



PARTE I

El niño y el adolescente en salud

CRECIMIENTO Y DESARROLLO CRANEOFACIAL NORMAL

1

David F. Gómez y Álvaro A. Figueroa

Resumen

En el presente capítulo se hace un compendio de las diferentes etapas del desarrollo normal del niño y se establecen los momentos en que se producen cambios normales importantes en el desarrollo humano. El capítulo está dividido en dos partes: en la primera, se profundiza en los conceptos y procesos embriológicos normales, con énfasis en el desarrollo craneofacial. En la segunda parte se describe cómo se compara el desarrollo craneofacial y dentoalveolar posnatal normal de poblaciones latinoamericanas y norteamericanas.

INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se pretende hacer un compendio de las diferentes etapas del desarrollo normal del niño y establecer los momentos en que se producen cambios normales importantes en el desarrollo humano. Al comparar el desarrollo craneofacial y dentoalveolar posnatal normal de poblaciones latinoamericanas y norteamericanas, se podrán establecer similitudes y diferencias importantes para la toma de decisiones frente a diferentes alternativas de tratamiento. Comprender de manera completa estos procesos es fundamental para aplicar los protocolos de tratamiento adecuados para nuestra población.

EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO PRENATAL

Gametogénesis

Las células germinales primordiales, predecesoras de los gametos en el ser humano adulto, se originan en el ectodermo primario del embrión durante la segunda semana de desarrollo embrionario. La **gametogénesis**, proceso que convierte estas células germinales primordiales en gametos maduros masculinos (espermatozoarios) y femeninos (oocitos definitivos) mediante la **espermatogénesis** y la **oogénesis**, respectivamente, se realiza mediante divisiones meióticas en las gónadas de varones y mujeres. Estas células requieren una preparación previa a la fecundación en dos fases: 1) reducción del número de cromosomas (meiosis) y 2) modificación somática celular. A continuación se describe el proceso

de división celular que ocurre en la meiosis, base de todo el proceso de formación de un nuevo organismo.

División meiótica

La **meiosis** es un proceso especializado de división celular que sólo tiene lugar en la línea germinal. En la meiosis, una célula germinal diploide (46 cromosomas) sufre dos divisiones celulares para producir cuatro células germinales haploides (23 cromosomas).

Los diversos pasos de la meiosis se explican a continuación (fig. 1-1).

Interfase

Se divide en tres períodos: G1, fase S y G2.

G1 (Gap 1): fase presintética (período de reposo). La célula diploide está en reposo. En esta fase, la célula tiene 23 pares de cromosomas. Eventos que alteren la síntesis proteica en esta etapa evitan la entrada de la célula en la fase S.

Fase S (Síntesis): replicación del material genético (carioquinesis). La célula diploide se convierte de 2N (46 cromosomas) a 4N (92 cromosomas). Cada cromosoma está formado entonces por dos líneas paralelas o cromátidas, compuestas de una cadena simple de DNA. Las cromátidas se unen en una estructura llamada centrómero. La célula también sintetiza histonas. Este proceso dura siete horas, promedio.

G2: es el período de reposo postsintético. Su duración es de alrededor de 2 horas. La célula se alista para la primera división meiótica (división reduccional).

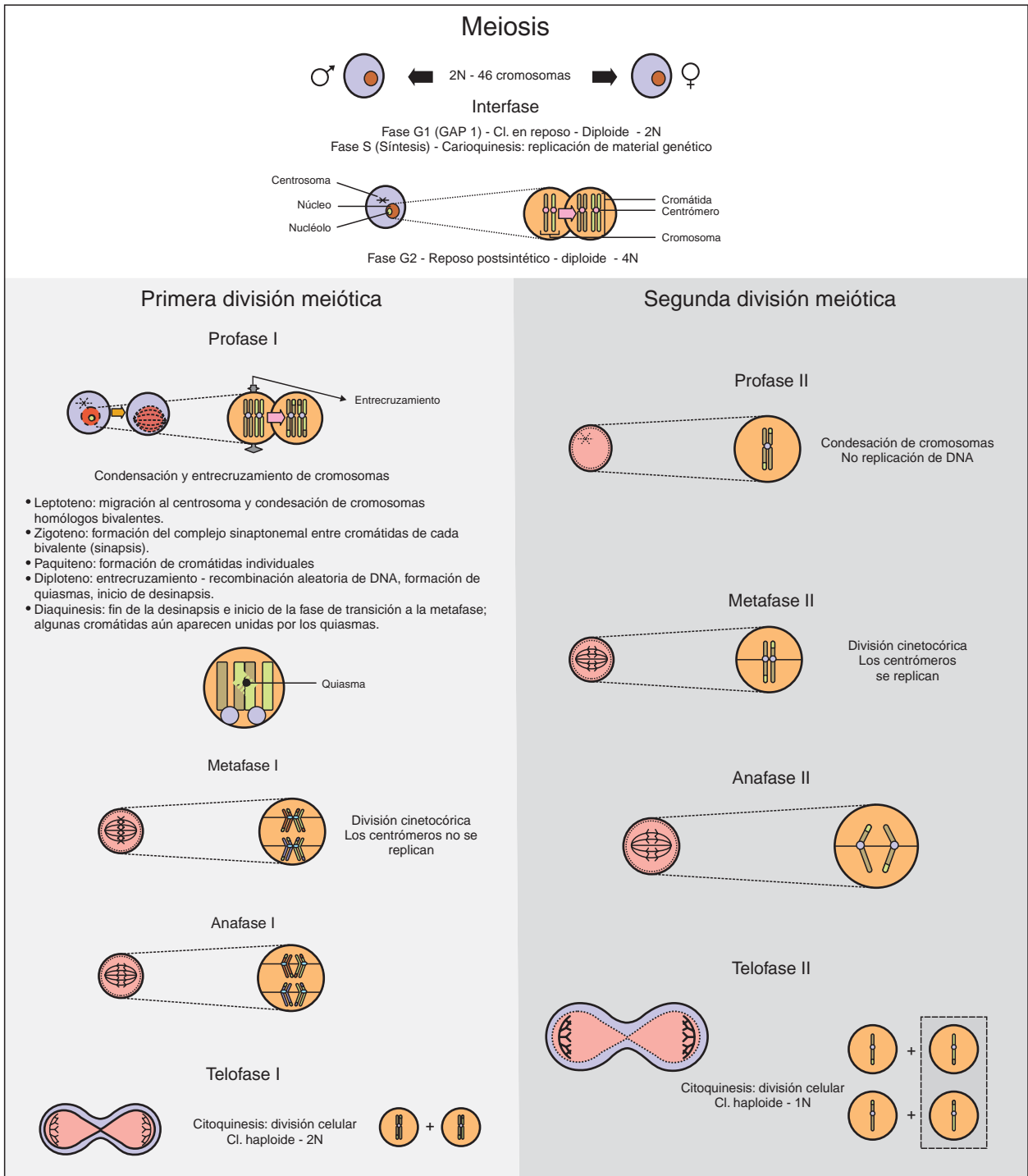


Fig. 1-1. Meiosis. Gráficos de los diferentes estadios por los cuales una célula diploide se convierte en cuatro descendientes haploides. Este tipo de división celular se encuentra en las células reproductivas de varones y mujeres.

Primera división meiótica

Profase I: los cromosomas se condensan en una estructura de doble hélice compacta. En esta etapa, la membrana nuclear se fragmenta y desaparece, y el nucléolo se disper-

sa. Cada par de cromosomas homólogos (cromosomas de un par, cada uno con dos cromátidas) se parea al final de esta fase al unirse por el centrómero para formar un quiasma. La formación del quiasma permite que los cromosomas intercambien segmentos extensos de DNA por

entrecruzamiento (*crossing over*), en un proceso denominado recombinación aleatoria de material genético. Este proceso se divide en cinco fases 1) leptoteno: desplazamiento de los cromosomas hacia el centrosoma, área del citoplasma que es el principal centro organizador de microtúbulos; dentro de éste hay un par de centríolos, estructuras cilíndricas compuestas de microtúbulos modificados y proteínas; el centrosoma y los centríolos ya se encuentran duplicados y divididos desde la interfase y se desplazan hacia lados opuestos del núcleo durante la división celular para crear los dos polos del huso mitótico; 2) zigoteno: los cromosomas homólogos forman un cromosoma bivalente; 3) paquíteno: los cromosomas se doblan en espiral y se condensan; luego se dividen en longitud y se pueden apreciar las cromátidas individuales; 4) diploteno: se da la recombinación aleatoria de DNA; 5) diaquinesis: las cromátidas aparecen como bastones cortos unidos por el quiasma). En la mujer, las oogonias entran en la primera fase de arresto meiótico hasta la menarca.

Metafase I: el quiasma en su disposición de cuatro cromátidas se organiza en el ecuador de la célula y se ubica en una estructura microtubular en forma de ovillo o huso, llamada huso mitótico. Los cromosomas migrarán por esa estructura por la interacción existente entre el huso y el centrómero. En esta etapa, los centrómeros no se replican. El cinetocoro, complejo proteico unido a cada centrómero, sirve de sitio de anclaje al huso microtubular, y es ahí donde las proteínas cinéticas generan fuerzas para impulsar el movimiento cromosómico. Los cinetocoros no anclados actúan también como generadores de señales para el punto de control mitótico, el cual detiene la mitosis hasta que todos los cinetocoros estén completamente adheridos a los microtúbulos del huso mitótico. Éste representa el mecanismo de control del ciclo celular más importante que protege al organismo contra la pérdida de un cromosoma (aneuploidia) (Cleveland y cols., 2003).

Anafase I: esta fase se caracteriza por la migración de las cromátidas hacia los extremos opuestos de la célula. De esta manera, cada gameto obtiene un cromosoma de cada par. Este proceso también favorece la variación genética.

Telofase I: durante la telofase, las cromátidas se desenrollan parcialmente y se reestablece la continuidad de la membrana nuclear. Las dos células hijas reciben un cromosoma doblemente pareado. Los centrómeros de los cromosomas no se replican en esta etapa, por lo que las cromátidas de cada cromosoma permanecen juntas. El resultado son dos células haploides (2N). Cuando el citoplasma se divide en dos (citoquinesis), la célula termina parcialmente su división celular.

Segunda división meiótica

Profase II: los cromosomas se condensan nuevamente, pero no se replica el DNA como en la primera división meiótica (no pasan por la fase S).

Metafase II: los 23 cromosomas doblemente pareados se alinean en la línea ecuatorial y las cromátidas se sepa-

ran. Los centrómeros se replican. En la mujer se produce la segunda fase de arresto meiótico justo antes de este episodio.

Anafase II: se duplican los centrómeros cromosómicos y las dos cromátidas se mueven a polos opuestos de la célula para convertirse luego en cromosomas individuales.

Telofase II: la célula se divide y los 23 cromosomas individuales se distribuyen en los núcleos de las células hijas (N).

Como podemos apreciar, la primera fase de la meiosis es reduccional (reduce el número de cromosomas) y la segunda división meiótica es mitótica (evita que el número de cromosomas se incremente).

Formación de los óvulos

Los óvulos se forman a partir de la oogénesis. Las células germinativas primarias femeninas sufren primero una serie de divisiones mitóticas después de ser revestidas por las células acordonadas sexuales procedentes del mesonefros y del epitelio celómico adyacente. Luego se diferencian en oogonias. Hacia la semana 12, una parte de los millones de oogonias entra en la primera profase meiótica y casi inmediatamente en un período de latencia. Los núcleos de estos oocitos primarios latentes, que contienen los cromosomas profásicos parcialmente condensados, se convierten en vesículas germinales acuosas de gran tamaño. Estas vesículas protegen el DNA durante el largo período de arresto meiótico. Cada oocito está encapsulado por una capa simple de células foliculares epiteliales escamosas derivadas de las células acordonadas sexuales. La cápsula de células foliculares y el oocito primario forman un folículo primordial. Los folículos pasan de 7 millones a los 5 meses de desarrollo intrauterino, a alrededor de 700.000-2 millones al nacer a aproximadamente 400.000 en la pubertad (fig. 1-2).

Una vez que la mujer alcanza la menarca, se establece el ciclo menstrual cuya función es producir un gameto femenino una vez al mes y colocar el útero en condiciones de recibir un embrión fecundado. Mensualmente maduran un oocito y su folículo acompañante, se producen la proliferación del endometrio uterino seguido de la ovulación y el desarrollo del folículo en un cuerpo lúteo y, finalmente, el desprendimiento del endometrio uterino y la involución del cuerpo lúteo si la fecundación se interrumpe en esta etapa. Este proceso está regulado por las hormonas hipotalámicas (hormona liberadora de gonadotropina, GnRH), pituitarias (gonadotropinas: hormona folículo-estimulante, FSH; hormona luteinizante, LH) y del ovario (estrógenos y progesterona).

Formación de los espermatozoides

Este proceso se denomina espermatogénesis. En la pubertad, las células germinales masculinas sufren un proceso de cambio que incluye todos los episodios relacionados con el paso de espermatogonias a espermatozoos. Las espermatogonias se dividen en dos tipos: A y B. Mientras las espermatogonias tipo A proporcionan una reserva

continua de células germinales, las espermatogonias tipo B se diferencian en espermatoцитos primarios. Éstos son sometidos a divisiones meióticas sucesivas, y se denominan espermatoцитos secundarios y espermátidas, respectivamente (fig. 1-2).

Las espermátidas inician luego un proceso de maduración y se transforman en espermatozoos. Este proceso recibe el nombre de espermiogénesis. La espermiogénesis tiene las siguientes fases:

1. Inicialmente se forma el acrosoma, el cual contiene enzimas que ayudan al espermatozoide a penetrar el óvulo y sus capas circundantes durante la fertilización.
2. Se condensa el núcleo.
3. Se forman el cuello, la porción media y la cola.
4. Se libera el citoplasma restante.

El paso de una espermatogonia a un espermatozoide maduro dura aproximadamente 64 días. Del total de espermatozoides presentes en una eyaculación de 1-6 mL ($\geq 20 \times 10^6$ espermatozoides por mL), aproximadamente el 10-15% presentan defectos observables y son incapaces de fertilizar oocitos. La movilidad del espermatozoide es esencial para la fertilidad.

En resumen, mientras que en el varón se producen cuatro espermatozoos idénticos, en la mujer la división meiótica se produce de manera asimétrica. El resultado es un oocito definitivo haploide y tres cuerpos polares. A partir de allí, el oocito entra en dos fases de arresto o latencia meiótica: en la primera profase, hasta el comienzo de los ciclos menstruales, y, antes de la duplicación de los centrómeros, en la segunda metafase, previa a la fertilización.

Fertilización

La fertilización o fecundación es la fusión de las células reproductivas masculina y femenina (gametos), de contenido cromosomal haploide (N), para producir una nueva célula de contenido cromosomal diploide (2N) llamada cigoto. Este proceso toma aproximadamente 24 horas y normalmente se presenta en la ampolla del oviducto (trompa uterina).

La ovulación se produce al romperse el folículo de Graaf en la superficie del ovario. En este proceso son ovulados un oocito secundario y su corona radiada. Este producto de la ovulación es absorbido por el oviducto y empujado por los cilios del oviducto y por contracciones musculares. Como resultado del coito, se depositan en la vagina alrededor de 300-500 millones de espermatozoides. Éstos pasan a través del cuello uterino hacia el útero y los oviductos. Después de la eyaculación, el espermatozoide sufre la maduración final o capacitación. Esta fase requiere varias horas de contacto entre los espermatoцитos y el tracto genital femenino. Este íntimo contacto produce la degradación enzimática de las capas exteriores de la punta de la cabeza del espermatozoide, lo que permite que éste penetre en el óvulo.

La fertilización es un proceso muy sensible en cuanto al tiempo. El óvulo deja de ser viable entre 12 y 24 horas después de ser liberado al oviducto, mientras que el espermatozoide tiene una viabilidad de hasta 36 horas después de ser depositado en la vagina.

La fertilización ocurre en varios pasos detallados a continuación.

1. Reacción acrosómica: después del contacto del espermatozoide con el producto de la ovulación, el acrosoma libera enzimas que facilitan la penetración de la corona radiada y la zona pelúcida que rodean el óvulo.
2. Penetración de la corona radiada y de la zona pelúcida.
3. Fusión de las membranas del espermatozoide y el oocito secundario, lo cual permite que el primero entre en el segundo.
4. Reacción de zona: la penetración de la zona pelúcida por un espermatozoide cambia sus características de manera que ningún otro espermatozoide pueda penetrarla, creando así una barrera a la poliespermia.
5. Maduración del óvulo: el oocito secundario completa la segunda división meiótica y establece de esta manera un contenido cromosómico haploide en el gameto.
6. Fusión de gametos masculino y femenino: este proceso restaura el contenido cromosómico diploide.

Eventos epigenéticos

Los genes, secuencias de DNA que codifican información biológica, representan una cadena de datos que debe ser traducida y aplicada por una serie de secuencias de RNA y proteínas. Estas moléculas actúan de manera secuencial para indicar a los genes cuándo deben actuar o permanecer inactivos. Este reordenamiento recibe el nombre de epigenética. La epigenética se define como cualquier actividad de regulación genética que no involucre cambios en la estructura del DNA y que pueda permanecer a través de varias generaciones. Así, tanto los embriones humanos como los de organismos más simples desarrollan sus características definitivas a través de la alteración gradual de precursores menos complejos,

La actividad genética está influida por las proteínas encargadas de compactar el DNA en cromatina, por enzimas que modifican estas proteínas, y por los mismos DNA y RNA. Estos patrones de control de la expresión de los genes son transmitidos de generación en generación.

Es así como las unidades de herencia –genes– no deben ser representados como unidades completas, sino como una matriz sobre la cual se transcriben las posibles modificaciones epigenéticas (patrones de expresión genética). Las enzimas modificadoras de cromatina son ahora consideradas como los arquitectos maestros de la expresión genética, dado que son los responsables de los múltiples cambios que se producen durante el crecimiento y desarrollo del organismo. Estos efectos pueden ser vistos también en la manera como se registran efectos específicos de los padres en la descendencia (*imprinting*), que

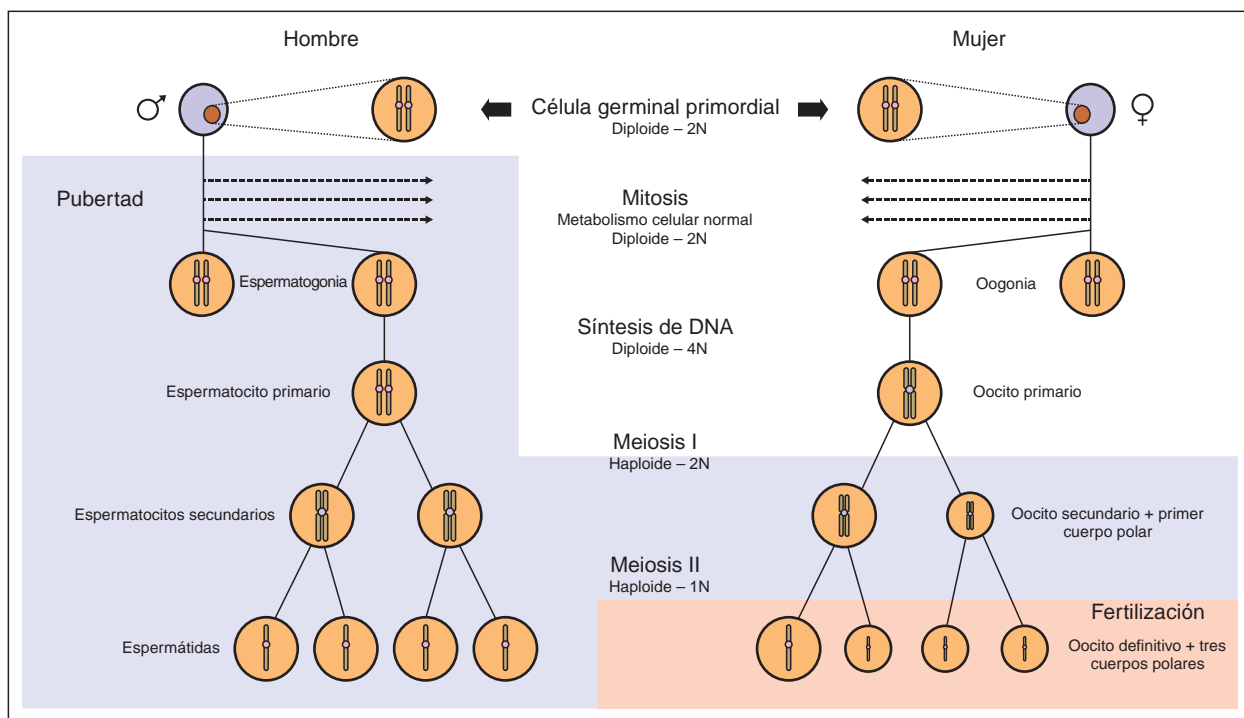


Fig. 1-2. Maduración de células reproductivas. Como indica la figura, existen diferencias importantes en la secuencia de formación de las células sexuales masculinas y femeninas, lo que explica de modo parcial la diferencia en el número de las células potencialmente útiles para la fecundación (véase texto).

hacen que los patrones de expresión maternos y paternos difieran en la descendencia (p. ej., mula y asno).

Expresión genética y moléculas de señal en el desarrollo embrionario

Los genes controlan el desarrollo embrológico temprano a través de la producción de factores de transcripción que son traducidos en proteínas estructurales, regulatorias, o de función enzimática (Sperber, 2002). Estos morfogenes y factores de crecimiento, en el caso de la región craneofacial incluyen BMPs (*bone morphogenetic proteins*) (1-7), Hox (*homeobox*) -a, Hox-b, PAXs (*paired box*), IGF (*insulin-like growth factor*) (1-2), Lef1 (*lymphoid enhancer factor*), SHH (*sonic hedgehog*), TGF (*transforming growth factor*) α y β , entre otros (Sperber, 2001). Estos factores marcan poblaciones celulares embrionarias y sus vías de señales transductoras, regulando así la diferenciación, migración, cambios en forma (movimientos morfológicos) y apoptosis (muerte celular programada) de estos grupos celulares. Las diferentes interacciones inductivas bioquímicas y biomecánicas que se presentan entre las células cercanas de diferentes grupos produce una diferenciación celular, aun en el caso de la presencia no continua del estímulo, para formar diversas estructuras como huesos, músculos y dientes.

Hay varios factores básicos para determinar una morfogénesis normal que incluyen la presencia de factores de crecimiento, moléculas de señal específicas y gradientes

de concentración y difusión adecuados. Los factores de crecimiento actúan según dos mecanismos: uno directo sobre los genes para alterar su función (p. ej., ácido 13-cis retinoico), y el otro, a través de otros factores de crecimiento que se unen a receptores celulares específicos los cuales activan caminos de señal intracelular para activar genes específicos por activación paracrina (p. ej., Smad [de Sma, *small*, y mad, *Mother against decapentaplegic gene*): una proteína intracelular reguladora de genes que ayuda a la transcripción de señales desde receptores activados por TGF- β , BMPs y otros factores extracelulares esenciales en la formación del mesodermo embrionario, el establecimiento del patrón anteroposterior del embrión, Smad2, y la gastrulación, Smad4).

Las migraciones y fusiones celulares (fusomorfogénesis) controladas genéticamente e inducidas por los factores de crecimiento antes mencionados son esenciales para la organogénesis y el desarrollo embrionario normal.

Período embrionario

Proliferación y migración

Primera semana de desarrollo embrionario y formación del disco germinativo bilaminar

El cigoto, como mencionamos anteriormente, es el resultado de la fertilización. Éste sufre divisiones mitóti-

cas sucesivas –**segmentación**– para formar una bola sólida de 12 a 16 células llamada **mórula**. En casos de embarazos múltiples, la cigocidad del embrión es importante para determinar el riesgo de complicaciones durante el embarazo.

La mórula entra en el útero del día 3 al 5 y empieza a formar una cavidad llena de fluido, que se denomina *blastocela* o *cavidad blastocística*. A partir de ese momento, el nuevo organismo se conoce como *blástula* o *blastocisto*.

En la blástula son identificables dos condensaciones celulares: la masa interna celular o **embrioblasto**, la cual dará origen al embrión, y la capa externa celular, el **trofoblasto** (*tropho*: nutrir), que da origen a la placenta, estructura de soporte del embrión.

El blastocisto, orientado con la masa interna celular de frente, se adhiere a la pared uterina y empieza su implantación al inicio de la segunda semana de gestación. Del embrioblasto adyacente a la cavidad blastocística, se diferencian el endodermo embrionario (**hipoblasto**), que es la primera capa germinativa en aparecer, y el ectodermo embrionario (**epiblasto**). Por otra parte, a medida que el trofoblasto invade la pared uterina se diferencia en una capa interna, el **citotrofoblasto**, y una capa externa multinucleada, el **sincitiotrofoblasto**.

El sincitiotrofoblasto invade las glándulas y los capilares del endometrio uterino a medida que las células del citotrofoblasto sufren mitosis sucesivas. Durante estas mitosis, pequeños espacios empiezan a aparecer y unirse entre sí para formar una nueva cavidad, la *cavidad amniótica*, ubicada dentro del endodermo, entre el embrioblasto y el trofoblasto. Esta cavidad contiene fluido amniótico y está protegida por un recubrimiento epitelial, el amnion.

El saco vitelino primario (primitivo) o cavidad exocoelómica, sucesor de la cavidad blastocística, se desarrolla entre el embrioblasto (que ha sufrido cambios para convertirse en el disco germinativo bilaminar) y el trofoblasto, opuesto al amnion a partir de células de origen endodérmico. Células provenientes del citotrofoblasto dan origen a una capa celular –que después será el mesodermo extraembrionario–, que rodea el amnion y el saco vitelino primario.

Hacia el día 10, el embrión está embebido por completo en el endometrio uterino. Los capilares de la madre cercanos al sitio de la implantación se dilatan y son invadidos por el sincitiotrofoblasto. El flujo sanguíneo de estos vasos maternos llena los espacios del sincitiotrofoblasto y establece la circulación útero-placentaria primitiva. Al mismo tiempo se produce la reacción decidual, la cual consiste en que las células endometriales de la pared uterina empiezan a dilatarse con glucógeno y lípidos y ocurren alteraciones en las glándulas y los vasos sanguíneos. Hacia el final de la segunda semana, el citotrofoblasto forma grupos celulares que crecen dentro del sincitiotrofoblasto para formar las *extensiones coriónicas primarias*.

El saco vitelino secundario se forma cuando las células endodermales del disco embrionario migran a lo largo del interior del saco vitelino primitivo hacia las células

de la otra cara del saco. Estas células se unen en la porción media y dividen en dos el saco vitelino primario. Una nueva cavidad llamada celoma extraembrionario (que más tarde será la cavidad coriónica) rodea el embrión, la cavidad amniótica y el saco vitelino secundario, y divide el mesodermo extraembrionario en un mesodermo somático extraembrionario (externo) y un mesodermo esplácnico extraembrionario (interno) (esplácnico: visceral). Este mesodermo somático extraembrionario junto con el trofoblasto forman el **corion**.

Gastrulación (disco germinativo trilaminar)

A partir de la tercera semana de desarrollo, el proceso de gastrulación convierte el disco germinativo bilaminar en un disco germinativo trilaminar mediante el establecimiento de la capa mesodérmica. En este momento, el embrión tiene tres capas celulares (ectodermo, endodermo y el recién formado mesodermo) de donde derivan todos los órganos y tejidos. Sólo dos puntos conservan una unión endodérmica-ectodérmica: las membranas bucofaríngea y cloacal.

Durante este período se forman tres estructuras importantes: la línea primitiva, la notocorda y, en la cuarta semana, el tubo neural. Adicionalmente se desarrollan los somitas, el celoma intraembrionario, el sistema cardiovascular primitivo y las extensiones coriónicas. A continuación se describe en detalle la formación de las primeras estructuras mencionadas.

Formación de la línea primitiva: ésta es un surco estrecho con protuberancias laterales que se forma por el engrosamiento de las células ectodérmicas del disco embrionario. Está compuesta por el nudo primitivo (nodo de Henson), un engrosamiento en dirección craneal a la línea primitiva que rodea el siguiente componente, la fosa primitiva. El surco primitivo y los pliegues primitivos completan la línea primitiva. Mediante el proceso de invaginación, las células del disco embrionario se dividen y migran medialmente a través del surco primitivo y se comprimen entre las dos capas del disco embrionario principalmente en las áreas cefálica y lateral a partir del día 16. Esta capa de células que ahora aparece en la mitad del disco conforma el mesodermo intraembrionario. La línea primitiva continúa formando mesodermo hasta el final de la cuarta semana y luego sufre degeneración. En este punto, el disco consta de tres capas: ectodermo embrionario, mesodermo embrionario y endodermo embrionario.

La figura 1-3 muestra la formación del embrión desde el momento de la fecundación hasta la gastrulación.

Formación de la notocorda: establecimiento del eje axial del embrión; las células mesodérmicas que migran a través del nudo primitivo y se agregan en la línea media forman dos estructuras: la lámina o plato precordial, que es una masa compacta de endodermo que se ubica craneal al nudo primitivo, y un engrosamiento tisular sólido en forma de tubo que se extiende hacia la lámina precordial llamado el proceso notocordal, estructura precursora de la notocorda. La lámina precordial sufrirá transformaciones para formar posteriormente la membrana bucofaríngea.

La notocorda, una estructura que forma en etapas tempranas el esqueleto axial del embrión, desempeña un papel importante en la inducción necesaria para formar los cuerpos vertebrales. Fallas de estas interacciones inductivas producen anomalías en la columna vertebral, como espina bífida o escoliosis. Aunque la notocorda está en íntima relación con estos cuerpos vertebrales y da origen al núcleo pulposo en el centro de éstos. Hacia la infancia temprana, estas células son reemplazadas por células mesodermales y no contribuyen con los elementos óseos de la columna ya que sus células mueren y desaparecen.

Diferenciación del mesodermo intraembrionario

Mientras la notocorda se está formando, el mesodermo intraembrionario se divide a su vez en los tres componentes siguientes.

Mesodermo paraxial (somítico): se forma a medida que el mesodermo existente a ambos lados del tubo neural se condensa y da lugar a columnas longitudinales. Después, éste se divide en una serie de cuerpos cuboidales llamados somitas. Cada somita está dividido, a su vez, en tres áreas:

1. *esclerotoma (sclero):* duro; da origen a la mayor parte del esqueleto axial y sus ligamentos asociados;
2. *miotoma:* da origen a la mayor parte del músculo esquelético axial;
3. *dermatoma:* da origen a la dermis de la piel.

Mesodermo intermedio: aparece lateral al mesodermo paraxial y da origen a gran parte del aparato genitourinario.

Mesodermo lateral: es la porción más externa del mesodermo. Se continúa con el mesodermo extraembrionario y se divide posteriormente por el celoma intraembrionario. Da origen al músculo esquelético y el tejido conectivo de las extremidades, el músculo liso de las vísceras, la sangre, la linfa y los aparatos cardiovascular y linfático.

Celoma intraembrionario: es una cavidad en forma de "V" compuesta en el interior del mesodermo lateral. Posteriormente se dividirá en cuatro cavidades: una cavidad pericárdica, dos cavidades pleurales y una cavidad peritoneal.

La capa mesodérmica del disco germinativo continúa creciendo sobre todo hacia la región cefálica, por invaginación celular desde la fosa primitiva. Mientras tanto el amnion y la cavidad amniótica crecen a su vez para rodear el embrión en desarrollo. El conjunto de estas estructuras está rodeado por el corion.

Morfogénesis (organogénesis) y diferenciación

En la cuarta semana de desarrollo intrauterino, el embrión se caracteriza por la desaparición de la línea primitiva y el comienzo de la etapa de morfogénesis y diferenciación del período embrionario. Éste tiene dos etapas: 1) una diferenciación celular cefalocaudal, que

comienza a mediados de la tercera semana de vida intrauterina, 2) la formación del sistema nervioso central (SNC) que proviene del ectodermo y 3) la formación de los procesos faciales y los somitas, derivados en su mayor parte del mesodermo.

En el período embrionario es de gran importancia una clara diferenciación de las capas germinativas para poder establecer el destino y el desarrollo de las diferentes estructuras por ser ésta una época crítica del desarrollo del embrión. Es particularmente importante el destino de los diferentes componentes del ectodermo. Éste se diferencia en un ectodermo superficial —que migra y está encargado de la formación de la epidermis y de las estructuras asociadas (uñas, folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, glándulas mamarias), del epitelio de las cavidades oral, nasal y los senos paranasales, esmalte y glándulas salivales, de la adenohipófisis, del oído interno, del epitelio de la córnea y la conjuntiva, la glándula lagrimal, el cristalino y el músculo liso del iris—, y un neuroectodermo, el cual se halla dividido en dos. Las células del tubo neural van a formar el SNC, la neurohipófisis, la retina, el epitelio olfatorio y la epífisis (glándula pineal), encargada de regular el ritmo circadiano mediante la producción de hormonas. Las células de la cresta neural son las encargadas de producir las células que componen los ganglios y las fibras sensitivas de los nervios craneales y espinales, los ganglios simpáticos, la médula suprarrenal, las células de Schwann, los melanocitos, las meninges y el tejido conectivo embrionario (**ectomesénquima**) en cabeza y cuello. El tejido conectivo embrionario da origen al cartílago de los arcos braquiales, los huesos de la cara y una porción del hueso hioides, la mayor parte del tejido conectivo craneofacial, la pulpa, la dentina, el cemento y el ligamento periodontal.

Plegamiento del embrión

En esta etapa se presenta un evento crucial para el desarrollo embrionario, que consiste en el plegamiento rostrocaudal y lateral del embrión, el cual genera la forma reconocible de los vertebrados. El plegamiento craneal es un evento crítico para la formación del *stomatodeum* o cavidad oral primitiva por parte del ectodermo. Éste se encuentra separado del endodermo por la membrana bucofaríngea.

Este plegamiento se produce principalmente por el crecimiento diferencial de las distintas estructuras embrionarias involucradas, aunque también se presenta como remodelado activo de las tres capas celulares. Durante la cuarta semana, el crecimiento del disco embrionario y del amnion es apreciable, mientras que el saco vitelino permanece estable. Al estar el saco vitelino unido a la superficie ventral del disco embrionario, éste se ve obligado a adoptar una forma semicilíndrica tridimensional, mientras que la notocorda, el tubo neural y los somitas endurecen la superficie dorsal del embrión. Por esta razón, la mayor parte del plegamiento se presenta en el borde delgado y flexible del disco embrionario.

A

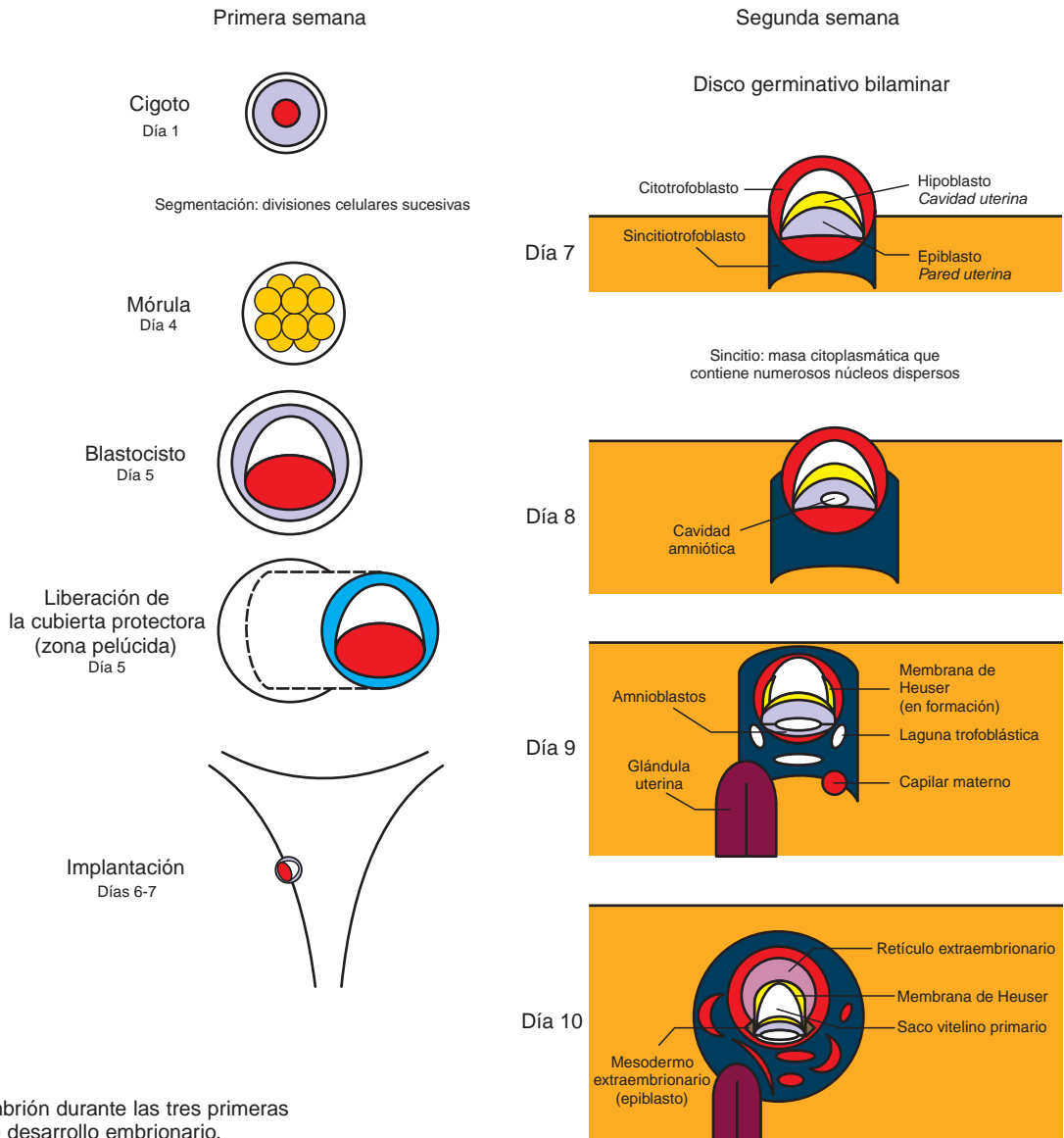


Fig. 1-3. Embrión durante las tres primeras semanas de desarrollo embrionario.

El plegamiento lateral determina el encapsulamiento del embrión por el ectodermo, el cual por último forma el epitelio superficial y la disposición final del mesodermo, como se describe a continuación. Mientras el mesodermo paraxial permanece adyacente al tubo neural, la lámina de mesodermo lateral forma una cavidad o celoma, y finalmente forma un recubrimiento interno para los intestinos y otros órganos internos del cuerpo. El mesénquima, o tejido conectivo embrionario, se forma a partir del mesodermo. El mesodermo intermedio se reubica sobre la pared dorsal del celoma. Finalmente, el endodermo forma los intestinos.

Formación del sistema nervioso central

La neurulación, proceso de formación del tubo neural y de los pliegues neurales bilaterales a partir del neuro-

ectodermo, es la formación del sistema nervioso a lo largo del eje mayor del disco germinativo. Ésta se inicia hacia el día 22 del desarrollo embrionario (cuarta semana del desarrollo embrionario). El nodo de Henson (nudo primitivo) es el responsable de generar una señal que suprime el destino epidérmico del ectodermo suprayacente y permitir que las células sigan por descarte el estadio de formación de la placa neural. En esta etapa, la placa neural es un engrosamiento en forma de escudo cuando se observa desde una perspectiva ventral.

Una vez formada la placa neural, ésta se invagina a lo largo del eje axial para dar lugar al surco neural por la influencia inductora de la notocorda. A cada lado del surco neural se desarrollan las elevaciones correspondientes a los pliegues neurales. El plegamiento del embrión depende de la presencia del ectodermo epidérmico. Cuando éste es removido experimentalmente, no

B

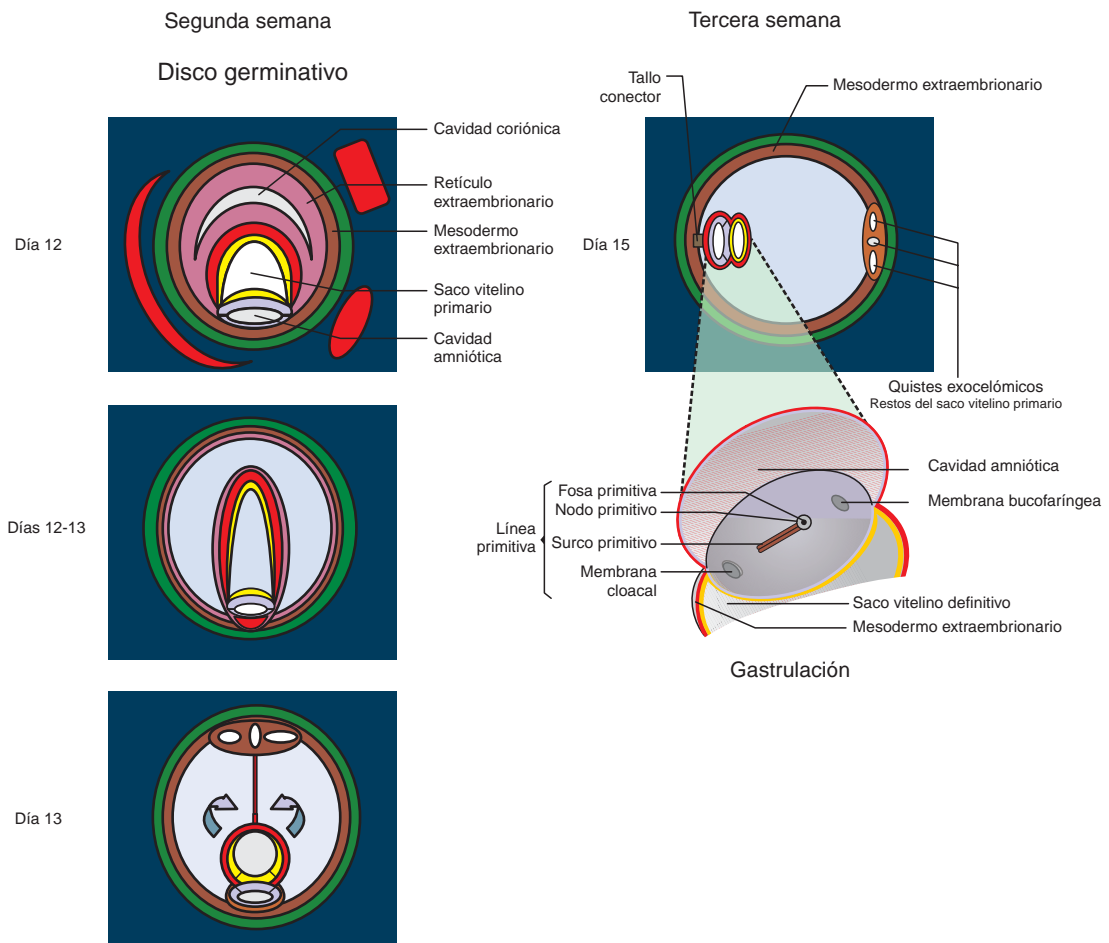


Fig. 1-3. (Cont.)

se forman los pliegues neurales y el plegamiento neural no ocurre. Los pliegues neurales son bilaminares y consisten en una capa de neuroepitelio recubierta por una capa de ectodermo epidérmico; se desarrollan extensamente a nivel de los futuros niveles cerebrales. Hacia la tercera semana, los pliegues neurales se unen para formar el tubo neural, origen del futuro SNC. Sin embargo, algunas células de los pliegues neurales migran lateralmente y son llamadas células de la cresta neural.

Las células de la cresta neural son consideradas por Hall (2000) la cuarta capa germinativa en los vertebrados y dan origen a diversas estructuras importantes para el desarrollo del complejo craneofacial. Estas células derivan del ectodermo embrionario y se encuentran en los márgenes de los pliegues neurales y en la zona de transición entre el neuroectodermo y la epidermis (Johnston y col., 1995; Garcia-Castro y col., 1999; La Bonne y col., 1999). Migran como mesénquima (ectomesénquima) dentro de los procesos embrionarios en desarrollo pertenecientes a la región facial y del cuello durante el cierre del tubo neural (cuarta semana del desarrollo embrionario). Estas células pluripotenciales dan origen a una gran diversidad de tejidos y tipos celulares (p. ej., células ner-

viasas, esqueléticas, de tejido conectivo, cardíacas, dentales, endocrinas y melanocitos) (Johnston y col., 1995; Garcia-Castro y col., 1999; La Bonne y col., 1999; Sarkar y cols., 2001).

Las células de la cresta neural migran en un patrón segmentario dentro de los arcos faríngeos y se diferencian para dar origen a los precursores de cartílago, hueso, músculo y tejido conectivo de cabeza y cuello. Esto ocurre gracias a un complejo patrón de señales inductivas mediadas por los genes HOXs (*homeobox*) y MSXs (*muscle segment homeobox*) entre el mesodermo lateral, la epidermis y la cresta y el tubo neural (Johnston y col., 1995; Garcia-Castro y col., 1999; La Bonne y col., 1999).

La neurulación determina la polaridad del embrión y en él participan señales genéticas vía PAX6, SHH y FGFs (*Fibroblast Growth Factor*) (Colas y col., 2001).

Desarrollo embriológico de cabeza y cuello

El complejo craneofacial primitivo se desarrolla durante la cuarta semana de desarrollo embrionario, después de la migración de las células de la cresta neural y

el plegamiento lateral y cefalocaudal del disco germinativo trilaminar. Una serie de episodios inductivos mediados por la células de la cresta neural, las cuales migran en el complejo craneofacial y los arcos faríngeos, dan origen a cinco prominencias faciales que forman el rostro definitivo (prominencia frontonasal, maxilar [2] y mandibular [2]), siguiendo procesos de diferenciación, crecimiento y fusión. El movimiento y el destino de las células de la cresta neural en los primordios faciales está controlado por los genes HOXA-1 y 2; HOXB-1, 3, y 4; SHH; OTX (*orthodental homeobox*); GSC (*goose-coid*); DLX (*distal-less homeobox*); MSX; LHX (*LIM homeobox*); y PRRX (*paired-related homeobox*) (Chong y cols., 2002).

La que sigue es una descripción anatómica de cada una de las estructuras involucradas en este proceso, haciendo énfasis sobre los arcos faríngeos, para después señalar la secuencia de episodios que tienen lugar para la formación y el cierre del paladar primario y del secundario (cuadro 1-1).

a. Arcos faríngeos

Un arco está compuesto por los siguientes elementos:

- Superficie externa, compuesta por ectodermo.
- Superficie interna, compuesta por endodermo, con excepción del recubrimiento interno del primer arco, el cual proviene del ectodermo.
- Núcleo, compuesto de tejido conectivo embrionario (mesénquima y ectomesénquima).

Este tejido conectivo embrionario en cabeza y cuello tiene dos orígenes:

- cráneo, formado por mesodermo (segmento paraxial);
- rostro, formado por ectomesénquima (células de la cresta neural) y mesénquima (mesodermo).

Cada arco da origen a los siguientes componentes:

- Componente esquelético; proveniente del ectomesénquima (cuarto y sexto arco provienen del mesodermo lateral); forma el cartílago del arco.
 - Componente muscular; proveniente del mesodermo (somitómeros craneales y somitas occipitales [mesodermo paraxial]) (aparentemente, las fibras nerviosas siguen al músculo en su recorrido).
 - Componente nervioso; derivado de placodas neurogénicas ectodermales y de la cresta neural.
1. Motor: viene del tubo neural y se distribuye en el componente muscular del arco.
 2. Sensitivo: presenta en cada arco dos ramas, la pretremática que inerva el epitelio de la mitad posterior del arco anterior y la postremática, que inerva el epitelio sobre la mitad anterior del propio arco.

Anatómicamente, esto explica la inervación de las papilas gustativas de la lengua por la cuerda del tímpano (N. facial – VII par) y de las papilas caliciformes sobre

los 2/3 anteriores de la lengua por ramas del N. glossofaríngeo (IX par).

Los arcos están separados entre sí por los surcos o hendiduras branquiales en la pared externa del embrión y por las bolsas branquiales en su superficie interna.

El cuadro 1-1 resume las características de cada uno de los arcos presentes en los seres humanos, teniendo en consideración los elementos esqueléticos, musculares y nerviosos que se forman durante su desarrollo.

b. Hendiduras faríngeas

Existen cuatro pares de hendiduras faríngeas de las cuales sólo una es activa, ya que la segunda, la tercera y la cuarta hendiduras desaparecen por la superposición del segundo arco sobre los arcos tercero y cuarto y su posterior fusión con el relieve epicárdico. La cavidad formada (el seno cervical) normalmente involuciona. El primer surco branquial forma el conducto auditivo externo.

c. Membranas branquiales

Sólo es de importancia anatómica la membrana entre el primer surco branquial y la primera bolsa faríngea, que forma la membrana timpánica.

d. Bolsas faríngeas

Son cinco pares de bolsas que separan internamente los arcos, de los cuales el último par es rudimentario. Su revestimiento epitelial da origen a varios órganos.

e. Primera bolsa faríngea

Ésta se expande para formar el receso tubotimpánico, dilatación de la bolsa que va a contactar el revestimiento de la primera hendidura faríngea. Forma la cavidad timpánica del oído medio, la cual envuelve los huesos del oído medio y la trompa faringotimpánica.

f. Segunda bolsa faríngea

Da origen a la amígdala palatina. Se inicia como una proliferación ectodérmica dentro del mesénquima subyacente; después involuciona parcialmente y es invadido por células mesenquimatosas y tejido linfoide.

g. Tercera bolsa faríngea

Está dividida en dos porciones que se separan de la cavidad faríngea. La porción dorsal formará la glándula paratiroides inferior y la porción ventral formará el timo por proliferación de endodermo que oblitera la bolsa y que después es infiltrado por mesénquima adyacente y tejido linfoide. Ambas estructuras migran caudal y medialmente.

h. Cuarta y quinta bolsas faríngeas

La cuarta bolsa está dividida en dos porciones que se separan de la cavidad faríngea. La porción dorsal va a formar la glándula paratiroides superior. La porción ventral es considerada por algunos autores como la quinta bolsa faríngea, que aparece posteriormente y da origen al cuerpo ultimobranquial, de origen no definido, que más adelante se diferencia en las células C de la tiroides.

Cuadro 1-1. Descripción de los arcos faríngeos presentes en el ser humano

Arco	Componente arterial	Elementos esqueléticos	Músculos	Nervio craneal
Primer arco faríngeo (arco mandibular)	Ramas terminales de la arteria maxilar. La irrigación tiene su origen inicialmente en el saco aórtico, el cual pasa a través de los arcos faríngeos y desemboca en las aortas dorsales antes de involucionar. Su endotelio deriva del mesodermo paraxial. La mayor parte de la irrigación de cabeza y cuello es originaria del tercer arco aórtico, perteneciente al tercer arco faríngeo	<i>Derivados de los cartílagos del arco (células de cresta neural).</i> Se describen dos componentes cartilagosos distribuidos con cada proceso del primer arco: Procesos maxilares (condensaciones palatopterigocuadradas): Se osifican endocondralmente para dar origen al yunque y a la porción del ala mayor del esfenoides que forma la pared orbitaria (aliesfenoides) Procesos mandibulares (cartílago de Meckel): Su porción posterior se osifica endocondralmente para dar origen al martillo. La cápsula fibrocelular que lo envuelve (pericondrio) forma los ligamentos esfenomandibular y el ligamento anterior del martillo <i>Derivados del ectomesénquima.</i> El resto de las estructuras óseas faciales (maxilar, cigomático, escama del temporal, mandíbula) se forman por osificación intramembranosa a partir del ectomesénquima El pabellón auricular se forma por prominencias derivadas del primero y el segundo arcos faríngeos	Musculatura masticatoria originada del somítomero craneal 4 (temporal, masetero, pterigoideo interno, pterigoideo externo), milohioideo, vientre anterior del digástrico, tensor del tímpano, tensor del velo palatino (periestafilino externo)	Ramos maxilar y mandibular del nervio trigémino (V par)
Segundo arco faríngeo (Arco hioideo) Formación del cuello, soporte de la mandíbula, lengua y laringe	Embrión: arteria estapedial Adulto: arteria corticotimpánica	El cartílago del arco (Reichert) (células de cresta neural) se osifica endocondralmente para dar origen al estribo, a la apófisis estiloides del temporal, a las astas menores y a la parte superior del cuerpo del hioides. La cápsula fibrocelular que lo envuelve forma el ligamento estilohioideo	Musculatura de la expresión facial (orbicular de los labios, orbicular de los párpados, risorio, platisma, auricular, frontooccipital y buccinador), músculo estapedial (del estribo), estilohioideo y vientre posterior del digástrico, originados del somítomero craneal 6	Nervio facial (VII par)
Tercer arco faríngeo	Arteria carótida común Raíz de la arteria carótida interna	El cartílago del arco (células de cresta neural) se osifica endocondralmente para dar origen a las astas mayores y la parte inferior del cuerpo del hioides	Músculo estilofaríngeo, originado del somítomero craneal 7	Nervio glossofaríngeo (IX par)
Cuarto arco faríngeo	Arco de la aorta Arteria subclavia derecha Brotos iniciales de las arterias pulmonares	Los componentes cartilagosos derivados de los cartílagos de cada arco (mesodermo lateral) se fusionan para formar los cartílagos tiroideos, cricoides, aritenoides, corniculado y cuneiforme	Músculos constrictor superior, medio e inferior de la faringe, cricotiroideo, palatogloso y elevador del velo palatino (periestafilino interno), originados en los somitas occipitales 2 a 4 y cervical 1	Ramo laríngeo superior del vago (X par)
Sexto arco faríngeo	Conducto arterioso Raíces de las arterias pulmonares definitivas		Tiene su origen en los somitas occipitales 1 y 2. Da origen a la musculatura intrínseca de la laringe	Ramo laríngeo recurrente del vago (X par)

Desarrollo del paladar primario

Anatómicamente, el paladar primario se define como las porciones de las prominencias faciales que en el inicio separan las cavidades oral y nasal. Estas porciones inclu-

yen los procesos nasales laterales y mediales del proceso frontonasal y la porción de los procesos maxilares encargada de separar ambas cavidades. Cambios biomecánicos y espaciales asociados con el crecimiento craneofacial y controlados por FGF8, FGFR (FGF receptor) 2,

BMP4, BMP7, SHH, y ácido 13-cis retinoico deben ocurrir en secuencia dentro de un período crítico de desarrollo embrionario (5-7 semanas posconcepción) (Carstens, 2002). El cerebro anterior se eleva a medida que la región nasal medial se estrecha y los procesos maxilares crecen hacia adelante para unirse a los procesos nasales mediales y laterales. La cantidad de crecimiento del cerebro y de todos los procesos antes mencionados afecta la coordinación precisa del crecimiento entre esos procesos, su localización espacial exacta, la extensión del contacto entre ellos y la apoptosis del epitelio que separa los procesos. Una vez que se degrada el epitelio se permite el movimiento ininterrumpido de células mesenquimales entre los componentes mediales y laterales del labio superior a la séptima semana de desarrollo embrionario (Diewert y col., 2002).

El paladar primario incluye los dientes anteriores superiores, el hueso alveolar y basal del paladar primario, y la musculatura labial. Cuatro folículos dentales se desarrollan típicamente en el paladar primario alrededor de la cuarta semana de desarrollo embrionario, dependientes de un gran número de genes (PAX9, MSX1, SHH, DLX, WNT [*wingless*] y factores de crecimiento (NGF [*nerve growth factor*], FGF, BMPs) los cuales se expresan en el ectodermo oral y en las células de la cresta neural subyacentes. A la séptima semana, mesénquima miogénico procedente del sexto somita migra en el primordio del labio, acompañado de ramas del VII par craneal, mientras que la osificación se inicia en la octava semana en la prominencia nasal medial y se extiende lateralmente hacia el proceso maxilar (Mooney y cols., 1988, 1991).

Desarrollo del paladar secundario

El paladar secundario se forma de los primordios faciales posteriores al paladar primario, los cuales incluyen los dos procesos palatinos laterales que se proyectan medialmente desde los procesos maxilares. Este primordio forma los paladares duro y blando, la dentición posterior a la fisura incisiva y el hueso alveolar y basal acompañantes (Johnston y col., 2002; Diewert y col., 2002).

El cierre y la fusión del paladar duro requieren una compleja serie de episodios que incluye movimientos de las extensiones palatinas y coordinación muy precisa de crecimiento entre los procesos y apoptosis del epitelio a lo largo de los márgenes mediales de los procesos palatinos. A la octava semana de desarrollo embrionario las extensiones palatinas rotan desde una posición vertical rodeando la lengua a una posición horizontal, elevada y en contacto (Johnston y col., 2002; Diewert y col., 2002). Este proceso se produce con cierta demora en embriones femeninos (Burdí y col., 1969). La elevación de las extensiones palatinas se produce por múltiples mecanismos, los cuales incluyen cambios del desarrollo en la matriz de tejido conectivo y glucosaminoglucanos de las extensiones palatinas que producen hidratación, engrosamiento y rápida elevación; cambio en la vascularidad de las extensiones que lleva a una presión incrementada

de fluido tisular; crecimiento mitótico rápido y diferencial del mesénquima de las extensiones, y movimientos de la musculatura de la lengua y de la cara, y suprahioides que produce una flexión craneal, depresión mandibular y deglución, retiro de la lengua de la hendidura y cierre de las extensiones palatinas (Johnston y col., 2002; Diewert y col., 2002). La expresión de FGF8 y SHH se encuentra a lo largo del borde medial de las prominencias maxilares y se cree que están involucrados en el crecimiento y la elevación de los procesos palatinos (Johnston y col., 2002). Una vez que los procesos palatinos se elevan y se aproximan, se requiere contacto adhesivo, fusión celular a lo largo de los bordes mediales y apoptosis del epitelio para una palatogénesis secundaria adecuada y normal. Se observa una expresión incrementada de *sindecano* (molécula de adhesión celular) durante la elevación de los procesos palatinos, mientras que la expresión incrementada de TGF- β 3 y N-cadherina (encargadas de mediar la apoptosis y la diferenciación epitelial) se observa a lo largo de los márgenes mediales de los procesos palatinos (Sun y cols., 1998).

Antes de la elevación de los procesos palatinos, el complejo linguomandibular es pequeño comparado con el complejo nasomaxilar. Cuando se produce la elevación de los procesos palatinos, el complejo nasomaxilar se levanta hacia arriba y hacia atrás respecto del cuerpo y las extensiones palatinas, mientras que estas últimas se elevan sobre la lengua ocupando el espacio de la cavidad oronasal. A medida que se produce el cierre del paladar secundario, la prominencia mandibular se incrementa y la lengua, que se encuentra unida por los músculos geniogloso y geniohioides al cartílago de Meckel, se proyecta hacia adelante en la cavidad oral (Diewert y col., 2002).

La fusión normal de los procesos palatinos entre sí y con el paladar primario da como resultado un techo palatino relativamente plano. La osificación del paladar se inicia en la octava semana de gestación a partir de los procesos laterales y la premaxila. La innervación múltiple de la musculatura palatina se produce por una migración de tejido mesenquimal miogénico procedente del primero y cuarto arcos faríngeos dentro del paladar blando y los pilares de las fauces (M. tensor del velo palatino [V par]; M. elevador del velo del paladar y otros [X par]) (Moore y cols., 1991).

Formación de la lengua

Esta estructura tiene su origen en el endodermo que recubre la parte interna de los arcos faríngeos, con excepción de los componentes linguales del primer arco faríngeo que proceden del ectodermo (cuadro 1-2). El desarrollo de la lengua empieza al final de la cuarta semana de desarrollo embrionario, a partir de engrosamientos provenientes del mesodermo y originados en la pared faríngea ventral del proceso mandibular del primer arco faríngeo y de los segundo, tercero y cuarto arcos. En este momento es posible identificar cinco engrosamientos tisulares diferentes provenientes de estos arcos: dos botones (prominencias) linguales distales, un botón (pro-

minencia) lingual medial (tuberculum impar) –primer arco–, la cópula –segundo arco–, y la eminencia hipofaríngea (hipobraquial) –tercero y cuarto arcos.

Los botones linguales distales sobrepasan el botón lingual medial y se fusionan en la línea media hacia la quinta semana, originando la membrana mucosa de los dos tercios anteriores de la lengua. El epitelio que recubre esta porción es de origen ectodérmico, ya que la membrana bucofaríngea que separa el ectodermo del endodermo se ubica más posteriormente, a la altura del agujero ciego. Al mismo tiempo, la eminencia hipofaríngea crece principalmente a expensas del tercer arco faríngeo sobre la *cópula*, derivada del segundo arco faríngeo, hacia finales de la quinta y el principio de la sexta semana. Esta eminencia, de recubrimiento epitelial endodérmico, forma el tercio posterior de la lengua. Es posible identificar algunas características anatómicas que separan estos procesos: el surco medial, que marca la línea de fusión entre los botones linguales distales derecho e izquierdo; el surco terminal o “V” lingual, que señala la frontera entre los componentes derivados del primero (dos tercios anteriores) y tercer arco (tercio posterior de la lengua), y el *foramen cecum* (agujero ciego) que se forma en la intersección del surco medial y el surco terminal y da origen a la glándula tiroides. La epiglotis y los botones aritenoides, que rodean el surco laringotraqueal o glotis, que comunica con el conducto traqueolaríngeo, se desarrollan del cuarto arco a partir del quinto mes, mucho después de la formación de los cartílagos de los arcos faríngeos. Existe controversia sobre si los cartílagos de la epiglotis derivan del mesénquima que ingresa en el cuarto arco después que éste se ha diferenciado o si los informes de condensaciones mesenquimatosas encontradas en el engrosamiento epiglótico en la sexta semana indican que la condricificación de este cartílago está muy retrasada comparada con los otros cartílagos de los arcos. Los orígenes embriológicos de las diferentes partes de la lengua se describen en el cuadro 1-2.

La inervación lingual corresponde al origen embriológico de la región escogida. La inervación sensitiva general de la mucosa de los dos tercios anteriores de la lengua está suministrada por el *nervio lingual*, de la rama mandibular del V par craneal (trigémino). El gusto (sensibilidad especial) de la porción anterior de la lengua es provisto por la cuerda del tímpano, procedente del VII par craneal (facial). El tercio posterior de la lengua, incluidas las papilas circunvaladas, recibe inervación del IX par craneal (glossofaríngeo). La región más posterior de la lengua derivada del cuarto arco faríngeo recibe inervación sensorial de la rama laríngea superior del X par craneal (vago).

La lengua se separa del piso de boca por un proceso de invaginación ectodérmica en su periferia, el cual degenera posteriormente para formar el surco lingual y proporcionar movilidad a la lengua (Ten Cate y col., 2003). El proceso de formación embriológica de la lengua finaliza hacia la séptima semana de desarrollo embrionario.

Distintos autores comunican diferencias en la distribución, origen y destino final de los diferentes engrosa-

mientos encontrados, particularmente sobre los procesos derivados del primer arco (ectodermo frente a endodermo) y la cópula (segundo o tercer arco) (Larsen, 2001; Ten Cate y col., 2003; Sadler, 2004).

La musculatura lingual tiene origen en el mesodermo derivado de los miotomas de los somitas occipitales. La proliferación de este mesodermo es responsable del crecimiento del primordio lingual. Todos los músculos linguales excepto el palatogloso están inervados por el XII par craneal (hipogloso), el cual se encuentra asociado con los somitas occipitales. El palatogloso es inervado por el plexo faríngeo del X par craneal (vago).

Formación de la glándula tiroides

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo (final de la cuarta semana de desarrollo embrionario) como una proliferación del endodermo que recubre la parte interna del primero y segundo arcos faríngeos a nivel del agujero ciego.

Esta proliferación desciende a través de los tejidos del cuello dejando un *conducto tirogloso*. El conducto tirogloso empieza a desaparecer al final de la quinta semana, y la glándula tiroides aislada, compuesta de dos lóbulos laterales y un istmo, alcanza su posición definitiva inferior a los cartílagos cricoides hacia la séptima semana.

En embriones humanos esta glándula empieza a incorporar yodo en hormonas tiroideas y a secretar estas hormonas a la circulación hacia la décima semana.

Período fetal

El período fetal, que transcurre desde la octava semana de vida intrauterina hasta el nacimiento a las 38 semanas, está dedicado a la maduración de los sistemas de órganos y al crecimiento de éstos. El feto aumenta de peso principalmente en el tercer trimestre (del séptimo al noveno mes) e incrementa su peso en aproximadamente 425 veces (de 8 g a las 8 semanas a cerca de 3.400 g al nacer). El feto también crece en longitud, principalmente durante el segundo semestre (del cuarto al sexto mes). Pero el cambio más importante concierne a las proporciones: mientras que a la novena semana la cabeza del feto ocupa la mitad de la longitud CR (*crown* [coronilla]-*rump* [nalga]: la altura del feto sentado), al nacer representa cerca de un cuarto de esta longitud.

A pesar de que todos los sistemas de órganos están presentes a la octava semana, no son funcionales más que el corazón y los vasos sanguíneos que empiezan a funcionar en la cuarta semana. Si bien los sistemas auditivo y visual están al final de su proceso de maduración al nacimiento, otros órganos no terminan la etapa de maduración hasta mucho después. Un ejemplo de esto es el sistema reproductivo y las características sexuales secundarias, que no finalizan su desarrollo hasta que el individuo no tiene la edad suficiente para reproducirse con éxito. Otros órganos que maduran lentamente son el cerebro y el cerebelo, los cuales se observan muy inmaduros al nacer.

Con esto terminamos lo que se refiere al crecimiento craneofacial intrauterino. A continuación nos dedicare-

Cuadro 1-2. Formación embriológica de la lengua (modificado de Larsen, 2001)

Precursor embrionario	Estructura embrionaria	Estructura en el adulto	Inervación
Primer arco faríngeo	Botón lingual medial (tubérculo impar)	Ninguna. Es cubierta por los botones linguales distales	Nervio lingual (sensorial) del Ramo mandibular del V par craneal (trigémico)
	Botones linguales distales (primordios o engrosamientos linguales laterales)	Mucosa de los dos tercios anteriores de la lengua	Cuerda del tímpano del VII par craneal (facial). Inerva todas las papilas gustativas, menos las papilas circunvaladas
Segundo arco faríngeo	Cópula	Ninguna. Es cubierta por la eminencia hipofaríngea	—
Tercer arco faríngeo	Porción ventral, extensa, de la eminencia hipofaríngea	Mucosa de la mayor parte del tercio posterior de la lengua	Ramo sensorial del IX par craneal (glosofaríngeo), incluidas las papilas circunvaladas
Cuarto arco faríngeo	Porción dorsal, reducida, de la eminencia hipofaríngea	Mucosa de la región dorsal de la lengua	Fibras sensoriales del ramo laríngeo superior del X par craneal (vago)
Somitas occipitales	Mioblastos	Musculatura intrínseca de la lengua	XII par craneal (hipogloso)
		Músculo palatogloso	Plexo faríngeo del X par craneal (vago)

mos a conocer lo que ocurre en el crecimiento craneofacial y dentoalveolar desde la niñez a la adolescencia.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO POSNATAL

Crecimiento y desarrollo craneofacial

Las variaciones que se presentan normalmente en la morfología craneofacial pueden conocerse mediante varias técnicas de medición. La cefalometría es una técnica utilizada para colocar los complejos elementos de la cabeza humana en un esquema geométrico bidimensional. Los cefalogramas, o radiografías cefálicas laterales estandarizadas, se emplean en el estudio del crecimiento y desarrollo craneofacial para describir en 2D la anatomía de los huesos craneales, los dientes y los tejidos blandos. Con la aparición de análisis cefalométricos computarizados y la posibilidad de obtener imágenes radiográficas digitales directamente, sin tener que pasar por una instancia intermedia de procesamiento de imagen y con una menor cantidad de radiación por toma, se puede realizar un seguimiento mucho más secuencial de los pacientes sin someterlos a los efectos nocivos de la radiación.

El propósito básico de la cefalometría es realizar comparaciones por una de las siguientes razones: descripción de las características y el crecimiento craneofaciales; diagnóstico cefalométrico de alteraciones dentales, dento-faciales y craneofaciales; predicción de cambios por crecimiento o tratamiento, y evaluación de los resultados de tratamiento (Moyers y cols., 1988). Las diferencias regionales pueden analizarse al comparar en ambas téc-

nicas de evaluación similares: el estudio de la Universidad de Michigan, dirigido por Riolo, Moyers y cols. (1974) y el estudio del Instituto de Ciencias de la Salud-CES, realizado en Damasco, Colombia, por Jiménez, Botero y col. (Giraldo-Giraldo y cols., 2001).

El estudio de la Universidad de Michigan, patrocinado por el National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos y que se llevó a cabo desde 1953 a 1974, es uno de los más extensos estudios de crecimiento y desarrollo craneofacial realizados en el mundo. Su objetivo fue realizar una descripción estadística de los datos craneofaciales obtenidos de alumnos de la escuela primaria y secundaria dependientes de la Universidad. Utilizó a 83 individuos, 36 mujeres y 47 varones, quienes fueron evaluados desde los 6 a los 16 años de edad mediante radiografías cefálicas laterales (magnificación: 12,7%) sin que ninguno de ellos recibiera tratamiento ortodóncico en este período. Las radiografías fueron trazadas manualmente y luego digitalizadas para su almacenamiento en ordenador (Riolo y cols., 1974).

El Estudio del Instituto de Ciencias de la Salud-CES, conocido también como Estudio de Crecimiento Craneofacial Colombiano, se extiende desde 1992 hasta el presente y tiene como objetivo evaluar los cambios craneofaciales en los integrantes de una población rural colombiana (Damasco, Antioquia) para compararlos con diferentes estudios de crecimiento y desarrollo craneofacial realizados en el mundo. Utiliza a 54 individuos, 32 mujeres y 22 varones, con oclusión de clase I, quienes han sido evaluados desde los 6 a los 15 años mediante radiografías cefálicas laterales trazadas y medidas manualmente (magnificación: 12,7%) (Giraldo-Giraldo y cols., 2001).

Hacia el futuro, estudios cefalométricos en población latinoamericana, estratificados con parámetros diferentes

del de la edad cronológica o basados en tomografía axial computarizada (TAC) en 3D y antropometría con fotografía en 3D, serán indispensables para describir más adecuadamente los cambios que se presentan en estas etapas del desarrollo humano.

Crecimiento y desarrollo dentoalveolar

Los modelos de estudio son, hasta el presente, la mejor ayuda diagnóstica para establecer las relaciones oclusales que presenta un individuo en un momento dado. Los modelos de estudio son un complemento de las radiografías cefálicas laterales estandarizadas utilizadas con el objetivo de describir las características y el crecimiento dentoalveolar de una población, diagnosticar las alteraciones dentales y oclusales de un individuo, predecir los cambios por crecimiento dentoalveolar o tratamiento y evaluar dentoalveolarmente los resultados del tratamiento.

A pesar de que éstos presentan una duplicación tridimensional de las relaciones oclusales, la mayoría de los análisis oclusales se realizan sobre la base de medidas bidimensionales tomadas desde una vista oclusal. Los modelos de estudio presentan algunas desventajas, como no permitir un registro directo exacto de las relaciones craneofaciales que acompañan la maloclusión ni registrar las posiciones que tienen los tejidos blandos (como la lengua o los labios y carrillos), las cuales pueden modificar las relaciones oclusales.

Para analizar las diferencias regionales se remite a los estudios de la Universidad de Michigan, dirigido por Moyers, Van der Linden y cols., (Moyers y cols., 1976) y el estudio del Instituto de Ciencias de la Salud-CES, realizado en Damasco, Colombia, de Jiménez, Botero y cols., (Arcila-Fernández y cols., 1997).

Puede concluirse que la amplitud intermolar maxilar y mandibular e inferior mostró un progresivo incremento de esta variable en varones angloamericanos, con una disminución en mujeres angloamericanas, asociado con los cambios propios de la dentición mixta. La población latinoamericana mostró dos disminuciones transitorias asociadas con el final de la dentición mixta, la migración mesial de los primeros molares permanentes y una tercera disminución en el ancho intermolar mandibular en mujeres latinoamericanas por el incremento en el apiñamiento dental en esta población. La población latinoamericana demostró un mayor desarrollo transversal del maxilar que la angloamericana.

La amplitud intercanina maxilar y mandibular mostró un comportamiento similar en ambas poblaciones, aumentando el tiempo de la dentición mixta como resultado del crecimiento y desarrollo craneofacial que ocurren en esta etapa y disminuyendo progresivamente por erupción pasiva e incremento del apiñamiento anterosuperior. La población latinoamericana mostró mayor desarrollo transversal mandibular que la población angloamericana.

En relación con las longitudes maxilar y mandibular, ambos grupos mostraron un incremento compatible con el final del período de dentición mixta y regresaron a

valores por debajo de los iniciales en la dentición permanente por el incremento del apiñamiento anteroinferior. Sin embargo, los valores del perímetro de arco fueron sorprendentemente menores en la población latinoamericana.

Las diferencias en el tamaño de dientes anteriores y posteriores y el índice de irregularidad presente, entre otros factores, podrían explicar estas diferencias. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para aclarar estos interrogantes. Para las mediciones dentoalveolares que se realizarán en el futuro a la población colombiana se contará con un análisis computarizado digital bidimensional, que permitirá realizar la evaluación de los cambios dentales de manera precisa. Sin embargo, un análisis de modelos computarizado digital y tridimensional nos daría una visión mucho más precisa de los cambios dentoalveolares normales que presenta un grupo poblacional determinado. Estos análisis en modelos 3D, además de proporcionar la posición exacta sobre la base de un sistema de coordenadas, permiten realizar superposiciones múltiples de los modelos para dar una idea general del crecimiento y desarrollo dentoalveolar individual o grupal, señalando los sitios de variación dental con una escala de colores en lugar de recurrir a análisis estadísticos de cambios puntuales, como es el caso que nos ocupa. (Ver capítulo 2.)

CONSIDERACIONES GENERALES

1. La gametogénesis, proceso que transforma las células germinales primordiales en gametos maduros (espermatozoides y oocitos definitivos) es el primer paso en la formación de un ser humano.
2. La fecundación es la fusión de los gametos masculino y femenino, de contenido cromosómico haploide, para formar una nueva célula, el cigoto, que es de contenido cromosómico diploide.
3. La ovulación es la liberación del oocito secundario y su corona radiada al oviducto por la rotura del folículo de Graaf en la superficie del ovario.
4. La epigenética desempeña un papel importante en el desarrollo del embrión y del feto, y los genes actúan como una matriz que es modificada epigenéticamente para crear su propio patrón de expresión genética. Estos patrones de expresión genética traducen los genes en factores de transcripción que a su vez son traducidos en proteínas.
5. En el período embrionario son identificables dos estadios críticos: la proliferación y migración, y la morfogénesis y diferenciación. La proliferación y migración abarca desde la formación del cigoto hasta el disco germinativo trilaminar, mientras que la morfogénesis y diferenciación comienza hacia la cuarta semana y termina al comienzo de la etapa fetal.
6. El desarrollo embrionario del complejo craneofacial se inicia en la cuarta semana, inducido por la migración de las células de la cresta neural. Las prominencias faciales que forman la cara definitiva son las prominencias frontonasal, maxilar [2] y mandibular [2].

Las prominencias maxilares y mandibulares forman parte del primer arco faríngeo (arco mandibular). En la prominencia maxilar se encuentran las condensaciones palatopterigocuadradas, y en la mandibular se encuentra el cartílago de Meckel, que sirven de matriz para la formación intramembranosa del maxilar y la mandíbula, respectivamente.

7. La formación del paladar y las fosas nasales se presenta en dos estadios: inicialmente se desarrolla el paladar primario a partir de los procesos nasales laterales y mediales y la porción de los procesos maxilares que divide ambas cavidades hacia semanas 5-7 del desarrollo embrionario; el paladar secundario se forma a partir de la fusión de los dos procesos palatinos laterales provenientes de los procesos maxilares. Ambos estadios requieren una coordinación precisa entre el crecimiento de los procesos, la apoptosis del epitelio de los márgenes mediales de los procesos palatinos y la aparición de moléculas de adhesión celular en esta zona, entre otros factores.
8. En relación con el desarrollo craneofacial posnatal existen diferencias importantes entre poblaciones angloamericanas y latinoamericanas: la población angloamericana presenta una base de cráneo anterior más prominente que la población latinoamericana, una longitud maxilar y una altura facial anteroinferior reducida y una longitud mandibular aumentada. Esto representaría que los pacientes latinoamericanos presentan perfiles más cóncavos y caras con un tercio inferior más aumentado que los estándares angloamericanos.
9. En relación con el desarrollo dentoalveolar posnatal existen a su vez diferencias importantes entre las poblaciones, los latinoamericanos presentan un desarrollo dentoalveolar transversal mayor que la población angloamericana, pero una longitud maxilar y mandibular menor. Son necesarios estudios adicionales para determinar si estas diferencias pueden ser explicadas por variaciones significativas en el tamaño dental anterior y posterior y el grado de apiñamiento.
10. Nuevas tecnologías pueden ser aplicadas al estudio del crecimiento y desarrollo craneofacial, las cuales incluyen, entre otros: análisis tridimensional computarizado de modelos de estudio, fotogrametría en 3D, TAC en 3D. Estos análisis permitirán establecer con mayor exactitud las diferencias que aparecen descritas en este capítulo.

CONCLUSIONES

Durante el desarrollo prenatal existen dos períodos claramente determinados: el período embrionario, en el cual la información genética y la epigenética desempeñan un papel preponderante en la correcta histodiferenciación y morfodiferenciación tisular, y el período fetal, que se caracteriza por la maduración funcional y el crecimiento de los sistemas de órganos. Empiezan a comprenderse los mecanismos por los cuales el código gené-

tico se traduce en señales moleculares específicas, para guiar a las células pluripotenciales del embrión a formar órganos y sistemas específicos, en una organización genéticamente determinada, pero epigenéticamente controlada.

El crecimiento craneofacial posnatal en poblaciones latinoamericanas es diferente del de las poblaciones angloamericanas: los latinoamericanos presentan una base anterior de cráneo menos prominente, una longitud maxilar y una altura facial anteroinferior aumentada, y una longitud mandibular disminuida, lo que representa perfiles más cóncavos y caras con predominio del tercio inferior. Deben realizarse estudios adicionales con métodos diferentes para determinar el crecimiento craneofacial normal a la edad cronológica.

El desarrollo dental igualmente mostró diferencias importantes entre poblaciones latinoamericanas y angloamericanas: la población latinoamericana mostró cambios importantes y claramente establecidos durante el paso de la dentición mixta a la permanente. Estos cambios fueron más sutiles en la población angloamericana, especialmente en la población masculina. La población latinoamericana presenta un mayor desarrollo transversal dentoalveolar que la población angloamericana, pero valores sorprendentemente menores en la longitud (perímetro) de los arcos dentales. Deben realizarse estudios adicionales para determinar el desarrollo dentoalveolar según la edad dental, para hacer comparaciones en relación con la edad cronológica.

CLAVES PARA LA REFLEXIÓN

¿Cuáles son los arcos faríngeos importantes en el desarrollo de la cara y la cavidad oral y cuáles, sus características anatómicas y genéticas?

¿Cuáles son las características más relevantes que diferencian a las poblaciones latinoamericanas de las de ascendencia europea a nivel dentoalveolar y craneofacial, y que son importantes para establecer alternativas de tratamiento en la actualidad?

BIBLIOGRAFÍA

Embriología y desarrollo prenatal

- Acosta-Gutiérrez M, Acuña-Decastro S, Serna-Meneses C. Crecimiento y desarrollo dentoalveolar en la población de Damasco - Antioquia. Tesis, Medellín: Instituto de Ciencias de la Salud CES; 2001.
- Alberts B, Johnston A, Lewis J et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- Arcila-Fernández MM, Palacio-Villegas A, Restrepo-Garcés AB y col. Desarrollo dentoalveolar en la población de Damasco, Antioquia. Tesis, Medellín: Instituto de Ciencias de la Salud CES; 1997.
- Bartholdson L, Hellström SOM, Söderberg O. A case of a double tongue: Case report. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1991;25:93-5.
- Burdi AR, Silvey RG. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate J* 1969;6:1-7.
- Carstens MH. Development of the facial midline. *J Craniofac Surg* 2002;13:129-87.
- Chong SS, Cheah FSH; Jabs EW. Genes implicated lip and palate development. En: Wyszynski DF (ed). *Cleft lip and palate*. From

- origin to treatment. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 61-124.
- Cleveland DW, Mao Y, Sullivan KF. Centromeres and kinetochores: from epigenetics to mitotic checkpoint signaling. *Cell* 2003;112(4):407-21.
- Colas J-F, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn* 2001;221(2):117-45.
- Crecimiento y desarrollo posnatal**
- Diewert VM, Losanoff S. Animal models of facial clefting: experimental, congenital, and transgenic. En: Mooney MP, Siegel MI (ed). *Understanding craniofacial anomalies: the etiopathogenesis of craniosynostosis and facial clefting*. New York: John Wiley and Sons; 2002. p. 251-72.
- García-Castro M, Bronner-Fraser M. Induction and differentiation of the neural crest. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:695-8.
- Giraldo-Giraldo MJ, Jaramillo-Sierra GL, Idarraga-Ocampo A y cols. Estudio cefalométrico longitudinal a 10 años de la variabilidad en el crecimiento craneofacial en 54 pacientes de la comunidad de Damasco, Antioquia (Quinto reporte). Tesis, Medellín: Instituto de Ciencias de la Salud/CES; 2001.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr., Hennekam RC. *Syndromes of the head and neck*. Oxford Monographs on Medical Genetics n° 42. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Hall BK. The neural crest as a fourth germ layer and vertebrates as quadrilateral not triloblastic. *Evol Dev* 2000;2:3-5.
- Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: New insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:368-422.
- Johnston MC, Bronsky PT. Craniofacial embryogenesis: Abnormal developmental mechanisms. En: Mooney MP, Siegel MI (eds). *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostosis and facial clefting*. New York: John Wiley & Sons; 2002. p. 61-124.
- Kaartinen V, Cui XM, Heisterkamp N et al. Transforming growth factor-beta3 regulates transdifferentiation of medial edge epithelium during palatal fusion and associated degradation of the basement membrane. *Dev Dyn* 1997;209(3):255-60.
- La Bonne C, Bronner-Fraser M. Molecular mechanisms of neural crest formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999;15:81-112.
- Larsen WJ. *Human Embryology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2001.
- Mooney MP, Siegel MI, Kimes KR et al. Development of the orbicularis oris muscle in normal and cleft palate human fetuses using three-dimensional computer reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:336-45.
- Mooney MP, Siegel MI, Kimes KR et al. Premaxillary development in normal and cleft palate human fetuses using three-dimensional computer reconstruction. *Cleft Palate Craniofac J* 1991;28:49-53.
- Moore G, Williamson R, Jansson O et al. Localization of a mutant gene for cleft palate and ankyloglossia in an x-linked Icelandic family. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11:372-6.
- Moyers RE, Bookstein FL, Hunter WS. Analysis of the Craniofacial Skeleton: Cephalometrics. En: Moyers RE (ed.). *Handbook of Orthodontics*, 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1988. p. 247-301.
- Moyers RE, Van der Linden FPGM, Riolo ML et al. Standards of Human Occlusal Development. Monograph 5, Craniofacial Growth Series. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development, The University of Michigan; 1976.
- Riolo ML, Moyers RE, McNamara JA et al. An Atlas of Craniofacial Growth: Cephalometric Standards from The University School Growth Study, The University of Michigan. Monograph 2, Craniofacial Growth Series. Ann Arbor: Center for Human Growth and Development, The University of Michigan; 1974.
- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Sarkar S, Petiot A, Copp A. FGF2 promotes skeletogenic differentiation of the cranial neural crest cells. *Develop* 2001;128: 2143-52.
- Shemer G, Podbilewicz B. Fusomorphogenesis: cell fusion in organ formation. *Dev Dyn* 2000;218:30-51.
- Sperber GH. *Craniofacial Development*. Hamilton: B.C. Decker; 2001.
- Sperber GH. Craniofacial embryogenesis: normal development mechanisms. En: Mooney MP, Siegel MI (eds). *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostosis and facial clefting*. New York: John Wiley and Sons; 2002. p. 31-60.
- Sun D, Vanderburg CR, Odierna GS et al. TGFbeta3 promotes transformation of chicken palate medial edge epithelium to mesenchyme in vitro. *Devel* 1998;125: 95-105.
- Ten Cate AR, Nanci A. *Embryology of the Head, Face, and Oral Cavity*. En: Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p. 30-53.