

# GASTRULACIÓN Y NEURULACIÓN

## 1 INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

## LÍNEA PRIMITIVA

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

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

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

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

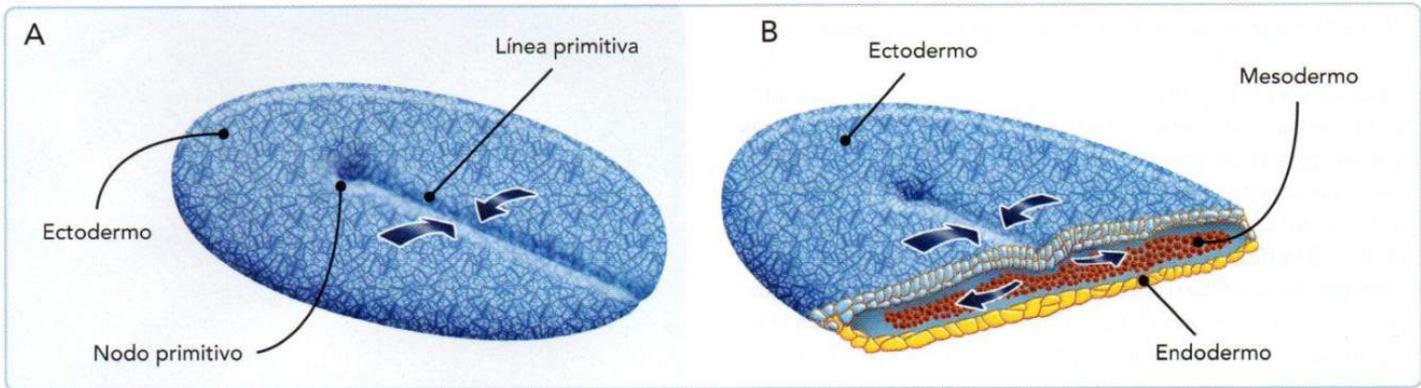


Fig. 9-1. Esquema del disco embrionario durante la gastrulación.

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

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

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

### Movimiento celular durante la gastrulación

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

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

### Regresión de la línea primitiva

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



#### TERATOMA SACROCOCCÍGEO

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



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

### DESARROLLO DE LAS CAPAS GERMINATIVAS

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

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

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

### NOTOCORDA

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

Cuadro 9-2. Derivados de las capas germinativas.		
ECTODERMO	ECTODERMO SUPERFICIAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidermis, cabello, uñas, glándulas de la piel y mamas</li> <li>• Hipófisis anterior</li> <li>• Esmalte dental</li> <li>• Oído interno</li> <li>• Cristalino</li> </ul>
	NEUROECTODERMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cresta neural:</b> ganglios y nervios sensoriales y craneales, ganglios simpáticos y parasimpáticos, médula de la glándula suprarrenal, dentina, melanocitos, cartílagos derivados de los arcos faríngeos, huesos de la cara, tejido conectivo de la cabeza, paredes de vasos y salida del corazón</li> <li>• <b>Tubo neural:</b> sistema nervioso central, retina, pineal e hipófisis posterior</li> </ul>
MESODERMO	MESODERMO DE LA CABEZA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cráneo</li> <li>• Tejido conjuntivo de la cabeza</li> <li>• Cemento</li> </ul>
	MESODERMO PARAAXIAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Músculo esquelético de la cabeza, tronco y extremidades</li> <li>• Esqueleto excepto el del cráneo</li> <li>• Dermis y tejido conjuntivo</li> </ul>
	MESODERMO INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema urogenital</li> </ul>
	MESODERMO LATERAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tejido conjuntivo y músculo de las vísceras</li> <li>• Membranas serosas: pleura, pericardio y peritoneo</li> <li>• Corazón</li> <li>• Células del tejido linfohematopoyético</li> <li>• Bazo</li> <li>• Corteza suprarrenal</li> </ul>
ENDODERMO		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epitelio y glándulas de tráquea, bronquios y pulmones</li> <li>• Epitelio y glándulas del tubo digestivo, parénquima del hígado y del páncreas</li> <li>• Epitelio de la vejiga urinaria y uraco</li> <li>• Epitelio de la faringe, cavidad timpánica, tuba auditiva y amígdalas</li> <li>• Células secretoras de la tiroides y paratiroides</li> <li>• Células reticuloepiteliales del timo</li> </ul>

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

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

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

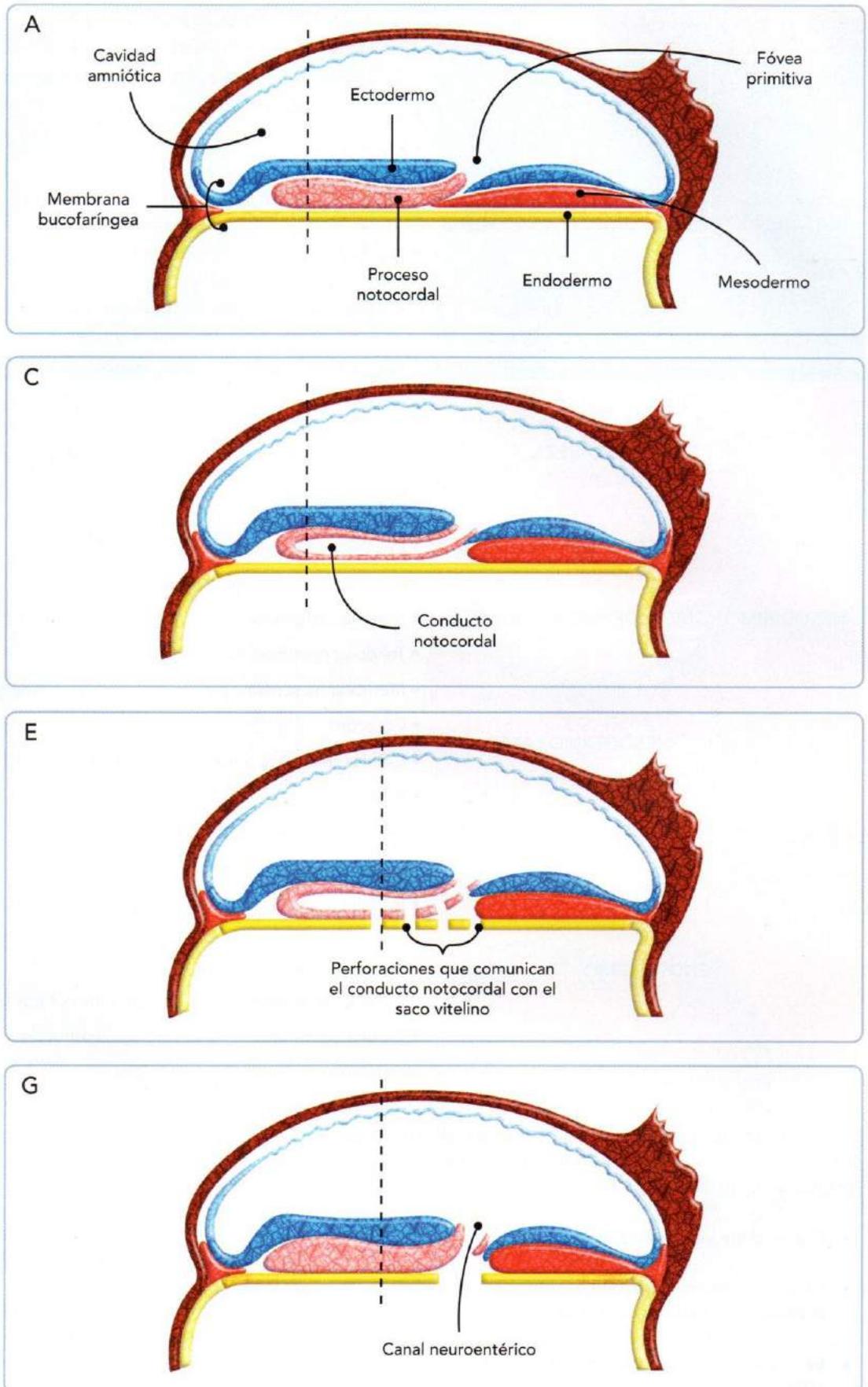
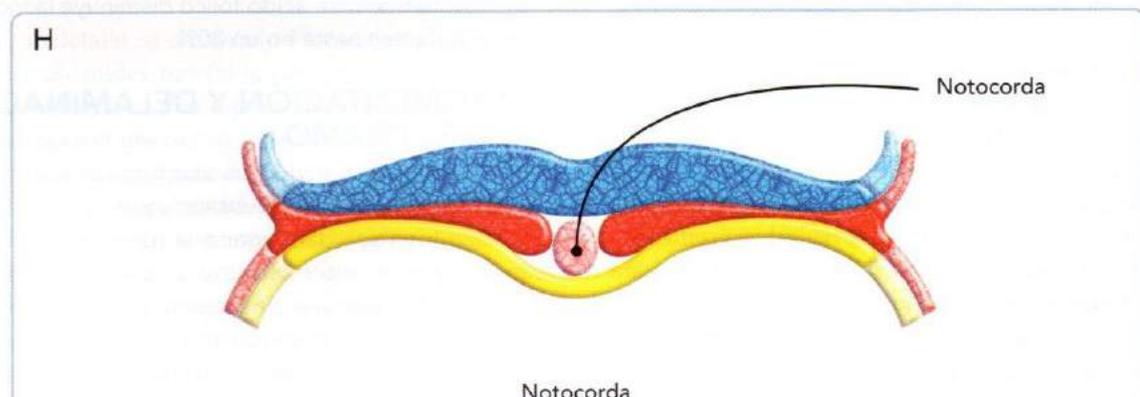
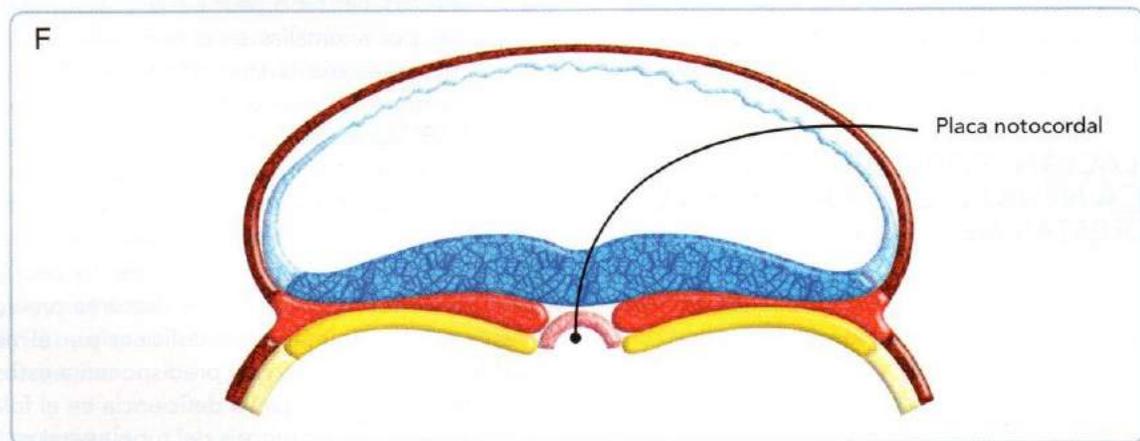
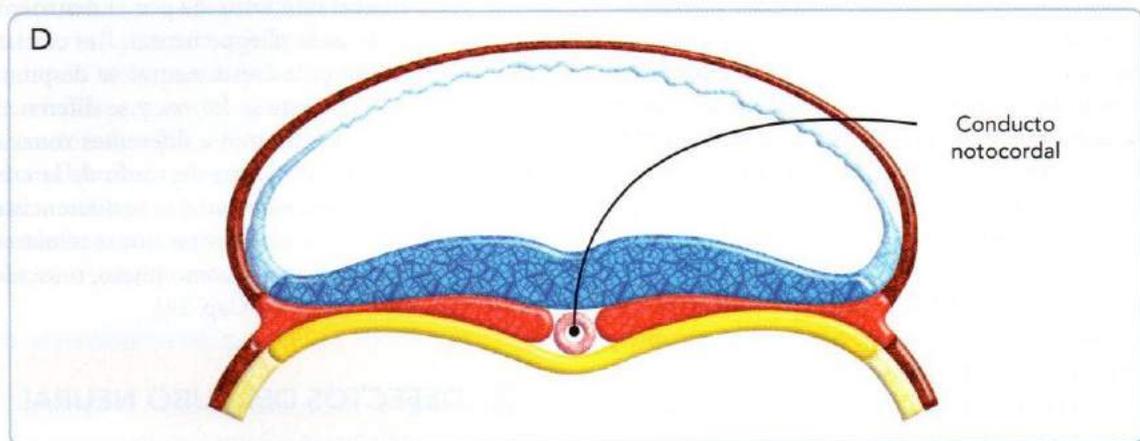
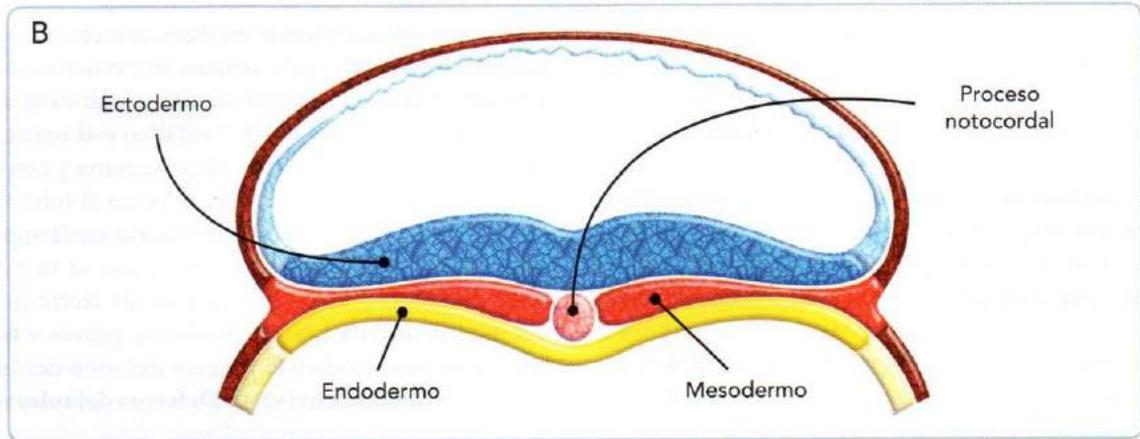


Fig. 9-4. Esquema que representa el desarrollo de la notocorda. A, C, E y G son esquemas de un corte sagital del embrión. B, D, F y H son esquemas de un corte transversal. A y B. 16 días. C y D. 17 días. E y F. 18 días. G y H. 19 días.



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

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

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

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

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

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

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

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



### DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

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

### 4 SEGMENTACIÓN Y DELAMINACIÓN DEL MESODERMO

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

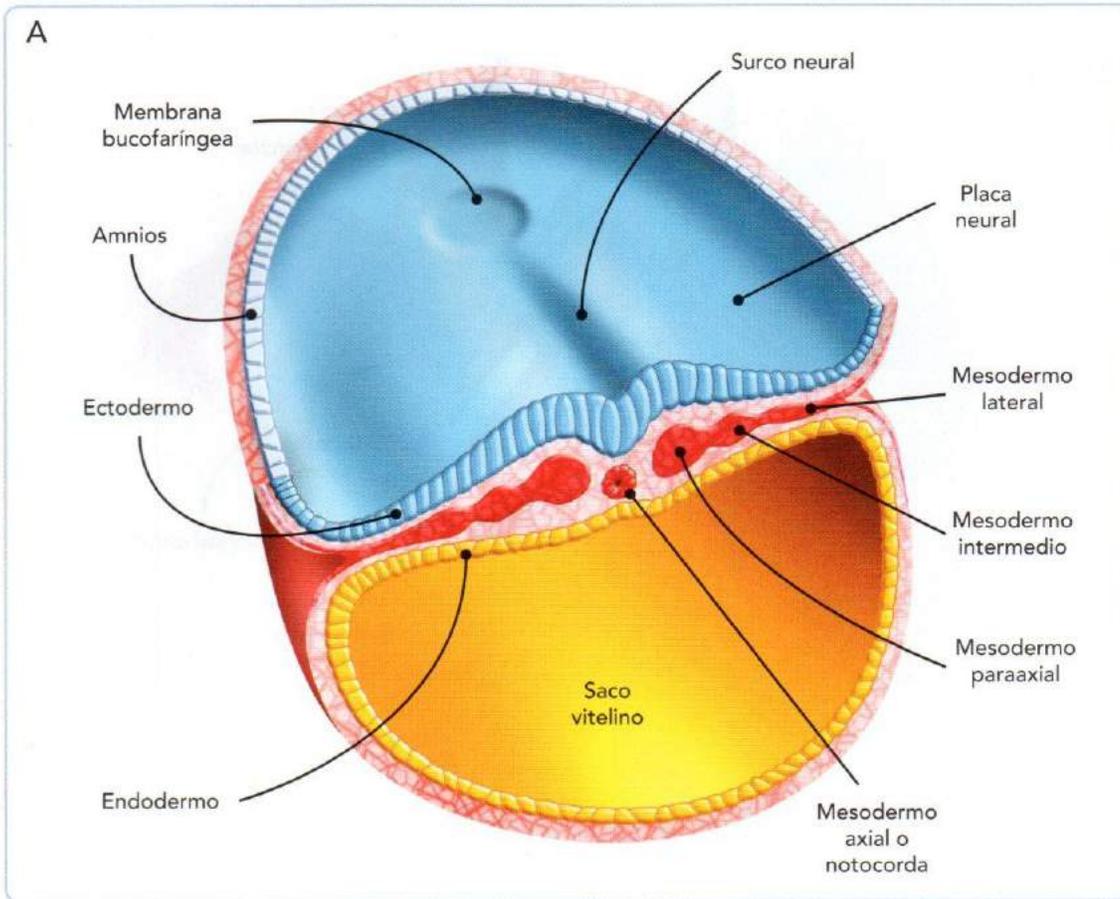
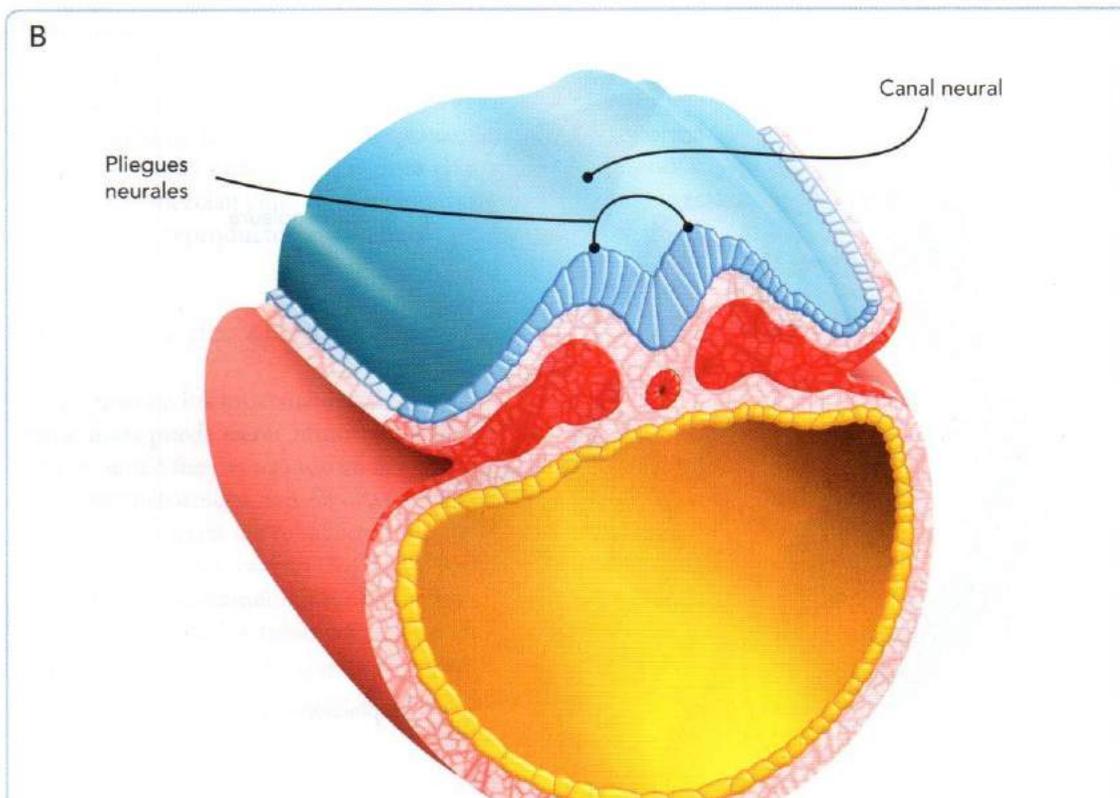
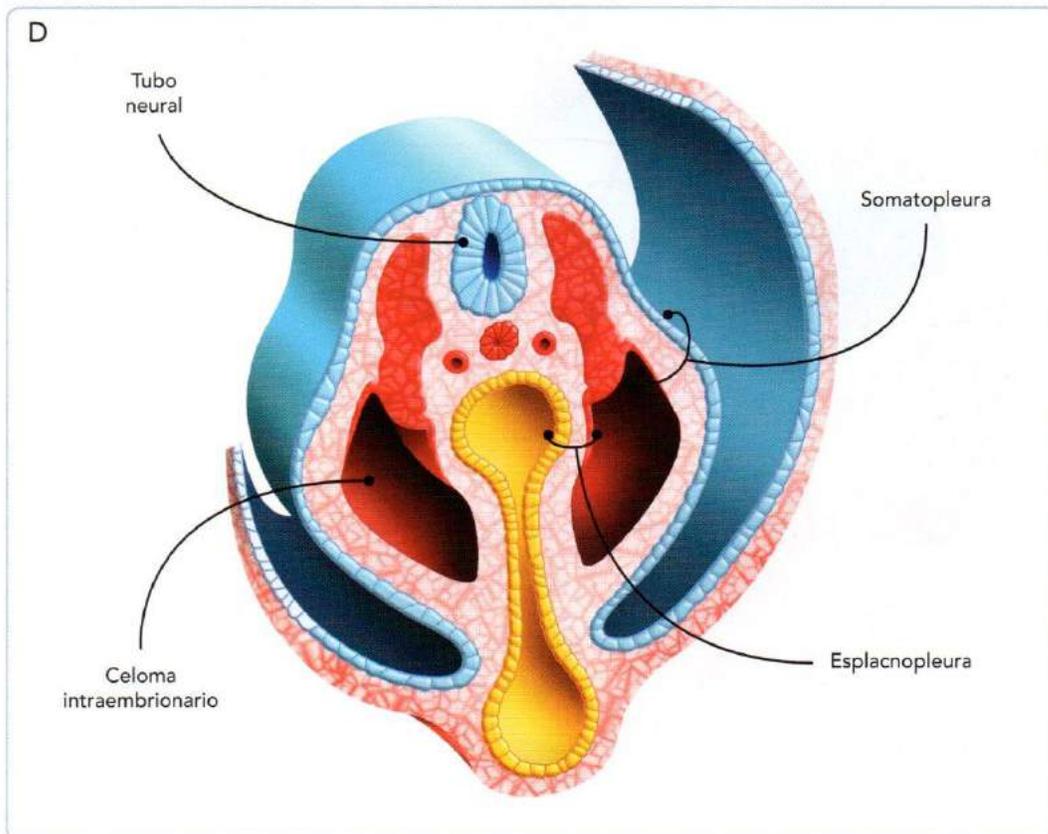
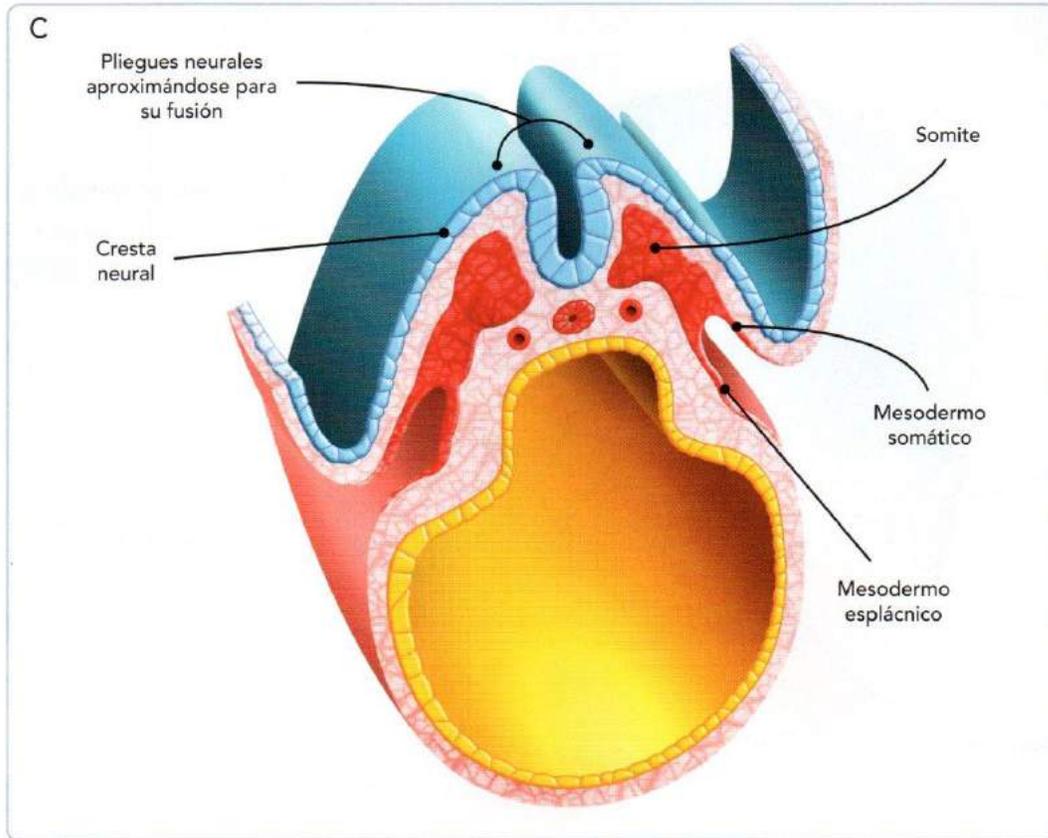


Fig. 9-5. Esquema que representa los procesos de neurulación, segmentación y delimitación del mesodermo en un corte transversal del embrión. **A.** 19 días. **B.** 20 días. **C.** 21 días. **D.** 22 días.





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

### MESODERMO AXIAL

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

### MESODERMO PARAAXIAL

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

Aproximadamente al día  $20 \pm 1$ , cuando la línea primitiva ha

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

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

## MESODERMO INTERMEDIO

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

## MESODERMO LATERAL

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

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

### *Diferenciación de los somitas*

Al principio, cuando los somitas se forman a partir del mesodermo presomita, lo hacen como bolas de células mesodérmicas (parecidas a fibroblastos). Después, estas células experimentan un proceso de **epitelización** y se disponen en una estructura en forma de anillo alrededor de una pequeña luz (fig. 6-11). Al inicio de la cuarta semana, las células de las paredes central y medial del somita pierden sus características epiteliales, se vuelven mesenquimatosas (de tipo fibroblástico) otra vez y cambian de posición para rodear el tubo neural y la notocorda. En conjunto, estas células forman el **esclerotoma** que

se diferenciará en vértebras y costillas (v. cap. 9). Las células de los márgenes dorsomedial y ventrolateral de la región superior del somita forman los precursores de las células musculares, mientras que las células situadas entre estos dos grupos constituyen el dermatoma (fig. 6-11B). Las células de los dos grupos precursores de los músculos se vuelven de nuevo mesenquimatosas y migran por debajo del dermatoma para crear el dermomiótoma (fig. 6-11C,D). Además, las células del margen ventrolateral migran a la capa parietal del mesodermo de la placa lateral y forman la mayor parte de la musculatura de la pared del cuerpo (los músculos transversos y oblicuos internos y externos del abdomen) y la mayoría de músculos de las extremidades (fig. 6-11B; v. cap. 10). Por último, las células del dermomiótoma forman la dermis de la piel y los músculos de la espalda, la pared del cuerpo (músculos intercostales) y algunos músculos de las extremidades (v. cap. 10).

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

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

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

## TERATOGENIA ASOCIADA CON LA GASTRULACIÓN

La gastrulación por sí misma puede interrumpirse por anomalías genéticas o por agentes tóxicos. Este es el caso de la disgenesia caudal (sirenomelia), en la que no se forma suficiente mesodermo en la región más caudal del embrión y conlleva a la aparición de anomalías de estas estructuras. El mesodermo contribuye a la formación de las extremidades inferiores, el sistema urogenital (mesodermo intermedio) y las vertebrae lumbosacras.

Otras de las patologías asociadas con la teratogenia y con la gastrulación es la transposición visceral, malformación caracterizada por la trasposición de las vísceras en el tórax y el abdomen. Además pueden aparecer tumores asociados con la gastrulación, como los teratomas sacrococcígeos, que suelen contener tejidos derivados de las tres capas embrionarias (ectodermo, endodermo y mesodermo). Estos tumores son los más comunes en los recién nacidos, y su frecuencia es de un caso por cada 37 000 nacimientos. Estos tumores también pueden originarse a partir de células germinales primigenias que no logran migrar hacia la cresta gonadal.

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y REPORTE DE CASOS

### Teratoma de la línea media craneal

Los tumores de la cavidad oral y de la nasofaringe son poco comunes en el recién nacido. El epignato es un teratoma de la región orofaríngea compuesto de células

del ectodermo, mesodermo y endodermo que generalmente se extiende a través de la boca como una masa evidente. Los teratomas son los tumores de células germinales extragonadales más comunes en la infancia, pues llegan a afectar a uno por cada 40 000 nacidos vivos. Estos tumores están bien circunscritos y contienen una diversidad de tejido maduro e inmaduro, entre los que se identifica: epitelio escamoso, respiratorio, glandular y gastrointestinal; tejido de la glándula tiroides, del páncreas e hígado; tejido nervioso, cartílago, hueso, músculo y grasa.

El epignato es un teratoma congénito del paladar duro, localizado en la región de la bolsa de Rathke. La mayor parte se desarrolla de manera unidireccional, dentro de la cavidad oral, y provoca obstrucción de la vía aérea, pero cuando el crecimiento es bidireccional, afecta las estructuras intracraneales.

En Armenia (Quindío, Colombia) se reportó un caso excepcional, producto de una multigestante de 28 años remitida al servicio de gineco-obstetricia del Hospital Universitario San Juan de Dios (HUSD), que correspondió a un teratoma de la línea media craneal, diagnosticado prenatalmente mediante ultrasonido, junto con la confirmación y correlación anatomopatológica, y el análisis embriogenético.

En el estudio se practicó una ecografía de nivel III, que reveló presentación cefálica enclavada en el tercio inferior, por lo que fue difícil la identificación de la línea media. A nivel del *cavum* del *septúm pelúcidum*, en la fosa media izquierda, se observó una zona anecoica quística irregular bilobulada sugestiva de lesión vascular. Sobre el parietal izquierdo y la sutura coronaria izquierda se observó una línea de continuidad. La órbita izquierda se encontró invadida por una gran masa redondeada y lobulada, que medía 10 x 10 cm, la cual desplazaba el globo ocular y el pabellón auricular izquierdo; además ocupaba la región frontoparietal izquierda. El globo oscular izquierdo se observó aumentado y mostraba conformaciones anormales con lesión hiperecoica sugestiva de catarata.

Por los hallazgos descritos se propusieron los siguientes diagnósticos: embarazo único vivo con edad gestacional de 40 semanas; polihidramnios severo a tensión; malformación facial por teratoma y malformación cerebrovascular. La revisión de la literatura confirma la rareza de este tipo de tumores.



Fuente. Propia de los autores.

**Figura 1.** Monstruosidad fetal por teratoma. Se observa destrucción de las fosas nasales y cavidad oral

## IMPORTANCIA DE LOS PROCESOS MOLECULARES EN LA DINÁMICA EMBRIONARIA

Los recientes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan la dinámica embrionaria aportan sobre cuestiones cruciales en la biología del desarrollo. Se ha venido planteando en este trabajo el interés, en el campo de la biología del desarrollo, por develar el misterio de cómo un huevo fertilizado, que inicia al poco tiempo su segmentación dentro de la dinámica embrionaria, empieza a transformarse en un organismo multicelular bien sea un pez, anfibio, reptil, ave o mamífero, incluyendo en este grupo al humano. Esto lleva a plantearse algunas preguntas sobre este mecanismo tan complejo, entre las que se pueden mencionar: ¿Cómo se coordinan las células del embrión para formar, por ejemplo, una aleta, ala, brazo, etc., en los cordados? ¿Cuál es el mecanismo causante de la disposición precisa en la formación de huesos, músculos, nervios, etc.?

Según Pisanó, a lo largo de la historia del siglo XX estas mismas preguntas han sido planteadas por investigadores como Spemann en 1935, Seidel en 1952, Chang en 1954, Dalc en 1967 y His en 1984. De acuerdo con esto, Bostuoabad y Pisanó postulan la "teoría de las localizaciones germinales", según la cual, las futuras partes del embrión existirían en estadios muy precoces como territorios órgano-formativos y como prueba de la totipotencia ovular en mamíferos. En este sentido, Seidel en 1952 realizó un estudio interesante, cuyos resultados mostraron cómo los dos primeros blastómeros de conejo, luego de haber sido separados, dieron cada uno origen a un embrión normal. Un resultado similar se obtuvo con el desarrollo del primero de los dos blastómeros irregulares, mantenidos en explante, en *Bufo arenarum*.

El desarrollo de la proteína verde fluorescente (GFP, por sus siglas en inglés), como un marcador para observar la expresión de los genes, es un avance científico que ha sido ampliamente utilizado en el campo de la biología del desarrollo y las ciencias biomédicas en general. Hace más de una década que se demostró su aplicación en el marcaje de estructuras biológicas, como la identificación de neuronas en el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, por lo que esta proteína se ha utilizado también en el estudio de diferentes procesos a nivel celular, para observar cómo migran las células cancerosas hasta llegar a hacer metástasis, así como para analizar la actividad de las células embrionarias y observar cómo conquistan nuevos espacios hasta lograr su diferenciación en órganos específicos.

Los estudios de la genética clásica y molecular han permitido el descubrimiento de muchos genes que participan en los bien regulados programas del desarrollo y que dan origen a organismos tan complejos como los vegetales y animales. Así que la comprensión de la base molecular para la acción de estos genes es una de las metas más perseguidas por la biología tanto en el pasado siglo como en el presente.

Los genes Hox, descubiertos en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, constituyen una familia de genes que codifican factores de transcripción que regulan muchos procesos del desarrollo, a menudo de una manera combinatoria. Determinadas mutaciones en esos genes afectan, por ejemplo, la ubicación de los primordios de las extremidades en cordados; así como mutantes para el gen Hoxb5 presentan desplazamiento de ciertas estructuras de las extremidades respecto de las posiciones normales en el flanco embrionario. El estudio de los genes Hox en muchas especies de los diversos grupos animales ha establecido que el complejo homeótico es una característica universal de los organismos multicelulares y que este complejo existía ya hace unos 540 millones de años durante el Cámbrico inferior, por lo que se plantea una relación estrecha causal entre la explosión del Cámbrico y la aparición del complejo Hox.

Se ha observado que los genes nodal juegan un papel importante en la regulación de la dinámica embrionaria. Estos genes se encuentran en todos los vertebrados y su expresión regula el patrón de diferenciación del cigoto mediante interacciones moleculares complejas. Las proteínas nodal, una subclase dentro de la superfamilia de proteínas conocidas como TGF- $\beta$ , están relacionadas con la inducción del mesodermo, el desarrollo de la porción rostral del SNC y la determinación de la asimetría derecha-izquierda del corazón y de otros órganos de los vertebrados (48, 49). De manera parecida, el HNF-3 $\beta$  (Factor Nuclear Hepático) mantiene el nódulo primitivo y, más tarde, induce la especificidad regional en las áreas del prosencéfalo y mesencéfalo. Sin HNF-3 $\beta$ , los embriones no consiguen gastrular adecuadamente y carecen de estructuras prosencefálicas y mesencefálicas. Con respecto a la región central y caudal del embrión, la formación del mesodermo dorsal está regulada por el gen brachyury (T), que se expresa en el "nódulo", las células precursoras de la notocorda. Este gen es esencial para la migración de las células a través de la línea primitiva.

Por otro lado, el estudio de mutaciones en humanos y en ratones confirma que Pax6 juega un papel crítico en la formación del ojo y que la haploinsuficiencia para Pax6 en humanos causa aniridia, desorden caracterizado por hipoplasia del iris y de la fovea, acompañado de catarata, incapacidad corneal y glaucoma progresivo.

### Teratogénesis asociada a la gastrulación

El principio de la tercera semana del desarrollo, cuando la gastrulación ya se ha iniciado, es una fase muy susceptible a las malformaciones teratogénicas. En este momento ya es posible trazar un mapa de los destinos celulares para diversos órganos, como los ojos y la organización del cerebro, y estas poblaciones celulares pueden resultar dañadas por agentes teratógenos. Por ejemplo, en esta etapa, las dosis elevadas de alcohol matan las células de la línea media anterior del disco germinativo, lo que conlleva deficiencias en las estructuras craneofaciales de la línea media y provoca **holoprosencefalia** (v. cap. 17, pág. 313). En estos niños, el prosencéfalo es pequeño, los dos ventrículos laterales se suelen fusionar en uno solo y los ojos se encuentran muy cerca el uno del otro (hipotelorismo). Como esta fase se alcanza 2 semanas después de la fecundación, se encuentra aproximadamente a 4 semanas de la última falta menstrual. Sin embargo, puede que la mujer no sepa que está embarazada, ya que puede pensar que la menstruación se retrasa y en cualquier momento aparecerá. Por consiguiente, no toma las precauciones que normalmente tomaría si supiera que está embarazada.

La gastrulación, por sí misma, puede interrumpirse por anomalías genéticas o agentes tóxicos. En la **disgenesia caudal (sirenomelia)** no se forma suficiente mesodermo en la región más caudal del embrión lo que, dado que este mesodermo contribuye a la formación de las extremidades inferiores, el sistema urogenital (mesodermo intermedio) y las vértebras lumbosacras, conlleva la aparición de anomalías en estas estructuras.

Los individuos afectados exhiben un rango variable de defectos como la hipoplasia y fusión de las extremidades inferiores, anomalías vertebrales, agenesia renal, ano imperforado y anomalías en los órganos genitales (fig. 5-8A,B). En los seres humanos, estas malformaciones se asocian a la diabetes materna y a otras causas. En los ratones, anomalías de los genes *Brachyury (T)*, *WNT* y *engrailed* producen un fenotipo similar.

La **transposición visceral** es una malformación caracterizada por la transposición de las vísceras en el tórax y el abdomen. A pesar de la reversión de órganos, en los individuos afectados la aparición de otras anomalías estructurales sólo es un poco más frecuente. Aproximadamente el 20% de los pacien-

(continúa)

Consideraciones clínicas (continuación)



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

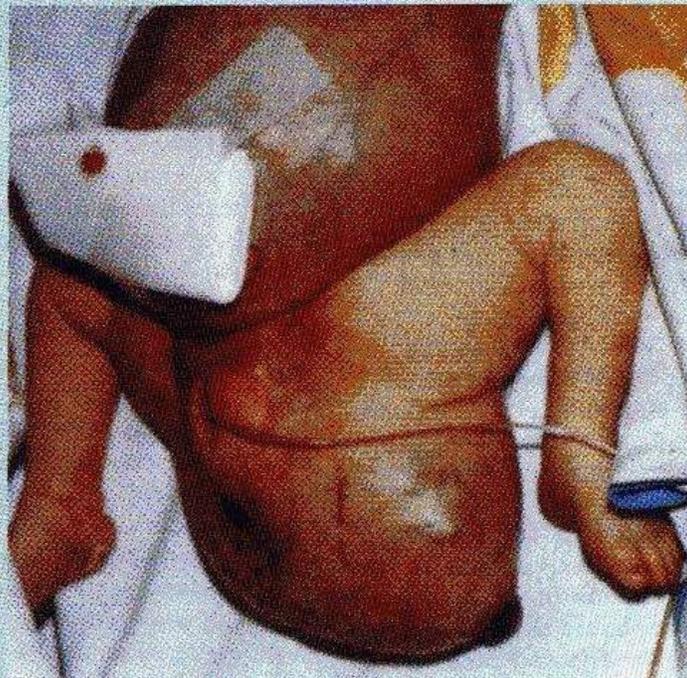


Figura 5-9. Teratoma sacrococcygeo, probablemente debido a restos de la línea primitiva. Estos tumores, que pueden volverse malignos, son más comunes en los fetos femeninos.

(continúa)

**Consideraciones clínicas (continuación)**

tes con una transposición visceral completa también presentan bronquiectasia y sinusitis crónica debida a cilios anormales (**síndrome de Kartagener**). Curiosamente, los cilios normalmente están presentes en la superficie ventral del nódulo primitivo y pueden estar implicados en el establecimiento del patrón derecho-izquierdo durante la gastrulación (v. pág. 59). Otras situaciones de lateralidad anormal se conocen como **secuencias de lateralidad**. Los pacientes con estas afecciones no presentan una transposición visceral completa, pero su bilateralidad está más acentuada en el lado derecho o en el izquierdo. El bazo refleja estas diferencias; los pacientes con bilateralidad del lado izquierdo presentan poliesplenía, mientras que las personas con bilateralidad del lado derecho presentan asplenía o bazo hipoplásico.

También es más probable que los pacientes con secuencias de lateralidad presenten otras malformaciones, especialmente defectos cardíacos.

**Tumores asociados a la gastrulación**

A veces, persisten restos de la línea primitiva en la región sacrococcígea. Estos grupos de células pluripotentes proliferan y forman unos tumores conocidos como **teratomas sacrococcígeos**, que suelen contener tejidos derivados de las tres capas germinales (fig. 5-9). Se trata de los tumores más comunes en los recién nacidos, su frecuencia es de un caso por cada 37.000 nacimientos. Estos tumores también pueden originarse a partir de **células germinales primigenias** que no logran migrar hacia la cresta gonadal (v. pág. 13).

**Defectos del tubo neural**

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

La frecuencia de estos tipos de alteraciones no es baja y varía en las distintas áreas geográficas. Por ejemplo, la tasa total en Estados Unidos es de un caso por cada 1.000 nacimientos, pero en Carolina del Norte y en Carolina del Sur la tasa es de uno por cada 500 nacimientos. En determinadas partes de China se han registrado tasas de hasta un caso por cada 200 nacimientos. Diversos factores genéticos y ambientales explican esta variabilidad. El 70% de estos defectos se pueden prevenir si la mujer toma **400 µg de ácido fólico diariamente** (la dosis presente en la mayoría de complementos multivitamínicos) a partir

de los 3 meses anteriores a la concepción y durante todo el embarazo. Como el 50% de los embarazos no se han planificado, es recomendable que todas las mujeres en edad fértil tomen diariamente un suplemento vitamínico que contenga 400 µg de ácido fólico. Si una mujer ha dado a luz un bebé con DTN o existe un historial de este tipo de defectos en su familia, es recomendable que tome 400 µg de ácido fólico diariamente y que aumente la dosis a **1.000 µg diarios** cuando intente quedar embarazada.



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

(continúa)



Leer de los documentos adjuntos:

- Aparicio, J. (2008) Espina bífida. Asociación Española de Pediatría. Pág. 129, 130, 133, 134. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18-espina.pdf>
- Ferrer, R. (2015) Anencefalia. Presentación de un caso. Multimed Enero-Marzo. Pág. 2,3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2015/mul151k.pdf>