006. pp. 319-325.
8. Sanders, M. Olaf. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial, Introducción básica a la enseñanza*. AMOLCA. Colombia 2007. pp. 638-644.
9. Lorne, M. John. *Atlas de Cirugía de Cabeza y Cuello*. 4a ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España 2005. pp. 653-687.
10. Economou, Steven, G *Atlas de Técnicas Quirúrgicas en Cirugía*. Mc Graw-Hill Interamericana. México, D. F. 1997. pp. 40-47.
11. Marciani, D. Robert, Carlson, R. Eric, Braun, W. Thomas. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2a ed. Vol. II. 2009, Saunders Elsevier Inc. Printed in USA. Pp. 476-501.

12. Wening, M. Bruce. *Atlas of Head and Neck Pathology*. 2a ed. 2008, Elsevier Inc. Printed in China. Pp. 95-97.
13. Gardner, G. David. *Some current Concepts on the pathology of ameloblastoma*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82: 660-669.
14. Mills, E. Stacey. *Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4a ed. Vol. I. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS. 2004 Philadelphia, USA. Pp. 922-925.
15. Rosai. Juan. *Rosai and Ackerman's, Surgical Pathology*. 9a ed. Vol. I. Mosby Elsevier Inc. 2004 Philadelphia, USA. Pp. 287-293.
16. Ueno, Shigeru, Nakamura, Shigeharu, Mushimoto, Kozo, Shirasu, Rikiga. *A clinicopathologic Study of Ameloblastoma*. J Oral Maxillofac Surg 44: 361-365, 1986.
17. Chiapasco, Mateo. *Cirugía Oral, Texto y Atlas en color*. Editorial MASSON. 2004. Barcelona, España. Pp. 255-256.
18. Cawson, A. R., Odell, W. E. *Cawson Fundamentos de Medicina y Patología Oral*. 8ª ed. 2009 Elsevier España. Pp. 136-139.
19. Kumar, Vinay, Abbas, K. Abul, Fausto, Nelson. *Robbins y Contran, Patología Estructural y Funcional*. 7ª Ed. Elsevier España 2006. Pp. 786.
20. Martínez, Treviño, A. *Cirugía Oral y Maxilofacial*. Editorial El Manual Moderno. 2009. México, D. F. pp. 330-338.
21. Castillejos, Vizcaíno, V. *Cirugía Maxilofacial*. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, 2008. Estado de México, México. Pp. 76-77.
22. Geneser, Finn. *Histología, sobre bases biomoleculares*. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana. Montevideo, Uruguay 2003. Pp. 475-482.
23. Duque S. Francisco, Radi, L. José, Del Valle, R. Andrés. *AMELOBLASTOMA: REPORTE DE DIEZ CASOS Y REVISIÓN DE LA*

LITERATURA. Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia – Vol. 15 N° 1 – Segundo semestre 2003.

24. Carlson, R. Eric, Marx, E. Robert. *The Ameloblastoma: Primary, Curative Surgical Management.* J. Oral Maxillofac Surg 64: 484-494, 2006.
25. Vayvada, Haluk, Mola, Fabri, Menderes, Adrian, Yilmaz, Mustafa. *Surgical Management of Ameloblastoma in the Mandible: Segmental Mandibulectomy and Immediate Reconstruction with Free Fibula or Deep Circumflex Iliac Artery Flap (Evaluation of the Long-Term Esthetic and Functional Results).* J. Oral Maxillofac Surg 64: 1532-1539, 2006.
26. Ajuzieogu, Chukwunke, O., Okwuowulu, Chukwuka, A., Oji, Nnodi, C. *Surgical challenges in the treatment of advanced cases of ameloblastoma in the developing world: The author's experience.* Int. J. Oral and Maxillofac Surg. 2010; 39: 150-155.
27. F., Sandra, T. Mitsuyasu, N., Nakamura, Y. Shiratsuchi, M., Ohishi. *Immunohistochemical evaluation of PCNA and Ki-67 in ameloblastoma.* Oral Oncology 2001; 37: 193-198.
28. T., Baba, Hattori, S., Fukushima, A., M., Okuda, Kanamura, K., Tsukitani, Hori, N., Tsuchihashi, Y. *A case of Recurrent Ameloblastoma Treated by the "Dredging Method".* J Oral Maxillofac Surg.
29. N. Amin, M. Z. Hossain, M. N. H. Khandokar, M. Kamruzzaman, M. A. Haque, M. Ahmed. *Treatment of ameloblastoma and keratocyst by dredging method.* J Oral Maxillofac Surg.
30. Kobayashi, K., Kasahara, Ohiro, H., Henmi, E. Yamamoto, N., Inoue, Y., Totsuka, T., Lizuka, M., Shindoh, T., Kohgo. *Clinico-pathological analysis of recurrent ameloblastoma treated by the "dredging method".* J Oral Maxillofac Surg
31. Chiapasco, Mateo. *Procedimientos de Cirugía Oral, respetando la anatomía.* AMOLCA. Torino, Italia 2009. pp. 35-47.
32. Gartner, P. Leslie, Hiatt, L. James. *Texto y Atlas de Histología.* 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana Editores. México, D. F. 2006. Pp. 355-359.

33. Sapp, J. Philip, Eversole, R. Lewis, Wysoccki, P. George. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. 2ª ed. Mosby Elsevier Inc. Madrid, España 2005. Pp. 134-141.
34. Avery, K. James, Chiego, J. Daniel Jr. *Principios de Histología y Embriología Bucal, con orientación clínica*. 3ª ed. Mosby Elsevier Inc. Madrid, España 2007. Pp. 8-18, 37-61, 63-79.
35. Nanci, Antonio. *Ten Cate's Oral Histology, Development, Structure, and Function*. 6ª ed. Mosby, 2003. St. Louis Missouri. United States of America. Pp. 17-51, 79-109, 145-176.