



Pontificia Universidad Católica de Chile
Escuela de Medicina. Facultad de Medicina

Organogénesis

Oscar Inzunza H.
Profesor Titular del Departamento de Anatomía
oinzunza@med.puc.cl

Hermes Bravo C.
Profesor Titular del Departamento de Anatomía
hbravo@med.puc.cl

Introducción Organogénesis

En la unidad “**Embriología General**” analizamos el desarrollo embrionario y fetal desde la fecundación hasta el feto de término, poniendo énfasis en las complejas modificaciones que se observan a partir del cigoto, caracterizando la secuencia témporo-espacial de tales cambios.

Como hemos visto, desde el período presomítico se comienzan a establecer los primordios de los distintos sistemas corporales, los cuales continúan su proceso de desarrollo y crecimiento a ritmos particulares, propios de cada sistema; ritmos que no necesariamente están sincronizados entre sí, lo que explica las diferencias temporales observables en su desarrollo. Este proceso de organogénesis involucra una serie de inducciones e interacciones entre los diferentes tejidos embrionarios, en los cuales es posible observar una cascada de eventos morfogenéticos para cada uno de los aparatos y sistemas del organismo. Alteraciones de estas secuencias de desarrollo van a determinar la aparición de defectos congénitos, cuya magnitud dependerá del momento y duración del elemento perturbador.

Si bien los procesos que detallaremos en esta unidad presentan un paralelismo o, en algunos casos, una simultaneidad de ocurrencia; por razones didácticas en este programa docente multimedial, generado como apoyo a los pasos prácticos de nuestros cursos, presentaremos la organogénesis o embriología de los sistemas corporales en la siguiente secuencia:

I Aparato Digestivo

II Aparato Respiratorio

III Aparato Circulatorio

IV Aparato Urinario

V Aparato Genital

I.- Aparato Digestivo

Introducción

El proceso de desarrollo del aparato digestivo se ha estructurado en cinco grandes temas, que corresponden a los componentes del aparato digestivo. Estos son: Intestino Primitivo, Intestino Anterior, Intestino Medio, Intestino Posterior y Cavidad Peritoneal.

Durante la cuarta semana de vida embrionaria, como consecuencia del importante crecimiento del tubo neural y el subsecuente plegamiento longitudinal y transversal, la parte dorsal del saco vitelino es incorporada al interior del embrión determinando la formación del intestino primitivo. Este tubo se encuentra cerrado en su extremo cefálico por la membrana bucofaríngea y en su extremo caudal por la membrana cloacal, estando la zona media de él transitoriamente comunicado con el saco vitelino a través del conducto vitelino u onfalomesentérico.

La cubierta endodérmica del intestino primitivo formará la mayor parte del epitelio y de las glándulas del aparato digestivo y la esplacnopleura u hoja visceral del mesoderma intraembrionario formará la pared muscular del tubo digestivo.

Intestino Primitivo

Durante la cuarta semana de vida embrionaria, como consecuencia del importante crecimiento del tubo neural y el subsecuente plegamiento longitudinal y transversal, la parte dorsal del saco vitelino es incorporada al interior del embrión determinando la formación del intestino primitivo. Este tubo se encuentra cerrado en su extremo cefálico por la membrana bucofaríngea y en su extremo caudal por la membrana cloacal, estando la zona media de él transitoriamente comunicado con el saco vitelino a través del conducto vitelino. La cubierta endodérmica del intestino primitivo formará la mayor parte del epitelio y de las glándulas del aparato digestivo y a esplacnopleura u hoja visceral del mesoderma intraembrionario formará la pared muscular del tubo digestivo.

Hacia el final de la cuarta semana es posible reconocer en el intestino primitivo tres sectores: el intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior. En el intestino anterior se describe la porción craneal de él como intestino faríngeo, extendido desde la membrana bucofaríngea hasta el *divertículo* respiratorio; región que guarda estrecha relación con el desarrollo de los arcos viscerales y será tratada en el capítulo Máxilo Facial y Cuello. La porción caudal del intestino anterior extendida hasta el esbozo hepático dará origen al esófago, estómago, región proximal del duodeno, hígado, ductos biliares y páncreas. El intestino medio extendido hasta la zona media del colon dará origen a la porción distal del duodeno, yeyuno, ileon y mitad proximal del intestino grueso. El intestino posterior se extiende hasta la membrana cloacal y da origen a la porción distal del colon y al recto.

Convencionalmente, los límites de estas porciones del intestino primitivo se corresponden con los territorios de distribución de las tres ramas viscerales, impares y medias de la aorta abdominal que irrigan al tubo digestivo abdominal. Así, el tronco celíaco se distribuye por los órganos derivados de la porción caudal del intestino anterior; la arteria mesentérica superior lo hace por las estructuras derivadas del intestino medio y la arteria mesentérica inferior irriga los órganos originados del intestino

Inicialmente, existe una amplia zona de contacto entre el intestino primitivo y el mesoderma del tronco del embrión. Posteriormente, hacia la quinta semana, este contacto se reduce, formándose el mesenterio dorsal, del cual se encuentran suspendidos los segmentos del intestino primitivo. Las ramas viscerales de la aorta abdominal (tronco celíaco, mesentérica superior e inferior) transitan entre las dos hojas de este pliegue peritoneal para llegar hasta sus órganos de destino. El mesenterio dorsal recibe diferentes nombres según el órgano sobre el cual se fija. Así, la porción más cefálica, unida a la parte distal del esófago y al estómago, se denomina mesogastrio dorsal; entre sus dos hojas se desarrolla el bazo y, este meso formará, posteriormente, el omento mayor y los ligamentos gastroesplénico y esplenorrenal. En la porción del mesenterio dorsal unida al duodeno, el mesoduodeno dorsal, se desarrolla el páncreas dorsal y, posteriormente, al producirse el retorno del asa intestinal, este pliegue peritoneal se fusiona con el peritoneo parietal dejando al duodeno y al páncreas

en una situación peritonizada fija. La zona del mesenterio dorsal unida al yeyuno ileon, el mesenterio propiamente dicho, persiste como tal en el adulto. En el mesenterio dorsal unido al colon, el mesocolon dorsal, se observa durante el retorno del asa intestinal un proceso de fusión con el peritoneo parietal a nivel del colon ascendente y descendente, quedando estas regiones en una situación peritonizada fija. Sin embargo, persiste como mesocolon transverso y mesocolon pélvico extendiéndose hasta esas regiones del intestino grueso.

Intestino Anterior

Al inicio de la cuarta semana el extremo cefálico del intestino anterior se encuentra cerrado por la membrana bucofaríngea. El desarrollo subsecuente de los arcos viscerales o faríngeos permite reconocer en el intestino anterior una porción craneal, el intestino faríngeo, y una porción caudal que da origen al esófago, al estomago, la mitad craneal del duodeno, además de dar origen al hígado, páncreas y a la vía biliar. (**fig. 2**).

La porción caudal del intestino anterior presenta el mesenterio ventral, pliegue peritoneal que se extiende hasta la pared abdominal ventral. Entre sus dos hojas se desarrolla el esbozo hepático, separando al mesogastrio ventral en una porción ventral, el ligamento falciforme (entre hígado y pared abdominal) y el omento menor (entre hígado y estomago).

- Desarrollo del esófago

El esófago se desarrolla del intestino anterior, caudal al origen del brote respiratorio. Inicialmente el esófago es corto pero se alarga rápidamente empujado por el descenso del corazón y el crecimiento del *tracto* respiratorio, alcanzando una longitud proporcional hacia la séptima semana. Cuando esta elongación no ocurre, puede traccionar al estomago hacia el tórax, formándose así una *hernia* del *hiato* esofágico del diafragma, de carácter *congénito*. Entre el esbozo respiratorio y el esófago se forma el *tabique* traqueoesofágico que va separando esos conductos. Desde el endodermo se origina el epitelio y las glándulas esofágicas, al inicio el epitelio obstruye el lumen del

esófago, recanalizándose hacia la octava semana. El mesodermo que lo rodea forma la pared muscular; musculatura estriada en los dos tercios superiores, originada del mesodermo de los últimos arcos faríngeos y musculatura lisa en el tercio inferior del esófago, originada del mesodermo esplácnico. A los lados del esófago se encuentra el canal pericardio-peritoneal, que a ésta edad embrionaria comunica libremente las regiones pleuropericárdicas y peritoneal. Entre el corazón en desarrollo y el saco vitelino se encuentra un tabique transversal de tejido mesodérmico llamado septum transversum. Este tabique formará el mesogastrio ventral y gran parte del diafragma que separa tórax de abdomen. (**fig. 3**).

La íntima situación que existe entre el esbozo respiratorio y el esófago explica la existencia de defectos congénitos como la *atresia* esofágica y las *fístulas* traqueoesofágicas. *Patologías* derivadas de un defecto en la disposición del tabique traqueoesofágico que al desviarse interrumpe la continuidad del esófago, dejando los cabos en fondo ciego o conectados con la traquea formando diferentes tipos de fístulas. Esta situación impide que el feto degluta líquido amniótico, desarrollándose un polihidroamnios.

- Desarrollo del Estómago

Hacia el día 28 del desarrollo la zona del intestino anterior que dará origen al estómago aparece como una dilatación *fusiforme* claramente diferente de los segmentos adyacentes del tubo digestivo. Durante la quinta semana, la pared posterior del estómago crece más rápidamente que la pared ventral hecho que determina la formación de las curvaturas mayor y menor. Así mismo, el crecimiento diferencial del extremo superior del estómago dará origen al fondo gástrico y a la incisura del cardias, situación que se observa al final de la séptima semana. Simultáneamente con estos cambios de forma el estómago experimenta una rotación de 90° hacia la derecha, en el eje longitudinal y un movimiento de báscula hacia la izquierda, en el eje anteroposterior.

Como consecuencia de estos movimientos, la región pilórica queda ubicada hacia la derecha y el cardias hacia la izquierda, la curvatura menor queda orientada hacia la derecha y la curvatura mayor hacia la izquierda, la cara izquierda del estómago es

ventral y la cara derecha es dorsal. Esto último explica la distribución del nervio vago izquierdo por la cara anterior y del vago derecho por la cara posterior del estómago. **(fig.4).**

El movimiento de rotación del estómago involucra también a los mesogastrios ventral y dorsal. El mesogastrio ventral es arrastrado hacia la derecha, situándose en el plano frontal. Entre sus dos hojas se está desarrollando el esbozo hepático lo que permite separarlo en una porción ventral, el ligamento *falciforme*, entre hígado y pared abdominal (en cuyo borde libre se ubica la vena umbilical) y una porción dorsal, el omento menor, entre hígado y estómago (cuyo borde libre contiene a la arteria hepática, el ducto biliar y la vena porta). El mesogastrio dorsal por su parte crece proyectándose hacia la izquierda y hacia caudal situándose por ventral de las asas intestinales; entre sus dos hojas se está desarrollando el bazo y alcanza a incluir a la cola del páncreas. Este meso formará el omento mayor y los ligamentos gastroesplénico y esplenorrenal, elementos que constituirán los límites izquierdo e inferior de la bolsa omental.

El establecimiento de la separación de tórax y abdomen, por el desarrollo del diafragma, junto con el proceso de fusión del mesoduodeno, la rotación gástrica y las modificaciones consiguientes del mesogastrio dorsal y ventral, determinan que la región del celoma intraembrionario ubicado a la derecha del estómago se desplace por detrás de él, formando así la bolsa omental o saco menor del peritoneo. A medida que el estómago y el mesogastrio dorsal crecen la bolsa omental se desarrolla presentando una extensión craneal, detrás del fondo gástrico y una extensión caudal, limitada por el mesogastrio dorsal. La comunicación de la bolsa omental con el saco mayor del peritoneo queda reducida a un estrecho túnel, el foramen epiplóico, ubicado detrás del borde libre del omento menor, sobre duodeno y debajo del hígado. **(fig. 5).**

Desde el endodermo se origina el epitelio y las glándulas gástricas; hacia finales del segundo mes se hacen evidentes los pliegues de la mucosa y al inicio del periodo fetal comienza la diferenciación de los distintos tipos celulares. La esplacnopleura va a diferenciar la muscular de la mucosa y las capas musculares lisas, hecho que permite la existencia de *peristalsis* ya en 11^a semana de desarrollo. En algunos lactantes se observa una *hipertrofia* de la musculatura circular del píloro, originando una *estenosis*

del canal pilórico y una dificultad de vaciamiento del estómago. Como consecuencia de esto el estómago se distiende notablemente desencadenándose vómitos explosivos en el recién nacido.

- **Desarrollo del Duodeno**

En la formación del asa duodenal participan la porción distal de intestino anterior y la porción proximal del intestino medio; situación que explica el doble origen de irrigación del duodeno (el tronco celíaco, a través de la arteria hepática en la porción proximal y la arteria mesentérica superior en la porción distal del duodeno). El punto de separación entre ambas porciones se encuentra justo a distal del origen del brote hepático. Hacia la cuarta semana de vida embrionaria el duodeno crece y forma un asa en forma de C, de concavidad posterior, donde se fija el mesoduodeno; entre las dos hojas de este meso se está desarrollando el páncreas dorsal. (**fig. 6A**). El duodeno acompaña al giro del estómago, rotando hacia la derecha, colocándose sobre la pared abdominal posterior. Este hecho determina que se produzca la *coalescencia* del mesoduodeno, el cual desaparece, dejando a esta parte del intestino delgado en posición peritonizada fija. Los extremos del duodeno mantienen cierta movilidad debido a sus relaciones con pliegues peritoneales; sobre el bulbo duodenal (primera porción del duodeno) se fija el extremo derecho del omento menor (zona que recibe el nombre de ligamento hepatoduodenal), y la cuarta porción se continua con el yeyuno. (**fig. 6B**).

Desde el endodermo se origina el epitelio y las glándulas duodenales mientras que desde la esplacnopleura se diferencia la capa muscular lisa. Además, desde el endodermo de la zona media del duodeno en desarrollo surge por ventral el esbozo del hígado y del páncreas ventral en tanto que por dorsal se origina el esbozo del páncreas dorsal. Durante la quinta semana de desarrollo el epitelio duodenal crece y oblitera el lumen intestinal, recanalizándose hacia finales de la octava semana. Fallas en este proceso pueden determinar la aparición de estenosis o atresia del duodeno en el recién nacido. Estos defectos congénitos generan vómitos biliosos y polihidroamnios.

- Desarrollo del hígado y vía biliar

Hacia el día embrionario 18, surge desde la convexidad de la futura asa duodenal un brote endodérmico, el esbozo hepático. Este brote epitelial crece entre las dos hojas del mesogastrio ventral y se proyecta hacia cefálico y ventral en dirección al septum transverso. Conforme crece el esbozo hepático se divide en una porción craneal más grande, el *primordio* hepático y en una porción caudal, el divertículo cístico. El primordio hepático da origen al hígado y vía biliar intra y extra hepática y el divertículo cístico da origen a la vesícula biliar y su conducto. (**fig. 7A**).

A medida que se desarrolla el primordio hepático crece en volumen, formando dos lóbulos de igual tamaño, que ocupan la mitad superior del abdomen del embrión. El endodermo del primordio hepático forma el *parénquima* hepático (hepatocitos) y el epitelio de la vía biliar; el mesodermo del septum transverso da origen al tejido *hematopoyético*, el tejido conectivo del hígado y las células de Kupffer. Desde las hojas del mesogastrio ventral surge la cubierta peritoneal del hígado. La porción craneal del hígado que toma relación con el tendón del diafragma queda desprovista de peritoneo, conformando el área desnuda del hígado. El pliegue peritoneal que rodea al área desnuda forma el ligamento coronario. A medida que crece el hígado se desarrolla también la vesícula biliar y su pedículo se transforma en el conducto cístico. Como hemos visto en otros conductos endodérmicos, también la vía biliar es inicialmente un cordón celular macizo que posteriormente sufre un proceso de *vacuolización*, generándose así el lumen canalicular. Cuando este proceso de canalización se altera aparece un defecto congénito grave, la atresia biliar extrahepática. (**fig. 7B y 7C**).

El tallo del primordio hepático se une con el tallo del divertículo cístico para formar el conducto colédoco. Inicialmente este conducto se une a la cara ventral del asa duodenal, sin embargo, este punto unión es desplazado hacia dorsal a medida que se desarrolla la rotación duodenal.

Al desarrollarse el primordio hepático hacia el septum transverso, incorpora en su crecimiento a los vasos vitelinos y umbilicales, hacia ellos confluyen los cordones y luego los *sinusoides* hepáticos. Por debajo del hígado las venas vitelinas forman un *plexo* periduodenal que posteriormente da origen a la vena porta. Por sobre el hígado la

vena vitelina izquierda desaparece y la vena vitelina derecha forma la porción terminal de la vena cava inferior. La porción proximal de las venas umbilicales desaparece como también lo hace la porción distal de la vena umbilical derecha, persistiendo la vena umbilical izquierda la cual queda conectada con la circulación placentaria. Entre la vena umbilical izquierda y la vena cava inferior se establece una conexión a través del ducto venoso, el cual deriva gran parte de la sangre oxigenada proveniente de la vena umbilical hacia la cava inferior. (**fig. 8**).

La hematopoyesis se inicia en la sexta semana lo que le da al hígado su aspecto rojo brillante; esta actividad es la responsable del incremento en volumen de la víscera, la cual llega a representar hacia la novena semana el 10% del peso fetal. En el feto de término la función hematopoyética del hígado a finalizado y, a esta edad, representa el 5% del peso corporal. La producción de bilis comienza hacia la duodécima semana, siendo esta secreción responsable del color característico del *meconio*.

- Desarrollo del páncreas

Hacia el día 30 el páncreas se desarrolla a partir de dos brotes endodérmicos provenientes del asa duodenal; el esbozo pancreático ventral que guarda estrecha relación y parece ser inducida por el primordio hepático y, el esbozo pancreático dorsal, que se desarrolla en el mesoduodeno.

El esbozo pancreático ventral es más pequeño y caudal estando contenido en el mesogastrio ventral, de él se origina la porción inferior de la cabeza del páncreas. A medida que gira el asa duodenal el esbozo ventral es desplazado junto con el colédoco hacia dorsal, hecho que ocurre durante la quinta semana. El esbozo pancreático dorsal se origina directamente del endodermo duodenal, tiene una posición más cefálica y de él surge la mayor parte del páncreas (mitad superior de la cabeza, cuello, cuerpo y cola). Esta porción crece bastante, tanto que su extremo distal queda incluido entre las dos hoja del mesogastrio dorsal; hecho que explica la presencia de la cola del páncreas en el ligamento esplenorrenal. Hacia la séptima semana los dos esbozos pancreáticos se fusionan, anastomosándose sus conductos, de manera que el conducto pancreático principal queda formado por el tallo del esbozo ventral y la porción distal del tallo del

esbozo dorsal; desembocando junto con el colédoco en la papila duodenal mayor (**fig. 9**). La parte proximal del esbozo dorsal forma el conducto pancreático accesorio que desemboca en la papila duodenal menor. En ocasiones, el esbozo pancreático ventral forma un anillo completo en torno al duodeno, el páncreas anular, anomalía congénita que puede generar una obstrucción intestinal.

El endodermo de los esbozos pancreáticos forma los conductos y *acinos* de la glándula como también los islotes endocrinos; los tabiques y el tejido conjuntivo derivan del mesodermo esplácnico. La secreción de insulina se verifica ya a la décima semana.

- Desarrollo del bazo

Si bien el bazo no es un órgano digestivo, su desarrollo en el mesogastrio dorsal justifica su inclusión en este capítulo. Durante la quinta semana, el esbozo del bazo surge de una condensación de células mesodérmicas ubicadas entre las dos hojas del mesogastrio dorsal que crece y protruye hacia la izquierda, acompañando la rotación gástrica. El bazo es un órgano linfático grande, muy vascularizado que adquiere su forma poliédrica característica en el periodo fetal. Inicialmente lobulado, los surcos divisorios de su superficie desaparecen en el periodo postnatal, pudiendo persistir en el adulto.

La presencia del bazo en desarrollo divide la parte alta de mesogastrio dorsal en una zona dorsal, el ligamento esplenorrenal, y una zona ventral, el ligamento gastroesplénico. Esta disposición explica el tortuoso trayecto de la arteria esplénica que, desde la pared abdominal posterior, se incorpora al ligamento esplenorrenal (lienorrenal) para llegar al bazo y sus ramas, gastroepiploica izquierda y gástricas cortas, deben continuar por el ligamento gastroesplénico para llegar a irrigar al estómago (**fig. 10**).

El bazo tiene al comienzo una función hematopoyética que se extiende durante la vida fetal pero que puede ser reasumida en el adulto. Además, a partir del cuarto mes asume la función *linfopoyética*. Pequeñas condensaciones de tejido esplénico, bazos accesorios, pueden desarrollarse en las cercanías del hilio esplénico, la cola del páncreas o en trayecto de la arteria esplénica.

Intestino Medio

El intestino medio se extiende desde la zona caudal al esbozo hepático hasta la zona media del colon, está unido a la pared abdominal posterior por el mesenterio primitivo, siendo irrigado por la arteria mesentérica superior. Esta región del intestino primitivo da origen a la porción distal del duodeno, yeyuno, ileon, ciego, apéndice, colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso.

A medida que el intestino medio se alarga, forma un asa de convexidad ventral que se encuentra conectada en su punto más ventral con el saco vitelino a través del tallo vitelino o conducto onfalomesentérico. El tallo vitelino permite dividir al asa intestinal en una rama craneal y otra caudal. El punto de inserción del tallo vitelino en el intestino se ubica en el adulto a nivel del ileon, a 50 cms. de la unión ileocecal. En algunos casos puede persistir en este punto un remanente del tallo vitelino, defecto congénito conocido como divertículo de Meckel. Hacia la sexta semana el asa intestinal presenta un crecimiento importante que, sumado al desarrollo de otras vísceras abdominales como el hígado, genera un conflicto de espacio que empuja al intestino en desarrollo hacia la parte proximal del cordón umbilical. De esta manera se instala en el embrión la hernia umbilical fisiológica.

En el interior del cordón umbilical la rama craneal del asa crece formando una serie de curvas, la rama caudal en cambio crece proporcionalmente menos pero forma una dilatación, el esbozo cecal, primordio del ciego y del apéndice. Simultáneamente con el crecimiento en longitud el asa intestinal desarrolla una rotación de 90° en sentido antihorario, tomando como eje dorsoventral a la arteria mesentérica superior. A consecuencia de este giro la rama craneal del asa se ubica hacia la derecha y la rama caudal hacia la izquierda. Durante la décima semana debido a un aumento del volumen de la cavidad abdominal, los intestinos reingresan a ella, proceso denominado reducción de la hernia del intestino medio. A medida que se produce el retorno del intestino se completa el proceso de rotación, girando otros 180°. Así, retorna primero a la cavidad abdominal la rama craneal del asa (yeyuno-ileon), ubicándose primero por debajo y luego a la izquierda del eje de la arteria mesentérica superior. Luego, el asa caudal se ubica primero por encima y luego a la derecha del eje de la arteria

mesentérica superior, de modo tal que el esbozo cecal toma contacto con la cara inferior del lóbulo derecho del hígado. Desde allí desciende hacia la fosa ilíaca derecha, formándose el colon ascendente y completándose así una rotación intestinal de 270°. Durante el proceso de descenso del ciego se forma el divertículo del apéndice, el cual crece con rapidez, hecho que puede provocar que esta porción de intestino adquiera una posición retrocecal. (*fig. 11*).

Fallas en el proceso de reducción de la hernia umbilical pueden generar un defecto llamado onfalocelo; en él, el intestino y otras vísceras digestivas como el hígado y el estómago quedan incluidas en este gran defecto herniario, cubiertas por el amnios. Del mismo modo, la rotación intestinal puede desarrollarse de forma incompleta, generando una serie de anomalías congénitas, como el colon izquierdo, que pueden determinar bandas de adherencias entre zonas del intestino con la subsecuente obstrucción intestinal. Un caso extremo de estas anomalías de rotación lo constituye la rotación inversa del intestino.

En la especie humana, después de producida la reducción de la hernia intestinal se produce un acortamiento y coalescencia del mesenterio primitivo, de modo tal que desaparece el meso del colon ascendente y del colon descendente, adoptando estas porciones del intestino grueso una situación peritonizada fija. El colon transversal y el colon pélvico mantienen sus respectivos mesos y su situación es peritonizada móvil.

Intestino Posterior

Esta porción del intestino primitivo dará origen al tercio distal del colon transversal, al colon descendente, al colon pélvico, al recto y la porción superior del canal anal. Todas estas estructuras reciben su irrigación de la arteria mesentérica inferior. Además, desde el intestino posterior se origina la mucosa de la vejiga urinaria y de la uretra.

La porción terminal dilatada del intestino posterior, la cloaca, está delimitada por endodermo, existiendo una zona, la membrana cloacal, donde está en contacto con el ectodermo de la fosa anal. En la parte anterior de la cloaca se abre el alantoides, elemento *vestigial* en el hombre, que representa un divertículo del saco vitelino. Hacia la sexta semana en el ángulo entre el alantoides y el intestino posterior se desarrolla hacia

caudal un espolón mesodérmico, el tabique uorrectal, que crece y termina, en la séptima semana, uniéndose con la membrana cloacal. De esta manera, la cloaca queda dividida en una porción dorsal, el recto y canal anal, y en una porción ventral, el seno urogenital (**fig. 12**). Del mismo modo, la membrana cloacal es dividida en una zona dorsal, la membrana anal, y una gran zona ventral, la membrana urogenital. El área de fusión del tabique uorrectal con la membrana cloacal está representado en el adulto por el cuerpo perineal. El mesénquima que rodea a la membrana anal forma el esfínter anal externo y desde el mesénquima que rodea a la membrana urogenital se originan los músculos perineales superficiales. Visto desde la superficie del embrión, el área que rodea a la membrana anal aparece elevada, notándose una depresión central, la fosa anal, tapizada por ectodermo. Hacia la novena semana se rompe la membrana anal, de modo que el intestino posterior queda comunicado con la cavidad amniótica. A nivel del canal anal, la mucosa de los dos tercios superiores deriva del endodermo del intestino posterior y la mucosa del tercio distal es de origen ectodérmico. Este punto de encuentro está marcado por la línea pectínea, zona de transición mucocutánea.

Fallas en el desarrollo del tabique uorrectal van a determinar la aparición de una variedad de anomalías congénitas como las atresias anorectales con comunicaciones hacia el tracto urinario o genital.

Cavidad Peritoneal

Concomitantemente con el inicio del plegamiento lateral y longitudinal del embrión, el mesodermo lateral sufre un proceso de vacuolización que va a separarlo en dos hojas; la somatopleura que se extiende hacia el amnios y la esplacnopleura que se extiende hacia el saco vitelino, generando un espacio entre ambas hojas, el celoma intraembrionario. Este espacio tiene forma de herradura y recorre el borde del disco embrionario. El extremo cefálico del celoma intraembrionario se ubica por delante de la lámina precordial en relación con el mesodermo cardiogénico y pasa a formar el celoma o cavidad pericárdica. La porción caudal del celoma intraembrionario forma, a los lados del intestino anterior, los canales pericardioperitoneales; estos canales se abren caudalmente en el celoma intraembrionario colocado a los lados del saco vitelino, la

cavidad peritoneal primitiva. Esta cavidad comunica con el celoma extraembrionario que rodea al saco vitelino en el pedículo de fijación. El desarrollo ulterior del septum transversum va a separar la cavidad pleuropericárdica de la cavidad peritoneal.

La cavidad peritoneal está limitada por una hoja mesotelial (peritoneo primitivo) parietal originada en la somatopleura y por una hoja mesotelial visceral originada en la esplacnopleura. La presencia del mesenterio primitivo y del mesogastrio ventral separa a la cavidad abdominal en dos regiones derecha e izquierda, dispuestas a los lados del intestino en desarrollo. Los importantes cambios que sufren las vísceras digestivas producto del crecimiento, rotación y fijación de diversos pliegues peritoneales, van a modificar notablemente a la cavidad peritoneal.

Como ya hemos visto, la rotación gástrica y las modificaciones consiguientes del mesogastrio dorsal y ventral, determinan que la región de la cavidad peritoneal ubicada a la derecha del estómago se desplace por detrás de él, extendiéndose entre las hojas del mesogastrio dorsal, formando así la bolsa omental o saco menor del peritoneo. El límite izquierdo de esta cavidad está dado por los ligamentos gastroesplénico y esplenorrenal. El foramen epiplóico, ubicado detrás del borde libre del omento menor, sobre el duodeno y debajo del hígado establece la comunicación entre la bolsa omental y el saco mayor del peritoneo. Por otro lado, el desarrollo del hígado separa al mesogastrio ventral en ligamento falciforme (entre hígado y pared abdominal) y omento menor (entre hígado y estómago). (**fig. 13A y 13B**).

La coalescencia del mesoduodeno y la fijación peritoneal que se desencadena con la reducción de la hernia del intestino medio; proceso que deja al colon ascendente y descendente en una situación peritonizada fija y al colon transversum y al colon pélvico en una situación peritonizada móvil, van a determinar el establecimiento de diferentes regiones en la cavidad peritoneal.

Así, el mesocolon transversum separa las regiones supra e inframesocólica. En la región supramesocólica, entre el diafragma y el hígado se forman dos espacios subfrénicos peritoneales, derecho e izquierdo, separados por el ligamento falciforme y limitados cranealmente por la hoja anterior del ligamento coronario del hígado. En esta misma región, entre el hígado y el mesocolon se forman los espacios subhepáticos

derecho e izquierdo. El espacio subhepático izquierdo es pequeño y de poca importancia clínica. El espacio subhepático derecho también llamado bolsa heparrenal o de Morrison, está limitado cranealmente por la hoja inferior del ligamento coronario y corresponde a la región más declive del saco mayor del peritoneo con el paciente en decúbito dorsal. El foramen epiploíco se abre hacia la bolsa heparrenal. La región inframesocólica queda dividida en cuatro goteras; las goteras paracólicas derecha e izquierda, laterales al colon ascendente y descendente respectivamente, y las goteras cólicas mediales derecha e izquierda, ubicadas entre la raíz del mesenterio y el colon ascendente y descendente respectivamente.

II.- Aparato Respiratorio

Introducción

Este módulo está conformado por cuatro grandes temas que corresponden a los componentes de la vía aérea inferior del aparato respiratorio. Estos son: Laringe, Tráquea y Bronquios, Pulmón, Pleura y Diafragma.

El desarrollo de la vía aérea superior, que incluye fosas nasales y faringe, está en relación con la formación de la cara y del cuello, razón por la cual será tratada en el capítulo de Máxilo Facial y Cuello.

En cambio, la vía aérea inferior, que incluye a laringe, tráquea, bronquios y pulmones, se desarrolla desde el intestino anterior.

Desarrollo de la laringe

Hacia finales de la cuarta y principios de la quinta semana de desarrollo, se produce una rápida proliferación del mesodermo de los arcos faringeos cuarto al sexto en torno al esbozo respiratorio. Como consecuencia de ello, a los lados del orificio laringeo aparecen los engrosamientos aritenoídeos y en extremo craneal de él el engrosamiento de la epiglotis; primordios de los cartílagos homónimos que delimitan ya el primitivo *aditus* laringeo (**fig. 1A y 1B**). De esta manera, el orificio laringeo que inicialmente se dispone como una hendidura vertical es

transformado en un espacio en forma de T. Posteriormente, el mesodermo branquial termina por diferenciar los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides, conformando el esqueleto laringeo. (**fig. 2**). La musculatura laringea deriva del mesodermo de los arcos faringeos y, en consecuencia, estos músculos son inervados por ramas *branquiomotoras* del nervio vago, el nervio de los arcos faringeos cuarto al sexto.

Tal como ocurre con el intestino, el epitelio laringeo prolifera y obstruye temporalmente el lumen del conducto, recanalizándose hacia la décima semana. Durante este proceso, se forman los dos pliegues vestibulares (cuerdas vocales falsas derecha e izquierda) y los dos pliegues vocales (cuerdas vocales verdaderas derecha e izquierda); pliegues mucosos que se insinúan hacia el lumen laringeo y delimitan a cada lado a los *ventrículos* laringeos (derecho e izquierdo).

Desarrollo de la Tráquea y de los Bronquios

Distal a la laringe el divertículo respiratorio crece elongándose en el mesodermo esplácnico; luego su extremo distal sufre la primera bifurcación, dividiéndose en los esbozos bronquiales derecho e izquierdo. La porción del divertículo respiratorio extendida entre la laringe y los esbozos bronquiales da origen a la traquea. El endodermo forma el epitelio y las glándulas de la traquea mientras que el mesodermo diferencia a los cartílagos y al músculo traqueal. El tabique traqueo esofágico crece interponiéndose entre el divertículo respiratorio y el esófago en desarrollo.

El desarrollo defectuoso del tabique traqueo esofágico provoca la aparición de una fístula traqueo esofágica, la *anomalía* más frecuente de la vía respiratoria inferior.

Durante la quinta semana, los esbozos bronquiales crecen de forma asimétrica, de modo que el esbozo bronquial derecho, de mayor volumen, se trifurca en los brotes bronquiales secundarios: superior, medio e inferior; mientras que el esbozo bronquial izquierdo se divide en dos brotes bronquiales

secundarios: superior e inferior. Esta división es un presagio de la disposición de los lóbulos pulmonares. (**fig. 3**).

Fallas en el desarrollo de un esbozo bronquial determinan la *agenesia* pulmonar unilateral, condición compatible con la vida. En este caso, el corazón y las estructuras mediastínicas se desplazan hacia el lado afectado y el pulmón existente se hiperexpande.

Durante la sexta semana, los brotes bronquiales secundarios sufren una nueva división, dando origen a los brotes bronquiales terciarios, elementos que constituyen los segmentos bronco pulmonares del pulmón maduro. Los brotes bronquiales terciarios sufren bifurcaciones progresivas de modo tal que hacia el cuarto mes gestación, después de 14 generaciones de ramas bronquiales, aparecen unas pequeñas ramas llamadas bronquiolos terminales. Hacia el sexto mes, completadas 17 generaciones de ramas, se reconocen los bronquiolos respiratorios.

A medida que se producen las divisiones del árbol bronquial, el mesodermo circundante forma las placas cartilaginosas y la musculatura bronquial. El desarrollo del esbozo bronco pulmonar se hace en dirección caudal y lateral, de modo que hace eminencia hacia la cavidad celómica, detrás del corazón en desarrollo, en el espacio denominado canal pericardio peritoneal. La cubierta de mesodermo esplácnico que se encuentra sobre el pulmón en desarrollo se diferencia posteriormente en la pleura visceral. (**fig. 4**).

Desarrollo del Pulmón

En el desarrollo del pulmón existe una interacción entre el brote endodérmico que va originando las divisiones bronquiales y el mesodermo que lo rodea, siendo este último el que controla la ramificación del tracto respiratorio. Así, en la organogénesis del pulmón es posible reconocer las siguientes etapas: etapa embrionaria, etapa pseudoglandular, etapa canalicular, etapa de saco terminal y etapa alveolar.

Durante la etapa embrionaria, extendida desde el día 25 hasta finales de la quinta semana, aparece el esbozo pulmonar y se desarrolla su división hasta la formación de los segmentos broncopulmonares. Durante este periodo los pulmones en desarrollo comienzan a ocupar el canal pericardio peritoneal.

En la etapa pseudoglandular, que se extiende entre la quinta y la décimo sexta semana, se produce la mayor formación y desarrollo del sistema de conductos en los segmentos broncopulmonares, con excepción de los bronquiolos respiratorios y de los alvéolos. En este periodo no es posible la respiración, de modo tal que los fetos que nacen a esta edad no son viables. Las características histológicas del pulmón, en esta etapa, recuerdan la imagen de una glándula *exocrina* de ahí su nombre. **(fig. 5)**. Durante este periodo comienza la formación del sistema vascular pulmonar. Así, desde el sexto arco aórtico, llamado arco pulmonar, surgen ramas vasculares que acompañan al esbozo pulmonar a sus divisiones. La parte proximal del arco aórtico derecho persiste como arteria pulmonar derecha, mientras su parte distal pierde su conexión con la aorta dorsal. La parte proximal del arco aórtico izquierdo forma la arteria pulmonar izquierda y su parte distal persiste como ducto arterioso, conectándose con el cayado aórtico. **(fig. 6)**. Por su parte, los colectores venosos de cada pulmón desembocan en un gran colector único, la vena pulmonar común, que se conecta con la aurícula izquierda. A medida que crece el corazón, la pared venosa es incorporada a la aurícula, lo que da como resultado que las ramas tributarias de la vena quedan desembocando en la aurícula. Así, finalmente, se abren en la aurícula izquierda cuatro venas pulmonares, dos derechas y dos izquierdas.

El periodo canalicular se extiende entre la décimo sexta y la vigésimo sexta semana. En esta etapa, se produce la formación de los bronquiolos respiratorios y de los conductos alveolares, como resultado de la división de los bronquiolos terminales. Existe una gradiente cráneo-caudal de maduración en el pulmón, de manera que los segmentos craneales van más avanzados en la formación de los componentes respiratorios. Otro hecho notable en esta etapa es el gran desarrollo de los vasos sanguíneos pulmonares y la disposición de plexos capilares en

relación con las paredes de los bronquiolos respiratorios. Estas características posibilitan que un feto nacido hacia el final del periodo canalicular pueda sobrevivir con cuidados intensivos, pero la inmadurez pulmonar es la principal causa de inviabilidad a esta edad. **(fig. 7A).**

En el periodo de saco terminal, que se extiende desde la semana 26 hasta el nacimiento, se desarrollan los sacos terminales (alvéolos primitivos) y el epitelio se adelgaza notoriamente. Se establece un íntimo contacto entre las células epiteliales y endoteliales, formándose la barrera hematogaseosa que permite un adecuado intercambio de gases en caso de que el feto nazca prematuramente. Sin embargo, en esta etapa no se observan alvéolos maduros característicos **(fig. 7B).** En el epitelio alveolar se diferencian dos tipos celulares; los neumocitos o células alveolares tipo I, células planas a través de las cuales se produce el intercambio gaseoso después del nacimiento y los neumocitos o células alveolares tipo II, células que secretan surfactante. El surfactante es un fosfolípido (se han descrito cuatro variedades: surfactante A, B, C y D), factor tensoactivo, que se extiende sobre la superficie de los alvéolos para reducir la tensión superficial y facilitar la expansión de los alvéolos durante la respiración. La producción de esta proteína se inicia en la semana 20, pero se encuentra en pequeñas cantidades en los niños prematuros, alcanzando niveles adecuados hacia el final del periodo fetal.

La deficiencia de surfactante es un factor determinante en la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria o enfermedad de la membrana hialina en el recién nacido prematuro. En esta afección, se produce el colapso de los alvéolos durante la espiración, observándose en ellos un líquido rico en proteínas, membranas hialinas y cuerpos laminares.

La etapa alveolar se extiende desde el periodo perinatal hasta los diez años. Al momento del nacimiento los pulmones no están maduros. De hecho, el 95% de los alvéolos se forman en la vida postnatal. El principal mecanismo de este incremento es la formación de tabiques secundarios de tejido conectivo que dividen los sacos alveolares existentes. Inicialmente estos septos son gruesos y progresivamente se van adelgazando, adquiriendo una morfología más adecuada

para su función de intercambio gaseoso. Antes del nacimiento, los alvéolos inmaduros o primitivos se observa como pequeños abultamientos en las paredes de los bronquiolos respiratorios y de los sacos alveolares. Después del nacimiento, los alvéolos inmaduros crecen y se tabican generando nuevos alvéolos. En los pulmones del recién nacido se encuentran alrededor 50 millones de alvéolos, una sexta parte del número del pulmón adulto; por esta razón, las radiografías de tórax a esta edad muestran un pulmón más denso. Hacia los diez años de edad, los pulmones adquieren la máxima expresión alveolar, alcanzando un número de 300 millones de alvéolos maduros, que ya no siguen tabicándose, con una rica red capilar en su entorno. (**fig. 7C**). Los movimientos respiratorios prenatales, detectables en las ecografías obstétricas de tiempo real, son importantes para el desarrollo pulmonar y tonifican a los músculos respiratorios. Estos movimientos respiratorios fetales se incrementan a medida que se aproxima la fecha del parto y provocan la aspiración de líquido amniótico.

Al momento de nacer la mitad de los pulmones esta lleno de líquido proveniente de las glándulas bronquiales y del líquido amniótico. Las primeras respiraciones del recién nacido desplazan este líquido hacia la traquea y hacia los capilares pulmonares, sustituyéndolo por aire. Este hecho es importante desde el punto de vista medico-legal ya que un trozo de pulmón de un *mortinato* no flotará al ponerlo en agua (*docimasia pulmonar* negativa).

Desarrollo de la pleura y del diafragma

Como vimos en el capítulo anterior, el celoma intraembrionario, espacio en forma de herradura que recorre el borde del embrión, está limitado por un mesotelio (serosa primitiva) parietal, originado de la somatopleura y un mesotelio visceral, derivado de la esplacnopleura. Hacia la cuarta semana en el celoma intraembrionario se pueden distinguir tres regiones: la cavidad pericárdica en torno al corazón en desarrollo, los canales pericardioperitoneales colocados a los lados del esófago en desarrollo y la cavidad peritoneal en relación con los intestinos en desarrollo y comunicada con el celoma extraembrionario. Entre la cavidad torácica

y el pedículo del saco vitelino se encuentra una lámina de tejido mesodérmico, el septum transverso, tabique que se insinúa entre tórax y abdomen. **(fig. 8).**

Hacia la quinta semana, en la región lateral de los canales pericardioperitoneales se forma un reborde de mesodermo longitudinal, los pliegues pleuropericárdicos, que progresivamente crecen hacia la línea media. Conforme avanza el plegamiento del embrión y el desarrollo de los pulmones, estos pliegues pleuropericárdicos, que contienen en su espesor a las venas cardinales y a los nervios frénicos, forman las membranas pleuropericárdicas que finalmente se unen en la línea media y conforman un tabique frontal que separa la cavidad pleural de la cavidad pericárdica. El extremo posterior de las membranas pleuropericárdicas se fusiona con el mesodermo que rodea al esófago para formar el mediastino. El extremo ventral de ellas en tanto forma el pericardio fibroso.

(fig. 9A y (fig. 9B).

Durante la quinta semana, en la región caudal de los canales pericardioperitoneales se forma un pliegue de mesodermo de disposición horizontal, los pliegues pleuroperitoneales. A medida que se desarrollan los pulmones en la región torácica y el hígado en la región abdominal estos pliegues, de forma semilunar, crecen hacia medial y ventral formando las membranas pleuroperitoneales, elementos que van estrechando progresivamente la comunicación entre los canales pericardioperitoneales y la porción abdominal de la cavidad celómica. **(fig. 10).** Hacia la séptima semana, las membranas pleuroperitoneales se fusionan hacia dorsal con el mesodermo que rodea al esófago y hacia ventral se unen al septum transverso formando así un tabique horizontal que separa el tórax del abdomen. **(fig. 11).**

De esta manera, el diafragma toracoabdominal queda constituido por el septum transverso en la región anterolateral, las membranas pleuroperitoneales en la región posterolateral, además de una franja de mesodermo paraxial en la zona periférica y de una porción del mesodermo que rodea al esófago en la zona posterior del diafragma. El septum transverso crece hacia dorsal desde la pared anterolateral del embrión y forma un tabique elíptico que separa el corazón del

hígado; esta zona conforma el tendón central del diafragma. Las membranas pleuroperitoneales, inicialmente extensas, quedan formando una pequeña porción del diafragma en el recién nacido. El mesodermo que rodea al esófago diferencia células musculares que forman los pilares del diafragma. El mesodermo paraxial (somitos III al V) que rodea periféricamente al diafragma primitivo diferencia células musculares que forman la mayor parte de la porción muscular del diafragma.

Inicialmente, el septum transversum se encuentra a la altura de los somitos cervicales tercero al quinto, desde estos somitos migran mioblastos que se incorporan al diafragma. El posicionamiento final del corazón y el crecimiento del tronco del embrión desplazan hacia caudal el diafragma en desarrollo, arrastrando con él su inervación, procedente de los nervios espinales cervicales III al V, los que forman el nervio frénico. (**fig. 12**). Estos nervios se encuentran incluidos en las membranas pleuropericárdicas, de modo que finalmente se ubican en el mediastino anterior, transitando entre la pleura parietal mediastínica y el pericardio fibroso.

La composición multipartita del diafragma lo hace susceptible de presentar fallas de cierre, generándose anomalías congénitas como las hernias diafragmáticas. En estos casos se produce un defecto en la unión de las membranas pleuroperitoneales con los otros componentes del tabique, quedando un defecto en la región posterolateral del diafragma, por el cual ascienden algunas vísceras abdominales hacia el tórax.

III.- Aparato Circulatorio

Introducción

Hacia mediados de la tercera semana el desarrollo del embrión ya ha alcanzado un volumen tal (aproximadamente un milímetro cúbico), que los requerimientos nutricionales de sus capas celulares no pueden ser suplidos sólo por la difusión. Se requiere entonces el establecimiento de un sistema eficiente de transporte de oxígeno y nutrientes, desde las lagunas trofoblásticas hasta el embrión que se encuentra en activo crecimiento. Así, el desarrollo del sistema circulatorio comienza en la pared del saco vitelino secundario, en el mesodermo extraembrionario que lo recubre (esplacnopleura), con la formación de islotes sanguíneos (de Wolff y Pander). Estos cúmulos celulares se van canalizando gradualmente, de manera que las células periféricas se aplanan y forman la pared de los vasos sanguíneos y las células centrales constituyen las células sanguíneas primitivas (**fig. 1**). Muy pronto este proceso de angiogénesis se extiende hacia el mesodermo del pedículo de fijación y del corión (somatopleura) hasta el mesodermo de las vellosidades coriónicas, formándose así las vellosidades terciarias.

Casi simultáneamente con este proceso, de ocurrencia extraembrionaria, se desarrolla la vasculogénesis (formación de vasos de novo) intra embrionaria, ya que desde el mesodermo cardiogénico, ubicado rostral a la lámina precordial, se diferencian dos bandas endoteliales, los cordones angioblásticos, que prontamente se canalizan para formar los tubos endocárdicos. Hacia el comienzo de la cuarta semana los tubos se unen formando el tubo cardíaco, corazón primitivo, que rápidamente da señales de vida comenzando a latir hacia el día 23 de la gestación. Esta actividad cardíaca del embrión puede ser visualizada, mediante ecografía Doppler, durante la quinta semana de desarrollo.

Comienza a avanzar un proceso multifocal de angiogénesis (formación de vasos a partir de ramificación de vasos preexistentes) de modo que prontamente se produce la conexión entre las redes vasculares extra e intraembrionaria. De esta manera, se establece muy temprano la circulación embrionaria, siendo el aparato circulatorio el primer sistema funcionando. Desde el punto de vista funcional, el corazón embrionario sólo debe impulsar la sangre como una bomba simple para mantener el flujo sanguíneo a través del cuerpo del embrión hacia la placenta, lugar donde ocurre el intercambio gaseoso. Por esta razón, los defectos cardiovasculares sólo se expresan al momento del nacimiento.

Los primeros eritrocitos circulantes son originados por la pared del saco vitelino (esplacnopleura), posteriormente se incorporan a la circulación los eritrocitos producidos en el hígado, de modo que a la octava semana de gestación la hematopoyesis hepática ha sustituido al saco vitelino. Por último, hacia el sexto mes de vida intrauterina, el proceso de hematopoyesis se desplaza hacia la médula ósea.

En este módulo presentaremos primero el desarrollo del corazón seguido del desarrollo del sistema vascular, arterial y venoso y finalmente presentaremos la disposición de la circulación fetal y las modificaciones que experimentan después del nacimiento.

Área Cardiogénica y Tubo Cardíaco

- Área Cardiogénica

Hacia el comienzo de la tercera semana de desarrollo se diferencian desde el epiblasto un grupo de células que expresan genes particulares: los genes Nkx2,3 y Nkx2,5 que son expresados por las células del mesodermo cardiogénico y son importantes para el tabicamiento cardíaco y el gen Mef-2 que participa en la diferenciación del miocardio. Estas células, ubicadas a los lados de la línea primitiva, migran en una ordenada secuencia temporal de modo tal que aquellas que formarán la cámara de salida del corazón (arteriales) se movilizan primero que aquellas que formarán las cámaras de entrada al corazón (venosas). Las células angioblásticas migran por el disco embrionario entre el epiblasto e hipoblasto, hacia el extremo cefálico del embrión, pasando por los lados de la lámina precordial, estableciéndose ventral a ella, en la hoja esplácnica del mesoderma intraembrionario (**fig.2**).

Hacia el día 18, las células se agrupan formando un cúmulo en forma de herradura, el área cardiogénica, que se encuentra en el extremo rostral del embrión, sobre el endodermo del saco vitelino y bajo el extremo cefálico del celoma intraembrionario; este espacio formará el celoma pericárdico (**fig. 3a y 3b**).

Prontamente las células angioblásticas se unen formando un plexo de vasos endoteliales que convergen para formar dos tubos longitudinales, los tubos endocárdicos derecho e izquierdo. Estos tubos endocárdicos presentan una continuidad con conductos endoteliales en el borde del disco embrionario; conductos que posteriormente formaran las aortas dorsales del embrión. Del mismo modo, los tubos endocárdicos están en conexión con los capilares desarrollados en la pared del saco vitelino próximos a la placa mesodérmica que formará el septum transversum.

-Tubo cardíaco

En la medida que se desarrolla el plegamiento longitudinal y transversal del embrión, la situación del área cardiogénica y de los tubos endocárdicos cambian, de manera que el área cardiogénica comienza a rotar en un eje transversal. Así, a medida que el encéfalo crece, el área cardiogénica se desplaza hacia ventral de manera que la cavidad del celoma pericárdico, que inicialmente se encontraba mirando hacia el aspecto dorsal del embrión, ahora lo hace hacia ventral. Del mismo modo, la porción periférica del área cardiogénica y del plexo vitelino, que se encuentran en el borde cefálico del embrión, ahora se posicionan orientadas hacia

la región caudal, en relación con el mesodermo que formará el septum transverso. De modo tal que hacia el día 20 del desarrollo, el corazón toma una posición hacia ventral y caudal a la lámina precordial (**fig. 4**). Por otro lado, el plegamiento transversal del embrión hace que los tubos endocárdicos se aproximen hacia la línea media, colocándose en una situación ventral al intestino anterior. Como resultado de esta aproximación, los tubos endocárdicos comienzan a fusionarse, fusión que se desarrolla en sentido cráneo caudal, para generar el tubo cardíaco.

Hacia el día 22, el tubo cardíaco consta de un revestimiento endocárdico, rodeado por una matriz extracelular laxa, la jalea cardíaca, sustancia que es secretada por las células miocárdicas que se ubican más externamente. Inicialmente, el tubo cardíaco así formado se encuentra unido a la pared dorsal del embrión por un pliegue mesodérmico, el mesocardio dorsal; desde este tabique migran células mesoteliales que formarán el epicardio, la cubierta externa del tubo cardíaco. La conexión a través del mesocardio dorsal es transitoria, ya que a medida que el tubo cardíaco hace eminencia en el celoma pericárdico, el mesocardio se desintegra, generando un espacio, el seno transverso del pericardio. De modo que hacia el día 22, el corazón ocupa la cavidad pericárdica, estando suspendido por sus conexiones vasculares craneales, los arcos aórticos, y sus conexiones vasculares caudales, las venas vitelinas (**fig. 5a y 5b**).

Asa cardíaca y Pericardio

- Asa cardíaca

Hacia el día 23 del desarrollo, cuando ya se ha liberado de su unión al mesocardio dorsal, el tubo cardíaco comienza a crecer en la cavidad pericárdica. Como sus extremos arterial y venoso están conectados con los vasos embrionarios (arcos aórticos en relación con los arcos viscerales y venas cardinales en relación con el septum transverso), el tubo cardíaco necesariamente comienza a curvarse, aprovechando el espacio que ofrece la cavidad pericárdica. Inicialmente, el tubo cardíaco desarrolla un plegamiento formando un asa en forma de U que es convexa hacia ventral y hacia la derecha, hecho que representa la primera expresión de asimetría en el cuerpo del embrión (**fig. 1**). Las bases genéticas de esta asimetría parecen depender de la expresión de factores de transcripción Nkx2, Mef-2 y d-Hand. Estas señales posicionales inducirían en las células del tubo cardíaco la disposición asimétrica de microtúbulos generando presiones diferenciales sobre la gelatina cardíaca, fenómeno que redundaría en el encurvamiento hacia derecha del asa cardíaca. Si en el curso del desarrollo embrionario las señales de posicionamiento se alteran, se presenta una anomalía, la dextrocardia, donde el corazón y los grandes vasos adoptan en el tórax una posición en imagen especular, colocándose hacia la derecha. Esta anomalía puede presentarse en forma aislada o formando parte de una alteración mayor conocida como dextrocardia con **situs inversus**, donde todos los órganos internos presentan una disposición en imagen especular, por ejemplo, el hígado el ciego y

el apéndice se encuentran al lado izquierdo, encontrándose el bazo en el hipocondrio derecho.

A medida que se desarrolla el curvamiento del asa cardiaca, se aprecia un crecimiento diferencial en su pared, de modo que se forman diferentes dilataciones separadas por surcos o constricciones. En el sentido cráneo caudal estas dilataciones son: el bulbo cardíaco, el ventrículo primitivo, el atrio primitivo y el seno venoso con sus prolongaciones derecha e izquierda. Inicialmente el atrio primitivo y el seno venoso se encuentran fuera de la cavidad pericárdica, en la pared corporal del embrión. A medida que el asa cardiaca se desarrolla e incurva, estas porciones se separan del septum transversum y son incorporadas a la cavidad pericárdica. Al momento de incorporarse en la cavidad pericárdica, la aurícula primitiva y el seno venoso lo hacen ubicándose por dorsal y hacia la izquierda de la porción bulbo ventricular del asa. De modo que, finalmente, el asa cardiaca adopta la forma de una S (**fig. 2**).

La parte distal del bulbo cardíaco, el tronco arterioso presenta una continuidad con las aortas ventrales y posteriormente formará la parte inicial de la arteria aorta y de la arteria pulmonar. La zona media del bulbo cardíaco, el cono arterial, da origen a la cámara de salida de ambos ventrículos. La porción proximal del bulbo cardíaco formará la porción trabeculada del ventrículo derecho. Del mismo modo, la porción ventricular del asa cardiaca dará origen a la mayor parte del ventrículo izquierdo. En el asa cardiaca así formada, se aprecia una marcada constricción entre la porción bulbar y ventricular, el surco bulbo ventricular, en cuyo interior se establece un pasaje estrecho entre bulbo y ventrículo, el foramen interventricular primario (**fig. 3a y 3b**).

Las diferentes porciones del asa cardiaca se expanden rápidamente y sufren cambios en su posición en la cavidad pericárdica. Así, la porción distal del bulbo cardíaco, ubicada inicialmente hacia la derecha adopta una situación más medial. Del mismo modo, el atrio primitivo se expande transversalmente y sus porciones laterales se insinúan a ambos lados de la porción distal del bulbo. Estas regiones del atrio primitivo formarán posteriormente las aurículas (orejuelas) derecha e izquierda, elementos que se extienden abrazando el pedículo arterial del corazón. Con estos cambios, el surco atrio-ventricular se transforman en una cintura transversal, en cuyo interior se forma el canal atrio-ventricular, pasaje que pone en comunicación estas porciones del tubo cardíaco (**fig. 4a y 4b**).

De esta manera, el proceso de incurvamiento cardíaco que se inició hacia el día embrionario 23 culmina hacia el día embrionario 28, dando como resultado el establecimiento de las cámaras cardíacas primitivas, atrios y ventrículos, con sus respectivas conexiones vasculares, arteriales y venosas, en una correcta relación espacial. Inicialmente, la contracción cardiaca que se inicia el día 23, en la región del seno venoso, tiene un efecto de flujo y reflujo sobre la sangre contenida en el tubo cardíaco. Sin embargo, hacia el final de la cuarta semana, la contracción coordinada del tubo cardíaco permite generar un flujo sanguíneo, desplazando la sangre que llega al seno venoso desde las venas cardinales (procedentes de las paredes embrionarias), las venas umbilicales (procedentes de la placenta) y desde

las venas vitelinas (procedentes del saco vitelino) hacia los arcos aórticos y la aorta dorsal (**fig. 5**).

- Pericardio

La cubierta externa del tubo cardíaco, el epicardio o pericardio seroso visceral, se origina de células mesoteliales, ubicadas en la región del mesocardio dorsal vecino al seno venoso. Estas células migran y cubren la superficie tubular del corazón primitivo, dando origen también a los vasos coronarios. El pericardio seroso parietal y el pericardio fibroso se originan desde los pliegues pleuropericárdicos. Hacia la quinta semana, en la región lateral de los canales pericardioperitoneales se forma un reborde de mesoderma longitudinal, los pliegues pleuropericárdicos, que progresivamente crecen hacia la línea media. Conforme avanza el plegamiento del embrión y el desarrollo de los pulmones, estos pliegues pleuropericárdicos, que contienen en su espesor a las venas cardinales y a los nervios frénicos, forman las membranas pleuropericárdicas que finalmente se unen en la línea media y conforman un tabique frontal que separa la cavidad pleural de la cavidad pericárdica. Los pliegues pleuropericárdicos tienen una constitución trilaminar; dos hojas de somatopleura (hoja parietal del mesoderma lateral) que encierran a una capa de mesenquima de la pared corporal del embrión. La capa de mesenquima formará el pericardio fibroso mientras que las capas de somatopleura interna y externa a él formarán el pericardio seroso parietal y la pleura mediastínica respectivamente (**fig. 6a y 6b**).

El seno transversal del pericardio seroso se forma durante el incurvamiento del tubo cardíaco, al desaparecer su conexión con el mesocardio dorsal. De manera tal que, el seno transversal se dispone separando el pedículo arterial del pedículo venoso del corazón. El seno oblicuo del pericardio se origina como consecuencia del desarrollo del tabique pleuropericárdico y de la incorporación de las venas pulmonares en la pared del atrio izquierdo. De esta manera, se forma una reflexión de pericardio seroso que se encuentra limitada lateralmente por la desembocadura de las venas pulmonares; receso ubicado detrás del atrio izquierdo y ventral al esófago.

Tabicamiento Cardíaco

Entre los días 26 y 56 el corazón del embrión sufre importantes modificaciones que involucran crecimiento diferencial en algunas regiones y apoptosis en otras, procesos que determinan, en una primera instancia, el desarrollo del seno venoso con la incorporación del sistema venoso pulmonar y, luego, la separación de las cuatro cavidades cardíacas atrios y ventrículos; además de la formación de las arterias aorta y pulmonar con sus respectivas válvulas.

El proceso de tabicamiento avanza más o menos en el sentido del flujo sanguíneo, inicialmente con la separación de ambos atrios, proceso que se va sobreponiendo al tabicamiento del canal atrio ventricular y a la división de ambos ventrículos; finalmente el tabicamiento tronco conal permitirá la formación de la arteria aorta y del tronco pulmonar.

Hacia mediados de la cuarta semana, en la parte caudal del asa cardíaca, la desembocadura del seno venoso se encuentra en la zona media de la pared posterior del atrio primitivo. Las prolongaciones derecha e izquierda del seno venoso recibe simétricamente a las venas cardinales comunes, las venas umbilicales y las venas vitelinas (**fig. 12a**). Entre la cuarta y la octava semana del desarrollo esta situación experimenta cambios progresivos como consecuencia del establecimiento de cortocircuitos venosos de derecha a izquierda (que analizaremos en el capítulo de sistema venoso), que resultan en la involución de la porción proximal de las venas umbilicales y de las venas cardinales posteriores; como también de la porción media de la vena cardinal anterior **izquierda (fig. 12b)**. Como consecuencia de ello, la prolongación izquierda del seno venoso se reduce notablemente, ocurriendo lo inverso con la prolongación derecha. Así, la comunicación sinoatrial se desplaza hacia la derecha del atrio primitivo y en el orificio sinoatrial se dispone una válvula vertical, formada por las valvas venosas derecha e izquierda. Por su extremo cefálico, estas valvas se unen formando un pliegue llamado septum spurium (**fig. 12c**).

- Tabicamiento atrio ventricular

Hacia el final de la 4ª semana, a medida que crece transversalmente el atrio primitivo, comienza a formarse en su techo un pliegue semilunar, el septum primum, dispuesto a la izquierda del septum spurium. A medida que el septum primum crece y separa el atrio primitivo en una porción derecha y otra izquierda, en el endocardio que rodea al canal atrio ventricular se desarrollan cuatro rodetes mesenquimatosos, las almohadillas (cojinetes) endocárdicas, que por su posición se denominan superior (ventral), inferior (dorsal), derecha e izquierda (**fig. 13**). Los cojinetes endocárdicos superior e inferior crecen y se aproximan progresivamente de modo que hacia el día embrionario treinta y cinco estos se han fusionado formando el septum intermedio. De esta manera se establece la separación completa del canal atrio ventricular en los orificios derecho e izquierdo. El tejido mesenquimatoso que separa los orificios atrio ventriculares prolifera y, debido a las presiones de la corriente sanguínea, se adelgaza y remodela formando las válvulas atrio ventriculares, cuyos bordes libres se encuentran unidos a cordones miocárdicos. Estos cordones musculares se remodelan para formar después, el continuo de cuerda tendinosa y músculo papilar.

Las válvulas atrio ventriculares que se forman entre la IV y la VIII semana de vida embrionaria, permiten ordenar el flujo sanguíneo a través del corazón, previniendo el reflujo hacia los atrios. La válvula atrio ventricular izquierda forma sólo dos velos valvulares, uno anterior y otro posterior, tomando por su forma el nombre de mitral o bicúspide. La válvula atrio ventricular derecha generalmente,

pero no siempre, forma tres velos valvulares, uno anterior de mayor tamaño, uno septal y un pequeño velo posterior.

La falta de desarrollo o falta de fusión de los cojinetes endocárdicos representa una alteración extremadamente rara, que se manifiesta por un defecto complejo de la tabicación cardíaca, con un orificio atrio ventricular único acompañado con una comunicación interatrial e interventricular. Esta situación puede ser verificada in útero, mediante examen ecográfico.

- Tabicamiento atrial

A medida que el septum primum crece hacia abajo y hacia delante, separa progresivamente los atrios derecho e izquierdo. En la pared posterior del atrio izquierdo se aboca un conducto venoso, de formación filogenéticamente reciente, y que no guarda relación con los sistemas de las venas cardinales. Este conducto venoso, inicialmente único, la vena pulmonar, drena el tejido de los esbozos pulmonares y, a medida que se desarrolla el embrión, va siendo incorporada en la pared del atrio izquierdo, de modo que finalmente las primeras tributarias de él terminan desembocando en el atrio izquierdo como las venas pulmonares; dos derechas y dos izquierdas (**fig. 14a**).

El septum primum crece hacia los cojinetes endocárdicos fusionados (septum intermedio) y la comunicación persistente bajo él, entre ambos atrios, recibe el nombre de ostium primum (**fig. 14b**). Finalmente, hacia el final de la sexta semana, el ostium primum desaparece al fusionarse el septum primum con los cojinetes endocárdicos. Antes de que ello ocurra, sin embargo, se desarrolla un proceso de apoptosis en la región superior del septum primum, lo que da por resultado la formación de un nuevo foramen, el ostium secundum. Así, a medida que se cierra el ostium primum se forma el ostium secundum manteniéndose una comunicación entre atrio derecho e izquierdo, permitiendo el flujo sanguíneo en ese sentido (**fig. 14c**).

Mientras ocurre el crecimiento del septum primum un segundo pliegue, el septum secundum, se proyecta desde el techo del atrio derecho entre el septum primum y el septum spurium. El septum secundum es un pliegue grueso y muscular, que crece hacia abajo y hacia atrás, pero que nunca llega a fundirse con el septum intermedio (cojinetes endocárdicos fusionados). A medida que crece el septum secundum, absorbe al septum spurium y a la valva izquierda de la válvula venosa; elementos que se incorporan a la superficie derecha del septum secundum. En cambio, la porción superior de la valva derecha de la válvula venosa da origen a la cresta terminalis; mientras que la zona media e inferior, en ese orden, originan a la válvula de la vena cava inferior (de Eustaquio) y a la válvula del seno coronario (de Tebesio). En la medida que crece, el septum secundum comienza a superponerse al ostium secundum. El espacio que queda entre el septum secundum y el septum intermedio corresponde al foramen oval.

Así, el resto de la vida embrionaria y fetal, la sangre cursa desde el atrio derecho al atrio izquierdo, pasando por dos aperturas escalonadas: el foramen oval, abierto en la porción inferior del atrio derecho y el foramen secundum abierto

en la porción superior del atrio izquierdo. La disposición oblicua de esta comunicación permite que al nacimiento, y producto del aumento de presión del atrio izquierdo, el septum primum se adose al septum secundum sirviendo como una válvula que cierra al foramen oval (*fig. 14d*).

El defecto de cierre del tabique interatrial representa la anomalía cardíaca más común, afectando con mayor frecuencia a fetos de sexo femenino. Esta situación puede generarse en casos de la existencia de un gran ostium secundum o por el desarrollo insuficiente del septum secundum. El efecto neto de esta comunicación anormal es el establecimiento de un flujo intracardíaco de izquierda a derecha.

- Tabicamiento ventricular

Hacia finales de la cuarta semana a medida que avanza la separación de los atrios, desde el piso del ventrículo primitivo comienza a proyectarse un espolón muscular, el tabique interventricular, que crece hacia arriba, en dirección a las almohadillas endocárdicas que están en proceso de fusión (para formar el septum intermedio). La formación del tabique interventricular parece depender del desarrollo y crecimiento de las paredes de los ventrículos derecho e izquierdo, que se aproximan y se aponen uno a otro. Hacia mediados de la séptima semana, el septum ventricular cesa su crecimiento dejando un espacio entre él y el septum intermedio, el foramen interventricular, que permite la comunicación entre ambos ventrículos. Esta comunicación generada por el foramen interventricular es importante ya que permite mantener, en esta etapa del desarrollo del corazón, al ventrículo izquierdo formando parte del flujo sanguíneo ventricular (*fig. 15*). La actividad del ventrículo izquierdo, en esta etapa del desarrollo, impulsa sangre, a través del orificio interventricular, hacia bulbo cardíaco y el tronco arterioso. El desarrollo ulterior del tabique tronco conal permite separar la aorta del tronco pulmonar; quedando comunicada la aorta con el ventrículo izquierdo y el tronco pulmonar con el ventrículo derecho. El proceso de cierre del foramen interventricular está concatenado con el tabicamiento tronco conal, de modo que lo analizaremos con ese proceso.

El defecto del tabique interventricular es una anomalía que afecta más a fetos de sexo masculino, comprometiendo generalmente a la porción membranosa del tabique. Dependiendo de la magnitud de la comunicación, puede existir una importante derivación sanguínea de izquierda a derecha.

- Tabicamiento del bulbo arterioso y del cono arterial

Hacia mediados de la quinta semana aparecen a lo largo de la pared del bulbo cardíaco unos engrosamientos subendocárdicos, los rodetes tronco conales derecho e izquierdo, que crecen y se aproximan uno a otro. Estos rebordes derivan en gran parte del ectomesénquima de las crestas neurales (*fig. 16A*). Las células de las crestas neurales migran a través de los arcos faríngeos y se

establecen en el tejido subendocárdico del bulbo cardíaco. Las crestas tronco conales hacen eminencias hacia el lumen del bulbo, soportando la presión del flujo sanguíneo. La presión sanguínea en el interior del bulbo cardíaco parece ser determinante para que los rebordes tronco conales al crecer y aproximarse, experimenten un movimiento de torsión a los largo de la pared bulbar (**fig. 16B**). De modo que gradualmente el tabique tronco conal adopta una disposición espiralada, con un giro de 180° hacia arriba y hacia la izquierda; fenómeno que explica la disposición enrollada que adquieren la aorta y el tronco pulmonar en el adulto (**fig. 16C**). El proceso de cierre del tabique tronco conal comienza en la parte distal del bulbo cardíaco (tronco arterioso) y desde allí se extiende superior e inferiormente. Este tabicamiento, a nivel de la aorta, se desarrolla entre los arcos IV y VI, ya que el V arco es rudimentario, o no se desarrolla. Así, el IV arco se incorpora a la arteria aorta y el VI arco formará el tronco pulmonar, sus ramas y el ducto arterioso.

La separación completa del tracto de salida del corazón, representado por la formación de la aorta y del tronco pulmonar, se establece cuando se fusionan el tabique tronco conal y la almohadilla endocárdica inferior con el tabique ventricular; proceso que determina además el cierre del foramen interventricular. La zona del foramen, así cerrada, va a constituir la porción membranosa del tabique interventricular.

Durante el desarrollo del tabicamiento del tronco arterioso aparecen dos tubérculos endocárdicos, uno anterior y otro posterior, que se alternan con los rodetes tronco conales derecho e izquierdo. Al terminar el proceso de tabicamiento aórtico pulmonar estos tubérculos dan origen a las válvulas semilunares. Esta disposición hace que la denominación lógica (por ontogenia) de estas válvulas sea: valva anterior, derecha e izquierda para la semilunar pulmonar y; valva derecha, izquierda y posterior para semilunar aórtica. Por sobre las valvas aórticas derecha e izquierda se abocan las arterias coronarias que, generadas tempranamente, irrigan al corazón.

Los defectos del tabique aórtico-pulmonar son raros y pueden generar variadas anomalías como la persistencia del tronco arterioso y la transposición de los grandes vasos; patología esta última donde el ventrículo derecho se conecta con la arteria pulmonar mientras que el izquierdo lo hace con la aorta.

Sistema Arterial

En los mamíferos, el sistema arterial se organiza siguiendo el antiguo patrón filogenético observado en los peces. Así, la sangre eyectada del ventrículo común sigue el saco aórtico para llegar a las arterias branquiales a través de los arcos aórticos (**fig. 17**). En los embriones de mamíferos, a diferencia de lo que ocurre en los peces, el proceso de hematosis se realiza en la placenta, de modo que los componentes mesodérmicos y endodérmicos de los arcos branquiales (viscerales) se han modificado, a través de la evolución, para formar estructuras de la cara, del cuello y derivados del intestino anterior. En los embriones humanos los arcos aórticos se forman en números de seis pares, elementos que se modifican

notablemente para participar en la irrigación de los derivados de los arcos viscerales, en especial de la faringe y laringe. La circulación sanguínea del embrión transcurre desde el ventrículo hacia el saco aórtico, la aorta ventral y los arcos aórticos para llegar a las aortas dorsales (**fig. 18A**). De los seis pares de arcos aórticos el quinto par se atrofia o simplemente no se desarrolla. Los arcos aórticos, como los arcos viscerales que los contienen, aparecen en la secuencia craneo caudal de modo que cuando aparecen los sextos arcos aórticos los primeros arcos vasculares se han transformado o han desaparecido. Entre la sexta y la séptima semana, el patrón vascular de los arcos aórticos se modifica, adoptando la disposición que conoceremos en el adulto. Este proceso de angiogénesis va en paralelo con el desarrollo del intestino anterior, de modo que algunos de los arcos aórticos se incorporan en los tejidos derivados del intestino anterior.

El desarrollo de la asimetría intra embrionaria va a determinar que la evolución de cada rama de un par de arcos aórticos tenga una historia distinta, dependiendo de la antímera, derecha o izquierda, en la cual estará incluida. El primer arco aórtico se forma entre los días embrionarios 22 y 24, cuando se está desarrollando el plegamiento cefálico del embrión y la fusión de los tubos endocárdicos. Este par de arcos aórticos se desarrollan en relación con el primer arco faríngeo. El extremo cefálico de las aortas dorsales se extiende más allá del punto de conexión del primer arco aórtico, manteniendo una estrecha relación con el desarrollo de la vesícula cerebral. Esta extensión craneal de la aorta dorsal va a formar la porción distal de las arterias carótidas internas. El primer arco aórtico pierde su conexión dorsal y su porción permeable se incorpora al derivado del tercer arco aórtico, formando la arteria maxilar. El primer arco aórtico desaparece hacia el día 27 (**fig. 18B**).

El segundo arco aórtico aparece alrededor del día embrionario 26, se desarrolla con el segundo arco visceral, pierde su conexión con la aorta dorsal y la parte permeable persiste incorporándose al derivado del tercer arco, para formar pequeñas ramas hioideas y la arteria del músculo del estribo. El segundo arco aórtico desaparece hacia el día embrionario 29 (**fig. 18C**).

El tercer y cuarto arco aórtico aparecen hacia el día embrionario 28. Hacia el día embrionario 35 el segmento de la aorta dorsal extendida entre los arcos aórticos tercero y cuarto en ambos lados del cuerpo desaparece, de manera que el flujo sanguíneo hacia el extremo cefálico se realiza ahora a través del tercer arco aórtico. Este arco aórtico da origen a las arterias carótidas común derecha e izquierda, las carótidas externas y la porción proximal de las carótidas internas (**fig. 19**).

El cuarto arco aórtico presenta un desarrollo asimétrico. Hacia la séptima semana, la porción de la aorta dorsal derecha extendida entre la aorta fusionada y el sexto arco aórtico desaparece, de modo que comienza a esbozarse el arco aórtico orientado hacia la izquierda que observamos en el adulto. Cuando esta porción de la aorta dorsal derecha no involuciona, el segmento persistente forma un anillo vascular en torno a la traquea y al esófago; anomalía conocida como cayado aórtico doble. De manera que, el cuarto arco aórtico formará la porción

proximal de la arteria subclavia derecha y el cuarto aórtico izquierdo originará el cayado aórtico y la porción proximal de la aorta descendente (**fig. 20**). Como dijimos anteriormente el quinto arco aórtico no se forma o involuciona muy tempranamente.

El sexto arco aórtico, llamado también arco pulmonar, presenta un desarrollo asimétrico. Estos arcos nacen de la parte proximal del saco aórtico, tomando estrecha relación con el brote pulmonar. Hacia la séptima semana de desarrollo el arco pulmonar derecho pierde su conexión con la aorta dorsal y su porción proximal da origen al segmento inicial de la arteria pulmonar derecha. El arco pulmonar izquierdo permanece completo y su porción distal forma el ducto arterioso, mientras que su porción proximal forma la arteria pulmonar izquierda. Los sextos arcos aórticos guardan una estrecha relación con los nervios laringeos recurrentes; nervios del sexto arco visceral. El nervio recurrente derecho, al desaparecer la conexión del sexto arco aórtico con la aorta dorsal, sufre un ascenso relativo, tomando relación con la parte proximal de la arteria subclavia derecha. En cambio, el nervio recurrente izquierdo toma relación con el cayado aórtico. De esta manera se explica el trayecto diferente de los nervios laringeos inferiores (**fig. 21**).

La aorta dorsal emite numerosas ramas algunas de las cuales involuciona y otras persisten o se modifican para irrigar distintas regiones corporales. Así, desde la aorta dorsal surgen las arterias íntersegmentarias dorsales, ramos pares, distribuidos en la región cervical torácica y lumbar, irrigando a los somitos y sus derivados. Las siete arterias íntersegmentarias dorsales cervicales establecen conexiones longitudinales. Posteriormente, las seis primeras pierden su conexión con la aorta dorsal y la conexión longitudinal de estas arterias segmentarias se organiza para formar la arteria vertebral. La séptima arteria segmentaria cervical se incorpora a la aorta, formando la arteria subclavia, arteria que da origen a la arteria vertebral (**fig. 22**).

Las arterias íntersegmentarias torácicas forman las arterias intercostales. Las arterias intersegmentales lumbares dan origen a las arterias lumbares además de originar a las arterias iliaca común, interna y externa. Así mismo, desde la séptima arteria intersegmentaria cervical y desde la quinta arteria intersegmentaria lumbar surgen arteria axiales, que se desarrollan a lo largo del eje de cada extremidad (Fig, 23).

Desde la aorta dorsal surge una veintena de vasos segmentarios laterales que se distribuyen por el mesonefros; muchos de estos vasos sufren involución y los que persisten formarán las arterias suprarrenales, arterias renales y gonadales (**fig. 24**).

Desde la aorta dorsal surgen también ramos segmentarios ventrales que se distribuyen por el saco vitelino y por el pedículo de fijación. Con el desarrollo embrionario, las arterias vitelinas ubicadas craneales al diafragma formarán las arterias esofágicas. En cambio, las arterias ubicadas caudales al diafragma se fusionan en tres troncos arteriales: el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior. Por su parte, las arterias alantoideas darán origen a las arterias umbilicales. Inicialmente, las arterias alantoideas

surgen como ramas de la aorta dorsal. Sin embargo, con el desarrollo embrionario adquieren una conexión con la arteria iliaca común, desprendiéndose de la aorta. De modo que en el periodo fetal, las arterias umbilicales aparecen como la rama de mayor calibre de la arteria iliaca interna. Después del nacimiento, la parte permeable de la arteria umbilical forma las arterias vesicales superiores y la porción obliterada constituye el ligamento umbilical medial (*fig. 25*).

Sistema Venoso

El desarrollo del sistema venoso sigue un complejo patrón caracterizado por la formación de redes irregulares. Con el desarrollo posterior del embrión, algunas de estas redes desaparecen o se modifican notablemente, razón por la cual es muy frecuente observar variaciones anatómicas en el territorio venoso.

Venas vitelinas: estas venas se forman en relación con el saco vitelino y el septum transversum y drenan hacia el seno venoso. A medida que se desarrolla el hígado, los sinusoides hepáticos se conectan con las venas vitelinas. Con la involución de la prolongación izquierda del seno venoso, la vena vitelina izquierda se reduce y desaparece; siendo su sangre derivada hasta la dilatada vena vitelina derecha. La porción terminal de la vena vitelina derecha (aquella extendida entre el hígado y el corazón), forma la porción terminal de la vena cava inferior. Mientras que uno de los colectores venosos que conecta las regiones derecha e izquierda del plexo hepático se hace dominante constituyendo el ducto venoso, vaso que conecta la vena umbilical con la vena cava inferior. La porción infrahepática de las venas vitelinas del lado derecho sirve de eje para la formación del sistema venoso porta (*fig. 26*).

Venas umbilicales: inicialmente estas venas desembocan en el seno venoso pasando lateral al esbozo hepático. El crecimiento del hígado incorpora a las venas umbilicales al sistema de los sinusoides hepáticos. Hacia el segundo mes de desarrollo, se produce la involución de la vena umbilical derecha y la vena umbilical izquierda pierde su conexión con la prolongación izquierda del seno venoso. Así, la sangre oxigenada fetal es conducida desde la placenta por la vena umbilical (izquierda) hacia el hígado, siendo derivada la mayor parte de esta sangre, a través del ducto venoso, hacia la vena cava inferior. Después del nacimiento, la vena umbilical obliterada forma el ligamento redondo del hígado y el ducto venoso forma el ligamento venoso.

Venas cardinales: estas venas forman, inicialmente, un sistema longitudinal, asimétrico, conformado por las venas cardinales anteriores, que drenan la región cefálica del embrión, y las venas cardinales posteriores, que drenan la región caudal de él. Las venas cardinales anteriores presentan una anastomosis oblicua entre ellas, la anastomosis cardinal anterior, y otro tanto ocurre con las venas cardinales posteriores y la anastomosis cardinal posterior. En cada antímera, las venas cardinales anterior y posterior se unen formando la vena cardinal común, que desemboca en la prolongación respectiva (derecha o izquierda) del seno venoso (*fig. 27*).

En paralelo con las venas cardinales posteriores se desarrolla, en el tronco, el sistema de las venas subcardinales asociadas con el mesonefros y el sistema de las venas subcardinales, venas que drenan la zona media de la pared corporal del embrión. Estas venas establecen numerosas anastomosis entre ellas y con las venas cardinales posteriores (**Fig. 28 y 29**).

Hacia la VIII semana, el sistema venoso del embrión comienza a presentar modificaciones notables con la regresión asimétrica de numerosos colectores venosos. Así, en el sistema de las venas cardinales anteriores, la porción proximal de la vena cardinal anterior izquierda involuciona y su sangre es derivada, a través de la anastomosis cardinal anterior, hacia la derecha. La vena cardinal anterior derecha forma la vena braquiocefálica derecha y la anastomosis anterior forma la vena braquiocefálica izquierda; mientras que la vena cardinal común derecha da origen a la vena cava superior. La vena cardinal común izquierda va a formar el seno coronario.

Del mismo modo, las venas cardinales posteriores involucionan y su territorio es drenado a través del sistema de las venas subcardinales, y supracardinales. Así, la vena subcardinal derecha adquiere mayor volumen y va a constituir el segmento hepático de la vena cava inferior (entre el riñón y el hígado): segmento que drena riñones y gonadas. El segmento abdominal de la cava inferior se origina desde la porción distal de las venas supracardinales y su conexión con la vena cardinal posterior. Por último, la anastomosis cardinal posterior da origen a las venas ilíacas comunes y al segmento inicial de la vena cava inferior. Como habíamos visto previamente, la porción terminal de la cava inferior se forma a partir de la vena vitelina derecha (**fig. 30**).

Por otro lado, con la involución de las venas cardinales posteriores, la parte proximal de las venas supracardinales adquieren mayor relevancia y constituyen un sistema venoso longitudinal que recibe las venas parietales corporales (venas lumbares e intercostales); sistema que va en paralelo al sistema de las venas cavas y es conocido como el sistema ácigos. Así, la porción proximal de la vena supracardinal derecha formará la vena ácigos que va a desembocar en la vena cava superior. La porción proximal de la vena supracardinal izquierda forma las venas hemiacigos y hemiacigos accesorias; venas que drenan en la vena ácigos (**fig. 31**).

Venas pulmonares: estas venas representan un sistema venoso filogenéticamente más reciente, que se desarrolla de manera independiente del sistema venoso cardinal. Los colectores venosos del pulmón en desarrollo convergen hacia una vena pulmonar común, colector que se abre en el atrio izquierdo. A medida que se desarrolla el atrio, la vena pulmonar va siendo absorbida en la pared atrial proceso que va incorporando las tributarias de las venas pulmonares en la pared del atrio izquierdo. Finalmente, quedan desembocando cuatro venas pulmonares en el atrio izquierdo; dos venas pulmonares derechas y dos venas pulmonares izquierdas (**fig. 32**).

Circulación Fetal

Como hemos visto, durante el desarrollo embrionario y fetal la placenta actúa como un órgano que transfiere oxígeno y nutrientes desde la sangre materna a la circulación fetal, ocurriendo lo inverso con los desechos metabólicos fetales y con el dióxido de carbono. Esta situación hace que la circulación fetal presente una conexión vascular con la placenta, a través de los vasos umbilicales y, mediante puentes circulatorios, se excluya a la circulación pulmonar.

Así, a través de las arterias umbilicales, la sangre con baja saturación de oxígeno y con los desechos metabólicos se dirige hacia la placenta. Allí, a través de los capilares placentarios, se produce la oxigenación y la incorporación de nutrientes a la sangre fetal. Esta sangre, con una saturación de un 80% de oxígeno, es conducida hacia el feto por medio de la vena umbilical. A nivel del hígado, una buena parte de la sangre de la vena umbilical (el 60%) es derivada a través del ducto venoso hacia la vena cava inferior. La fracción restante circula a través de los sinusoides hepáticos; vasos sanguíneos que están participando de la elevada actividad metabólica del hígado fetal. A nivel hepático se produce la primera mezcla de sangre oxigenada (proveniente de la placenta) y sangre desoxigenada (proveniente de la circulación portal del feto). En el punto de unión del conducto venoso con la vena umbilical se establece un mecanismo de esfínter, que regula el flujo de entrada de sangre desde la placenta hacia la circulación fetal, previniendo el brusco incremento de la volemia fetal y la sobrecarga funcional del corazón. Esto es especialmente importante durante las contracciones uterinas, proceso que incrementa la presión venosa umbilical (**fig. 33**).

En el punto de abocadura en ducto venoso con la vena cava inferior se produce una segunda mezcla de sangre oxigenada (contenida en el ducto venoso) y sangre desoxigenada (contenida en vena cava inferior). A pesar de esta mezcla la sangre transportada por la vena cava inferior hacia el atrio derecho conserva un alto contenido de oxígeno. La disposición de la válvula de la vena cava inferior (válvula de Eustaquio) y la situación enfrentada que tiene la desembocadura la vena cava inferior con el foramen oval, permite que la mayor parte de la sangre proveniente de esa vena pase al atrio izquierdo. Debido a la diferencia de calibre entre el lumen de la vena cava inferior y el foramen oval, un remanente de la sangre transportada por la cava inferior queda en el atrio derecho y se mezcla con la sangre de la vena cava superior (tercera mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada en el feto) y pasa, a través del orificio tricuspideo, al ventrículo derecho (**fig. 34**).

Como hemos visto en la circulación fetal, a través de los puentes vasculares y tabiques valvulares, se logra colocar a nivel del atrio izquierdo, de lo disponible a ese nivel, la sangre más oxigenada posible. La sangre que pasa a través del foramen oval, se mezcla con la sangre de las venas pulmonares que drenan en el atrio izquierdo (cuarta mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada) y pasa al ventrículo izquierdo a través del orificio bicuspidio. Aquí, la sangre es eyectada por la aorta y sufrirá una quinta mezcla (sangre oxigena y desoxigenada) en el

punto de abocadura del ducto arterioso con la aorta descendente. El ducto arterioso conecta, en ese sentido, la arteria pulmonar izquierda con la aorta y deriva la mayor parte de la sangre del circuito pulmonar, funcional en el feto, hacia la aorta, evitando así la sobrecarga vascular de los pulmones fetales. Es interesante notar que las primeras ramas de la arteria aorta: las arterias coronarias, las arterias carótidas y las arterias subclavias, que irrigan el extremo cefálico del feto, reciben de la sangre disponible la más oxigenada, para nutrir tejidos críticos, como el corazón y el cerebro; órganos en desarrollo que requieren una mayor concentración de oxígeno.

La sangre poco oxigenada contenida en la aorta torácica y abdominal, se distribuye por las vísceras digestivas abdominales y gran parte de esta sangre, cuya saturación de oxígeno es del 55%, será derivada, a través de las arterias umbilicales, hacia la placenta para su oxigenación e incorporación de nutrientes (*fig. 35*).

- Cambios circulatorios al nacimiento

Al momento del nacimiento ocurren importantes adaptaciones funcionales que permiten separar los circuitos vasculares, pulmonar y sistémico, permitiendo la ventilación de la sangre a nivel pulmonar.

Así, la ligadura del cordón umbilical produce una disminución notable de la presión a nivel del atrio derecho; y las primeras respiraciones (llanto del recién nacido) produce un incremento importante en el flujo pulmonar y en la presión a nivel atrio izquierdo.

Producto de ello, el septum primun se apone al septum secundum, cerrándose el foramen oval, y estableciéndose una separación funcional entre ambos atrios. Del mismo modo, la musculatura lisa de la pared del ducto arterioso se contrae produciendo su cierre, y atrofia, transformándolo al final en ligamento arterioso. De esta manera, quedan los circuitos vasculares mayor y menor completamente separados.

Producto de la ligadura del cordón umbilical y de la contracción de la musculatura lisa, las arterias umbilicales se obliteran y sufren un proceso de fibrosis; de modo que finalmente se transforman en los ligamentos umbilicales mediales. La parte permeable de su trayecto recibe el nombre de las de arterias vesicales superiores.

Del mismo modo, la vena umbilical se atrofia transformándose en el ligamento redondo del hígado que se extiende entre la pared abdominal y la cara inferior del hígado. Por su parte, el ducto venoso se oblitera y forma el ligamento venoso, en la cara inferior del hígado (*fig. 36*).

IV.- Aparato Urinario

Introducción

El desarrollo del sistema urinario está en estrecha relación con el del aparato genital; sistemas que tienen como precursor común al mesodermo intermedio. Como sucede en otros sistemas de nuestro organismo, en el aparato urinario también la ontogenia recapitula a la filogenia. Así, en el embrión humano aparece muy tempranamente un sistema renal vestigial, afuncional, el pronefros, que desaparece rápidamente.

Luego aparece un sistema renal de transición, funcional, el mesonefros, cuyas unidades excretoras involucionan pero sus conductos se incorporan al aparato genital masculino. Por último, aparece un sistema renal permanente, el metanefros. Estos sistemas renales se desarrollan en una gradiente céfalo-caudal, en la pared posterior del embrión, entre la cuarta y la quinta semana de desarrollo embrionario.

En el desarrollo del sistema urinario se observa una serie de interacciones inductivas entre el epitelio tubular y el mesénquima que los rodea. Experimentos recientes, realizados en animales, muestran una íntima relación entre la expresión de genes que codifican ciertas proteínas de actividad morfogenética y la interacción tisular antes mencionada. Así, el gen transcriptor *Wt1* es expresado en el mesodermo intermedio en forma previa a la diferenciación del brote ureteral. Este, a su vez, induce la diferenciación del blastema metanéfrico, el cual comienza a expresar genes reguladores *Pax-2*. Experimentos de knockout (supresión) o mutaciones del gen *Wt1* dan como resultado la ausencia del brote ureteral con las consecuentes malformaciones urinarias.

En esta unidad trataremos los temas de: Sistemas renales embrionarios, riñón permanente y vía urinaria.

Riñón permanente

El metanefros o el riñón permanente inicia su diferenciación hacia principios de la quinta semana y su función de filtración se establece hacia la novena semana de vida intrauterina. Hacia el día embrionario 28, desde el extremo caudal del conducto mesonéfrico, cerca de su desembocadura en la cloaca, surge un brote epitelial, la yema ureteral o divertículo metanéfrico, que crece hacia la región posterior del mesodermo intermedio.

Este tejido, el mesodermo intermedio, se condensa alrededor de la yema ureteral formando el blastema metanéfrico. Así, desde su diferenciación, el riñón

permanente muestra su origen dual: el brote uretral, que formará al sistema colector (uréter, pelvis renal, cálices mayores, cálices menores y tubos colectores); y el mesodermo intermedio o metanéfrico, que dará origen al sistema de excreción renal (corpúsculo renal, tubo contorneado proximal, asa de Henle y tubo contorneado distal);

Hacia el día 32 el brote ureteral toma contacto con el blastema metanéfrico y por inducción recíproca comienza a sufrir sucesivas divisiones dicotómicas.

A medida que el brote ureteral se va dividiendo, sobre cada nuevo brote, llamado ámpula, se agrega una porción de blastema metanéfrico dando al metanefros un aspecto lobulado. Hacia mediados de la sexta semana, el metanefros aparece como una masa bilobular con dos ámpulas. Esta primera división del brote ureteral da origen a la pelvis renal.

El proceso de división del brote ureteral y del blastema circundante avanza y hacia el final de la sexta semana se han originado cuatro generaciones de dicotomía; las que confluyen dando origen a los cálices mayores.

Durante la séptima semana se forman otras cuatro nuevas generaciones de dicotomías del brote ureteral, las que al confluir formarán los cálices menores. Las siguientes subdivisiones del brote ureteral se alargan considerablemente, de modo que hacia la décimo segunda semana se han producido 11 generaciones de dicotomías, desde las cuales se diferencian alrededor de un millón de ramas, los futuros tubos colectores del riñón.

El extremo terminal de cada uno de los tubos colectores así formados inducen al blastema metanéfrico adyacente a él. El blastema inducido se diferencia formando una vesícula metanéfrica, la cual posteriormente se elonga transformándose en un túbulo metanéfrico. El extremo proximal del túbulo metanéfrico induce al mesoderma circundante para que diferencie al glomérulo, mientras que este extremo del túbulo rodea a esta red capilar formando la cápsula glomerular. De esta manera se diferencian los corpúsculos renales.

Mientras se desarrolla el proceso de diferenciación de los corpúsculos renales, la porción restante del túbulo metanéfrico se alarga para constituir los otros elementos de la nefrona: el tubo contorneado proximal, el Asa de Henle y el tubo contorneado distal. Hacia la décima semana el extremo distal del tubo contorneado distal se conecta con el tubo colector, y las unidades excretora metanéfricas comienzan a funcionar.

La función principal de las nefronas en la vida fetal no es eliminar desechos metabólicos desde la sangre, función que se desarrolla en la placenta, sino

suplementar la producción de líquido amniótico. Por lo tanto, aquellos fetos que sean portadores de agenesia renal presentarán oligohidramnios.

La arquitectura renal definitiva se adquiere a mediados del tercer mes de vida intrauterina, donde es posible reconocer en el riñón fetal una zona externa, granulosa, la corteza, y una zona interna, estriada, de disposición piramidal, la médula o pirámide renal. En la corteza renal se ubican los corpúsculos renales, los tubos contorneados y la parte inicial de los tubos colectores.

En la pirámide renal se ubican el asa de Henle, y la porción central de los tubos colectores que convergen en los conductos papilares. Cada pirámide con la porción de corteza renal circundante constituyen un lóbulo renal. Cada lóbulo drena la orina producida en sus nefronas a través de los conductos papilares que se abren en el vértice de las pirámides, región conocida como papila renal. Desde aquí la orina es recogida por los cálices menores.

En el recién nacido el riñón presenta un aspecto lobulado, describiéndose entre 10 a 14 lóbulos por riñón. El crecimiento ulterior de los lóbulos hace desaparecer los surcos entre ellos.

Inicialmente el metanefros se encuentra en la región pélvica. A medida que crece el embrión se produce un ascenso del riñón en desarrollo producto del crecimiento corporal.

En su ascenso, el hilio del riñón que mira inicialmente hacia ventral se desplaza hacia la región medial del órgano, como resultado del giro de 90° hacia medial que experimenta el riñón en su ascenso. El movimiento hacia cefálico del riñón hace que la irrigación se modifique. Así, las primeras ramas renales provienen de la arteria iliaca primitiva; a medida que se produce el ascenso el riñón va adquiriendo ramas de la aorta distal mientras que involuciona las ramas procedentes de la arteria ilíaca.

La persistencia de algunas de estas ramas renales caudales puede dar origen a arterias renales accesorias, siendo más frecuente de observar una arteria polar inferior, que nace de la porción terminal de la aorta abdominal, rama que correspondería a la arteria segmental inferior. De modo que al final del proceso de ascenso renal, las arterias renales surgen como las grandes ramas viscerales pares de la aorta abdominal, al nivel de la segunda vértebra lumbar. Las arterias se dividen antes de entrar al hilio renal en cinco ramas segmentales: apical, superior, media, inferior y posterior.

Hacia fines de la novena semana, el riñón toma contacto con la glándula suprarrenal y cesa su movimiento de ascenso, estacionándose en la región lumbar alta, quedando su hilio a la altura de la segunda vértebra lumbar. En forma

anormal, uno de los riñones puede fallar en su ascenso y permanecer en situación pélvica.

Del mismo modo, los polos inferiores de ambos riñones pueden fundirse dando origen al riñón en herradura; al migrar hacia cefálico este riñón anómalo se engancha en la arteria mesentérica inferior, última rama ventral de la aorta abdominal, y se detiene a la altura de la cuarta vértebra lumbar.

Sistemas renales embrionarios

Durante la segmentación del mesoderma intraembrionario, el mesoderma intermedio se organiza como una masa celular longitudinal a lo largo de la pared corporal posterior del embrión. Con el desarrollo del plegamiento lateral del embrión, el mesoderma intermedio se desplaza hacia ventral, perdiendo su relación con el mesoderma somítico, formando un relieve, las crestas urogenitales, situadas bajo el mesotelio (serosa peritoneal primitiva), a ambos lados de la inserción del mesenterio dorsal

Pronefros

Hacia el día embrionario 22, la región cervical del mesoderma intermedio diferencia unos acumulos celulares y unas estructuras tubulares tortuosas, los nefrotomos, los cuales se conectan hacia lateral con el conducto pronéfrico; conducto que crece hacia la cloaca. En algunos peces inferiores el pronefros persiste como una estructura excretora funcional, pero en vertebrados superiores desaparece y en embriones humanos involuciona hacia el día 25.

Mesonefros

A medida que los conductos pronéfricos se extienden hacia la cloaca inducen al mesoderma intermedio de la región torácica y de los primeros segmentos lumbares a diferenciar unidades excretoras compuestas por un túbulo mesonéfrico, contorneado en S. El extremo medial del túbulo forma una cápsula membranosa, la cápsula glomerular, que se relaciona con una masa capilar, el glomérulo.

Por su extremo lateral el túbulo se abre en la extensión caudal del conducto pronéfrico; ahora llamado conducto mesonéfrico de Wolff. Durante la mitad del segundo mes de gestación, este tejido mesonéfrico forma una masa ovoide, el mesonefros, colocado lateral a la gónada en desarrollo. Ambas estructuras forman un relieve en la pared posterior del embrión, a los lados de la línea media, la cresta urogenital.

Hacia el día 26, los conductos mesonéfricos crecen y se fusionan con la pared ventrolateral de la cloaca; la zona de fusión formará parte de la región pósterolateral de la vejiga urinaria. La diferenciación del mesonefros sigue un gradiente craneo caudal, formando alrededor de 40 pares de unidades excretoras

mesonéfricas. En la medida que se diferencian las unidades caudales involucionan las unidades craneales, de modo que hacia final de la quinta semana persisten más o menos 20 unidades en la región lumbar alta del embrión.

Estas unidades son funcionales entre las semanas 6 y 10 del desarrollo embrionario, después de esa fecha este tejido involuciona. Sin embargo, en los embriones masculinos, el conducto mesonéfrico persiste y formará una parte importante de la vía genital.

Vía Urinaria

Vejiga y Uretra

Como hemos visto en el capítulo anterior, el uréter y el sistema pielocaliciario se originan desde el brote ureteral. El brote ureteral, a su vez, surge como una evaginación desde el extremo caudal del conducto mesonéfrico en las cercanías de su desembocadura en la cloaca.

La porción terminal dilatada del intestino posterior, la cloaca, se conecta en su parte anterior con el alantoides. Hacia la sexta semana, en el ángulo del alantoides y el intestino posterior se desarrolla hacia caudal un espolón mesodérmico, el tabique urorectal, que crece y termina, en el curso de la séptima semana, uniéndose con la membrana cloacal.

Simultáneamente, desde la pared lateral de la cloaca crecen hacia su lumen un par de pliegues (pliegues de Rathke derecho e izquierdo) que se unen con el tabique urorectal. De esta manera la cloaca queda dividida en una porción dorsal, el seno anorectal y en una porción ventral, el seno urogenital.

Del mismo modo la membrana cloacal, que se encuentra formada por una capa ectodérmica externa y una capa endodérmica interna, es dividida en una zona dorsal, la membrana anal y en una zona ventral, la membrana urogenital. El área de fusión del tabique urorectal con la membrana cloacal está representado en el adulto con el cuerpo perineal.

El seno urogenital presenta tres porciones: Una zona cefálica, dilatada, la vejiga urinaria, que se continúa con el alantoides. Una zona media estrecha, la porción pelviana del seno urogenital, que formará las porciones prostática y membranosa de la uretra masculina y la uretra femenina. Una porción caudal, dilatada, que se relaciona con la membrana urogenital, el seno urogenital definitiva, que formará la uretra peneana y en el feto femenino el vestíbulo vaginal. El alantoides se estrecha progresivamente y finalmente se transforma en el uraco.

En la región pósterolateral de la porción cefálica del seno urogenital, la futura vejiga, se abre el extremo caudal de los conductos mesonéfricos. A medida que

crece y se dilata la vejiga urinaria, los conductos mesonéfricos son absorbidos en la pared vesical. La absorción progresa hasta incluir la parte del conducto mesonéfrico que da origen al brote ureteral (conducto metanéfrico). El resultado final de este proceso de absorción es que los conductos mesonéfricos y metanéfricos desembocan separadamente en la vejiga.

El ascenso ulterior de los riñones tracciona hacia cefálico a los conductos metanéfricos, de modo que su punto de desembocadura adquiere definitivamente una posición más cefálica y lateral que la desembocadura de los conductos mesonéfricos, siendo incorporados en la porción pósterolateral de la vejiga urinaria.

El área delimitada por estas estructuras corresponde al trígono vesical. La mucosa del trígono es de origen mesodérmico; pero posteriormente es reemplazada por un revestimiento endodérmico. El mesodermo esplácnico que rodea a la vejiga en desarrollo dará origen al músculo detrusor. Los conductos mesonéfricos por su parte terminan desembocando separadamente en la porción caudal del seno urogenital, siendo posteriormente incorporados a la uretra masculina, en la porción prostática de ella.

El epitelio de la uretra masculina y femenina es de origen endodérmico y el tejido conectivo y muscular que rodea a estas estructuras se origina desde el mesodermo esplácnico. Hacia el tercer mes el epitelio uretral forma evaginaciones que se introducen en el mesenquima circundante dando origen a la próstata en el feto masculino y a las glándulas parauretrales en el feto femenino.

V.- Aparato Genital

Introducción

El proceso de diferenciación del aparato reproductivo involucra a diferentes mecanismos que operan en distintas etapas del desarrollo. La etapa clave de este proceso ocurre en el momento de la fecundación, cuando el sexo genético del cigoto es determinado. Aún cuando un cigoto XY ya está determinado a ser macho, durante las primeras siete semanas de desarrollo no se aprecian diferencias notorias entre embriones de diferente sexo. La función principal del cromosoma Y será la de dirigir la diferenciación de la gónada indiferenciada hacia testículo; siendo interesante de destacar que la tendencia inherente del sistema es desarrollar el fenotipo femenino en ausencia de factores virilizantes.

La función determinante del cromosoma Y se localiza en el gen SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y), ubicado en el brazo corto de dicho cromosoma. Este gen SRY codifica la producción de una proteína no histona, de 223 aminoácidos, en los cordones sexuales primitivos. Bajo la influencia de este factor proteico se diferencian los cordones sexuales medulares, las células de Sertoli y se produce la involución de los cordones sexuales corticales. Las células de Sertoli rápidamente comienzan a producir una glicoproteína, la hormona anti Mülleriana que produce la regresión del conducto paramesonérfico (de Müller).

En esta unidad trataremos los temas de: diferenciación de la gonada, conductos genitales, descenso gonadal y genitales externos.

Diferenciación de la gónada

Como vimos en el capítulo precedente desde sus inicios el desarrollo del aparato genital se encuentra en íntima relación con el desarrollo del aparato urinario. Así, mientras el mesonefros es aún el órgano excretor del embrión, la gónada se manifiesta hacia finales de la quinta semana del desarrollo como un engrosamiento del mesotelio y del mesénquima subyacente, el pliegue gonadal, eminencia que se ubica medial al mesonefros.

Previo a esto, durante el curso de la segunda semana de desarrollo, desde el epiblasto se desprende un grupo de células esféricas, grandes, de citoplasma claro, las células germinales primordiales, las cuales migran por la línea primitiva y se localizan formando un acúmulo en el mesoderma extraembrionario en las cercanías de la base del alantoides.

Hacia la cuarta semana de desarrollo las células germinales primordiales migran, mediante movimientos ameboides, por el mesenterio dorsal hacia la pared corporal posterior del embrión en dirección al pliegue gonadal, sufriendo sucesivas mitosis durante la migración lo que permite incrementar su número. De modo que hacia el final de la quinta semana alrededor del 2.500 células germinales primordiales comienzan a poblar los pliegues genitales; pliegues que se encuentran al nivel del décimo segmento vertebral torácico.

Algunas células germinales primordiales pueden extraviar su ruta de migración e implantarse en sitios inapropiados. Ocasionalmente estas células ectópicas pueden proliferar y dar origen a un tipo particular de tumor llamado teratoma.

Durante la sexta semana de desarrollo la llegada de células germinales a la región de los pliegues gonadales estimula a las células celómicas y del mesénquima subyacente las que proliferan y forman bandas compactas de tejido, los cordones sexuales primitivos, los cuales rodean a las células germinales. En los pliegues gonadales, simétricamente dispuestos en el lado del mesenterio dorsal, es posible reconocer una región cortical y una región medular. El destino final de estas regiones va a depender del sexo genético del embrión. Si bien la presencia de las

células germinales primordiales es necesaria para el desarrollo completo de la diferenciación gonadal, en los embriones de sexo masculino en ausencia de ellas se produce el desarrollo inicial del testículo.

Hacia finales de la quinta e inicios de la sexta semana un nuevo par de conductos, los conductos paramesonéfricos (de Müller), comienzan a formarse lateralmente a los conductos mesonéfricos en embriones de ambos sexos.

Estos conductos se forman como una evaginación longitudinal del epitelio celómico, extendido desde el tercer segmento torácico hasta la pared posterior del seno urogenital. El extremo cefálico del conducto paramesonéfrico se conecta a la cavidad celómica formando una abertura infundibular mientras que el extremo caudal de estos conductos se aproximan a la línea media para desembocar, en yuxtaposición, en la zona posterior del seno urogenital, inmediatamente por medial a la abertura de los conductos mesonéfricos.

Como podemos ver las estructuras genitales internas presentan un estado inicial indiferenciado, extendido entre la cuarta y la sexta semana de desarrollo, que posteriormente va a definirse para expresar las características de uno u otro sexo.

Desarrollo del testículo

La diferenciación del testículo precede a la diferenciación del ovario. Así, durante la sexta semana del desarrollo, bajo la influencia de la proteína SRY, los cordones sexuales primitivos se condensan hacia la región medular de la gónada formando los cordones sexuales medulares. En la pared de éstos se diferencian las células de Sertoli, mientras que se produce la involución de los cordones sexuales corticales.

Desarrollo del testículo

Las células de Sertoli comienzan a producir la hormona antimülleriana que induce la regresión de los conductos paramesonéfricos (de Müller). Pequeños remanentes de estos conductos persisten y dan origen a los apéndices testiculares y al utrículo prostático. A medida que los cordones sexuales medulares se diferencian, se separan del epitelio celómico mediante una capa de tejido conjuntivo denso, la túnica albugínea testicular.

La porción más periférica de los cordones sexuales medulares forman los túbulos seminíferos; en cambio la zona profunda de ellos adopta una disposición reticular formando la rete testis (red de Haller).

Posteriormente, la rete testis se conecta a una veintena de túbulos mesonéfricos que darán origen a los conductos eferentes. En el mesénquima que rodea a los túbulos seminíferos se diferencian las células intersticiales (de Leydig). Hacia la

octava semana las células intersticiales comienzan a producir testosterona, hormona que induce la virilización de los conductos mesonéfricos (de Wolff) y de los genitales externos del embrión.

De modo que hacia la décima semana los testículos sobresalen en la pared abdominal posterior del embrión, bajo el mesotelio (peritoneo primitivo), separados del mesonefros y unida a la pared corporal por el mesorquio.

En su interior se encuentran los túbulos seminíferos, de aspecto sólido, observándose en la pared de ellos dos tipos celulares: las células de Sertoli que derivan del epitelio celómico y las espermatogonias derivadas de las células germinales primordiales. El ambiente del testículo fetal impide que las espermatogonias inicien el proceso de la meiosis, dividiéndose lentamente por mitosis.

Esta situación cambia después de la pubertad, momento en que comienza la espermatogénesis.

Desarrollo del ovario

En ausencia de factores virilizantes como la proteína SRY o la hormona antimülleriana el pliegue gonadal comienza a diferenciarse en ovario. En contraste con lo que ocurre con el testículo, la presencia de las células germinales primordiales es esencial para la diferenciación del ovario; si estas células no aparecen o son anormales, como ocurre en el síndrome de Turner (X0), la gónada se retrae y se forman ovarios vestigiales.

Una vez que las células germinales primordiales llegan al futuro ovario, se concentran en la región cortical del pliegue gonadal. Los cordones sexuales primitivos degeneran y el mesotelio del pliegue gonadal se engruesa para formar cordones celulares, los cordones sexuales secundarios o cordones corticales, que se extienden hacia el mesénquima subyacente.

Los elementos celulares de estos cordones corticales rodean a las células germinales primordiales.

Hacia el cuarto mes de vida intrauterina los cordones corticales se disgregan formando acumulos celulares aislados, los folículos primordiales. Los folículos primordiales están formados por dos tipos celulares: una célula central, grande, la ovogonia, que deriva a las células germinales y un grupo de células foliculares planas que derivan de los cordones corticales. Durante el período fetal las ovogonias se multiplican por mitosis para formar miles de folículos primordiales.

Muchas de estas ovogonias degeneran y al séptimo mes de vida intrauterina todas las ovogonias ingresan en su primera división meiótica, tomando el nombre ahora

de ovocitos primarios; células germinales que se encuentran en el interior de los folículos primordiales del ovario fetal. El proceso de la primera división meiótica se detiene en la profase 1 al momento del nacimiento; proceso que será reasumido a partir de la pubertad.

El ovario en desarrollo hace eminencia en la cavidad abdominal del feto y se mantiene unida a la pared corporal a través del mesovario. En la superficie del ovario fetal existe una delgada túnica fibrosa, la túnica albugínea, tejido que después se integra a la corteza del ovario.

Los cordones sexuales medulares en el embrión de sexo masculino participan en la formación de la rete testis; en el feto femenino forman una red laxa, la rete ovarii, que posteriormente se desintegra. Del mismo modo, en los embriones femeninos el conducto mesonéfrico involuciona persistiendo algunos vestigios epiteliales que forman remanentes como el epooforo y el paraofo, en relación con el mesoovario, y formaciones quísticas (quistes de Gartner) en relación con la vagina.

Conductos Genitales

Tal como ocurre con el desarrollo de las gónadas, en los embriones humanos entre la quinta y la sexta semana de desarrollo se encuentran presentes los esbozos de la vía genital masculina (conductos mesonéfricos o de Wolff) y de la vía genital femenina (conductos paramesonéfricos o de Müller).

Los conductos mesonéfricos han aparecido tempranamente hacia el día 26, participando de un sistema de excreción renal transitorio en el embrión. En cambio, los conductos paramesonéfricos aparecen más tardíamente, hacia finales de la quinta semana, como una evaginación longitudinal del epitelio celómico que se extiende el tercer segmento torácico hasta la región posterior del seno urogenital, dispuestos lateralmente al conducto mesonéfrico. La historia final de estos conductos va a depender del sexo del embrión.

Como vimos anteriormente, el cromosoma Y gatilla una cascada de eventos que involucran a: La proteína SRY, que induce la diferenciación testicular. La hormona antimülleriana, producida por las células de Sertoli, que provoca la regresión del conducto paramesonéfrico. La testosterona, producida por las células de Leydig, que induce la diferenciación de la vía genital masculina. En ausencia del cromosoma Y la tendencia natural del organismo es la de diferenciar la vía genital femenina.

Como vimos en el capítulo precedente, hacia la novena semana de desarrollo la rete testis, formada por la convergencia de los túbulos seminíferos hacia la zona posterior de la gónada en desarrollo, toma contacto con una veintena de túbulos mesonéfricos que no han degenerado, los túbulos epigenitales, que formarán los

conductos eferentes. Los túbulos mesonéfricos caudales al testículo, los túbulos paragenitales, pierden conexión con la rete testis y degeneran formando una masa tubular, en relación con el polo inferior del testículo, el paradídimo.

Bajo la influencia de la testosterona los conductos mesonéfricos continúan su desarrollo aún cuando las unidades excretoras mesonéfricas están involucionando. Así, hacia la octava semana, el extremo craneal del conducto mesonéfrico involuciona formando el apéndice del epidídimo, mientras que el resto de su trayecto dará origen al epidídimo y al ducto deferente; éste último caracterizado por presentar una gruesa túnica muscular lisa.

Hacia la décimo segunda semana se produce la conexión entre la rete testis y los conductos epigenitales o conductos eferentes, estableciéndose entonces una vía desde los túbulos seminíferos hasta el ducto deferente.

En el extremo caudal del ducto mesonéfrico surge una evaginación lateral que dará origen a la vesícula seminal; la porción del conducto mesonéfrico extendida entre esta glándula y la uretra da origen al conducto eyaculador.

Hacia la décima semana, desde la porción pelviana del seno urogenital, surgen brotes epiteliales endodérmicos que se evaginan hacia el mesénquima vecino para formar la próstata.

El tejido epitelial formará los acinos glandulares y el mesénquima dará origen al tejido muscular liso y al tejido conectivo de la próstata. Precozmente, hacia la décimo tercera semana, comienza la actividad secretora de esta glándula. A medida que se desarrolla la próstata, caudal a ella, desde el endodermo de la porción pelviana del seno urogenital, surge un brote epitelial que dará origen a las glándulas bulbouretrales.

En ausencia de factores virilizantes, el conducto mesonéfrico (Wolff) involuciona y se produce el desarrollo del conducto paramesonéfrico (Müller).

El conducto paramesonéfrico presenta una porción craneal, vertical, una porción media, que cruza por ventral al conducto mesonéfrico y una porción caudal que tomando contacto con el conducto homólogo del lado opuesto desemboca en el seno urogenital. La porción craneal y media del conducto mesonéfrico persisten como un conducto delgado y largo, dando origen a las trompas uterinas. Su extremo craneal se abre a la cavidad celómica a través del ostium abdominal y su borde libre formará el infundíbulo y las fimbrias.

El epitelio celómico envuelve a las trompas y posteriormente formará el mesosalpinx.

La porción caudal de los conductos paramesonéfricos se fusionan formando el primordio úterovaginal. El proceso de fusión procede desde caudal hacia cefálico, dando origen al conducto úterovaginal. La porción cefálica de él formará el útero y la porción caudal, junto como una extensión del seno urogenital, formarán la vagina. El mesénquima esplácnico que rodea al útero forma el miometrio y el epitelio celómico que lo cubre formará el perimetrio.

La fusión de los conductos paramesonéfricos levanta al epitelio celómico que los cubre, formando un pliegue en el plano frontal dispuesto entre el recto y el seno urogenital, dando origen a los ligamentos anchos del útero.

En algunos mamíferos inferiores el útero adopta una forma bipartita, útero bicornio, al producirse la fusión parcial de los conductos paramesonéfricos. En la formación de la vagina participan dos elementos embrionarios: el conducto úterovaginal, producto de la fusión de los conductos paramesonéfricos, que forma el tercio superior de la vagina y el seno urogenital que dará origen a los dos tercios inferiores de ella.

Durante el tercer mes de vida intrauterina, desde el endodermo del seno urogenital surgen dos brotes epiteliales, los bulbos sinovaginales, que crecen hacia el conducto úterovaginal. Los bulbos sinovaginales se fusionan para formar una placa vaginal sólida, interpuesta entre el seno urogenital y el canal útero vaginal.

A medida que prolifera la placa vaginal el útero en desarrollo se aleja del seno urogenital y, hacia el cuarto mes, el extremo inferior de la placa se posiciona la pared posterior del seno urogenital definitivo. Durante el quinto mes la placa vaginal se canaliza pero en el orificio inferior de la vagina persiste una delgada lámina epitelial perforada, el himen, que lo separa del seno urogenital. La membrana mucosa que cubre las paredes vaginales deriva entonces del epitelio endodérmico del seno urogenital.

A partir de la uretra se desprenden brotes epiteliales que crecen hacia el mesénquima circundante para formar las glándulas uretrales y parauretrales (de Skene); elementos que son homologables a la próstata de los fetos masculinos. Desde el endodermo del seno urogenital surgen evaginaciones epiteliales en la zona vecina al orificio vaginal, que conforman glándulas vestibulares mayores (de Bartholin), elementos homologables a las glándulas bulbouretrales (de Cowper) de los fetos de sexo masculino.

Descenso Gonadal

Durante el desarrollo fetal ni el testículo ni el ovario permanecen en su sitio de origen, a la altura del décimo segmento vertebral torácico, sino que migran en dirección caudal hasta la pelvis; migración que será particularmente extensa en el caso del testículo que desplaza hasta la región escrotal. A continuación revisaremos el proceso de descenso gonadal con especial énfasis en la migración

del testículo, por las implicancias que este proceso tiene en el desarrollo de defectos en la pared abdominal.

A las 8 semanas de vida intrauterina el testículo está ubicado en la pared posterior de la cavidad celómica, la primitiva cavidad peritoneal, cubierto por el mesotelio, el peritoneo primitivo.

La gónada y su cubierta están conectadas por su polo superior con el diafragma a través del ligamento suspensorio del mesonefros o ligamento diafragmático que desaparece ulteriormente. El polo inferior está conectado con el ligamento caudal del mesonefros o gubernáculum testis. Este ligamento que se extiende hasta la prominencia genital, lugar del futuro escroto, pasando a través de los elementos musculares de la pared abdominal.

De modo que hacia la décima semana los testículos sobresalen en la pared abdominal posterior del embrión, bajo el mesotelio, separados del mesonefros y unida a la pared corporal por el mesorquio.

En estados más avanzados debido al crecimiento del cuerpo, a degeneración de la parte superior de la gónada y a un relativo movimiento caudal de ella, el testículo se ubica en la pelvis falsa. Hacia el sexto mes de vida intrauterina el peritoneo que se relaciona con el gubernáculum testis forma una evaginación, a modo de un dedo de guante, que dará origen a un canal en la pared abdominal que se extiende hasta la bolsa escrotal.

Esta proyección de peritoneo se conoce como proceso vaginal o peritoneo vaginal. Los elementos musculares y aponeuróticos de la pared anterior del abdomen arrastrados por el proceso vaginal forman una brecha en la pared, conformándose así el canal inguinal.

Los testículos se ubican en el extremo abdominal del canal, en el sitio del anillo inguinal profundo, y lo cruzan entre el séptimo y octavo mes de vida intrauterina.

Los testículos cruzan por el canal inguinal levantando el peritoneo del proceso vaginal; es decir, no pasan por él sino debajo del proceso vaginal.

Una vez colocados en la bolsa escrotal la parte superior del proceso vaginal se oblitera y persiste la parte inferior como la túnica vaginal del testículo. La porción del ducto deferente y los vasos testiculares extendida entre el anillo inguinal superficial y el polo superior del testículo quedan envueltas por extensiones de los músculos de la pared abdominal, elementos que constituyen las fascias espermáticas y el músculo cremaster; conformando en su conjunto al cordón espermático.

Así, la proyección de la fascia transversalis forma la fascia espermática interna, la extensión del músculo oblicuo interno y su aponeurosis da origen a la fascia cremastérica y al cremaster; la aponeurosis del oblicuo externo cubre a los elementos del cordón espermático y forma la fascia espermática externa. Anormalmente el proceso vaginal puede persistir dando origen a una hernia inguinal indirecta o congénita.

En el caso de embriones femeninos los ovarios están conectados por su polo superior con el diafragma a través del ligamento diafragmático, elemento que da origen al ligamento suspensorio. Por su polo inferior se inserta el ligamento caudal del mesonefros similar al gubernáculum del testículo, elemento que se extiende hasta prominencia genital, futura zona de los labios mayores. Durante el desarrollo, la parte superior del ligamento caudal del mesonefros se fija a la porción fusionada de los conductos paramesonéfricos, región del futuro útero. Hacia el tercer mes de vida intrauterina, el ovario desciende hasta la pelvis y el ligamento caudal del mesonefros persiste formando el ligamento utero ovárico y el ligamento redondo del utero. En el feto de sexo femenino también se forma el proceso vaginal, desarrollándose un canal inguinal de dimensiones reducidas, producto de que la gonada no atravieza por él.

El canal inguinal es una brecha de la pared abdominal anterior, formada como consecuencia de la evaginación del proceso vaginal que arrastra en su desarrollo a todas las capas de dicha pared. Se encuentra ubicado sobre la mitad medial del ligamento inguinal, tiene una longitud de tres a cinco centímetros, dirigiéndose desde el anillo inguinal profundo hacia abajo y medial para terminar en anillo inguinal superficial. Si bien las paredes del canal inguinal están apuestas, siendo su lumen normalmente virtual, es útil describir en él sus dos extremos o anillos inguinales superficial y profundo, sus cuatro paredes; anterior, posterior, superior e inferior y su contenido: el ducto deferente, los vasos gonadales y el nervio genitofemoral en sexo masculino; el ligamento redondo, los vasos que lo acompañan y el nervio genito femoral en el sexo femenino.

Genitales externos

Tal como ocurre con el desarrollo de los genitales internos, entre la tercera y séptima semana los genitales externos presentan un estado indiferenciado, situación que está plenamente definida hacia la décima cuarta semana de desarrollo. Durante el período embrionario y fetal la testoterona inducirá la virilización de los genitales internos, externos y del cerebro.

Hacia la quinta semana, se desarrolla a los lados de la membrana cloacal un par de pliegues llamados pliegues cloacales; estos pliegues se unen en la zona anterior de la membrana cloacal formando el tubérculo genital. El proceso de tabicación de la cloaca, a través del septum urorectal, va a dividir a los pliegues cloacales en una porción dorsal, los pliegues anales que circundan a la membrana

anal y en una porción ventral, los pliegues uretrales que rodean a la membrana urogenital. En el curso de la séptima semana, la membrana urogenital se abre comunicando el seno urogenital con la cavidad amniótica. Posteriormente, hacia lateral de los pliegues uretrales se forman las eminencias genitales o labio escrotales; elementos que darán origen a los labios mayores en los fetos de sexo femenino y al escroto en los de sexo masculino.

En el embrión de sexo masculino los tejidos que rodean al seno urogenital sintetizan la enzima 5-alfa reductasa, compuesto que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. La interacción de la dihidrotestosterona con los receptores específicos va a provocar que los genitales externos indiferenciados se desarrollen para formar el pene, el escroto, y también induce la formación de la próstata. En estas condiciones, el tubérculo genital se desarrolla para formar el pene, cuyo extremo se dilata formando el glande, elemento que se encuentra separado del cuerpo del pene por el surco coronario.

Genitales externos masculinos

El seno urogenital se extiende en la superficie caudal (ventral) del falo, formando una hendidura, el surco uretral, cuyo fondo está cubierto por una capa de células endodérmicas que forman la placa o lámina uretral. El surco uretral, que en los fetos de sexo masculino es largo y ancho, se va cerrando progresivamente por la aproximación y fusión de los pliegues uretrales; proceso que avanza hacia el extremo distal del pene.

Así, hacia el final del tercer mes de vida intra uterina los pliegues uretrales se han unido y forman la uretra esponjosa (peneana); los vestigios de esta fusión se evidencian en el rafe peneano (Fig. 38).

Un poco más tarde, durante el cuarto mes, desde el vértice del glande del pene surge un brote ectodérmico que progresa en el espesor de él hasta contactar con la uretra peneana. Posteriormente este brote epitelial se canaliza para formar la porción balánica de la uretra y su extremo distal, en el vértice del glande, forma el meato urinario externo.

Las eminencias genitales en los fetos de sexo masculino se agrandan y se desplazan progresivamente hacia la región inguinal del tronco, fundiéndose en la línea media para formar las bolsas escrotales; los vestigios de esta fusión se aprecian en el rafe escrotal.

Genitales externos femeninos

La diferenciación sexual primaria es de carácter femenino, no depende de hormonas e incluso se desarrolla en ausencia de ovarios. Así, en ausencia de factores virilizantes, en el embrión femenino no se produce un desarrollo notable

del periné. Los pliegues labio escrotales no se fusionan y dan origen a los labios mayores.

Del mismo modo, los pliegues uretrales no se fusionan transformándose en los labios menores. El tubérculo genital tiene un desarrollo limitado y se flexa hacia abajo para formar el clítoris; cuyo extremo se dilata formando el glande del clítoris.

El seno urogenital definitivo, que en los fetos de sexo femenino es corto y de bordes agudos, persiste abierto y da origen al vestíbulo vaginal espacio en el cual se abre el orificio vaginal en la zona posterior, y en la zona anterior se abre la porción pélvica del seno urogenital; elemento que posteriormente formará la uretra femenina