

**BRUCE M. CARLSON**



Incluye  
**VERSIÓN  
DIGITAL**  
en inglés

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# EMBRIOLOGÍA HUMANA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

**SÉPTIMA EDICIÓN**



# Embriología humana y biología del desarrollo

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Embriología humana y biología del desarrollo

SÉPTIMA EDICIÓN

**BRUCE M. CARLSON, MD, PHD**

Professor Emeritus, Department of Cell and Developmental Biology,  
University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

**Colaborador:**

**PIRANIT NIK KANTAPUTRA, DDS, MS**

Division of Pediatric Dentistry, Department of Orthodontics and Pediatric Dentistry,  
Faculty of Dentistry, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand



ELSEVIER



ELSEVIER

Calle Tarragona 161, planta 15, 08014 Barcelona, España

*Human Embryology and Developmental Biology*, 7<sup>th</sup> edition

Copyright © 2024 by Elsevier Inc. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Previous editions copyrighted 2014, 2009, 2004, 1999 and 1994.

ISBN: 978-0-323-88168-5

Publisher's note: Elsevier takes a neutral position with respect to territorial disputes or jurisdictional claims in its published content, including in maps and institutional affiliations.

This translation of *Human Embryology and Developmental Biology*, 7<sup>th</sup> ed., by Bruce M. Carlson, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Human Embryology and Developmental Biology*, 7.<sup>a</sup> ed., de Bruce M. Carlson, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

*Embriología humana y biología del desarrollo*, 7.<sup>a</sup> ed., de Bruce M. Carlson

© 2025 Elsevier España, S.L.U., 2019, 2014, 2009

ISBN: 978-84-1382-720-9

eISBN: 978-84-1382-860-2

Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Nota del editor: Elsevier adopta una posición neutral con respecto a disputas territoriales o reclamaciones jurisdiccionales en su contenido publicado, incluidos los mapas y las afiliaciones institucionales.

#### Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra ([www.conlicencia.com](http://www.conlicencia.com); 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

#### Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

#### Revisión científica:

**Dr. Ángel Luis Peña Melián<sup>†</sup>**

Profesor Titular de Anatomía

Universidad Complutense de Madrid

**Dr. Fermín Viejo Tirado**

Profesor Titular de Anatomía

Universidad Complutense de Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B. 21.420 - 2024

Impreso en España

*A Jean, por 55 maravillosos años juntos.*

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Prólogo a la séptima edición

nc0001

pas0001

A mis ochenta y tantos años me he preguntado varias veces: «¿Por qué hacer otra edición de este libro?». No hace falta mucho tiempo durante el proceso de revisión para que la respuesta se haga evidente. Aunque hace ya muchos años que dejé el campo de la investigación, es realmente emocionante hacer un repaso de cinco años de la literatura embriológica y ver los notables progresos que han realizado muchos científicos brillantes para desvelar los secretos del desarrollo embrionario. Sigo escribiendo este libro como autor único por un par de razones. En primer lugar, me encanta escribir y siempre tengo un par de libros entre manos. La segunda es que considero que la continuidad tanto en el estilo de redacción como en la coordinación de contenidos en un libro de texto equilibra las inevitables deficiencias de conocimientos de primera mano en muchas áreas de la embriología. A menudo me he dicho a mí mismo que, cuando llegue a un punto en el que no crea que pueda asumir y explicar adecuadamente las novedades relevantes en esta materia, habrá llegado el momento de renunciar a la autoría.

pas0002

Como siempre, las mayores cuestiones a la hora de escribir o revisar un libro de texto son qué incluir y con qué profundidad. Estas cuestiones adquieren cada vez más relevancia a medida que las técnicas moleculares y genéticas profundizan en el desarrollo de estructuras cada vez más pequeñas. La aparición de la genómica unicelular y muchos otros enfoques está generando, y generará, inmensas cantidades de datos. En las últimas revisiones, he seguido el principio de evitar que los árboles no me dejen ver el bosque y he intentado que esta obra se mantenga en el nivel del bosque sin dejar de señalar árboles que podrían explorarse como entidades individuales.

pas0003

Otra cuestión que me he planteado a menudo en 50 años redactando libros de texto es dónde y cómo obtener la información necesaria para las actualizaciones. Una decisión consciente a la hora de obtener nueva información ha sido confiar más en los artículos de revisión que en las publicaciones de investigación primaria,

especialmente en áreas que están más alejadas de mi experiencia personal. Más de una vez he introducido o casi introducido en el texto lo que parecía ser un nuevo y apasionante hallazgo de investigación, solo para descubrir que en la siguiente edición su validez se había cuestionado seriamente o incluso se había demostrado que era erróneo. Este enfoque garantiza que el texto siempre estará uno o dos años desfasado en el momento de su edición, pero para los estudiantes principiantes creo que tiene más sentido presentar datos nuevos que hayan sido objeto de una crítica y un debate científicos serios. En los casos en que se han producido cambios importantes en el concepto o la terminología, suelo añadir una frase explicativa o una nota a pie de página, sobre todo como guía para los profesores noveles que puedan sentirse desconcertados por lo que puede parecer un giro repentino en el concepto o el lenguaje.

pas0004

Me ha encantado una vez más trabajar con mis dos Alex en la preparación de esta edición: Alex I, Alexandra Webber, que ha ilustrado maravillosamente conmigo cinco libros y ediciones anteriores; y Alex II, Alexandra Mortimer, mi editora en Elsevier, con la que he mantenido una relación editorial inusualmente larga y satisfactoria. Gracias a ambas por otro placentero viaje literario. También quiero dar las gracias a Shilpa Kumar, la desarrolladora de contenidos, y a Maria Shalini y al resto de personas que han participado en el proceso de producción. Como siempre, muchas gracias a mi mujer, Jean, sin la cual no sería capaz de funcionar.

pas0005

Agradezco mucho los comentarios sobre mis libros, sobre todo cuando los lectores descubren los inevitables errores. Siempre es interesante cuando la pregunta o el comentario se plantean en español o portugués, que están casi al final de mi lista de capacidades lingüísticas. Los lectores pueden contactar conmigo en [brcarl@umich.edu](mailto:brcarl@umich.edu) para cualquier sugerencia o corrección.

**Bruce Carlson** pas0006

# Índice de capítulos

## PARTE 1

### Primeros estadios del desarrollo embrionario y relación materno-fetal

- 1 Preparación para el embarazo, 1  
Gametogénesis, 1  
Preparación del aparato genital femenino para la gestación, 13  
Interacciones hormonales implicadas en la reproducción en los hombres, 20
- 2 Transporte de los gametos y fecundación, 23  
Ovulación y transporte del óvulo y el espermatozoide, 23  
Fecundación, 29
- 3 Bases moleculares y métodos genéticos para el estudio del desarrollo embrionario, 37  
Procesos moleculares fundamentales en el desarrollo, 37  
Métodos genéticos para el estudio del desarrollo embrionario, 52
- 4 Segmentación del cigoto e implantación del embrión, 56  
Segmentación, 56  
Transporte e implantación del embrión, 67
- 5 Formación de las capas germinales y sus primeros derivados, 75  
Estadio de disco bilaminar, 75  
Gastrulación y formación del disco embrionario trilaminar, 77  
Inducción del sistema nervioso, 83  
Moléculas de adhesión celular, 87
- 6 Organización del plan corporal básico del embrión, 92  
Desarrollo del ectodermo, 92  
Desarrollo del mesodermo, 98  
Desarrollo del endodermo, 108  
Estructura básica del embrión de 4 semanas, 112
- 7 Placenta y membranas extraembrionarias, 117  
Tejidos extraembrionarios, 117  
Corion y placenta, 120  
Fisiología placentaria, 127  
Placenta y membranas en las gestaciones múltiples, 133
- 8 Trastornos del desarrollo: causas, mecanismos y tipos, 136  
Principios generales, 136  
Causas de las malformaciones, 140  
Trastornos del desarrollo que causan malformaciones, 148

## PARTE 2

### Desarrollo de los sistemas corporales

- 9 Sistemas tegumentario, esquelético y muscular, 154  
Sistema tegumentario, 154  
Esqueleto, 166  
Esqueleto axial, 169  
Sistema muscular, 180
- 10 Desarrollo de las extremidades, 195  
Inicio del desarrollo de las extremidades, 195  
Propiedades reguladoras y determinación axial, 195  
Crecimiento del esbozo del miembro, 197  
Control morfogénico del desarrollo temprano de la extremidad, 201  
Desarrollo de los tejidos de las extremidades, 206
- 11 Sistema nervioso, 218  
Constitución del sistema nervioso, 218  
Configuración precoz del sistema nervioso, 218  
Histogénesis dentro del sistema nervioso central, 218  
Formación del patrón craneocaudal y segmentación, 225  
Sistema nervioso periférico, 229  
Sistema nervioso autónomo, 234  
Cambios estructurales posteriores del sistema nervioso central, 236  
Formación de los ventrículos, las meninges y el líquido cefalorraquídeo, 247  
Nervios craneales, 249  
Desarrollo de la función nerviosa, 249
- 12 Cresta neural, 257  
Desarrollo de la cresta neural, 257  
Principales divisiones de la cresta neural, 260
- 13 Órganos de los sentidos, 273  
Ojo, 273  
Oído, 290
- 14 Cabeza y cuello, 298  
Desarrollo inicial de la cabeza y el cuello, 298  
Establecimiento del patrón de la región craneofacial, 300  
Desarrollo de la región facial, 301  
Desarrollo de la faringe y sus derivados, 327
- 15 Aparatos digestivo y respiratorio y cavidades corporales, 341  
Aparato digestivo, 341  
Aparato respiratorio, 365  
Cavidades corporales, 371



para0070	<b>16</b>	Aparato urogenital, 384	
para0071		Aparato urinario, 384	
para0072		Aparato genital, 393	
para0073		Sistema de conductos sexuales, 404	
para0074		Genitales externos, 410	
para0075	<b>17</b>	Aparato cardiovascular, 420	
para0076		Desarrollo de la sangre y del sistema vascular, 420	
para0077		Desarrollo y tabicación del corazón, 437	
para0078		Circulación fetal, 449	
	<b>18</b>	Periodo fetal y nacimiento, 466	para0079
		Crecimiento y forma del feto, 466	para0080
		Fisiología fetal, 466	para0081
		Parto, 475	para0082
		Adaptaciones a la vida posnatal, 482	para0083
		Visión global, 484	para0084
		Respuestas a los casos clínicos y a las preguntas de repaso, 487	para0085
		Índice alfabético, 493	para0086

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

# Tablas del desarrollo

Estadios de Carnegie del desarrollo embrionario humano precoz (semanas 1-8)

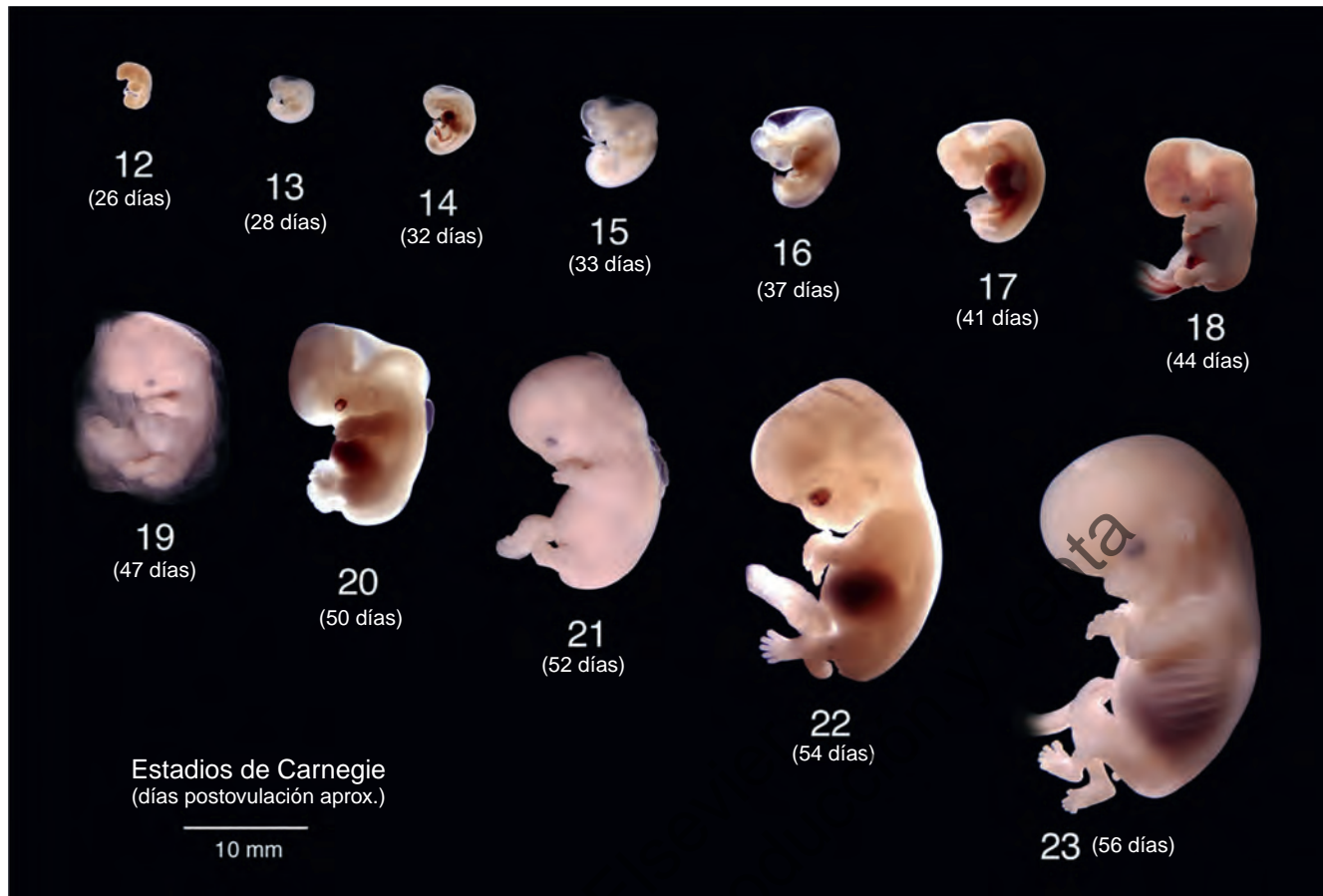
Edad (días)*	Rasgos externos	Estadio de Carnegie	Longitud vértex-cóccix (mm)	Pares de somitos
1	Ovocito fecundado	1	0,1	
2-3	Mórula (4-16 células)	2	0,1	
4-5	Blastocisto libre	3	0,1	
6	Unión del blastocisto al endometrio	4	0,1	
7-12	Implantación, estadio de embrión bilaminar, saco vitelino primario	5	0,4-0,2	
17	Embrión trilaminar con estría primitiva, vellosidades coriónicas	6	0,2-0,3	
19	Gastrulación, formación de la notocorda	7	0,4	
23	Nódulo de Hensen y fosita primitiva, canal de la notocorda y neuroentérico, aparición de la placa neural, pliegues neurales e islotes de sangre	8	1-1,5	
25	Aparición de los primeros somitos, surco neural profundo, elevación de los pliegues neurales craneales, tubos cardiacos precoces	9	1,5-2,5	1-3
28	Inicio de la fusión de los pliegues neurales, formación de los surcos ópticos, presencia de los dos primeros arcos faríngeos, inicio del latido cardiaco, incurvamiento del embrión	10	2-3,5	4-12
29	Cierre del neuroporo craneal, formación de las vesículas ópticas, rotura de la membrana orofaríngea	11	2,5-4,5	13-20
30	Cierre del neuroporo caudal, formación de los arcos faríngeos 3 y 4, aparición de los esbozos de los miembros superiores y de la cola, formación de la vesícula ótica	12	3-5	21-29
32	Aparición de los esbozos de los miembros inferiores, placoda del cristalino, separación de la vesícula ótica del ectodermo de superficie	13	4-6	30-31
33	Formación de la vesícula del cristalino, copa óptica y fositas nasales	14	5-7	
36	Desarrollo de las placas de las manos, seno urogenital primario, fositas nasales prominentes, evidencia de hemisferios cerebrales	15	7-9	
38	Desarrollo de las placas de los pies, pigmento visible en la retina, desarrollo de las prominencias auriculares, formación del labio superior	16	8-11	
41	Aparición de los radios de los dedos de las manos, rápido aumento de tamaño de la cabeza, seis prominencias auriculares, formación del surco nasolabial	17	11-14	
44	Aparición de los radios de los dedos de los pies y de la región del codo, se inicia la formación de los párpados, punta de la nariz visible, presencia de pezones	18	13-17	
46	Elongación y enderezamiento del tronco, inicio de la herniación del intestino medio hacia el cordón umbilical	19	16-18	
49	Los brazos se doblan en los codos, dedos de las manos visibles pero con membranas interdigitales, aparición del plexo vascular del cuero cabelludo, degeneración de las membranas anal y urogenital	20	18-22	
51	Dedos de las manos separados y más largos, dedos de los pies visibles pero con membranas interdigitales, genitales externos indiferenciados	21	22-24	
53	Dedos de los pies separados y más largos, párpados y orejas más desarrolladas	22	23-28	
56	Cabeza más redondeada, fusión de los párpados	23	27-31	

\*Según información adicional procedente de especímenes se han actualizado las edades de los embriones en los estadios específicos respecto al listado de O'Rahilly y Müller de 1987. Véase O'Rahilly R, Müller F. *Human Embryology and Teratology*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 2001: 490. Datos tomados de O'Rahilly R, Müller F. *Developmental Stages in Human Embryos*. Publication 637, Washington, DC: Carnegie Institution of Washington; 1987.

Principales acontecimientos del desarrollo que suceden durante el periodo fetal

Rasgos externos	Rasgos internos
<b>8 semanas</b>	
La cabeza mide casi la mitad de la longitud total del feto	Herniación del intestino medio hacia el cordón umbilical
La flexura cervical es de unos 30°	La porción extraembrionaria de la alantoides ha degenerado
Genitales externos indiferenciados	Se forman los conductos y alvéolos de las glándulas lagrimales
Los ojos convergen	Los conductos paramesonéfricos empiezan a regresar en los hombres
Los párpados no están fusionados	Recanalización de la luz del tubo digestivo
La cola desaparece	Los pulmones adoptan un aspecto glanduloide
Las narinas están cerradas por tapones de epitelio	El diafragma está completo
Aparecen las cejas	Se inicia la primera osificación del esqueleto
La orina se libera al líquido amniótico	El cayado aórtico adopta su forma definitiva
<b>9 semanas</b>	
Se desarrolla el cuello y la barbilla se separa del tórax	Los intestinos están herniados en el cordón umbilical
La flexura craneal es de unos 22°	Se producen los primeros movimientos musculares
El corion se divide en corion leve y frondoso	La hipófisis produce hormona adrenocorticotropa y gonadotropina
Los párpados se juntan y fusionan	La corteza suprarrenal produce corticoides
Los genitales externos empiezan a adoptar un aspecto específico en cada sexo	Están completas las válvulas semilunares del corazón
Deglución del líquido amniótico	Los conductos paramesonéfricos fusionados se unen con la lámina vaginal
Comienza la succión del pulgar y la prensión	En el hombre se empiezan a fusionar los pliegues uretrales
<b>10 semanas</b>	
La flexura cervical es de unos 15°	Los intestinos regresan a la cavidad corporal desde el cordón umbilical
Los genitales externos son distintos en cada sexo	Se secreta bilis
Aparecen las uñas de los dedos de las manos	Se establecen islotes hematopoyéticos en el bazo
Los párpados están fusionados	El timo está infiltrado por células madre linfoides
El feto bosteza	La hipófisis produce prolactina
	Se forma la primera yema dentaria permanente
	Los dientes deciduos se encuentran en la primera fase de campana
	La epidermis tiene tres capas
<b>11 semanas</b>	
La flexura cervical es de unos 8°	La musculatura del estómago se puede contraer
La nariz empieza a tener su puente	Los linfocitos T migran hacia la corriente sanguínea
Los botones gustativos cubren el interior de la boca	Aparece coloide en los folículos tiroideos
	Comienza la absorción intestinal
<b>12 semanas</b>	
La cabeza está erguida	Los ovarios descienden por debajo del reborde pélvico
El cuello está casi recto y bien definido	Se produce hormona paratiroidea
El oído externo adopta su forma y se ha desplazado casi a su posición definitiva en la cabeza	La sangre se puede coagular
El saco vitelino se ha retraído	
El feto puede responder a la estimulación de la piel	
Comienzan los movimientos intestinales (expulsión de meconio)	
<b>4 meses</b>	
La piel es delgada; los vasos se ven con facilidad a su través	Se forma la vesícula seminal
Las narinas están formadas casi por completo	Aparecen surcos transversos en la superficie dorsal del cerebelo
Los ojos se han desplazado a la parte anterior de la cara	Se produce bilis en el hígado y el meconio se tiñe de verde
Las piernas son más largas que los brazos	Las glándulas gástricas se originan a partir de las fositas gástricas
Aparece el primer lanugo fetal fino en la cabeza	Se empieza a formar la grasa parda
Las uñas de los dedos de las manos están bien formadas; las de los pies se están formando	En el cerebro se empiezan a formar las vías piramidales
Aparecen pliegues epidérmicos en los dedos y las palmas de las manos	Empieza la hematopoyesis en la médula ósea
Hay suficiente líquido amniótico como para hacer una amniocentesis	Los ovarios contienen folículos primordiales
La madre percibe el movimiento fetal	

<b>5 meses</b>	
Se forman los pliegues epidérmicos en las plantas y los dedos de los pies	Empieza la mielinización de la médula espinal
Se empieza a depositar vérnix caseoso en la piel	Las glándulas sebáceas empiezan a funcionar
El abdomen se empieza a llenar	La hipófisis libera hormona estimuladora de la tiroides
Se desarrollan los párpados y las cejas	Los testículos empiezan a descender
El lanugo cubre casi todo el cuerpo	
<b>6 meses</b>	
La piel está arrugada y roja	Se empieza a secretar surfactante
La decidua capsular se degenera por su escasa irrigación	El extremo de la médula espinal está a nivel de S1
El lanugo se oscurece	
Detección del olor y el gusto	
<b>7 meses</b>	
Los párpados se empiezan a abrir	Empiezan a aparecer surcos y circunvoluciones en el cerebro
Las pestañas están bien desarrolladas	Se empieza a acumular grasa parda subcutánea
Los pelos del cuero cabelludo se hacen más largos (más que el lanugo)	Los testículos han descendido al escroto
La piel está ligeramente arrugada	Termina la eritropoyesis esplénica
Comienzan los movimientos respiratorios	
<b>8 meses</b>	
La piel es lisa y suave	Regresión de los vasos hialoides del cristalino
Los ojos presentan el reflejo fotomotor	Los testículos entran en el escroto
Las uñas de los dedos de las manos han llegado a la punta	
<b>9 meses</b>	
Las uñas de los dedos de los pies han llegado a la punta	Se secretan mayores cantidades de surfactante
La mayor parte del lanugo se ha eliminado	Los ovarios siguen por encima del reborde pélvico
La piel está cubierta de vérnix caseoso	Los testículos están en el escroto
La inserción del cordón umbilical es ya central en el abdomen	El extremo de la médula espinal está a nivel de L3
Existe 1 litro de líquido amniótico	Empieza la mielinización del cerebro
La placenta pesa unos 500 g	
Las uñas de las manos sobrepasan las puntas de los dedos	
Las mamas protruyen y secretan «leche de bruja»	



Estadios de Carnegie (12-23) del desarrollo embrionario humano. (Imagen por cortesía del Dr. Brad Smith, Universidad de Michigan, de <http://embryo.soad.umich.edu/carnStages/carnStages.html>; NIH award N01-HD-6-3257 P/G F003637.)

Propiedad de  
Prohibida su reproducción

Las extremidades son unas estructuras singulares diseñadas casi en exclusiva para ejercer funciones mecánicas: el movimiento y la fuerza. Dichas funciones se consiguen gracias al desarrollo coordinado de varios componentes tisulares. Ninguno de sus tejidos toma forma si no es con referencia a los demás tejidos a los que se encuentra asociado. El miembro entero crece de acuerdo a un plan maestro que se va revelando de manera secuencial en cada etapa sucesiva de su formación. Muchos de los factores que controlan el desarrollo de las extremidades no pueden estudiarse solo desde un punto de vista morfológico, sino que deben demostrarse por medios experimentales o a través de la localización molecular. A pesar de los notables progresos realizados para conocer las bases moleculares de las interacciones tisulares que controlan el desarrollo de las extremidades, todavía quedan muchas cuestiones fundamentales por aclarar. Las malformaciones de las extremidades son comunes y evidentes. Muchas de estas anomalías reflejan una perturbación en las interacciones celulares o moleculares específicas que son fundamentales para el desarrollo de los miembros. Estas se analizarán en la [correlación clínica 10.1](#) al final de este capítulo.

## INICIO DEL DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES

La formación comienza relativamente tarde dentro del desarrollo embrionario (al final de la cuarta semana en el ser humano) ([fig. 10.1](#)). Uno de los primeros pasos en el inicio de la formación de la extremidad es la expresión de una matriz lineal de genes *Hox* en el mesodermo de la placa lateral. Los niveles de las extremidades a lo largo del eje corporal están determinados por la activación de los genes *Hox*: *Hox-4,5* a *Hox-9*, que delimitan la extremidad anterior, y *Hox-11, 12, 13* para la extremidad posterior. En el nivel donde se formarán las extremidades anteriores, el **ácido retinoico**, producido por el mesodermo paraaxial, estimula la expresión del factor de transcripción T-box, *Tbx-5* ([fig. 10.2A](#)). *Tbx-5* en el área del futuro miembro anterior y *Tbx4* (junto con *Pitx-1*) en el del posterior estimulan la expresión y secreción del factor de crecimiento fibroblástico 10 (FGF-10) por las células mesodérmicas locales ([fig. 10.2A](#)). FGF-10 estimula el ectodermo suprayacente que produce FGF-8. Poco después se establece un sistema de retroalimentación en el que intervienen FGF-10 y FGF-8, y comienza el desarrollo del miembro. Paradójicamente, el FGF-8, producido en las partes anterior y posterior del tronco, inhibe el inicio del desarrollo del miembro anterior a través de su inhibición de la expresión de *Tbx5*. El ácido retinoico inactiva estas fuentes de FGF-8 e induce la expresión de *Tbx5* a través tanto de la inducción directa como de la inhibición de la influencia inhibitoria del FGF-8 troncal.

Los factores de transcripción *Tbx* parecen ser las primeras fuerzas conductoras de carácter local en el desarrollo del miembro. Si se bloquea la expresión de *Tbx5* en el ratón, no se produce el desarrollo de los miembros anteriores ([fig. 10.2B](#)). De forma similar, en ratones con inactivación de FGF-10 no se forman los miembros (ni los pulmones). Contrariamente, si se implanta una microesfera embebida en FGF-10 en la futura región lateral de un embrión de pollo, se desarrolla un miembro supernumerario en ese lugar. Una

vez que ha comenzado la interacción entre epitelio y mesénquima, el primordio de la extremidad contiene suficiente información sobre el desarrollo para producir un miembro incluso aunque se encuentre aislado del resto del cuerpo (de ahí su nombre de **sistema de autodiferenciación**).

Cuando se produce por primera vez el estímulo molecular para el inicio del desarrollo de la extremidad, la somatopleura se encuentra en una configuración epitelial. A nivel celular, uno de los primeros cambios en el desarrollo de la extremidad es una **transformación epitelio-mesénquima (TEM)** que resulta en la conversión de las células epiteliales de la somatopleura en células mesenquimatosas en el esbozo de la extremidad. Solo después de este paso la proliferación representa un papel importante en la formación del primordio de la extremidad. La TEM de la extremidad anterior, que corresponde a la secuencia general del desarrollo de la extremidad, se produce antes que la de la extremidad posterior, y mientras que esto ocurre la somatopleura de la región del flanco sigue siendo epitelial.

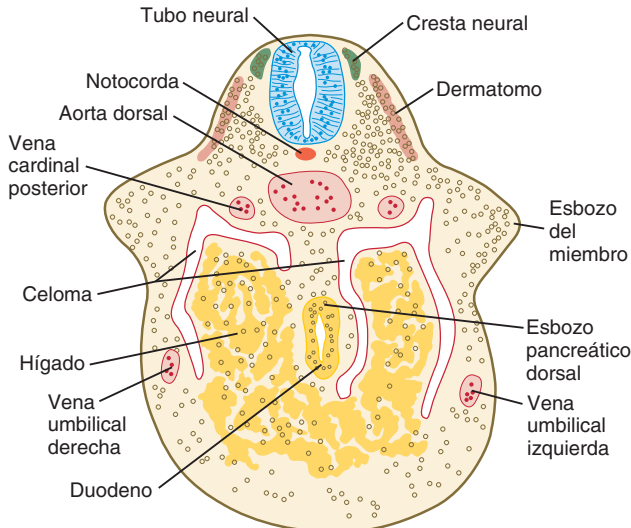
La primacía del mesodermo inicial del miembro se demostró hace tiempo mediante experimentos con trasplantes en embriones de anfibios. Si se extirpa esta estructura, la extremidad no llega a configurarse. Sin embargo, si el mismo mesodermo se trasplanta al costado de un embrión crecerá un miembro supernumerario en ese lugar. Por el contrario, si se elimina el ectodermo que cubre el mesodermo normal del miembro, un nuevo ectodermo corregirá el defecto y la extremidad se formará. Si el ectodermo original se injerta en el costado no se producirá su aparición. Estos experimentos muestran que, en el desarrollo temprano de los miembros, el mesodermo es el principal portador del diseño de las extremidades y el ectodermo solo colabora en el sistema de una manera secundaria.

En casos raros, los individuos nacen sin una extremidad o incluso sin ninguna (**amelia**) ([fig. 10.3](#)). A veces esta situación puede reflejar un trastorno en la producción de factores de transcripción o de moléculas señalizadoras que inician el desarrollo de los miembros o en los receptores celulares para dichas moléculas.

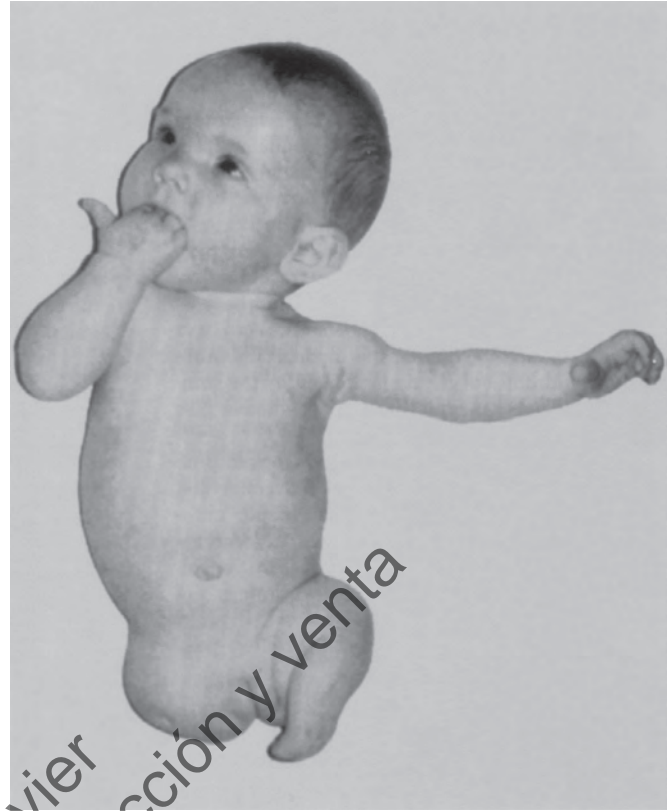
## PROPIEDADES REGULADORAS Y DETERMINACIÓN AXIAL

El primordio temprano de las extremidades es un sistema dotado de una gran regulación, con propiedades parecidas a las descritas en el embrión en segmentación (v. [pág. 61](#)). Estas propiedades pueden resumirse con los siguientes experimentos ([fig. 10.4](#)):

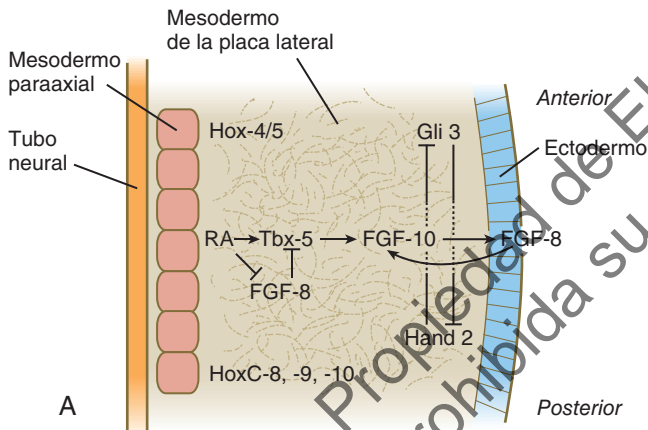
1. Si se elimina parte del primordio de un miembro, el resto se reorganiza para formar un miembro completo.
2. Si el primordio de un miembro se divide en dos y se evita que ambas partes se fusionen, cada mitad dará lugar a un miembro completo (fenómeno de duplicación).
3. Si se unen dos mitades iguales del primordio de un miembro, se forma una sola extremidad completa.
4. Si se superponen dos discos de los miembros equivalentes, se reorganizan para constituir una única extremidad (v. apartado sobre los embriones tetraparentales [[pág. 62](#)]).



**Fig. 10.1.** Sección transversal del tronco durante un estadio precoz en el desarrollo del esbozo del miembro, que muestra la posición de dicho esbozo en relación a la del somito (dermatomo) y otras estructuras principales. El esbozo del miembro es una excrescencia de la pared corporal (mesodermo de la placa lateral).



**Fig. 10.3.** Amelia de la extremidad inferior derecha en un lactante. A pesar de la ausencia del pie, la extremidad inferior izquierda contiene dos segmentos, superior e inferior. (Tomado de Connor JM, Ferguson-Smith MA. *Essential Medical Genetics*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1991.)



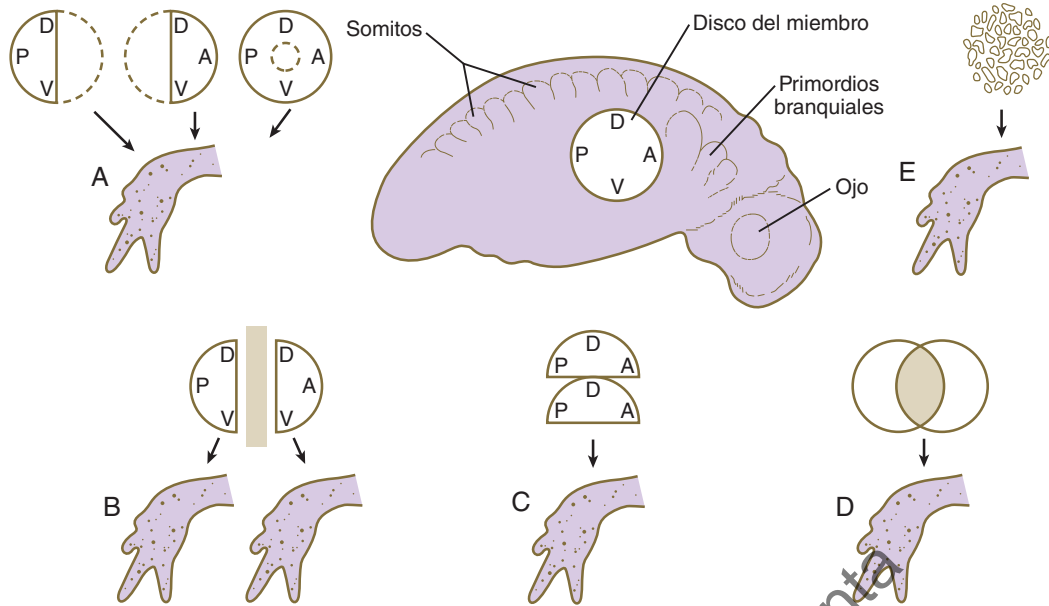
**Fig. 10.2.** (A) Interacciones moleculares relacionadas con el inicio del desarrollo de la extremidad. (B) Ausencia de formación del miembro superior después de la delección de *Tbx-5* en los miembros. AR, ácido retinoico; FGF, factor de crecimiento fibroblástico. (B, tomado de Minguillon C, Del Buono J, Logan MP. *Dev Cell*. 2005;8:75-84.)

5. En algunas especies el mesodermo disgregado de un miembro puede reorganizarse y formar una extremidad completa.

La organización del miembro suele referirse al sistema de coordenadas cartesianas. El eje anteroposterior\* discurre desde el primer dedo (anterior) hasta el quinto (posterior). Las palmas y las plantas son ventrales y las partes opuestas de las manos y los pies son dorsales. El eje proximodistal se extiende desde la base del miembro hasta las puntas de los dedos.

Los experimentos mediante el trasplante y la rotación de los primordios de los miembros en vertebrados inferiores han demostrado que estos ejes se establecen en el orden siguiente: anteroposterior, dorsoventral y proximodistal. La fijación temprana del eje anteroposterior puede ser el resultado de la expresión de los factores de transcripción **Gli-3** en la porción anterior y **Hand-2** en la porción posterior del territorio del miembro (v. fig. 10.2A). Estas dos moléculas tienen acciones opuestas. Antes de que se fijen los tres ejes, el primordio de una extremidad izquierda puede convertirse en un miembro derecho normal simplemente al rotarlo respecto a los ejes normales del cuerpo. Estos ejes son relevantes como puntos de referencia en varios aspectos que atañen a la morfogénesis de los miembros. Las pruebas existentes indican una secuencia similar de determinación de los ejes en otros primordios, como los de la retina o el oído interno.

\*Debido a las diferentes convenciones en el uso de los términos axiales, algunos embriólogos humanos se opondrían a la terminología axial presentada aquí. En concreto, según la terminología humana estricta, anterior significa «ventral» y posterior, «dorsal». Sin embargo, la terminología axial utilizada en este capítulo (anterior significa «cranial» y posterior significa «caudal») se utiliza de manera tan uniforme en la literatura embriológica experimental y comparativa que un estudiante que consultara la literatura original en el campo del desarrollo de las extremidades encontraría confuso utilizar la terminología axial humana adulta.



**Fig. 10.4.** Experimentos que muestran las propiedades reguladoras de los discos de los miembros en embriones de anfibios. (A) Después de varios tipos de eliminación de tejido, el tejido restante de la extremidad se regula para formar una extremidad normal. (B) La separación de dos mitades de un disco de los miembros por una barrera hace que cada mitad forme una extremidad normal de la misma polaridad. (C) La combinación de dos mitades idénticas de discos de los miembros produce una sola extremidad. (D) La combinación de dos discos da como resultado la formación de una sola extremidad normal. (E) La interrupción mecánica de un disco de los miembros es seguida por la reorganización de los fragmentos y la formación de una extremidad normal. A, anterior; D, dorsal; P, posterior; V, ventral. (Datos tomados de Harrison RG. *J Exp Zool.* 1921;32:1-136; y Swett FH. *Q Rev Biol.* 1937;12:322-339.)



**Fig. 10.5.** Microfotografía electrónica de barrido que muestra un embrión humano de 4 semanas (5 mm), con 34 pares de somitos. En la parte inferior izquierda, el esbozo del miembro superior derecho sobresale del cuerpo. (Tomado de Jirásek JE. *Atlas of Human Prenatal Morphogenesis.* Amsterdam: Martinus Nijhoff; 1983.)

## CRECIMIENTO DEL ESBOZO DEL MIEMBRO

Poco después de su establecimiento, el primordio del miembro comienza a hacer relieve en la pared del tronco (al final del primer mes en las extremidades superiores humanas [fig. 10.5]). En esta etapa, el esbozo del miembro es una masa de células mesodérmicas de aspecto similar, cubiertas por una capa de ectodermo.

Una característica distintiva es la presencia de una cresta de ectodermo engrosado (**cresta ectodérmica apical [CEA]**) situada a lo largo del plano anteroposterior del ápice del esbozo de la extremidad (fig. 10.6). Durante la mayor parte del tiempo en que la CEA está presente, las regiones de formación de la mano y del pie del esbozo de la extremidad en desarrollo tienen forma de paleta, con la cresta apical situada a lo largo del borde de la paleta (fig. 10.7). Los experimentos han demostrado que la CEA interactúa con el mesodermo subyacente del esbozo del miembro para promover el crecimiento de la extremidad. Otros aspectos del desarrollo de los miembros, como la morfogénesis (aparición de la forma), están dirigidos por la información contenida en el mesodermo.

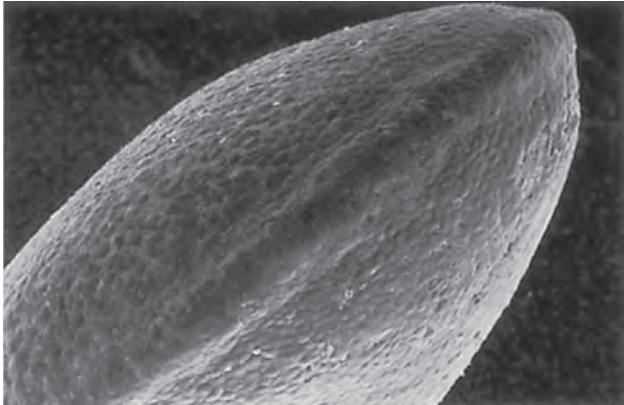
Este apartado describe muchas de las vías por las que interactúan el mesodermo y el ectodermo del esbozo del miembro en el control ejercido sobre el desarrollo de la extremidad. Es necesario identificar estos mecanismos para comprender la génesis de muchas malformaciones de los miembros.

## Cresta ectodérmica apical

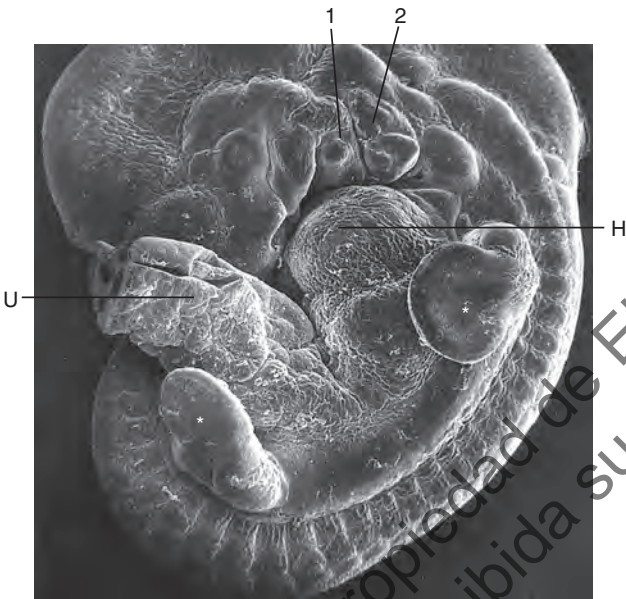
El esbozo más temprano del miembro comienza a formarse antes de que aparezca la CEA, aunque enseguida se observa una CEA gruesa a lo largo del borde que separa los ectodermos dorsal y ventral de la extremidad. Los estudios moleculares han demostrado que la localización de la CEA corresponde exactamente a este borde situado entre el **ectodermo dorsal**, que expresa la molécula señalizadora **radical fringe**, y el **ectodermo ventral**, que expresa el factor de transcripción **Engrailed-1 (En-1)** (v. fig. 10.16A).

Aunque desde hace años se sabe de la CEA, su papel en el desarrollo de los miembros no se ha entendido hasta la realización de análisis experimentales. Su eliminación da lugar a una interrupción del desarrollo de las extremidades que provoca un acortamiento distal del miembro (fig. 10.8). En los mutantes *limbless* en pollos, el desarrollo inicial de las extremidades es normal; más tarde desaparece la CEA y se interrumpe su evolución ulterior. Si el ectodermo mutante se coloca sobre el mesodermo del esbozo de un miembro normal se impide el desarrollo de la extremidad, mientras que la





**Fig. 10.6.** Microfotografía electrónica de barrido que muestra el esbozo aplanado de un miembro en un embrión humano, con la sobresaliente cresta ectodérmica apical que cruza su borde apical. (Tomado de Kelley RO, Fallon JF. Dev Biol. 1976;51:241-256.)



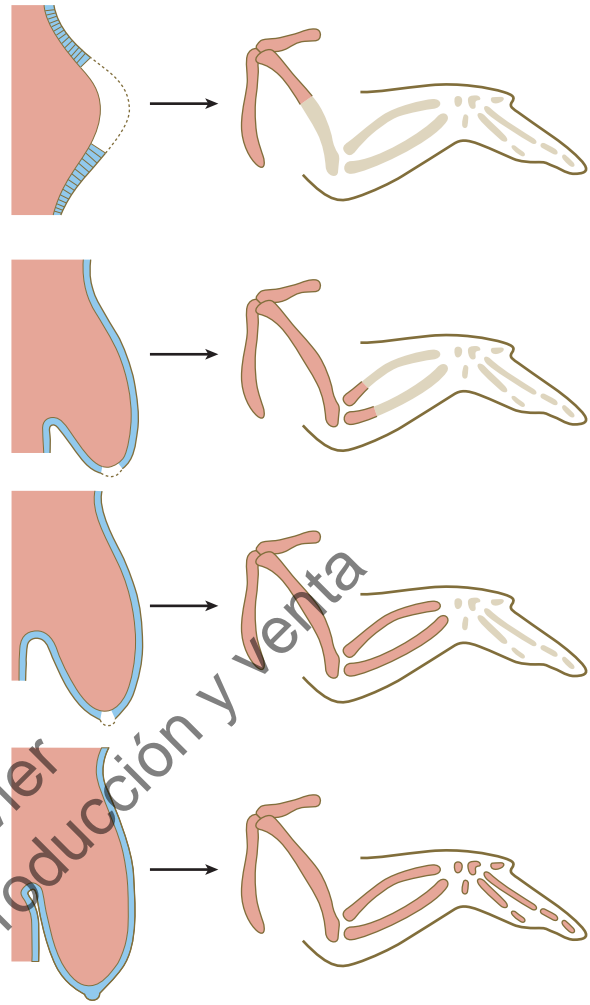
**Fig. 10.7.** Microfotografía electrónica de barrido que muestra un embrión humano de 5 semanas (10 mm). Los esbozos de los miembros superior e inferior (asteriscos) se encuentran en el estadio de aleta aplanada. C, corazón; U, cordón umbilical; 1, 2, arcos faríngeos 1 y 2. (Tomado de Jirásek JE. Atlas of Human Prenatal Morphogenesis. Amsterdam: Martinus Nijhoff, 1983.)

combinación de un mesodermo mutante con un ectodermo normal culmina en un desarrollo del miembro más normal. Estos hallazgos sugieren un defecto ectodérmico en estos mutantes.

Los análisis posteriores han mostrado que en los mutantes *limbless* todo el ectodermo del esbozo del miembro muestra un carácter dorsal; es decir, tanto el ectodermo dorsal como el ventral expresan radical fringe y otras moléculas «dorsales». Por su parte, el ectodermo ventral no expresa En-1. La CEA no puede mantenerse sin la yuxtaposición de un ectodermo con propiedades dorsales y ventrales.

La capacidad de la CEA se ha demostrado con experimentos o con mutantes que desembocan en la formación de dos CEA en el esbozo del miembro. Esta situación conduce a la aparición de una extremidad supernumeraria, como se observa en los mutantes de **eudiplopodia** en pollos y **diplopodia** en seres humanos (fig. 10.9).

La señal generada por la CEA para promover el crecimiento es un FGF. En los estadios iniciales de la formación de la extremidad, el ectodermo lateral comienza a fabricar FGF-8, a medida que se engrosa para constituir una CEA. Cuando el esbozo del miembro



**Fig. 10.8.** En las tres imágenes superiores, efecto de eliminar la cresta ectodérmica apical en etapas cada vez más tardías durante el desarrollo de un esbozo de ala aviar. Cuanto más maduro está el esbozo, más elementos esqueléticos se forman tras la exéresis de la cresta apical. Las estructuras que faltan se muestran en gris claro. Abajo, Desarrollo normal de un esbozo de ala intacto. (Basado en Saunders JW. J Exp Zool. 1948;108:363-403.)

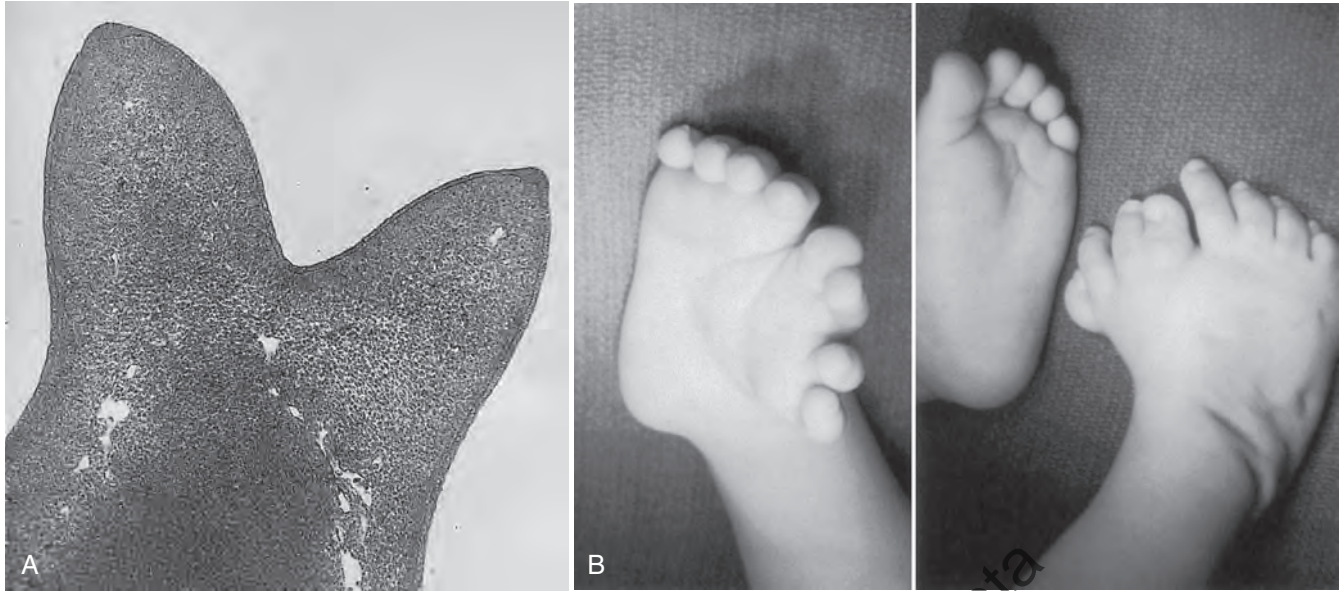
empieza a sobresalir, la cresta apical también produce FGF-4, FGF-9 y FGF-17 en su mitad posterior. Si se extirpa la CEA, el crecimiento del mesodermo del esbozo del miembro puede mantenerse mediante la administración local de FGF. Otros trabajos han comprobado que, en mutantes caracterizados por ausencia o deficiencia del crecimiento de sus extremidades, el ectodermo mutante no es capaz de producir FGF. Los efectos del FGF elaborado por el ectodermo apical sobre el mesodermo subyacente se analizan más adelante en este mismo capítulo.

## Mesodermo del esbozo temprano del miembro

### Estructura y composición

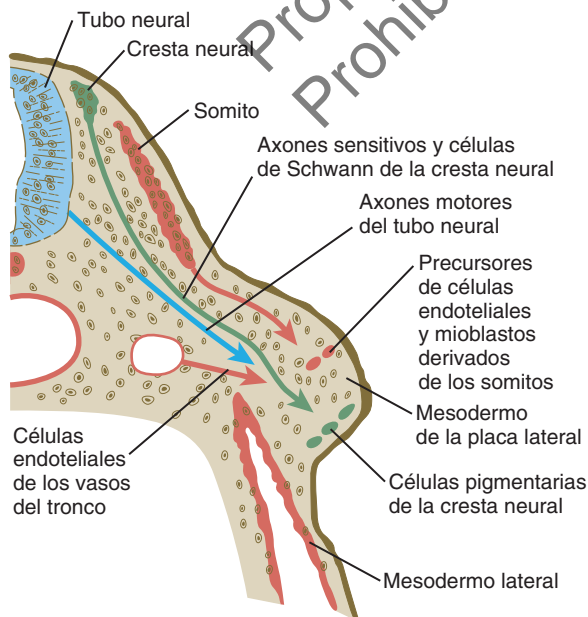
El mesodermo del esbozo temprano del miembro se encuentra constituido por células mesenquimatosas homogéneas, irrigadas por una abundante red vascular. Dichas células están inmersas en una matriz que se compone de una malla laxa de fibras de colágeno y una sustancia fundamental compuesta sobre todo por ácido hialurónico y glucoproteínas. No existen nervios en el esbozo temprano del miembro.

Es imposible distinguir diferentes tipos celulares en el mesénquima del esbozo temprano solo mediante criterios morfológicos.



**Fig. 10.9.** (A) Esbozo del ala duplicado en un pollo con eudiplopodia. Bajo la influencia de una cresta ectodérmica apical secundaria se forma el esbozo de un miembro supernumerario. (B) Diplopodia en el ser humano. Vistas dorsal y ventral del pie derecho, donde se ha producido la duplicación a lo largo del eje anteroposterior. (A, tomado de Goetinck P. *Dev Biol.* 1964;10:71-79. B, por cortesía de D. Hootnick, Buffalo, N.Y.)

No obstante, se encuentran células mesenquimatosas de distintos orígenes (fig. 10.10). Al principio, el mesénquima del esbozo del miembro está constituido en exclusiva por células derivadas del mesodermo de la placa lateral. Estas dan origen al esqueleto, al tejido conjuntivo y a algunos vasos sanguíneos. Las células mesenquimatosas derivadas de los somitos migran hacia el esbozo del miembro como precursoras de las células musculares y endoteliales. Otras células migratorias provienen de la cresta neural y constituyen en última instancia las células de Schwann de los nervios, los nervios sensitivos y las células pigmentadas (**melanocitos**).



**Fig. 10.10.** Diferentes tipos de células que entran en el esbozo del miembro.

#### Interacciones entre el mesodermo y el ectodermo y función del mesodermo en la morfogénesis de las extremidades

El desarrollo de la extremidad se produce como resultado de las interacciones continuas entre los componentes mesodérmico y ectodérmico del esbozo del miembro. El ectodermo apical estimula el crecimiento de dicho esbozo al promover la mitosis e impedir la diferenciación de las células del mesodermo distal del esbozo. Aunque la CEA favorece este proceso, su propia existencia está sometida a un control recíproco por parte del mesodermo. Si la CEA de un esbozo ya avanzado se trasplanta al mesodermo del esbozo joven de un ala, el miembro crece con normalidad hasta que la morfogénesis se completa. Sin embargo, si el mesodermo de un esbozo más antiguo se cubre con ectodermo apical joven, el desarrollo del miembro cesa en el momento apropiado para la edad del mesodermo y no para la del ectodermo.

Se han efectuado experimentos semejantes de trasplante recíproco para demostrar que la forma global de la extremidad está determinada por el mesodermo y no por el ectodermo. Esto queda en evidencia de manera más drástica en las aves, debido a las grandes diferencias morfológicas entre sus miembros. Si el mesodermo del esbozo de una pata en un embrión de pollo se cubre con ectodermo del esbozo de un ala, se desarrolla una pata normal cubierta de escamas. En un ejemplo más complejo, si el ectodermo del esbozo de una pata de pollo se coloca sobre el mesodermo del esbozo de un ala de pato, se forma el ala de un pato con plumas de pollo. Tales experimentos, en ocasiones realizados con mosaicos que incluyen componentes de esbozos de aves y de mamíferos, muestran que la morfología global de la extremidad está determinada por el elemento mesodérmico y no por el ectodermo. Además, las características regionales de los derivados ectodérmicos (p. ej., del pelo del cuero cabelludo frente al vello corporal, en el caso de los mamíferos) también vienen dictadas por el mesodermo. Los experimentos con injertos cruzados entre especies, sin embargo, muestran que la naturaleza de los derivados ectodérmicos formados (p. ej., pelos frente a plumas) corresponde a la especie de la que procede el ectodermo.

La **polidactilia** es un trastorno que se caracteriza por la existencia de dedos supernumerarios y se da como mutación en las aves. Los experimentos de trasplante recíproco entre mesodermo y ectodermo han demostrado que el defecto es inherente al mesodermo

y no al ectodermo. La polidactilia en los seres humanos (fig. 10.11) se suele heredar como un rasgo genético recesivo y se observa con frecuencia en ciertas poblaciones, como algunas comunidades *amish* de Estados Unidos, donde el fondo genético total es relativamente limitado (para más detalles v. [correlación clínica 10.1](#)).



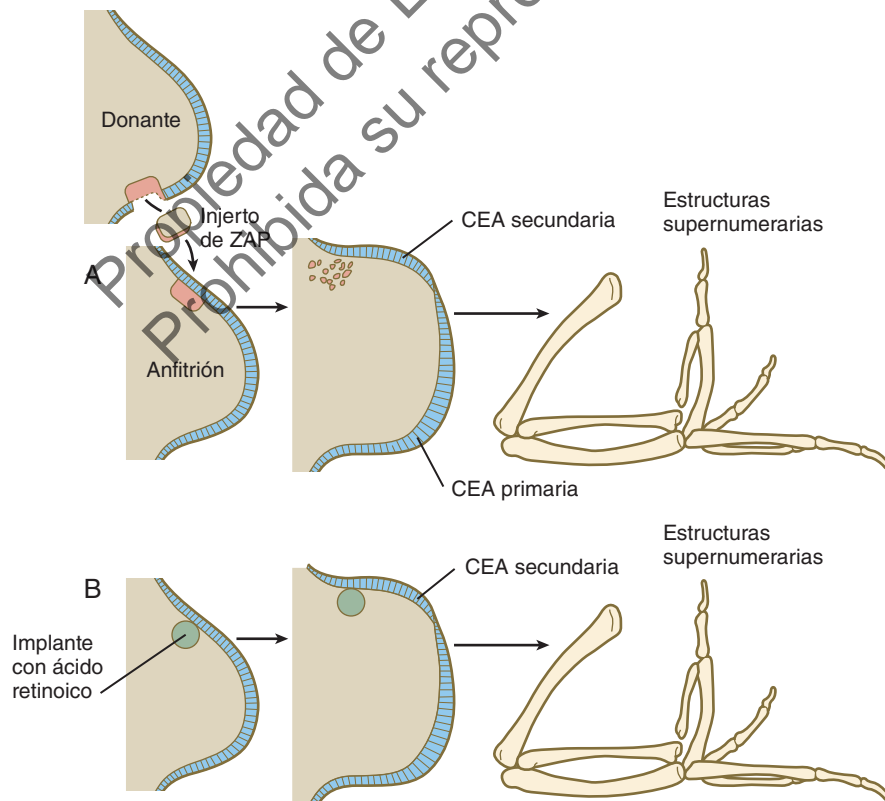
**Fig. 10.11.** Polidactilia (quinto dedo extra) en un paciente con síndrome de Ellis-van Creveld. (Tomado de Wernovsky G, et al. Anderson's Pediatric Cardiology. 4th ed. 2020; Philadelphia: Elsevier.)

### Zona de actividad polarizadora y señales morfogénicas

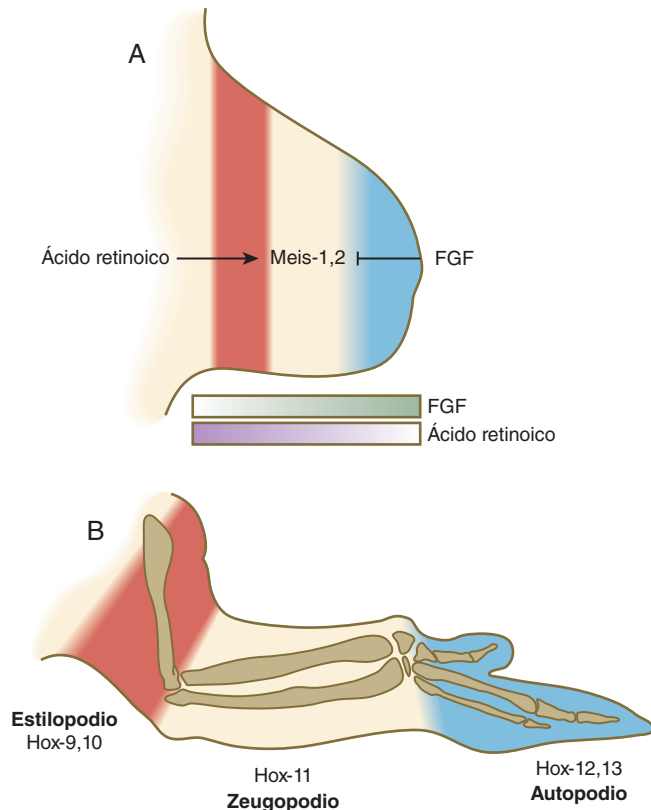
Durante experimentos en los que se estudiaba la muerte celular programada en el esbozo de los miembros de las aves, los investigadores injertaron células mesodérmicas procedentes de la base posterior de esbozos de alas en el borde anterior. Esta manipulación daba lugar a la formación de un ala supernumeraria, que resultaba ser la imagen especular del ala normal (fig. 10.12). Muchos experimentos ulteriores han encontrado que esta región posterior, llamada **zona de actividad polarizadora (ZAP)**, actúa como un centro de transmisión de señales a lo largo del eje anteroposterior del miembro. Se ha demostrado que la señal en cuestión es **Sonic hedgehog (shh)** (v. fig. 10.15), una molécula que participa en un amplio abanico de interacciones tisulares en el embrión (v. tabla 3.4). Como se verá más adelante en este capítulo, shh no solo organiza los tejidos a lo largo del eje anteroposterior, sino que también mantiene la estructura y la función de la CEA. En ausencia de ZAP o shh, la cresta apical experimenta regresión.

Los experimentos con xenoinjertos han mostrado que los esbozos de los miembros de mamíferos (incluidos los de los seres humanos) también poseen una ZAP funcional. La ZAP trasplantada actúa sobre la CEA, provocando una respuesta de crecimiento en las células mesenquimatosas situadas justo por debajo de la región de la cresta adyacente a ella. Con solo 50 células de la ZAP se puede estimular la formación de un miembro supernumerario. Se ha demostrado que otras estructuras, como partes del nódulo de Hensen, de la notocorda e incluso gérmenes de plumas, provocan un efecto en este mismo sentido si se injertan en el borde anterior del miembro. Desde que se realizaron estos experimentos se ha observado que todos los tejidos implantados con éxito son fuentes de shh.

La ZAP ya se ha constituido en el momento en que el esbozo del miembro comienza a sobresalir de la pared corporal. En la



**Fig. 10.12.** (A) El injerto de la zona de actividad polarizadora (ZAP) en el borde anterior del esbozo de un miembro aviar da lugar a la formación de una cresta ectodérmica apical secundaria y a un miembro supernumerario. (B) La implantación de una microesfera impregnada en ácido retinoico en el borde anterior del esbozo del miembro también estimula la formación de un miembro supernumerario. CEA, cresta ectodérmica apical.



**Fig. 10.13.** (A) Control de la segmentación proximodistal de la extremidad del embrión de pollo por gradientes opuestos del ácido retinoico (púrpura) a nivel proximal y de los factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y Wnt (verde) a nivel distal. (B) Las células expuestas a altas proporciones de ácido retinoico con respecto a FGF (zona roja en A) se diferencian en el estilopodio, caracterizado por la expresión de Meis-1,2; las células expuestas a proporciones intermedias (zona blanca) se diferencian en el zeugopodio, caracterizado por la expresión de Hox-11, y aquellas células expuestas a las menores proporciones de ácido retinoico y Meis-1,2 con respecto a FGF se diferencian en el autopodio (zona azul) (expresión de Hox-12, 13).



**Fig. 10.14.** Preparaciones de hibridación *in situ* de muestras enteras que contienen embriones de pollo en el estadio 29; en ellas se observa la expresión localizada de ARNm de Tbx-4 en la extremidad posterior y de Tbx-5 en la anterior. (Por cortesía de H.-G. Simon, Northwestern University Medical School, Chicago.)

actualidad existen pruebas de que su posición está determinada en los miembros anteriores por las regiones cuya expresión de *Hoxb8* alcanza una mayor concentración a lo largo del eje corporal. Los experimentos han demostrado que, como respuesta a la aplicación localizada de ácido retinoico en el borde anterior del esbozo del miembro anterior, se induce la expresión de *Hoxb8* en un plazo de 30 minutos. Esto sugiere la puesta en marcha de una cascada a

partir de la señal del ácido retinoico que conduce a la expresión de *Hoxb8*, y esta a su vez determina la localización de la ZAP.

Shh induce la expresión de la molécula de señalización **gremlina**, que posee dos funciones inhibitorias (v. fig. 10.16B). La gremlina inhibe la acción de la **proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2)**, que es capaz de inhibir la expresión de FGF-4 en la CEA. De manera similar, la inhibición de un inhibidor de BMP es relevante en la secuencia de eventos de la inducción neural primaria (v. pág. 84). La gremlina, que se localiza en la porción posterior del esbozo del miembro, inhibe la acción de Gli-3, de tal modo que Gli-3 solo actúa en la porción anterior. En el interior de la parte anterior del esbozo del miembro, Gli-3 inhibe la expresión de shh. En los mutantes de *Gli-3*, shh se expresa ectópicamente en la parte anterior del esbozo del miembro y se produce polidactilia preaxial.

A medida que se alarga el esbozo del miembro, la ZAP se desplaza distalmente, quedando rodeada por una zona ancha formada por células productoras de shh, que a su vez derivan de la ZAP. Más adelante, estas células intensamente transformadas se ven envueltas en la formación de los dedos y en los eventos principales de la terminación del desarrollo del miembro.

## CONTROL MORFOGÉNICO DEL DESARROLLO TEMPRANO DE LA EXTREMIDAD

### Control de la segmentación proximodistal

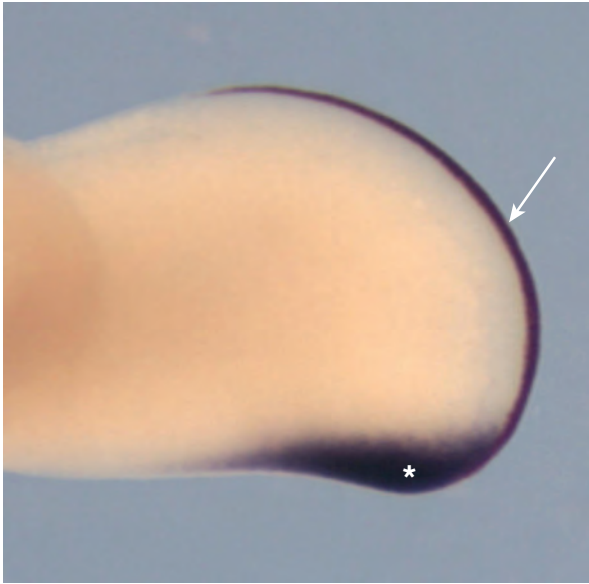
El crecimiento de una extremidad (p. ej., un miembro superior) se produce a partir de un pequeño esbozo, que finalmente forma tres segmentos estructurales: el **estilopodio** (brazo), el **zeugopodio** (antebrazo) y el **autopodio** (mano). Durante el desarrollo, los segmentos proximales se diferencian en primer lugar y a continuación lo hacen los segmentos más distales. Las células mesenquimatosas situadas en el extremo distal del esbozo de la extremidad se mantienen en un estado proliferativo gracias a las acciones de factores como **FGF** y **Wnt**, mientras que las células de la porción proximal del esbozo del miembro se diferencian en los componentes proximales del miembro bajo la influencia del **ácido retinoico** y posiblemente de otras moléculas (fig. 10.13). Se cree que el equilibrio entre el ácido retinoico y los FGF y Wnts, y actuando a través de **Meis-1,2**, un factor de transcripción que contiene homeosecuencia, determina el curso de la diferenciación segmentaria. Investigaciones recientes sugieren que Meis-1,2 pueden ser las moléculas más importantes en la determinación del establecimiento del patrón proximodistal de la extremidad.

En el esbozo temprano del miembro, las células mesenquimatosas proximales están expuestas a una alta concentración de ácido retinoico y Meis-1,2 porque están cerca de la fuente (somitos). Este entorno estimula la expresión de *Hox-9* y *Hox-10*, haciendo que se diferencien en los tejidos del estilopodio. A medida que crece el esbozo de la extremidad, las células indiferenciadas restantes están expuestas a menores concentraciones de ácido retinoico, ya que el crecimiento las ha llevado más lejos de la fuente de producción de este. Las células mesenquimatosas restantes en los esbozos tardíos de las extremidades que están expuestas a niveles bajos de ácido retinoico y Meis-1,2 se diferencian en el segmento zeugopodial por influencia de *Hox-11*. En el esbozo tardío del miembro, las células más distales no están expuestas ni al ácido retinoico ni a Meis-1,2. Independientemente de esta influencia, *Hox-12* y *Hox-13* dirigen el desarrollo del segmento del autopodio. Este equilibrio entre los efectos promotores de la diferenciación del ácido retinoico y los efectos de mantenimiento de la proliferación de los FGF es similar al que se produce en el extremo posterior del embrión temprano (v. figs. 6.6 y 6.12A).

Junto con los gradientes opuestos de ácido retinoico y FGF/Wnt existe una evidencia creciente de un reloj molecular en la extremidad en crecimiento. Usando muchos de los mismos componentes que los involucrados en la somitogénesis, como hairy y el sistema delta/notch, las células mesenquimatosas del miembro en desarrollo pueden responder a las oscilaciones del mecanismo del reloj para formar los componentes esqueléticos de los segmentos proximodistales principales.

## Señales moleculares en el desarrollo de las extremidades

Como se ha discutido anteriormente, el desarrollo inicial de las extremidades se relaciona con el establecimiento en los miembros de campos de acción para el efecto del código combinatorio de los genes



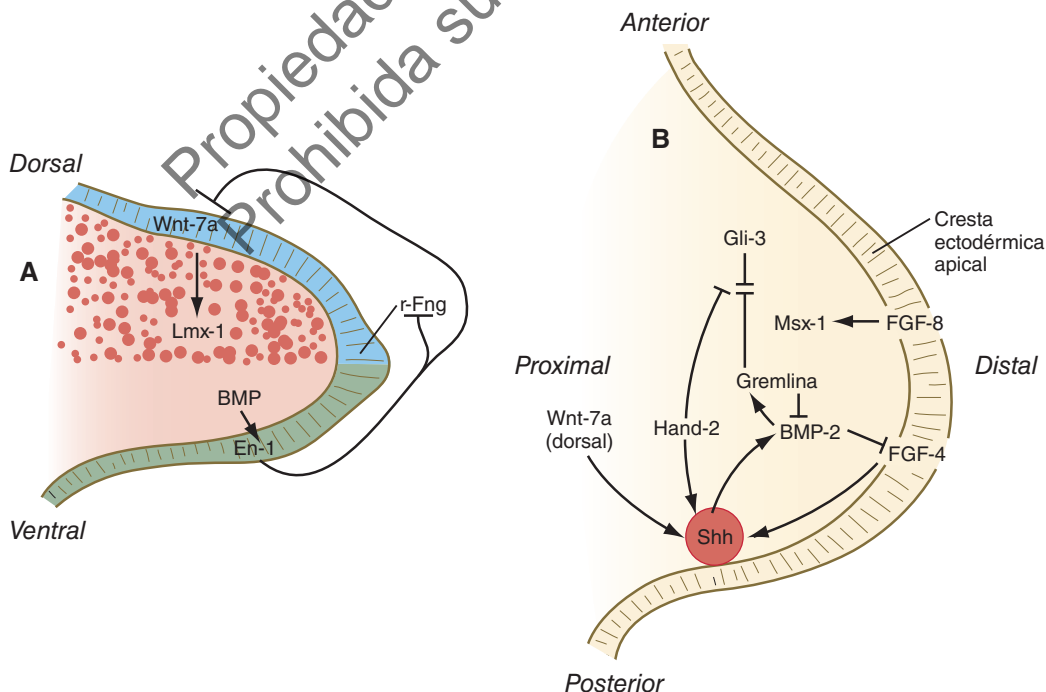
**Fig. 10.15.** Preparación de doble hibridación *in situ* que contiene una muestra entera del esbozo tardío de la extremidad de un embrión de pollo; se observa la expresión del factor de crecimiento fibroblástico 8 en la cresta ectodérmica apical (*flecha*) y Sonic hedgehog (*asterisco*) en la zona de actividad polarizadora, que se ha desplazado distalmente a medida que se ha producido el crecimiento del miembro. (Por cortesía de E. McGlinn y C. Tabin, Boston.)

*Hox*, que a través de señales axiales, aún no identificadas, estimulan la expresión de *Tbx-5* en el área del futuro miembro anterior y de *Tbx-4* en el posterior. Del mismo modo, en el desarrollo ulterior, *Tbx-5* se expresa de forma exclusiva en los miembros anteriores, mientras que *Tbx-4* lo hace solo en las extremidades posteriores (fig. 10.14). Esta exclusividad en la expresión regional hizo pensar que estos dos genes determinaban la identidad de ambas extremidades, anterior y posterior. Investigaciones más recientes han determinado que no es así. Las funciones principales de *Tbx-4* y *Tbx-5* parecen ser el inicio del desarrollo de una manera específica para cada miembro. **Pitx-1**, que también se expresa en la extremidad posterior, desempeña un papel importante en la determinación de la identidad de esta.

Cuando el esbozo de la extremidad toma forma, su desarrollo posterior depende en gran medida de las acciones de tres centros señalizadores, uno para cada eje cardinal del miembro. Como ya se ha comentado, el crecimiento a lo largo del eje proximodistal está, en su mayor parte, bajo el control de la cresta ectodérmica apical y de los FGF que esta produce. FGF-8 se produce a lo largo de toda la longitud de la CEA, y FGF-4 se produce solo en su mitad posterior. FGF-4, en particular, es parte integrante de un circuito de retroalimentación entre el centro de crecimiento en la CEA y la ZAP.

El segundo centro de señalización importante, en este momento a lo largo del eje anteroposterior, es la ZAP y su molécula señalizadora es **shh** (fig. 10.15). Aunque **shh** es una molécula difusible, sus funciones se producen a través de sus efectos sobre BMP-2 y el inhibidor de BMP-2, **gremlina** (fig. 10.16). La gremlina tiene dos funciones principales. Primero, es antagonista de Gli-3, confinando su actividad a la porción anterior del esbozo del miembro, mientras que está reprimida la expresión de los genes de la porción posterior de este. Como se ha mencionado anteriormente, la gremlina también inhibe la acción inhibitoria de la BMP-4 sobre el AER, promoviendo así la actividad del FGF-4. El FGF-4 es necesario para mantener la actividad de la ZPA.

La organización del eje dorsoventral de la extremidad comienza cuando el ectodermo dorsal produce la molécula señalizadora **Wnt-7a**, que estimula al mesénquima subyacente del esbozo del miembro para que exprese el factor de transcripción **Lmx-1b**, una



**Fig. 10.16.** Representaciones esquemáticas del control molecular sobre el desarrollo del miembro. (A) Control molecular del eje dorsoventral. En-1 inhibe tanto a Wnt-7a como a r-Fng. (B) Control molecular a lo largo de los ejes anteroposterior y proximodistal. *BMP-2*, proteina morfogénica ósea 2; *En-1*, Engrailed-1; *FGF*, factor de crecimiento fibroblástico; *r-Fng*, radical fringe; *Shh*, Sonic hedgehog; *ZAP*, zona de actividad polarizadora.

molécula que confiere carácter dorsal al mesodermo situado bajo el ectodermo dorsal. El ectodermo ventral produce **En-1**, que inhibe la formación de *Wnt-7a* y en consecuencia la de *Lmx-1b*, en lo que llegará a ser el mesodermo ventral de la extremidad, posiblemente a través de un patrón por defecto (v. fig. 10.16A). La CEA señala el borde entre los ectodermos dorsal y ventral del esbozo del miembro, y dicho borde se caracteriza por ser el límite entre la expresión de otro factor señalizador, **radical fringe**, secretado por el ectodermo dorsal, y la de *En-1*, producido por el ectodermo ventral. La subsiguiente diseminación ventral de la expresión de *radical fringe* se produce bajo el control de *En-1*.

Los tres centros axiales de transmisión de señales (tabla 10.1) interaccionan en el esbozo temprano del miembro. La presencia de *Wnt-7a* procedente del ectodermo dorsal posee un efecto estimulante sobre la ZAP (v. fig. 10.16B), mientras que *shh*, originado en esta última región, es necesario para la producción de FGF por parte de la CEA, que a su vez ejerce una retroalimentación positiva añadida sobre la propia ZAP.

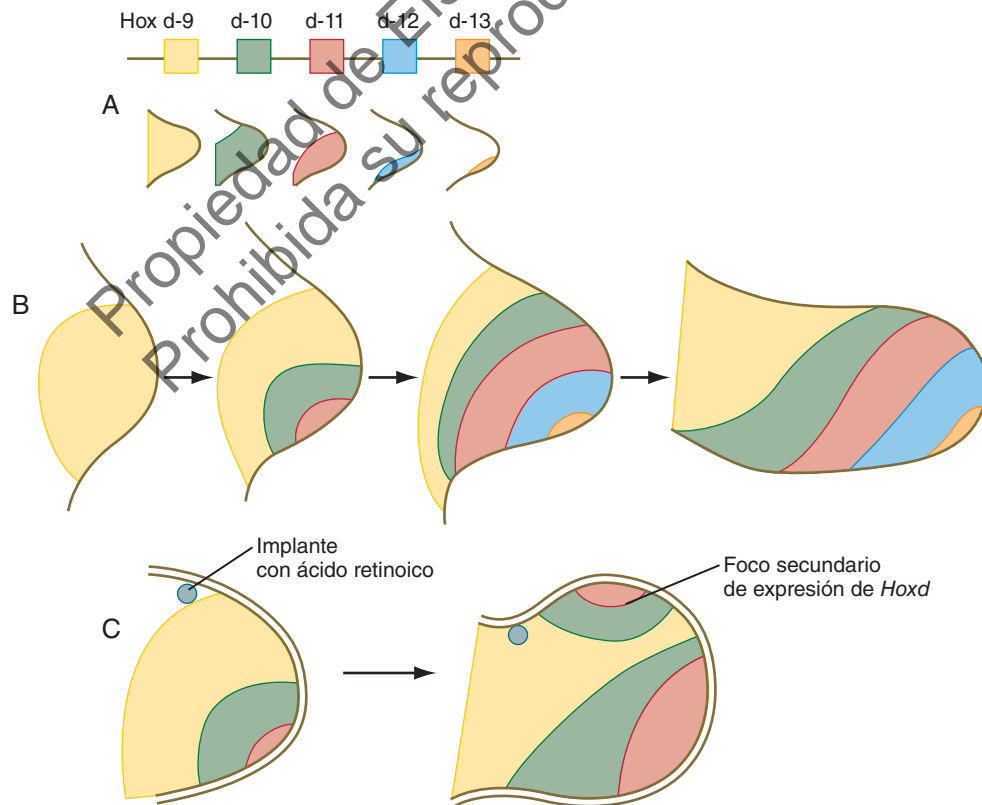
De manera simultánea a la constitución de la ZAP, una secuencia ordenada de genes que contienen homeosecuencias, desde *Hoxd9*

hasta *Hoxd13* (fig. 10.17), así como ciertos genes *Hoxa*, se manifiestan en el esbozo temprano del miembro. Esta secuencia representa una segunda oleada de expresión del gen *Hox* después de verse involucrado en el inicio del desarrollo de la extremidad. *Shh* estimula la expresión de los genes *Hox* en el miembro y *Gli-3* está relacionado con el confinamiento de la expresión de los genes *Hox* a la porción más posterior del esbozo del miembro. Los genes *Hox* se relacionan con el establecimiento del patrón del eje proximodistal en el miembro (fig. 10.18). Los estudios con ratones y el análisis de ciertos mutantes humanos han demostrado que algunos defectos en las regiones de los miembros se deben a la ausencia de expresión de parálogos específicos de los genes *Hox*. Por ejemplo, las mutaciones de *Hoxa13* y *Hoxd13* provocan defectos característicos con reducción en los dedos debido a un acortamiento de las falanges (fig. 10.19).

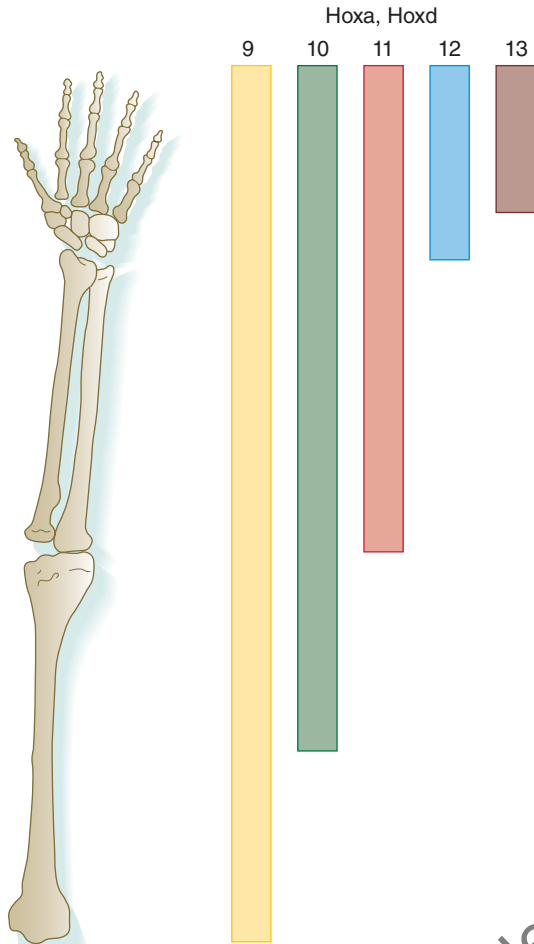
Una cuestión interesante, pero poco estudiada, en el desarrollo de muchas estructuras es lo que hace que el desarrollo cese. En el caso de la extremidad, la respuesta puede estar en la relación entre las células de la ZAP productoras de *shh* y la expresión de gremlina, que depende de la exposición a *shh*. Durante el desarrollo del miembro, alrededor de la ZAP se forma una zona de células que produce *shh*, pero no crece en longitud (fig. 10.20). Estas células no son capaces de producir gremlina. A medida que estas células se acumulan, aumenta la distancia entre las células de la ZAP productoras de *shh* y las células que expresan gremlina, hasta el punto de que no les llega suficiente estímulo para su producción. Cuando esto ocurre, en la CEA cesa la producción de FGF-4, que se mantenía gracias a la presencia de gremlina, y todo el sistema de retroalimentación entre la CEA y la ZAP se viene abajo; como consecuencia cesa el desarrollo de la extremidad. Si se introduce quirúrgicamente una cuña de células productoras de *shh* en el extremo del esbozo maduro de una extremidad, las células mesodérmicas localizadas más anteriormente vuelven a estar expuestas a concentraciones suficientes de *shh* y de nuevo pueden

Eje	Centro de señalización	Señal molecular
Proximodistal	Cresta ectodérmica apical	FGF-2, FGF-4, FGF-8
Anteroposterior	Zona de actividad polarizadora	Sonic hedgehog
Dorsoventral	Ectodermo dorsal	<i>Wnt-7a</i> (dorsal)
	Ectodermo ventral	<i>En-1</i> (ventral)

*FGF*, factor de crecimiento fibroblástico.



**Fig. 10.17.** Expresión del gen *Hoxd* en el esbozo de un miembro de pollo. (A) Mapa de esta familia génica y distribución de sus distintos productos. (B) Desarrollo del patrón agregado para la expresión del gen *Hoxd* a lo largo del tiempo en el esbozo normal del miembro. (C) Desarrollo de un foco secundario de expresión del gen *Hoxd* en el área de formación de un miembro supernumerario causado por un implante de ácido retinoico. (Basado en *Tabin CJ. Development 1992;116:289-296.*)



**Fig. 10.18.** Niveles de expresión del gen *Hox* en relación a los componentes esqueléticos del miembro. Los datos moleculares del ratón están superpuestos al esqueleto del miembro humano.

producir gremlina. Esto reconstituye el mecanismo regulativo entre la CEA y la ZAP y se continúa desarrollando la extremidad más allá del punto en que hubiera cesado usualmente. El resultado es la aparición de mayor número de segmentos falángicos en los dedos.

### Muerte celular y desarrollo de los dedos

Aunque pueda parecer paradójico, la **muerte celular** programada genéticamente (**apoptosis**) es relevante en el desarrollo de muchas estructuras del organismo. En el miembro anterior se manifiesta de manera singular en el borde anterior, en la futura región axilar, entre el radio y el cúbito y en los espacios interdigitales (fig. 10.21). Los experimentos con embriones de ave demuestran que, hasta un determinado estadio, las células mesodérmicas predestinadas a morir pueden salvarse si se trasplantan a zonas en las que no suele producirse muerte celular. Sin embargo, después de cierto momento se pone en marcha el «reloj de la muerte» (un ejemplo de determinación) y ya no es posible rescatarlas.

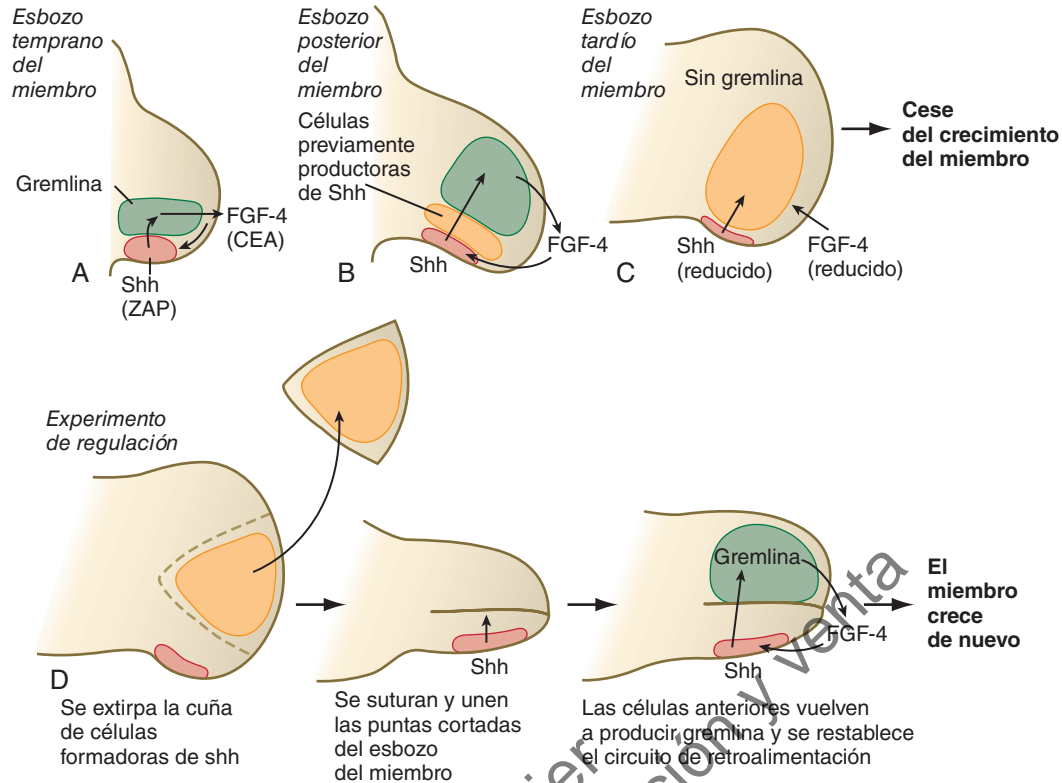
A medida que se desarrolla el miembro se evidencian cambios en la CEA. En lugar de mantener su continuidad alrededor de todo el vértice del miembro, la cresta comienza a fragmentarse y quedan segmentos intactos de epitelio engrosado de la cresta que cubren los rayos digitales emergentes (modelos cartilagosos para los huesos de los dedos). Entre los dedos, la cresta experimenta regresión (v. fig. 10.21A). A medida que los primordios digitales continúan creciendo hacia fuera, la muerte celular esculpe los espacios interdigitales (v. fig. 10.21C). La muerte celular interdigital comienza con la activación de la actividad de señalización BMP. Esto regula a la baja el FGF, que normalmente promueve la proliferación de las células mesenquimatosas interdigitales. La reducción de la actividad del FGF en esta zona aumenta los niveles de ácido retinoico, lo que provoca la muerte de las células mesenquimatosas interdigitales.

Otro mecanismo importante que conduce a la separación de los dedos es el crecimiento descendente de una **lengüeta epitelial interdigital** en el espacio creado por la muerte de las células mesenquimatosas interdigitales. Esta lengüeta se divide para cubrir cada uno de los dedos recién separados. La capa externa de esta nueva cubierta ectodérmica está formada por células peridérmicas (v. pág. 154), que no son adhesivas en su superficie apical. Esta propiedad de las células epidérmicas mantiene los dedos separados.

Si no culmina este proceso se forma una membrana de tejido blando que conecta los dedos a ambos lados. Esta es la base que explica el desarrollo de las patas palmeadas en los patos y de la malformación llamada **sindactilia** (fig. 10.22A) en el ser humano. No



**Fig. 10.19.** Manos y pies de una persona con una mutación del gen *Hoxa13*. Tanto los pulgares como los dedos gordos del pie tienen una situación más proximal de lo normal. Además, algunas falanges están acortadas y las uñas son hipoplásicas. (Por cortesía de J.W. Innis, Ann Arbor, MI.)



**Fig. 10.20.** (A-C) En el desarrollo normal de la extremidad se incrementa el espacio entre las células posteriores productoras de Sonic hedgehog (shh) y las células anteriores productoras de gremlina, resultando una reducción de la producción del factor de crecimiento fibroblástico 4 (FGF-4) por el ectodermo apical y en última instancia el cese del crecimiento de la extremidad. (D) Si se introduce una cuña de células formadoras de shh en la porción media del extremo de una extremidad más avanzada en el desarrollo, las células más anteriores comienzan a producir gremlina y la extremidad vuelve a crecer de nuevo. CEA, cresta ectodérmica apical; ZAP, zona de actividad polarizadora.

existe BMP en el mesodermo interdigital de los miembros posteriores del pato en desarrollo, aunque sí se encuentra en otras regiones con muerte celular en las extremidades de este animal.

Una forma rara de sindactilia, denominada **síndrome de van der Woude** en humanos, se forma por la fusión secundaria de dedos ya formados. La causa más frecuente es una mutación del gen del factor de transcripción epidérmico GHRL-3. En ausencia de actividad de GHRL-3, se forman moléculas de adhesión en las superficies apicales de las células epidérmicas, lo que hace que los dedos recién separados se peguen entre sí.

El desarrollo de los dedos, sin embargo, no solo depende del modelado de los espacios interdigitales por la muerte celular. Mucho antes de que este proceso se haga evidente, en dichos espacios tienen lugar otros fenómenos que especifican la naturaleza de cada dedo. El futuro dedo se identifica al principio como una condensación longitudinal de mesénquima, que empieza pronto a adquirir una matriz precartilaginosa. A continuación, el rayo digital inicial sufre una segmentación (v. fig. 10.26) para formar los segmentos falángicos específicos. Cada dedo desarrollará su propia identidad, determinada por el número de falanges, su forma y su tamaño particulares.

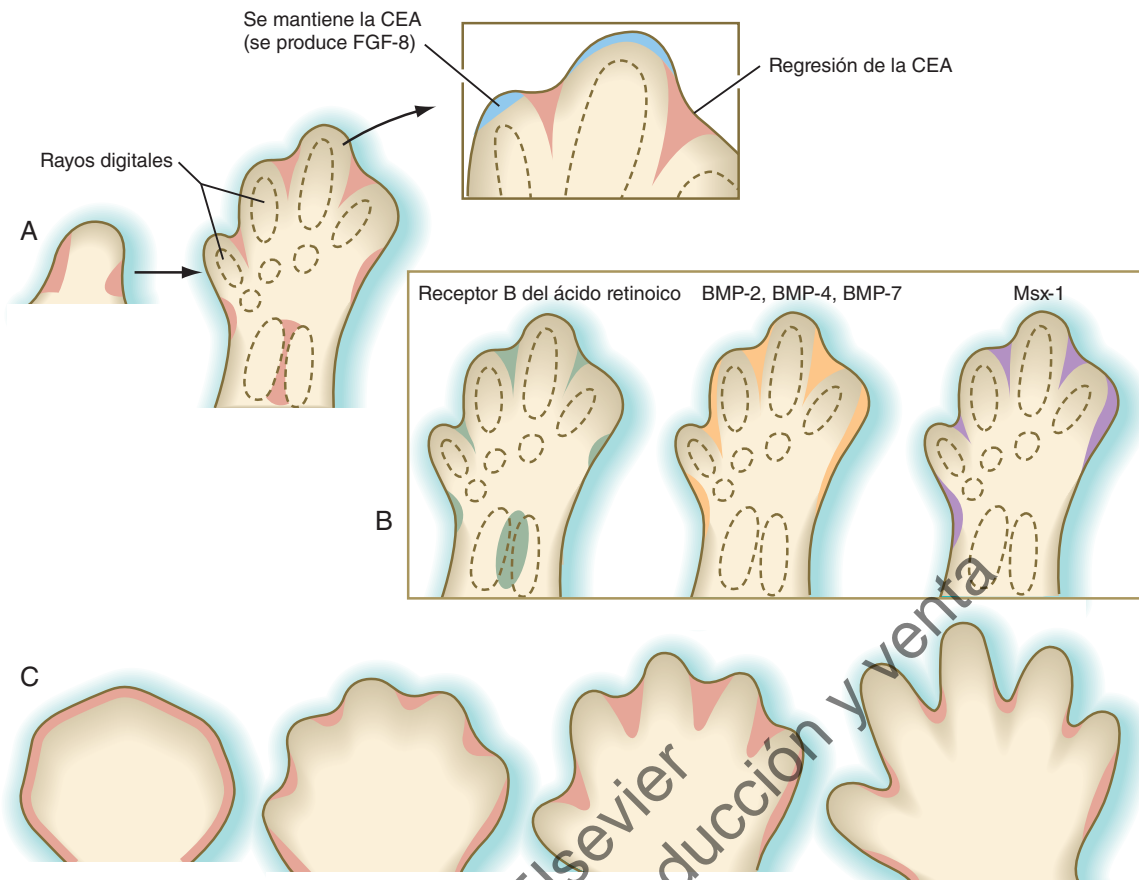
La identidad individual de cada dedo no se fija hasta periodos relativamente tardíos en el desarrollo de la extremidad. El principal elemento relacionado con los mecanismos de especificación de la mayoría de los dedos es shh. La excepción a esta regla es el primer dedo (pulgá), que se forma independientemente de shh. La identidad de los dedos restantes se determina por la concentración y la duración de la exposición de shh en estas células. El segundo dedo se forma a partir de células que han sido expuestas a shh, aunque estas células no han producido dicho factor de señalización. Los dedos tercero al quinto surgen de células que han producido shh. El tercer dedo es en

realidad un híbrido. Su mitad anterior consta de células expuestas a shh, pero que no lo han producido, mientras que su mitad posterior se compone de células productoras de shh y cuya exposición ha sido menor en el tiempo. Para la formación del cuarto y el quinto dedos es necesaria una gran concentración de shh y un largo periodo de exposición a este. El crecimiento de cada primordio digital se mantiene por la producción de FGF-8 desde las células remanentes de la CEA situadas por encima del extremo del primordio digital, mientras que en el mesénquima interdigital se produce muerte celular mediada por las BMP. La identidad real de los dígitos es bastante lábil y, debido a la señalización continua, la morfología de los dedos individuales puede cambiar hasta fases muy tardías del desarrollo.

Aunque el mecanismo descrito anteriormente, basado en shh, puede explicar su naturaleza, no tiene en cuenta el número de dedos. Cada dedo se forma por las acciones de un pequeño grupo de células mesenquimatosas precondrógenas que se encuentran bajo la AER y actúan como un **centro de organización digital**. La creciente evidencia sugiere la intervención de un mecanismo de **Turing\*** que implica interacciones entre la activación y la inhibición de moléculas podría explicar la base del desarrollo de los dedos. De acuerdo con este modelo, **BMP**, un activador difusible, y **Wnt**, un inhibidor, interactúan de una manera que producen el equivalente

\*Alan Turing es más conocido como el padre de la informática moderna y la inteligencia artificial, pero en 1952 publicó un modelo teórico para la formación de patrones regulares a partir de una mezcla inicialmente homogénea de sustancias activadoras e inhibidoras. Aunque los biólogos tardaron muchas décadas en apreciar este trabajo, ahora ofrece una explicación de la aparición de rasgos tan diversos como las rayas de las cebras o el número de dedos de una mano.





**Fig. 10.21. Muerte celular en el desarrollo de la mano y de los dedos.** (A) Muerte celular en el esbozo de un miembro de pollo. (B) Expresión génica en zonas de muerte celular en el embrión de pollo. (C) Muerte celular en la mano humana en desarrollo. *BMP*, proteína morfogénica ósea; *CEA*, cresta ectodérmica apical; *FGF-8*, factor de crecimiento fibroblástico 8.

de ondas estacionarias que influyen en la expresión del factor de transcripción **Sox-9** (fig. 10.23A). El resultado es una alta concentración de Wnt en las futuras regiones interdigitales y unas altas concentraciones de BMP en las futuras regiones digitales, inicialmente representadas por el centro de organización digital. Wnt inhibe la expresión de Sox-9 en las áreas interdigitales, mientras que BMP estimula la expresión de Sox-9 y la posterior condrogénesis en los futuros rayos digitales. Mientras que el modelo de Turing puede explicar cómo se pueden formar los dedos individualmente, no nos dice nada acerca de su número. Eso cae bajo el dominio de los genes *Hox* (fig. 10.23C). En los seres humanos y en muchos mamíferos el número normal de dedos es 5, pero los experimentos de eliminación del gen *Hox* han demostrado que cuando algunos están inactivados se forman dedos adicionales, y cuanto más genes *Hox* estén inactivados, más dedos se forman (hasta 14 en una mano).

Todos los dedos humanos contienen tres segmentos falángicos, excepto los primeros (el pulgar y el dedo gordo del pie), que solo tienen dos. En raras ocasiones nace un niño con un pulgar trifalángico (v. fig. 10.22B). Todavía no se sabe por qué los dedos tienen un número distinto de falanges.

## DESARROLLO DE LOS TEJIDOS DE LAS EXTREMIDADES

Los fenómenos morfológicos descritos tienen lugar básicamente durante los primeros estadios del desarrollo de la extremidad, cuando el esbozo del miembro está constituido por una masa de células

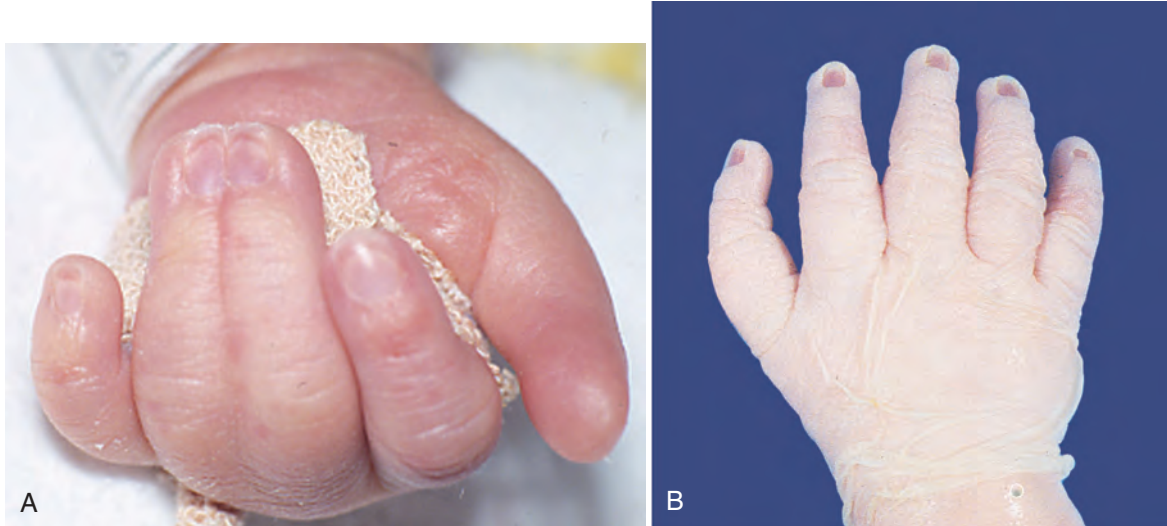
mesodérmicas de apariencia homogénea cubierta por ectodermo. La diferenciación e histogénesis de los componentes tisulares específicos del miembro son procesos más tardíos que se desarrollan sobre los esbozos morfológicos ya establecidos.

## Esqueleto

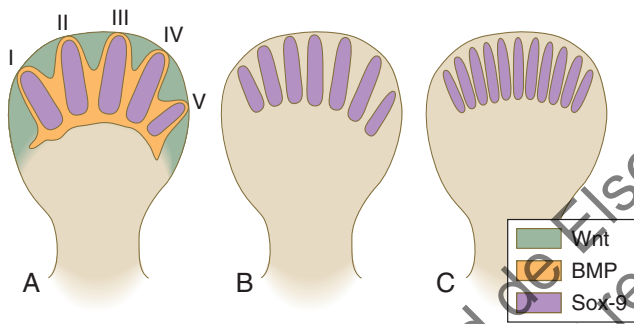
El esqueleto es el primero de los tejidos fundamentales del miembro en mostrar signos evidentes de diferenciación. Su morfología global, sea normal o anormal, refleja con fidelidad los principales fenómenos de modelado que configuran la extremidad como un todo. La formación del esqueleto puede observarse por primera vez como una condensación de células mesenquimatosas en el núcleo central situado en la parte proximal del esbozo del miembro. Incluso antes de producirse la condensación, estas células están predestinadas a producir cartilago, y si se trasplantan a otros sitios o a un cultivo se diferencian solo en esta estructura. Otras células mesenquimatosas que en condiciones normales generarían tejido conjuntivo retienen la capacidad de transformarse en cartilago si se trasplantan a la región central del esbozo del miembro.

El ectodermo de dicho esbozo ejerce un efecto inhibitorio sobre la diferenciación del cartilago, por lo que no se forma tejido de este tipo en la región situada justo por debajo de él. Las células mesenquimatosas de la cara dorsal del esbozo del miembro tienen bloqueada su diferenciación en cartilago por la acción de Wnt-7a, producido por el ectodermo.

Las células condensadas que forman los agregados precartilaginosos expresan tanto BMP-2 como BMP-4. A medida que continúa



**Fig. 10.22.** (A) Sindactilia en el ser humano. (B) Pulgar trifalángico en un feto humano. (A, tomado de Robert J. Gorlin Collection, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, por cortesía de Dr. Ioannis Koutlas; B, por cortesía de M. Barr, Ann Arbor, MI.)

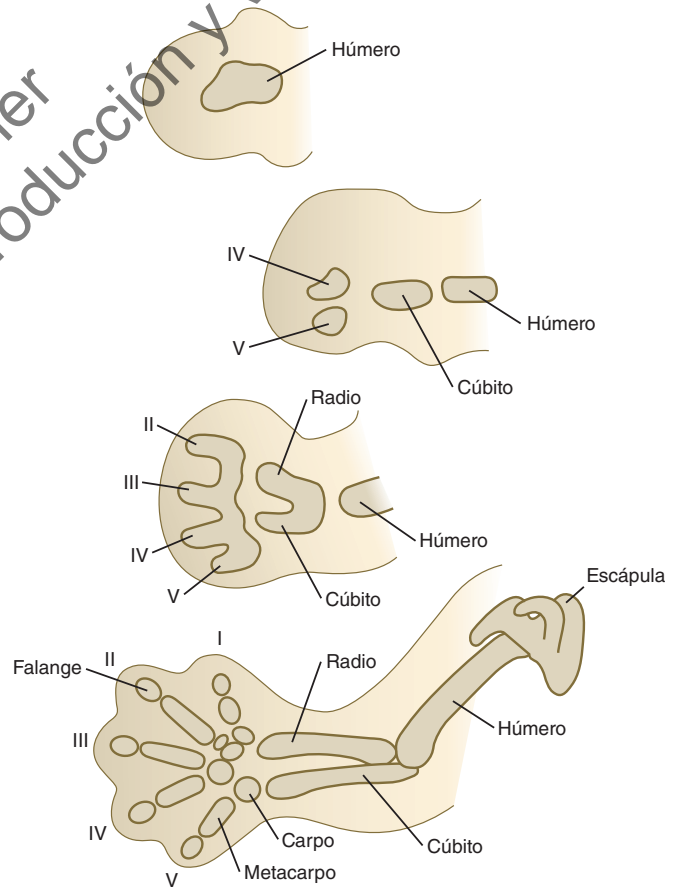


**Fig. 10.23.** Formación de los dedos en el ratón según el modelo de Turing. (A) Una pata normal. (B) En ausencia de la expresión de *Gli3*, se forman dedos adicionales. (C) Cuando se inactivan ciertos genes *Hox* distales se forman aún más dedos.

el desarrollo esquelético, su expresión se va restringiendo a aquellas células que se transformarán en pericondrio o periostio alrededor de los huesos. La transcripción de *BMP-3* se observa por primera vez en el cartilago más que en el precartilago, aunque este factor de crecimiento alcanzará también el pericondrio en última instancia. La translocación en la expresión de estas moléculas de BMP hacia el pericondrio refleja la continuidad de su papel durante las primeras fases de diferenciación de los tejidos esqueléticos.

Por el contrario, *BMP-6* se expresa solo en las zonas de cartilago en maduración (hipertrófico) de los huesos de las extremidades. **Indian hedgehog**, una molécula relacionada con *shh*, también se expresa en las mismas regiones de cartilago hipertrófico (que además están marcadas por la presencia de colágeno de tipo X), y puede ser esta molécula señalizadora la que induzca la expresión de *BMP-6*.

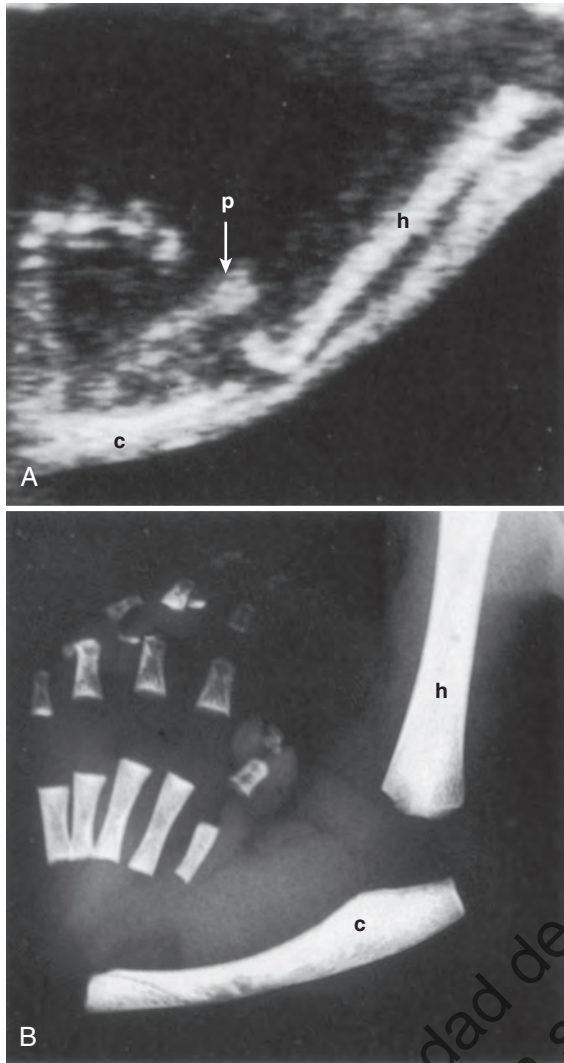
La diferenciación del esqueleto cartilaginoso tiene lugar en una secuencia proximodistal y, en los mamíferos, llega antes a las estructuras postaxiales de los segmentos distales del miembro que a las preaxiales. Por ejemplo, la secuencia de formación de los dedos va desde el quinto hasta el primero (fig. 10.24). El esqueleto postaxial de la extremidad superior está constituido por el húmero, el cúbito, los dedos del segundo al quinto y sus elementos carpianos y metacarpianos correspondientes. La porción preaxial del esbozo del miembro se reduce progresivamente durante el crecimiento de la extremidad y contribuye solo a la formación del radio y, posiblemente, del primer rayo digital. Ciertos defectos de los miembros,



**Fig. 10.24.** Formación del esqueleto en el miembro anterior de un mamífero.

llamados en ocasiones **hemimelias**, se caracterizan por deficiencias de los componentes preaxial o postaxial (fig. 10.25).

El desarrollo de las cinturas de los miembros no se ha investigado por completo, pero trabajos experimentales en el pollo han mostrado que la parte plana de la escápula deriva de células del dermomiótomo, mientras que el resto del hueso lo hace del



**Fig. 10.25. Hemimelia radial (ausencia del radio) en un feto de 27 semanas.** (A) Ecografía que muestra un pulgar (p, flecha) pero sin radio. (B) La radiografía posnatal confirma la ausencia del radio. c, cúbito; h, húmero. (Tomado de Nyberg D, et al. Diagnostic Ultrasound of Fetal Anomalies. St. Louis: Mosby; 1990.)

mesodermo de la placa lateral. Los tres huesos de la pelvis surgen del mesodermo de la placa lateral, sin ninguna contribución conocida de los somitos. Cada uno de los huesos pélvicos, del mismo modo que ocurre con los dos componentes en el desarrollo de la escápula, tiene una firma molecular diferente. Por el momento no se conoce totalmente cómo se modelan los huesos apendiculares para conectarse con sus respectivas cinturas, pero los estudios en mutantes sugieren que los factores **Pbx-1** y **Pbx-2** desempeñan un papel importante en este proceso.

Una característica específica de la diferenciación del esqueleto en los miembros es la formación de las articulaciones. Esta se produce por la división transversal de columnas precartilaginosas, más que por la aposición de dos elementos esqueléticos separados. La formación de la articulación queda patente por vez primera cuando unas bandas transversales de células muy condensadas (la **interzona**) cruzan una columna precartilaginosa (fig. 10.26). La constitución de la interzona es inducida por **Wnt-14**, que estimula la producción de **factor de crecimiento y diferenciación 5**, un miembro de la familia de las BMP, en la región de la futura articulación. Las células planas de la interzona que expresan GDF-5 consisten en células condrogénicas desdiferenciadas y células del mesénquima vecino. La actividad de la BMP, muy implicada en la

formación del cartilago, debe excluirse de la región de la articulación en desarrollo. **Noggin**, un antagonista de la BMP, tiene una función significativa en la configuración de las articulaciones, puesto que en su ausencia la BMP se expresa en toda la región donde debería aparecer la articulación y los rayos digitales se convierten en columnas sólidas y rígidas de cartilago. Los papeles de **noggin** y BMP son muy similares a los observados en la formación de las suturas de los huesos del cráneo (v. pág. 177).

En el lugar de una futura articulación, las células que expresan **Gdf-5** se condensan en la interzona y luego comienzan a diferenciarse en los tejidos principales como el cartilago articular, la membrana sinovial y los ligamentos intraarticulares. Actualmente no se sabe si las células originales de la interzona son homogéneas y luego se diferencian en los componentes específicos de la articulación o si la interzona consiste en una población mixta de células ya determinadas para formar los diferentes tejidos de la articulación.

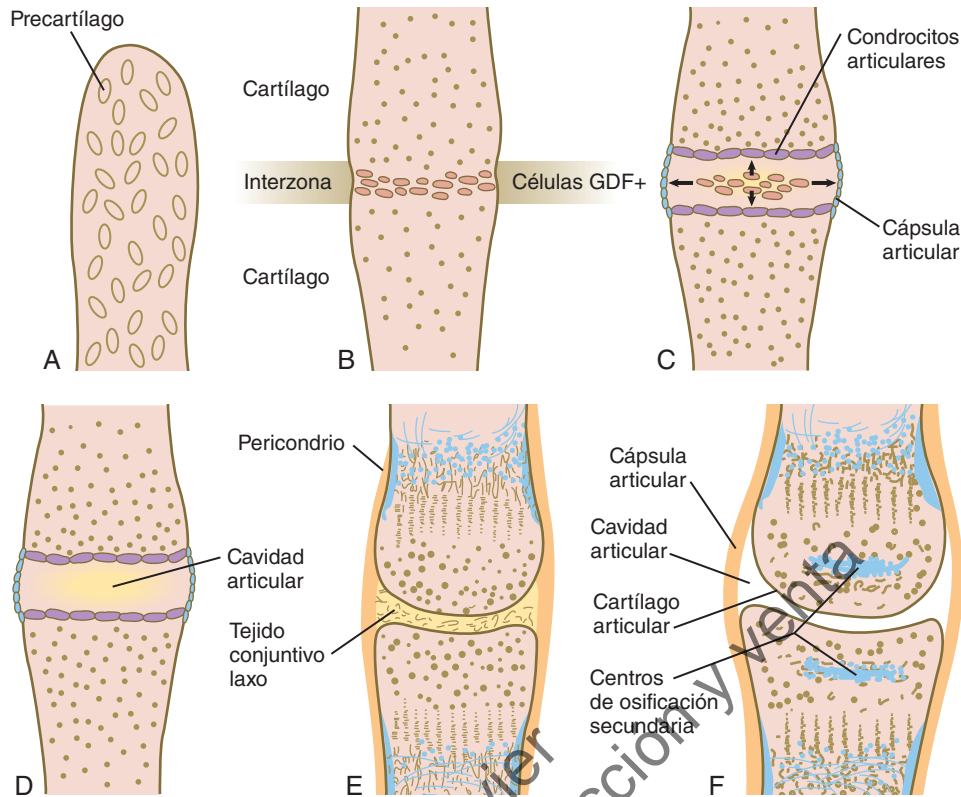
El desarrollo posterior de una articulación sinovial implica cavitación dentro del área de la interzona y la posterior secreción de líquido articular, con una alta concentración de los lubricantes **hialuronano** y **lubricina**. Estas últimas fases de la formación de la articulación requieren movimientos generados por las contracciones de los músculos que se relacionan con las articulaciones. Si bien el desarrollo inicial de una articulación es independiente del movimiento, la ausencia de movimiento en etapas posteriores da lugar a **anquilosis** o «bloqueo de la articulación».

Una familia mutante bien conocida, llamada **braquipedismo**, consiste en un acortamiento de la extremidad y la falta de desarrollo de ciertas articulaciones, en especial de las articulaciones interfalángicas. Hay cinco grupos principales de **braquidactilias**, cada uno de los cuales está formado por varios subtipos.

## Musculatura

La musculatura de la extremidad deriva de células miógenas que migran hacia el esbozo temprano del miembro desde la parte ventral del dermatotomo del somito. Cada somito correspondiente a la región de la extremidad aporta de 30 a 100 células precursoras migratorias a la futura musculatura de la extremidad. Estas células dejan el somito y migran hacia el miembro gracias al estímulo del **factor scatter** (**factor de crecimiento hepatocitario**), producido por las células proximales en el área de formación del miembro. Antes de migrar, las células premusculares del somito expresan **c-met**, receptor específico del factor scatter. Las células premiógenas, indistinguibles por su morfología de otras células mesenquimatosas, pero que expresan **Pax-3**, se diseminan por el esbozo del miembro. En la mutación **spotch**, caracterizada por la falta de expresión de **Pax-3**, las células musculares no pueblan dicho esbozo. Las células premusculares migratorias también expresan la molécula de adhesión celular **cadherina N**, relevante para su correcta distribución por el mesénquima del esbozo del miembro. Las primeras células que migran desde los somitos son bipotenciales. Pueden responder a las señales ambientales locales diferenciándose en células musculares o endoteliales mediante la acción de la vía de Notch. Una vez dentro del esbozo del miembro, las células premusculares comienzan a expresar el factor regulador miogénico **Myf-5**, que reprime las moléculas **Pax-3,7**, cruciales para la migración anterior de estas células.

Estas células siguen el ritmo del alargamiento del esbozo, aunque en el mesénquima distal no se observan células que expresen moléculas características del músculo (p. ej., **MyoD**). Algunos estudios experimentales sugieren que las células premiógenas no están presentes en el mesénquima distal. La razón puede ser la alta concentración de BMP en el mesénquima distal, que bloquea la proliferación de los mioblastos y puede terminar causando la muerte de estas células. En el momento actual, se piensa que la diferenciación en músculo de las células premusculares de la extremidad requiere señales desde el ectodermo, principalmente **Wnt-6**. Si se retira el ectodermo del esbozo de la extremidad se diferencian el cartilago y el tejido conjuntivo, pero no el músculo.



**Fig. 10.26. Secuencia de formación de las articulaciones en los miembros.** En (B) las células Gdf+ que se acumulan en el sitio de la futura articulación proporcionan la base celular para la mayoría de los tejidos articulares.

Poco después de que se configuren las condensaciones de los elementos esqueléticos, las células miógenas comienzan por sí solas a agruparse en dos masas musculares comunes: una es la precursora de los músculos flexores y la otra dará lugar a los extensores. El factor de transcripción **Tcf-4** se expresa en todo el tejido conjuntivo asociado con las masas musculares. Este es el tejido conjuntivo que determina la morfología individual de los músculos a medida que estos toman forma.

La siguiente etapa en la formación del músculo es la división de las **masas musculares comunes** en precusores anatómicamente reconocibles de los músculos definitivos del miembro. Se sabe poco de los mecanismos que dirigen este proceso, aunque evidencias recientes sugieren que el patrón de distribución de los vasos sanguíneos define los futuros lugares de compartimentalización a través de la secreción del **factor de crecimiento plaquetario**, y esta acción en la formación del tejido conjuntivo forma las vainas que envuelven a los músculos. La fusión de los mioblastos, que da lugar a los primeros miotubos, comienza durante estos estadios iniciales del desarrollo muscular.

Numerosas pruebas sugieren que las células precursoras miógenas no poseen una información intrínseca que guíe su morfogénesis. En lugar de eso están dirigidas por las del tejido conjuntivo, que son las portadoras y efectoras de los datos morfogénicos necesarios para formar los músculos correctos desde el punto de vista anatómico. Cuando en un experimento se extirpan los somitos que suelen asociarse al esbozo de un miembro y se sustituyen por otros procedentes de cualquier localización a lo largo del eje corporal, las células miógenas tienen un comportamiento neutro a nivel morfogénico. La morfogénesis muscular suele ser normal incluso aunque los precusores de las fibras correspondientes deriven de fuentes anómalas.

Una función tardía de los factores de transcripción con secuencia T, **Tbx-5** y **Tbx-4**, que desempeñan una función importante en el inicio del desarrollo de los miembros anteriores y posteriores, respectivamente (v. pág. 195), es la regulación de los patrones

musculares. La mutación de estos genes tiene como resultado la presencia de patrones musculares anómalos en los miembros.

Según de qué músculo se trate, los procesos de migración, fusión o desplazamiento de los primordios musculares pueden participar en la génesis de su forma final. En algún caso, la muerte celular programada genéticamente, es decir, la apoptosis, es responsable de la desaparición de toda una capa muscular (los **músculos contrahentes**) en el lado flexor de la mano humana. Las células miógenas se diferencian en el estadio de miotubo; entonces acumulan glucógeno y enseguida degeneran. La capa de los músculos contrahentes se mantiene en la mayoría de los grandes simios. No se conoce la razón por la que degenera en la mano humana en una etapa tan tardía de su diferenciación.

Los orígenes de la musculatura de las cinturas de las extremidades son complejos. Las fibras musculares de la cintura escapular provienen de tres fuentes. Los mioblastos del trapecio y de los músculos esternocleidomastoideos (músculos banquioméricos) se originan en el mesodermo lateral a nivel occipital. Los músculos profundos de la cintura escapular (romboides y serrato anterior) se derivan del miotomo. Los músculos superficiales del hombro (pectoral y dorsal ancho) tienen un origen más complejo. Surgen del grupo de células miógenas que originalmente migraron desde el somito al esbozo de la extremidad, pero algunos de los descendientes de este grupo original luego migran de las masas musculares comunes de la extremidad al tronco, al tiempo que mantienen una conexión celular con la zona proximal del húmero que será su inserción anatómica.

Aunque los músculos de las extremidades adoptan su forma definitiva en etapas muy tempranas del embrión, deben experimentar un crecimiento considerable tanto en longitud como en grosor para seguir el ritmo global del embrión. Este crecimiento se acompaña de la división de las células satélite (v. pág. 181) y la fusión de su progenie con las fibras musculares. Los núcleos incorporados de las células satélite potenciarán la capacidad de la fibra muscular para producir proteínas estructurales y contráctiles, que aumentarán el grosor de

cada una de ellas. Además de esta adición a la dotación nuclear de las fibras musculares, se produce un alargamiento de estas mediante la adición de más sarcómeros, por lo general en sus extremos. La formación de nuevas fibras musculares cesa específicamente en el momento del nacimiento o poco tiempo después. Aunque los músculos son capaces de contraerse durante el período fetal inicial, sus propiedades fisiológicas continúan madurando después del parto.

### Tendones

Para funcionar correctamente los músculos deben conectar con los huesos a través de la formación de **tendones**. Un tendón es una banda de tejido conjuntivo fibroso denso que está unido al músculo a través de la **unión miotendinosa** y al hueso a través de la **entesis**, una estructura compleja con cuatro zonas que forman un gradiente de colágeno tipo I a fibrocartilago y cartilago y, finalmente, una unión ósea real con el hueso (fig. 10.27).

Los experimentos iniciales han mostrado que cuando se eliminan los somitos adyacentes a las regiones donde se forman los miembros, las extremidades se desarrollan sin músculos, pero aparecen tendones rudimentarios que degeneran con posterioridad. Estos experimentos muestran que las fibras musculares surgen del mesodermo somítico, mientras que los tendones se originan del mesodermo de la placa lateral. Investigaciones adicionales han mostrado que no todos los tendones son iguales. Los tendones de las extremidades, de las estructuras axiales y de la cabeza requieren diferentes condiciones para su formación.

En general, hay tres fases implicadas en la formación del tendón: 1) inducción por los FGF; 2) organización temprana a través del **factor de crecimiento transformante  $\beta$** , y 3) consolidación y diferenciación, que requiere la expresión de **scleraxis (Scx)**. Los tendones de la porción proximal de la extremidad proceden del mesodermo de esta, situado por debajo del ectodermo lateral, que ha sido inducido por FGF procedentes de dicho ectodermo. El músculo no es necesario para la formación temprana del tendón, pero se necesitan sus interacciones para la diferenciación tardía.

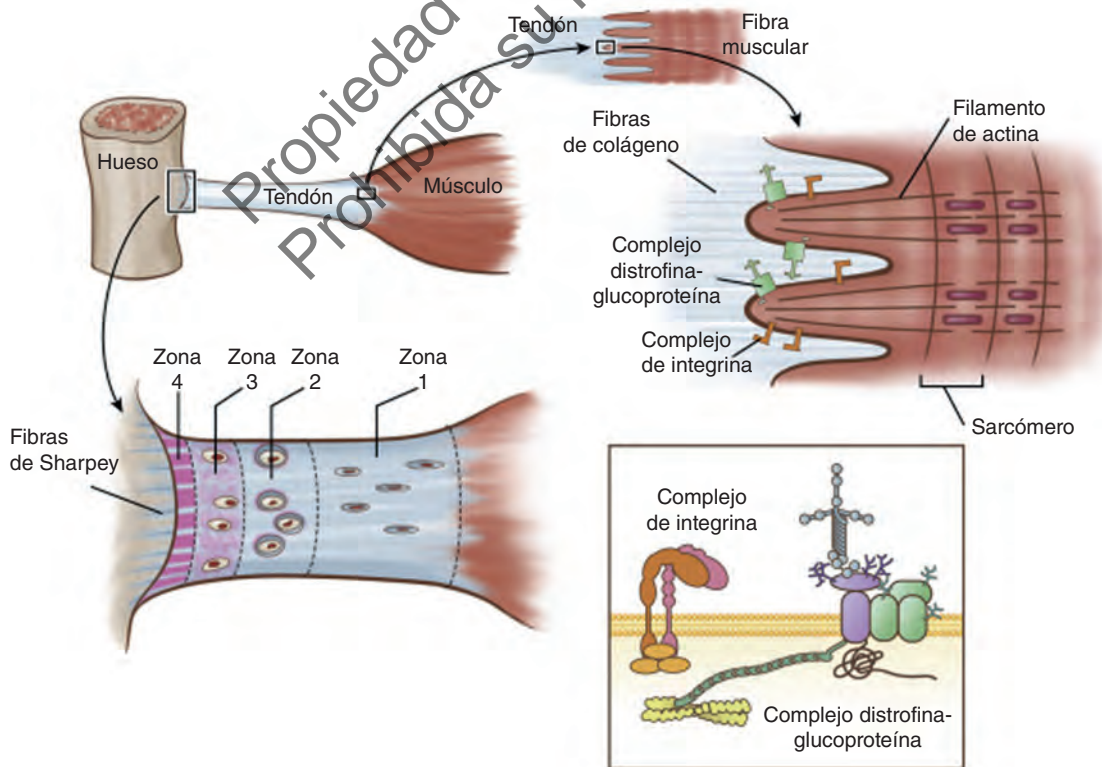
Los largos tendones que alcanzan los dedos son más independientes de las influencias musculares durante las primeras fases de su formación que los tendones proximales. Los tendones de la cabeza surgen del mesénquima de la cresta neural craneal, pero al igual que los tendones de los músculos, son independientes de los músculos en los estadios iniciales de su formación. Por el contrario, los tendones de los músculos axiales proceden del compartimento del **sindetomo** de los somitos (v. fig. 6.16) y para su formación requieren de la influencia inductiva del miotomo.

En la interfaz con el primordio de un tendón, una fibra muscular en desarrollo secreta la proteína **trombospondina**, que comienza a organizar una conexión laxa que consiste en fibronectina y laminina. Posteriormente, las células del primordio del tendón empiezan a producir colágeno de tipo I, que comienza a orientarse a lo largo de líneas de fuerza en la **unión miotendinosa** en desarrollo. Las fibrillas de actina terminales dentro de la fibra muscular se conectan a la matriz del tendón a través de la distrofina y otras moléculas de enlace para establecer una conexión firme (v. fig. 10.27). Con el tiempo se agregan componentes adicionales a la matriz extracelular en esta área. La proteína scleraxis es muy importante en la diferenciación temprana de un tendón (fig. 10.28).

A medida que el tendón en diferenciación se aproxima al hueso en desarrollo, Scx estimula la producción por las células del tendón de **BMP-4**, que a su vez estimula el crecimiento óseo o la cresta ósea donde se inserta el tendón. Las fibras de colágeno del tendón están integradas dentro de la entesis en desarrollo para proporcionar fuerza para la conexión. Una vez que el músculo comienza a funcionar y ejerce fuerza mecánica mediante sus contracciones, se produce la diferenciación final del cuerpo del tendón y de la entesis, y el tendón experimenta un periodo de elongación (v. fig. 10.28).

### Inervación

Los axones motores que se originan en la médula espinal entran en el esbozo del miembro en un estadio precoz del desarrollo (durante la quinta semana) y comienzan a crecer hacia el interior de las



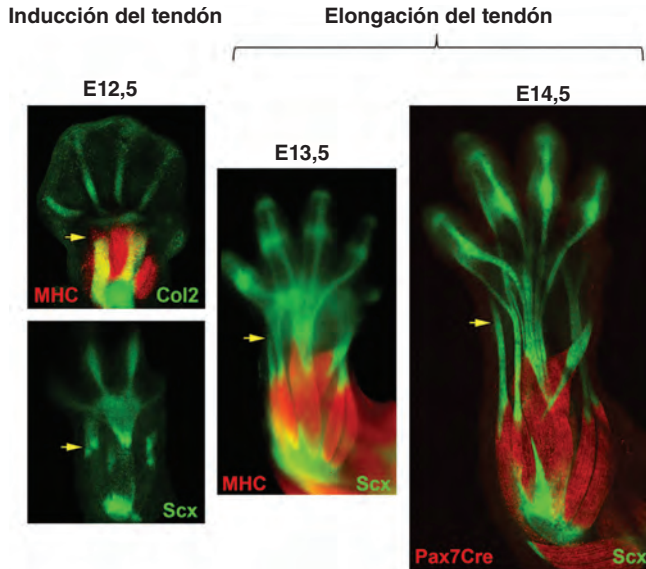
**Fig. 10.27. Unión de un tendón a un hueso (entesis) y a un músculo (unión miotendinosa).**  
(Tomado de Carlson BM. Muscle Biology – The Life History of a Muscle. London: Academic Press; 2022.)

masas musculares dorsal y ventral, antes de que estas masas se hayan dividido en los primordios de los diferentes músculos (fig. 10.29). Los estudios con trazadores han demostrado un alto grado de orden en la proyección de las motoneuronas hacia la extremidad. Las neuronas situadas en una zona medial de la médula espinal envían sus axones a la masa muscular ventral, mientras que

aquellas con una posición más lateral inervan la masa muscular dorsal. De manera similar, existe una correlación entre la posición craneocaudal de las neuronas en la médula y el patrón de inervación anteroposterior de los músculos del miembro dentro de las masas musculares comunes. Por ejemplo, las neuronas más rostrales inervan los primordios musculares más anteriores.

Son señales locales presentes en la base del esbozo del miembro las que dirigen las vías de entrada de las fibras nerviosas en su interior. Si se da la vuelta en dirección craneocaudal a un segmento de la médula espinal a la altura del área de crecimiento del esbozo, las motoneuronas cambian su trayecto de progresión y penetran en el esbozo del miembro según sus posiciones normales (fig. 10.30). En cambio, si se invierten segmentos más amplios de médula espinal y las neuronas se encuentran a distancias considerables del esbozo del miembro, los axones no encuentran el camino hacia sus lugares normales en ella. Los propios músculos no parecen proporcionar señales específicas para atraer a los axones en desarrollo, ya que, si se impide la formación de los primordios musculares, los patrones principales de inervación del miembro siguen siendo normales.

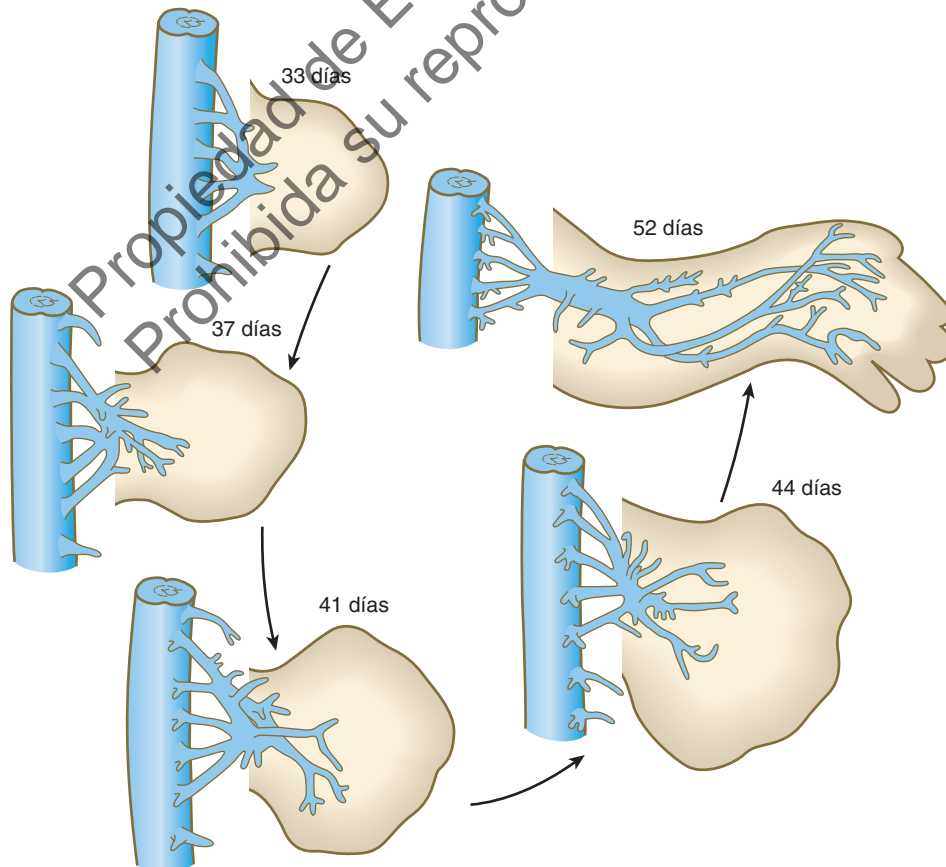
Los axones sensitivos entran en el esbozo del miembro después que los axones motores. De forma parecida, los precursores celulares de las células de Schwann en la cresta neural se retrasan un poco por detrás del crecimiento de los axones motores hacia el esbozo del miembro. Las células de la cresta neural rodean tanto las fibras nerviosas sensitivas como las motoras para formar las envolturas de los nervios en las extremidades. Para el momento en que los dedos se han formado en los miembros en desarrollo, los elementos básicos del patrón general de inervación en el miembro adulto ya están establecidos.



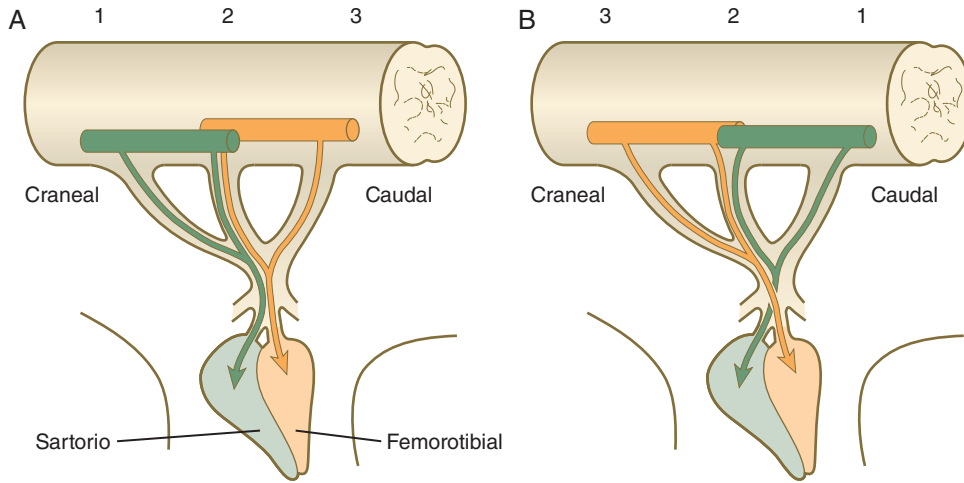
**Fig. 10.28.** Etapas en el desarrollo de los tendones de la muñeca en el ratón. *Col2*, colágeno de tipo II; *MHC*, cadena pesada de miosina; *Scx*, escleraxis. (Tomado de Huang AH. *Devel Biol.* 2017; 429:423, con autorización.)

## Vascularización

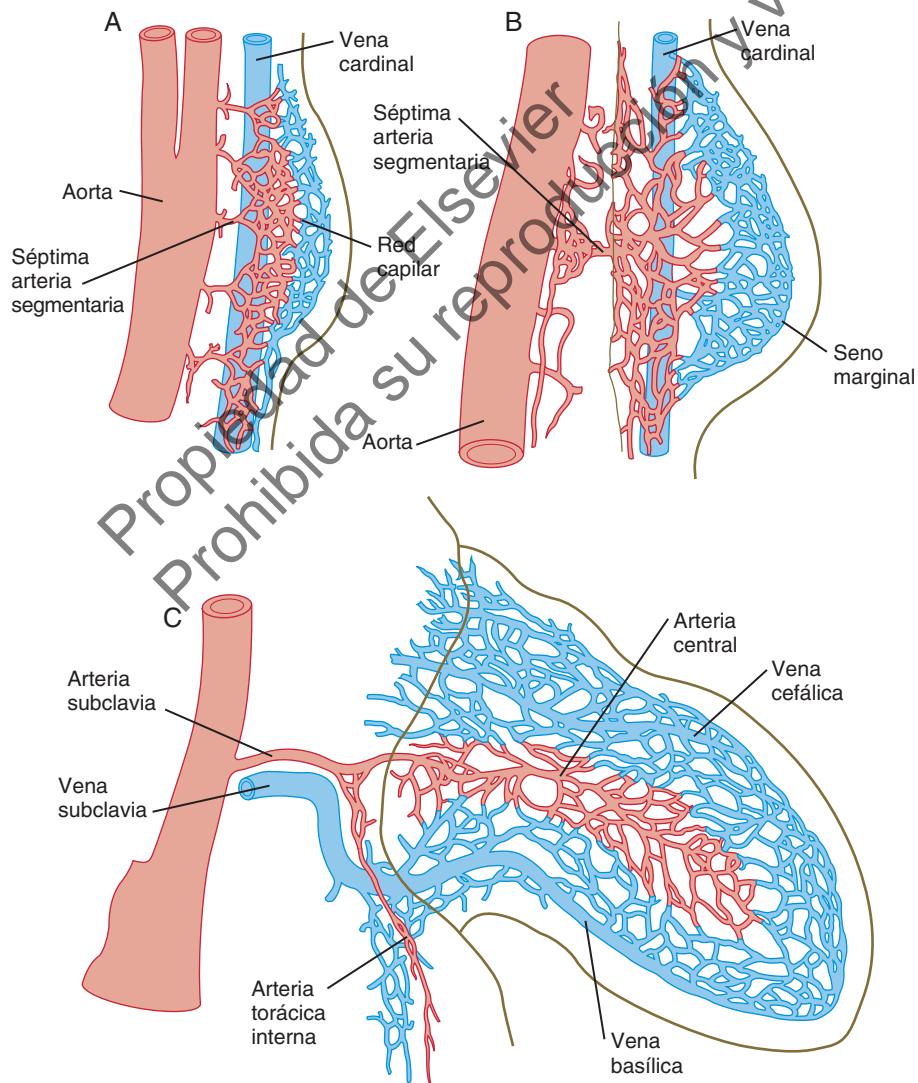
La vascularización inicial del esbozo del miembro deriva de células endoteliales que proceden de varias ramas segmentarias de la aorta



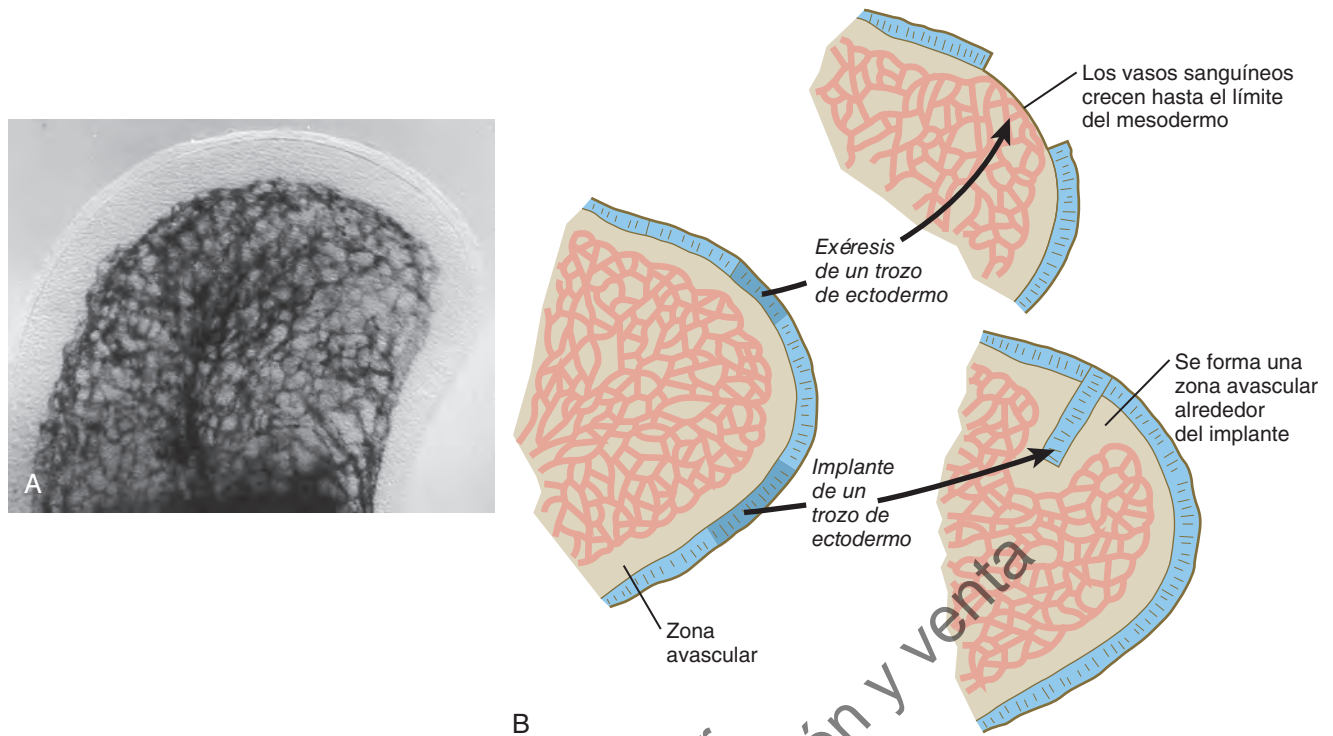
**Fig. 10.29.** Desarrollo del patrón nervioso en la extremidad superior del ser humano. (Basado en Shinohara H, et al. *Acta Anat.* 1990;138:265-269.)



**Fig. 10.30.** Vías seguidas por los axones desde focos específicos de motoneuronas en la médula espinal hasta los músculos de los miembros en la extremidad posterior del embrión de pollo. (A) Miembro normal. (B) Después de invertir tres segmentos de la médula espinal embrionaria, los axones que se originan en ella recorren trayectos anormales con el fin de inervar los músculos para los que estaban destinados. (Adaptado de Brown M, et al. *Essentials of Neural Development*. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.)



**Fig. 10.31.** Estadios iniciales durante el desarrollo del patrón vascular en los esbozos de los miembros de los mamíferos. (A) Equivalente a un embrión humano de 4 semanas. (B) Equivalente a un embrión humano de 5 semanas. (C) Equivalente a un embrión humano de 6 semanas.



**Fig. 10.32.** (A) Microfotografía que muestra el esbozo de un ala de codorniz con los vasos sanguíneos llenos de tinta. (B) Experimentos que ilustran el efecto inhibitorio ejercido por el ectodermo del miembro sobre la vascularización del mesodermo subyacente. *Izquierda*, esbozo de un miembro normal, con una zona avascular por debajo del ectodermo. *Arriba a la derecha*, tras la exéresis de un trozo de ectodermo, los capilares crecen hacia el límite del mesodermo en la zona extirpada. *Abajo a la derecha*, aparece una zona avascular en torno a un fragmento de ectodermo implantado. (Por cortesía de R. Feinberg. Basado en Feinberg RN, Noden DM. *Anat Rec.* 1991;231:136-144.)

y de las venas cardinales y, en cierta medida, de **angioblastos** (precursores de las células endoteliales) procedentes de los somitos o endógenos y que se dirigen hacia el mesodermo del esbozo. Al principio, la vascularización de la extremidad consiste en una red fina de capilares, pero pronto algunos vasos crecen de manera preferente, dando lugar a una gran arteria central que proporciona sangre al esbozo del miembro (fig. 10.31). Desde la arteria central la sangre se distribuye hacia la periferia a través de una red de capilares, y se recoge en un **seno marginal**, localizado por debajo de la CEA. La sangre del seno marginal drena hacia conductos venosos periféricos, que la transportan fuera del esbozo del miembro.

Incluso en el esbozo del miembro más temprano existe una zona periférica de mesodermo avascular a unos 100  $\mu\text{m}$  del ectodermo del esbozo (fig. 10.32A). La región avascular persiste hasta que los dedos comienzan a formarse. En ella existen angioblastos, aunque se encuentran aislados de los capilares funcionales. Los estudios experimentales han demostrado que la cercanía del ectodermo inhibe la vasculogénesis en el mesodermo del esbozo del miembro. Si se retira el ectodermo se forman conductos vasculares que alcanzan la superficie del mesodermo del esbozo del miembro, y si se coloca un trozo de ectodermo en el mesodermo profundo de la extremidad aparece una zona avascular a su alrededor (fig. 10.32B). Los productos de la degradación del ácido hialurónico, secretado por el ectodermo, parecen ser los agentes inhibidores. Justo antes de que el esqueleto comience a constituirse, aparecen zonas avasculares en áreas donde se van a configurar los esbozos cartilagosos de los huesos.

El patrón de los principales conductos vasculares cambia de manera continua conforme la extremidad va desarrollándose, probablemente por la expansión de los conductos preferentes en la red capilar que riega la parte distal del miembro en desarrollo. Con el establecimiento de los rayos digitales la porción apical del seno marginal se fragmenta, pero los conductos proximales de este persisten en la edad adulta como las **venas basílica y cefálica** del brazo (v. fig. 10.31C).

Se observan grandes cambios parecidos en los conductos arteriales que recorren el miembro en desarrollo (fig. 10.33). En última instancia prevalecen determinados conductos conectados a la arteria axial principal, en especial en el antebrazo, convirtiendo a la arteria axial principal original en un vaso relativamente menor (la **arteria interósea**) del antebrazo.

En contraste con los de otras partes del cuerpo, los vasos sanguíneos de las extremidades en desarrollo carecen de células musculares lisas hasta que se establecen las vías vasculares definitivas. Los recubrimientos de músculo liso aparecen primero en los vasos más grandes y más proximales, y luego se extienden a los vasos más pequeños y más distales. Debido a que la presencia de músculo liso previene la formación de brotes angiogénicos, la aparición tardía del músculo liso en la vascularización de la extremidad puede ser una adaptación para permitir la remodelación vascular a medida que se desarrollan las extremidades.

La **correlación clínica 10.1** analiza las malformaciones de los miembros.

#### CORRELACIÓN CLÍNICA 10.1 MALFORMACIONES DE LOS MIEMBROS

Debido a que son tan evidentes, durante siglos las malformaciones de las extremidades han atraído la atención y se han catalogado mediante numerosos sistemas de clasificación. Hasta hace muy poco, la mayoría de estos esquemas se basaban únicamente en la morfología, por lo general desde la perspectiva de los cirujanos o los especialistas en rehabilitación. Solo en las últimas décadas ha sido posible asignar una etiología genética o mecánica a algunas de las malformaciones conocidas. En la **tabla 10.2** se expone un resumen de los tipos más frecuentes de defectos morfológicos en las extremidades. Muchas de las



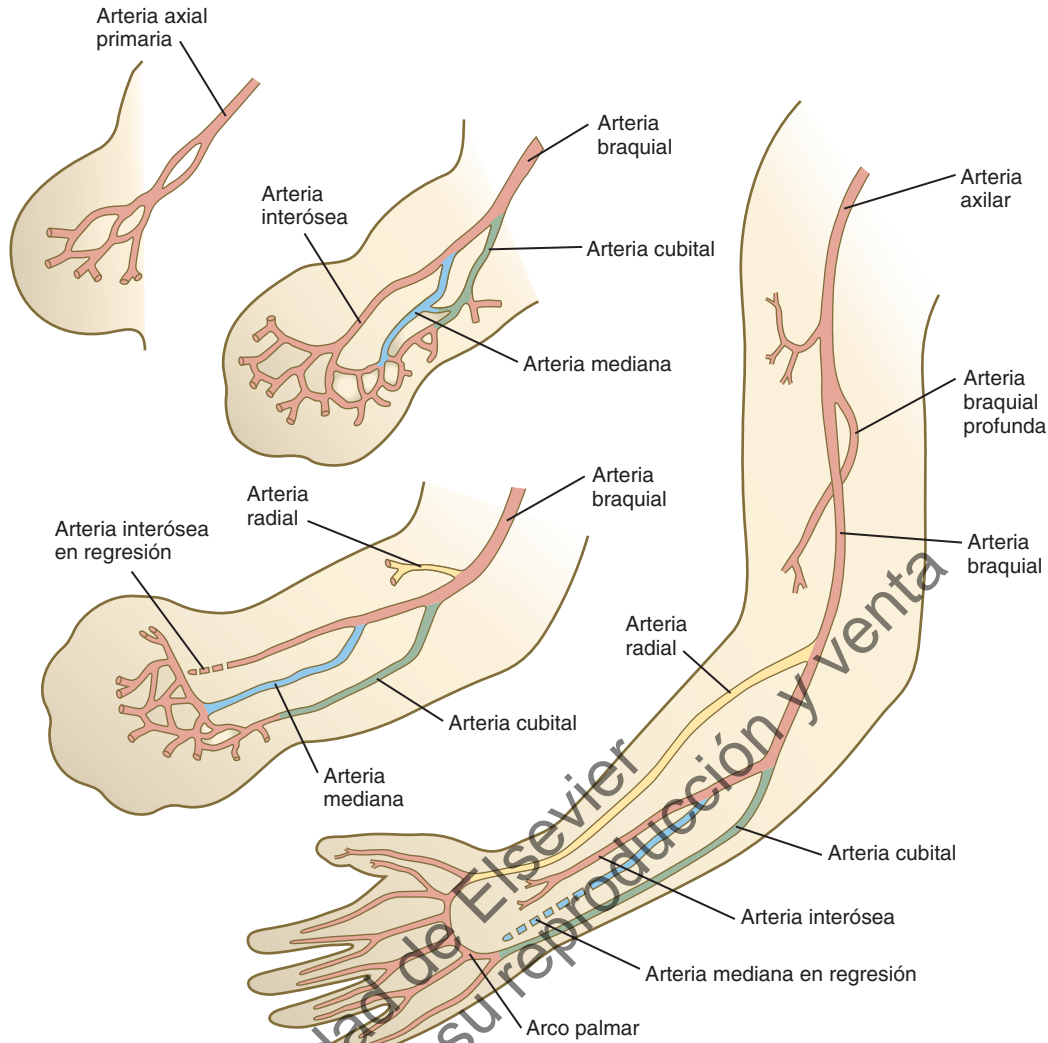


Fig. 10.33. Formación de las arterias en el miembro superior humano.

**TABLA 10.2** Tipos estructurales más frecuentes de malformaciones de los miembros

Término	Descripción
Amelia (ectromelia)	Ausencia de una extremidad entera
Aqueiria, apodia	Ausencia de manos o de pies
Focomelia	Ausencia o acortamiento de los segmentos proximales de un miembro
Hemimelia	Ausencia de partes preaxiales o postaxiales de una extremidad
Meromelia	Término general para la ausencia de parte de una extremidad
Ectrodactilia	Ausencia de cualquier número de dedos
Polidactilia	Número excesivo de dedos
Sindactilia	Presencia de membranas interdigitales
Braquidactilia	Dedos acortados
Mano o pie hendido	Ausencia de los componentes centrales de la mano o el pie

malformaciones más comunes de las extremidades son el resultado de alteraciones del desarrollo aún poco conocidas.

El número de enfermedades genéticas asociadas con los defectos de las extremidades es muy amplio (tabla 10.3). Por ejemplo, hasta 2010 se habían descrito 310 entidades clínicas relacionadas con la polidactilia. De ellas, 80 se asociaron con mutaciones en 99 genes. En la mayoría de los casos no se comprenden bien los mecanismos que permiten a las mutaciones genéticas traducirse en defectos del desarrollo.

Un ejemplo de la complejidad de las anomalías de las extremidades es la malformación **mano hendida-pie hendido**, a veces conocida como **ectrodactilia**. Esta mutación se caracteriza por un número reducido de dedos y por una amplia separación entre los dedos anteriores y posteriores (fig. 10.34). Mutaciones en al menos 15 genes han sido asociadas con la malformación mano hendida-pie hendido, y esta malformación es un componente de al menos 25 síndromes separados que afectan a diferentes partes del cuerpo. Un patrón de desarrollo común que conduce a la malformación mano hendida-pie hendido es la interrupción de la porción media de la cresta ectodérmica apical o de sus funciones a través de diversos mecanismos en el desarrollo tardío de la extremidad.

Algunas de las anomalías más frecuentes se deben a factores ajenos a los mecanismos de crecimiento clásicos. Varias se producen por problemas mecánicos. Las **amputaciones intrauterinas** por bridas amnióticas, al parecer debidas a laceraciones en el amnios, pueden dar lugar a la pérdida de parte de los dedos, o incluso de las manos y

**TABLA 10.3** Algunas afecciones genéticas que causan los principales defectos de la formación del patrón de los miembros

Tipo de molécula	Gen	Síndrome	Defecto de los miembros
Factor de transcripción	<i>GLI3</i>	Greig	Polidactilia, sindactilia, cefalopolisindactilia
	<i>GLI3</i>	Pallister-Hall	Polidactilia posterior
	<i>TBX3</i>	Cubital-mamario	Deficiencias del miembro superior y duplicaciones posteriores
	<i>TBX5</i>	Holt-Oram	Deficiencias de la extremidad superior y duplicaciones anteriores
	<i>HOXA13</i>	Mano-pie-genital	Braquidactilia
	<i>HOXD13</i>	Simpolidactilia	Sindactilia, polidactilia por inserción, braquidactilia
	<i>PAX3</i>	Waardenburg I y III	Sindactilia
	<i>SOX9</i>	Displasia campomélica	Arqueamiento de huesos largos
	Proteína señalizadora	<i>CDMP1</i>	Hunter-Thompson
<i>CDMP1</i>		Grebe	Braquidactilia grave
<i>SHH</i>		Polidactilia preaxial	Dedos adicionales
<i>SHH, FBLN1</i>		Polisindactilia	Redes interdigitales, dedos adicionales
Proteína receptora		<i>FGFR1</i> o <i>FGFR2</i>	Pfeiffer
	<i>FGFR2</i>	Apert	Sindactilia
	<i>FGFR2</i>	Jackson-Weiss	Sindactilia, braquidactilia
	<i>DACTYLIN, p63</i>	Mano hendida-pie hendido, ectrodactilia	Sindactilia distal, fusión
	<i>SALL1</i>	Pulgar trifalángico	Segmento adicional en el pulgar

Adaptado de Bamshad M, et al. *Pediatr Res.* 1999;45:291-299.

los pies (v. fig. 8.19). Otras deformidades, como el **pie zambo** (**pie equino varo**; v. fig. 18.12B) y algunas causas de luxaciones congénitas, se han atribuido a presiones mecánicas persistentes de la pared uterina sobre el feto, sobre todo en casos de **oligohidramnios** (v. cap. 7). Otras deformidades, a menudo caracterizadas por deficiencias o distrofismos de los huesos largos, están relacionadas con patrones anormales de las arterias que irrigan estos huesos.

Una deformidad muy rara es la **macromelia** (o **macroactilia**, v. fig. 8.20), en la que una extremidad o un dedo son considerablemente más grandes de lo normal. Tales malformaciones se asocian a veces a neurofibromatosis, y la cresta neural puede estar implicada en este defecto.

### CASO CLÍNICO

Después de una gestación y un parto normales, una mujer de 32 años da a luz a un niño de 3,175 kg con una duplicación del pie derecho a lo largo del eje anteroposterior. A la izquierda de un único dedo gordo se observan cuatro dedos adicionales dispuestos de forma especular, así que el patrón de los dedos de ese pie es 5-4-3-2-1-2-3-4-5, donde 1 es el dedo gordo común. Sus dos hermanos mayores son normales.

¿Cómo podría explicar el lector esta malformación recurriendo a los mecanismos de desarrollo aprendidos en este capítulo?

### RESUMEN

- Las extremidades surgen del mesodermo lateral y del ectodermo que lo cubre por la influencia de los genes *Hox*, actuando a través de factores de transcripción *Tbx*. El esbozo temprano del miembro es un sistema con un carácter claramente regulador que puede compensar una gran variedad de alteraciones quirúrgicas sin dejar de formar una extremidad normal. Los ejes del miembro se establecen según una secuencia anteroposterior, dorsoventral y proximodistal.

- El mesodermo del esbozo temprano del miembro activa el ectodermo que lo cubre para formar una CEA que estimula el crecimiento de la extremidad mediante la proliferación de las células mesodérmicas subyacentes. La cresta apical secreta FGF-4 y FGF-8, que pueden inducir este proceso en su ausencia. La morfogénesis global del miembro está determinada por las propiedades del mesodermo, mientras que el ectodermo actúa en un sentido más permisivo.

- La muerte celular es un mecanismo significativo en el desarrollo del miembro normal. Entre las zonas de muerte celular programada se incluyen la región axilar y los espacios interdigitales. Si no se da este proceso entre los dedos se produce sindactilia.
- Una ZAP ubicada en el mesodermo posterior actúa como señalizador biológico, desempeñando un papel relevante en la organización anteroposterior de la extremidad mediante la liberación de *shh*. *Wnt-7a*, que es liberado por el ectodermo dorsal, y *En-1* en el ectodermo ventral son los organizadores de la dorsoventralidad en el esbozo de la extremidad. De acuerdo con el concepto de información posicional, las células de la extremidad en desarrollo están expuestas a señales de posición (como la señal de la ZAP) que les permiten determinar su situación relativa dentro del esbozo del miembro. A continuación procesan esta información y se diferencian en consonancia.
- Los dedos segundo a quinto se forman sobre la base de la exposición creciente a *shh* (tiempo y concentración), mientras que la formación del primer dedo es independiente de *shh*.
- El ácido retinoico ejerce un efecto intenso sobre la morfogénesis de las extremidades y puede provocar la formación de un miembro supernumerario si se aplica sobre el borde anterior del esbozo, aunque su papel exacto en el desarrollo de la extremidad todavía no está claro. La expresión de varios genes con homeosecuencias sigue patrones bien definidos en el miembro normal en crecimiento. Algunos de ellos se encuentran profundamente alterados en los miembros tratados con ácido retinoico.
- El esqueleto de las extremidades procede del mesodermo lateral. El ectodermo del esbozo del miembro inhibe la aparición



**Fig. 10.34. Las manos y los pies de un individuo con la malformación mano hendida-pie hendido.** En este caso, la condición ha sido producida por una mutación en el gen *P63*, un gen supresor tumoral. Además de las malformaciones de los miembros, este paciente estaba también afectado por una displasia ectodérmica, caracterizada por alteraciones en el esmalte de los dientes y adelgazamiento y desgaste del tallo del pelo. (Por cortesía de Piranit N. Kantaputra, Chiang Mai, Tailandia.)

de cartilago desde las células mesodérmicas que se encuentran justo por debajo de él. Esto podría explicar por qué el esqueleto de los miembros en los vertebrados se forma en una posición central.

- Los músculos de las extremidades surgen de células derivadas del mesodermo somítico. Estas células expresan Pax-3 durante su migración al esbozo del miembro. Las células miógenas forman en primer lugar las masas musculares comunes dorsal y ventral, que se dividen más tarde en los primordios de los distintos músculos. El control morfogénico de estas estructuras reside en el tejido conjuntivo asociado, más que en las propias células musculares. Los últimos estadios de su desarrollo pueden implicar la muerte celular, la fusión de los primordios musculares y el desplazamiento de estos hacia otras áreas.
- Los tendones proceden del mesodermo de la placa lateral y su formación inicial es independiente de los músculos. Para su posterior diferenciación, los tendones requieren de interacciones con los músculos en contracción.
- Los nervios crecen hacia el esbozo del miembro en desarrollo y se asocian a las masas musculares comunes cuando estas se dividen en músculos individuales. Las señales locales son necesarias para guiar a los axones en crecimiento hacia la extremidad en desarrollo.
- La vascularización del esbozo del miembro procede de células que brotan de la aorta y las venas cardinales, así como de

células mesodérmicas endógenas. El patrón vascular inicial consiste en una arteria central, que drena al seno marginal periférico y de ahí a los conductos venosos periféricos. No se constituyen vasos sanguíneos por debajo del ectodermo o en las regiones centrales formadoras de cartilago.

- Las malformaciones de los miembros pueden ser el resultado de mutaciones genéticas, efectos de fármacos, alteraciones de las interacciones tisulares y fenómenos puramente mecánicos.

## Preguntas de repaso

1. ¿Cuál de las siguientes moléculas ejerce un papel significativo en la determinación del eje dorsoventral del miembro en desarrollo?
  - a. Msx-1.
  - b. Wnt-7a.
  - c. Hoxd-13.
  - d. Pax-1.
  - e. FGF-8.
2. ¿Qué molécula se asocia a la migración de células miógenas desde los somitos al esbozo del miembro?
  - a. Shh.
  - b. BMP-7.
  - c. FGF-4.
  - d. Pax-3.
  - e. En-1.
3. ¿Cuál es la función principal de la CEA?
  - a. Estimular el crecimiento del esbozo del miembro.
  - b. Establecer el eje anteroposterior del esbozo del miembro.
  - c. Determinar las características específicas de los anejos ectodérmicos del miembro.
  - d. Determinar el patrón de crecimiento neural en el miembro.
  - e. Atraer a los plexos de capilares subcutáneos hacia el esbozo del miembro.
4. En el miembro en desarrollo, el producto génico Sonic hedgehog (shh) se origina en la:
  - a. Zona de progreso.
  - b. Región interdigital de muerte celular.
  - c. ZAP.
  - d. CEA.
  - e. Masa muscular común.
5. El tejido conjuntivo del miembro deriva de:
  - a. Mesodermo paraaxial.
  - b. Cresta neural.
  - c. Mesodermo intermedio.
  - d. Mesodermo somítico.
  - e. Mesodermo lateral.
6. La formación de un pie zambo (equino varo) se asocia a:
  - a. ZAP mal colocada.
  - b. Migración celular defectuosa desde los somitos.
  - c. Talidomida.
  - d. Oligohidramnios.
  - e. Defecto de la cresta neural.
7. A un niño cuya madre fue sometida a una biopsia de las vellosidades coriónicas durante la gestación le faltan las puntas de dos dedos. ¿Cuál puede ser la causa?
8. Una mujer que se sometió a amniocentesis durante la gestación da a luz a un niño con un pulgar duplicado. ¿Cuál puede ser la causa?
9. Si los somitos próximos a la región formadora de un miembro son extirpados de manera experimental, los miembros crecen sin músculos. ¿Por qué?

10. Un niño nace con membranas entre los dedos (sindactilia). ¿Cuál es la causa de esta anomalía?

LECTURAS RECOMENDADAS

- Berenguer M, Duester G. Role of retinoic acid signaling, FGF signaling and Meis genes in control of limb development. *Biomolecules*. 2021;11, biom11010080.
- Cooper KL. Self-organization in the limb: a Turing mechanism for digit development. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;32:92–97.
- Decker RS, Koyama E, Pacifici M. Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage. *Matrix Biol*. 2014;39:5–10.

- Fowler DA, Larsson HCE. The tissues and regulatory pattern of limb chondrogenesis. *Devel Biol*. 2020;463:124–134.
- Hootnick DR. Congenital fibular dystrophisms conform to embryonic arterial dysgenesis. *Anat Rec*. 2020;303:2792–2800.
- McQueen C, Towers M. Establishing the pattern of the vertebrate limb. *Development*. 2020;147, dev177956.
- Petit F, Sears KE, Ahituv N. Limb development: a paradigm of gene regulation. *Nature Revs Genet*. 2017;18:245–258.
- Zuniga A, Zeller R. Dynamic and self-regulatory interactions among gene regulatory networks control vertebrate limb bud morphogenesis. *Curr Top Devel Biol*. 2020;139:61–88.

Para más referencias, visite Elsevier eBooks+.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahn S, Joyner AL. Dynamic changes in the response of cells to positive hedgehog signaling during mouse limb patterning. *Cell*. 2004;118:505–516.
- Basel D, Kilpatrick MW, Tsipouras P. The expanding panorama of split hand foot malformation. *Am J Med Genet A*. 2006;140A:1359–1365.
- Bastida MF, Ros MA. How do we get a perfect complement of digits? *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18:374–380.
- Berenguer M, Duester G. Role of retinoic acid signaling, FGF signaling and *Meis* genes in control of limb development. *Biomolecules*. 2021;11, biom11010080.
- Biesecker LG. Polydactyly: how many disorders and how many genes? 2010 update. *Dev Dyn*. 2011;240:931–942.
- Brunet LJ, et al. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. *Science*. 1998;280:1455–1457.
- Butterfield NC, McGlenn E, Wicking C. The molecular regulation of vertebrate limb patterning. *Curr Top Dev Biol*. 2010;90:319–341.
- Capellini TD, Zappavigna V, Selleri L. Pbx homeodomain proteins: TALEnted regulators of limb patterning and outgrowth. *Dev Dyn*. 2011;240:1063–1086.
- Čihák R. Ontogenesis of the skeleton and intrinsic muscles of the human hand and foot. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1972;46:1–194.
- Cooper KL. Self-organization in the limb: a Turing mechanism for digit development. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;32:92–97.
- Cooper KL, et al. Initiation of proximal-distal patterning in the vertebrate limb by signals and growth. *Science*. 2011;332:1083–1086.
- Decker RS. Articular cartilage and joint development from embryogenesis to adulthood. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;62:50–56.
- Decker RS, Koyama E, Pacifici M. Genesis and morphogenesis of limb synovial joints and articular cartilage. *Matrix Biol*. 2014;39:5–10.
- DeLaurier A, Schweitzer R, Logan M. *Pitx 1* determines the morphology of muscle, tendon, and bones of the hindlimb. *Dev Biol*. 2006;299:22–34.
- Duboc V, Logan MPO. Regulation of limb bud initiation and limb-type morphology. *Dev Dyn*. 2011;240:1017–1027.
- Duijff PHG, van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet*. 2003;12:R51–R60.
- Dylevsky I. Growth of the human embryonic hand. *Acta Univ Carol Med Monogr*. 1986;114:1–139.
- Dylevsky I. Connective tissue of the hand and foot. *Acta Univ Carol Med Monogr*. 1988;127:1–195.
- Feinberg RN, Noden DM. Experimental analysis of blood vessel development in the avian wing bud. *Anat Rec*. 1991;231:136–144.
- Fernández-Terán MA, Hinchliffe JR, Ros MA. Birth and death of cells in limb development: a mapping study. *Dev Dyn*. 2006;235:2521–2537.
- Fowler DA, Larsson HCE. The tissues and regulatory pattern of limb chondrogenesis. *Devel Biol*. 2020;463:124–134.
- Geetha-Loganathan P, et al. Ectodermal *Wnt-6* promotes *Myf-5* dependent avian limb myogenesis. *Dev Biol*. 2005;288:221–233.
- Goodman FR. Limb malformations and the human *Hox* genes. *Am J Med Genet*. 2002;112:256–265.
- Gros J, Tabin CJ. Vertebrate limb bud formation is initiated by localized epithelial-to-mesenchymal transformation. *Science*. 2014;343:1253–1256.
- Harfe BD. Keeping up with the zone of polarizing activity: new roles for an old signaling center. *Dev Dyn*. 2011;240:915–919.
- Harrison RG. On relations of symmetry in transplanted limbs. *J Exp Zool*. 1921;32:1–136.
- Hasson P. “Soft” tissue patterning: muscles and tendons of the limb take form. *Dev Dyn*. 2011;240:1100–1107.
- Helmbacher F, Stricker S. Tissue cross talks governing limb muscle development and regeneration. *Semin Cell Devel Biol*. 2020;104:14–30.
- Hiscock TW, Tschopp P, Tabin CJ. On the formation of digits and joints during limb development. *Devel Cell*. 2017;41:459–465.
- Hootnick DR. Congenital fibular dystrophisms conform to embryonic arterial dysgenesis. *Anat Rec*. 2020;303:2792–2800.
- Huang AH. Coordinated development of the limb musculoskeletal system: Tendon and muscle patterning and integration with the skeleton. *Devel Biol*. 2017;429:420–428.
- Kantraputra PN, Matangkasombut O, Sripathomsawat W. Split hand-split foot-ectodermal dysplasia and amelogenesis imperfecta with *TP63* mutation. *Am J Med Genet A*. 2011;158A:188–192.
- Kashgari G, et al. Epithelial migration and non-adhesive periderm are required for digit separation during mammalian development. *Devel Cell*. 2020;52:764–778.
- King M, et al. T-genes and limb bud development. *Am J Med Genet A*. 2006;140A:1407–1413.
- Koyama E, et al. *Hox 11* genes establish synovial joint organization and phylogenetic characteristics in developing mouse zeugopod skeletal elements. *Development*. 2010;37(1), 3795–3800.
- Laufer E, et al. Expression of radical fringe in limb-bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature*. 1997;386:366–373.
- Lopez-Rios J. The many lives of SHH in limb development and evolution. *Semin Cell Devel Biol*. 2016;49:116–124.
- Lorda-Diez CI, et al. Interdigital tissue regression in the developing limb of vertebrates. *Int J Dev Biol*. 2015;59:55–62.
- McQueen C, Towers M. Establishing the pattern of the vertebrate limb. *Development*. 2020;147, dev177956.
- Minguillon C, Del Buono J, Logan MP. *Tbx5* and *Tbx4* are not sufficient to determine limb-specific morphologies but have common roles in initiating limb outgrowth. *Dev Cell*. 2005;8:75–84.
- Mrázková O. Blood vessel ontogeny in upper extremity of man as related to developing muscles. *Acta Univ Carol Med Monogr*. 1986;115:1–114.
- Murchison ND, et al. Regulation of tendon differentiation by scleraxis distinguishes force-transmitting tendons from muscle-anchoring tendons. *Development*. 2007;134:2697–2708.
- Naiche LA, Papaioannou VE. *Tbx4* is not required for hindlimb identity or post-bud hindlimb outgrowth. *Development*. 2007;134:93–103.
- Nishimoto S, Logan MPO. Subdivision of the lateral plate mesoderm and specification of the forelimb and hindlimb forming domains. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;49:102–108.
- Nissim A, et al. Regulation of *Gremlin* expression in the posterior limb bud. *Dev Biol*. 2006;299:12–21.
- Perez-Gomez R, et al. Role of *Hox* genes in regulating digit patterning. *Internat J Devel Biol*. 2018;62:797–805.
- Petit F, Sears KE, Ahituv N. Limb development: a paradigm of gene regulation. *Nature Revs Genet*. 2017;18:245–258.
- Provor S, Schipani E. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328:658–665.
- Pu Q, Huang R, Brand-Saberi B. Development of the shoulder girdle musculature. *Dev Dyn*. 2016;245:342–350.
- Raspovic J, et al. Digit patterning is controlled by a Bmp-Sox9-Wnt Turing network modulated by morphogen gradients. *Science*. 2014;345:566–570.
- Robert B, Lallemand Y. Anteroposterior patterning in the limb and digit specification: contribution of mouse genetics. *Dev Dyn*. 2006;235:2337–2352.
- Roddy KA, Prendergast PJ, Murphy P. Mechanical influences on morphogenesis of the knee joint revealed through morphological, molecular and computational analysis of immobilized embryos. *PLoS ONE*. 2011;6(2).
- Rodriguez-Guzman M, et al. Tendon-muscle crosstalk controls muscle bellies morphogenesis, which is mediated by cell death and retinoic acid signaling. *Dev Biol*. 2007;302:267–280.
- Rodriguez-Niedenfuhr M, et al. Development of the arterial pattern in the upper limb of staged human embryos: normal development and anatomical variations. *J Anat*. 2001;199:407–417.
- Roselló-Diez A, Ros MA, Torres M. Diffusible signals, not autonomous mechanisms, determine the main proximodistal limb subdivision. *Science*. 2011;332:1086–1088.
- Rubin L, Saunders JW. Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo: constancy and temporary limits of the ectodermal induction. *Dev Biol*. 1972;28:94–112.
- Saito D, et al. Level-specific role of paraxial mesoderm in regulation of *Tbx5/Tbx4* expression and limb initiation. *Dev Biol*. 2006;292:79–89.
- Saunders JW. The proximodistal sequence of origin on the parts of the chick wing and the role of the ectoderm. *J Exp Zool*. 1948;108:363–403.
- Saunders JW, Gasseling MT. Ectodermal-mesenchymal interactions in the origin of limb symmetry. In: Fleischmajer R, Billingham RE, eds. *Epithelial-Mesenchymal Interactions*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1968:78–97.
- Scherz PJ, et al. The limb bud Shh-FGF feedback loop is terminated by expansion of former ZPA cells. *Science*. 2004;305:396–399.
- Schweitzer R, Zelzer E, Volk T. Connecting muscles to tendons: tendons and musculoskeletal development in flies and vertebrates. *Development*. 2010;137:2807–2817.
- Sheeba CJ, Andrade RP, Palmeirim I. Getting a handle on embryo limb development: Molecular interactions driving limb outgrowth and patterning. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;49:92–101.
- Shinohara H, et al. Development of innervation patterns in the upper limb of staged human embryos. *Acta Anat*. 1990;138:265–269.

- Smeeton J, Askary A, Crump JG. Building and maintaining joints by exquisite local control of cell fate. *WIREs Dev Biol.* 2017;6:e245.
- Stricker S, Mundlos S. Mechanisms of digit formation: human malformation syndromes tell the story. *Dev Dyn.* 2011;240:990–1004.
- Subramanian A, Schilling TF. Tendon development and musculoskeletal assembly: emerging roles for the extracellular matrix. *Development.* 2015;142:4191–4204.
- Swett FH. Determination of limb-axes. *Q Rev Biol.* 1937;12:322–339.
- Tabin C, Wolpert L. Rethinking the proximodistal axis of the vertebrate limb in the molecular era. *Genes Dev.* 2007;21:1433–1442.
- Talamillo A, et al. The developing limb and the control of the number of digits. *Clin Genet.* 2005;67:143–153.
- Tanaka M. Molecular and evolutionary basis of limb field specification and limb initiation. *Dev Growth Differ.* 2013;55:149–163.
- Tarchini B, Duboule D. Control of *Hoxd* genes' collinearity during early limb development. *Dev Cell.* 2006;10:93–103.
- Theil T, et al. *Gli* genes and limb development. *Cell Tissue Res.* 1999;296:75–83.
- Tickle C. Making digit patterns in the vertebrate limb. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:45–53.
- Toser S, et al. Involvement of vessels and PDGFB in muscle splitting during chick limb development. *Development.* 2007;134:2579–2591.
- Towers M, Tickle C. Growing models of vertebrate limb development. *Development.* 2009;136:179–190.
- Tschopp P, Duboule D. A genetic approach to the transcriptional regulation of *Hox* gene clusters. *Annu Rev Genet.* 2011;45:145–166.
- Vargesson N, Hootnick DR. Arterial dysgenesis and limb defects: clinical and experimental examples. *Reprod Toxicol.* 2016;70:21–29.
- Wang G, Scott SA. Independent development of sensory and motor innervation patterns in embryonic chick hindlimbs. *Dev Biol.* 1999;208:324–336.
- Wilkie AOM, et al. FGFs, their receptors, and human limb malformations: clinical and molecular correlations. *Am J Med Genet.* 2002;112:266–278.
- Zákány J, Duboule D. *Hox* genes in digit development and evolution. *Cell Tissue Res.* 1999;296:19–25.
- Zákány J, Kmita M, Duboule D. A dual role for *Hox* genes in limb anterior-posterior asymmetry. *Science.* 2004;304:1669–1672.
- Zeller R. The temporal dynamics of vertebrate limb development, teratogenesis and evolution. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20:384–390.
- Zeller R, López-Ríos J, Zuniga A. Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nat Rev Genet.* 2009;10:845–858.
- Zuniga A. Next generation limb development and evolution: old questions, new perspectives. *Development.* 2015;142:3810–3820.
- Zuniga A, Zeller R. Dynamic and self-regulatory interactions among gene regulatory networks control vertebrate limb bud morphogenesis. *Curr Top Devel Biol.* 2020;139:61–88.
- Zwilling E. Limb morphogenesis. *Am Morphog.* 1961;1:301–330.

Propiedad de Elsevier  
Prohibida su reproducción y venta