

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ANTROPOLOGÍA FÍSICA



**“EVOLUCIÓN Y DESARROLLO DE LAS DIARTROSIS
HUMANAS: ARTICULACIÓN DE LA CADERA”**

Tesis Doctoral que presenta D^a. M^o Luisa Revelles Moyano, por la que opta al Grado de Doctora por la Universidad de Granada

Directores de la Tesis Doctoral:
Prof. Dr. F. Revelles Marin
Dra. N. Garcia Gomez
Dr. F.J. Revelles Moyano

FRANCISCO REVELLES MARIN, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE HISTOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

INFORMA:

Que D^a Maria Luisa Revelles Moyano, Licenciada por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección, compartida por los Dres. Garcia Gomez y Revelles Moyano, el presente trabajo titulado “EVOLUCIÓN Y DESARROLLO DE LAS DIARTROSIS HUMANAS: ARTICULACIÓN DE LA CADERA”, y que a mi juicio, reúne los méritos suficientes para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente informe en Granada a 31 de mayo de 2005

NATALIA GARCIA GOMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA
POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

INFORMA:

Que D^a Maria Luisa Revelles Moyano, Licenciada por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección, compartida por los Dres. Revelles Marín y Revelles Moyano, el presente trabajo titulado “EVOLUCIÓN Y DESARROLLO DE LAS DIARTROSIS HUMANAS: ARTICULACIÓN DE LA CADERA”, y que a mi juicio, reúne los méritos suficientes para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente informe en Granada a
31 de mayo de 2005

FRANCISCO JAVIER REVELLES MOYANO, DOCTOR EN MEDICINA
Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

INFORMA:

Que D^a Maria Luisa Revelles Moyano, Licenciada por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección, compartida por los Dres. Revelles Marín y Garcia Gomez, el presente trabajo titulado “EVOLUCIÓN Y DESARROLLO DE LAS DIARTROSIS HUMANAS: ARTICULACIÓN DE LA CADERA”, y que a mi juicio, reúne los méritos suficientes para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada.

Y para que conste, firmo el presente informe en Granada a 31 de mayo de 2005

A mis abuelas,
por la ternura que me han sabido dar
con sus años

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi mas hondo agradecimiento a todas aquellas personas que de una manera u otra, con sus consejos, con su ayuda física, con sus orientaciones, poniendo a mi disposición el material necesario, etc. han ayudado a que este trabajo de Tesis Doctoral sea coronado con éxito.

Especialmente quiero agradecer su dedicación y entrega a los directores de este trabajo, los Dres, Revelles Marín, mi padre; García Gómez, una buena amiga y desde hoy aún mas; y Revelles Moyano, mi hermano.

Quiero resaltar mi profundo agradecimiento y reconocimiento al Prof. D. Juan de Dios García García, Catedrático de Anatomía, ejemplo de humanidad y de generosidad, sin cuya ayuda, consejos, orientaciones así como el haber puesto la embrioteca de su Departamento a mi disposición, no hubiese sido posible realizar este trabajo.

El Prof. Miguel Botella López, ha sido también una pieza fundamental en este trabajo, dado que ha puesto su Departamento a nuestra disposición, dando toda clase de consejos y orientaciones, facilitando, por tanto, la realización de esta Tesis Doctoral.

A la Profa. Rosa Sabater, por su amabilidad y confianza, al haberme facilitado las imágenes de ecografía tridimensional

A D^a Maria Limonchi quiero agradecerle el gran consejo que me dio y que me empujó a emprender la dura tarea de realizar esta Tesis Doctoral.

Reciban, repito, por medio de estas letras mi mayor agradecimiento a todos los que me han ayudado.

ÍNDICE

● INTRODUCCIÓN	1
* Desarrollo precoz de los miembros	6
* Estructura básica del embrión de cuatro semanas	11
* Desarrollo de los tejidos de las extremidades	12
- Esqueleto apendicular.....	13
- Músculo esquelético.....	16
- Inervación.....	22
- Vascularización.....	23
* Desarrollo de las extremidades	24
* Desarrollo de las articulaciones	34
● HIPÓTESIS	42
● OBJETIVOS	44
● INTERÉS BIOMÉDICO	45
● MATERIAL Y MÉTODOS	46
● Periodo embrionario	53
● Periodo fetal	128
● RESULTADOS	207
● Periodo embrionario	208
● Periodo fetal	229
● DISCUSIÓN	243
● Periodo embrionario	244
● Periodo fetal	253
● CONCLUSIONES	257
● BIBLIOGRAFIA	260

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Aunque el estudio morfogénico de los miembros en general y de su esqueleto y articulaciones en particular, mereció la atención de los anatomistas y embriólogos clásicos, sin embargo, salvo excepciones, el tema fue tratado superficialmente y con fuertes dosis de imaginación y empirismo (HIS W, 1880-1885). La verdadera investigación sobre él, se lleva a cabo a partir del inicio y mediados del siglo XX, en ese tiempo, al amparo de la embriología causal y experimental, tiene lugar una verdadera eclosión de conocimientos, según se deduce de las publicaciones y documentación bibliográfica tanto nacional como internacional (KEIBEL F, MALL FP, 1910-1912) de aquella época. Dichos estudios, descubrían la intimidad de la organización del esqueleto de los miembros superior e inferior del cuerpo humano y de sus respectivas articulaciones, estableciendo la intervención, no solo del código genético, sino también de factores intrínsecos y extrínsecos; gracias a ellos, en la actualidad, se conoce con bastante precisión la morfogénesis articular general y su ulterior desarrollo, así como estudios puntuales de alguna de las articulaciones de los miembros. Referido al miembro inferior, la articulación de la rodilla ha sido el objetivo predilecto de los investigadores, posiblemente en aras de descubrir su complejidad, por la participación en ella de los meniscos articulares, prestándole menor atención a otra articulación, de no menos trascendencia en la biomecánica del aparato locomotor, cual es la articulación de la cadera o articulación coxofemoral; al menos esta es la deducción a la que se llega tras un análisis de los datos bibliográficos disponibles que hemos estudiado.

Toda esta situación, nos ha sugerido realizar un estudio de la morfogénesis de la citada articulación coxofemoral, durante los periodos embrionario y fetal temprano, para contribuir al conocimiento de su organización y desarrollo, a la vez que establecer su horario morfogénico, no solo durante el periodo embrionario, tratado en parte por algunos estudiosos como O'RAHILLY R. y GARDNER E. (1975, 1976 y 1978) (O'RAHILLY R, MÜLLER F, 1987, 2001), sino también, durante el período fetal temprano, lo que sería novedoso, para así JUSTIFICAR la presente Tesis y optar al grado de Doctor.

Un análisis bibliográfico cronológico de las investigaciones sobre la problemática, anteriormente expuesta, confirmará cuanto decimos, es decir, los verdaderos estudios científicos sobre la organización y desarrollo de los miembros y sus articulaciones nos retrotraerán, necesariamente, a los trabajos publicados durante aquellos años.

Efectivamente, entre los textos habituales y clásicos que se ocupan del desarrollo humano, caben citar los de: PATTEN BM, (1958); AREY LB, (1962); HAMILTON WJ, y MOSSMAN HW, (1975); LANGMAN J, (1979), por nombrar algunos de los mas representativos y utilizados, al describir el desarrollo de los miembros en general y de sus articulaciones en particular, se pronuncian en los siguientes términos:

PATTEN BM (1958), al escribir sobre el esqueleto de los miembros, dice:

“Hablando en términos generales, la denominación de esqueleto apendicular, se emplea para designar las cinturas escapular y pelviana, así como los huesos de los miembros. En su plan básico estructural, el brazo y la pierna son comparables. La distinta forma en que giran y se doblan durante el desarrollo, oculta algo las numerosas homologías, pero el curso de su evolución es, no obstante, suficientemente semejante.

Una vez iniciado el desarrollo del esqueleto apendicular, progresa muy rápidamente. A principios de la sexta semana, tenues condensaciones mesenquimáticas representan los esbozos que intervienen en la formación de los miembros y de sus cinturas escapulares y pelviana. Hacia la terminación de la sexta semana, estas condensaciones precartilaginosas, se han moldeado lo suficiente para sugerir algunos de los huesos principales. Durante la séptima semana, comienzan a distinguirse los esbozos de los pequeños huesos de las manos y los pies y, en la octava semana, todos los segmentos principales de los miembros y de las cinturas escapular y pelviana, están representados como miniaturas cartilaginosas bien formadas. En la octava semana, aparecen también los centros de osificación primarios en los principales huesos largos del brazo y de la pierna (O'RAHILLY R, MÜLLER F, 2001). Ya está muy adelantada la osificación clavicular, siendo este uno de los huesos que primero se calcifica en todo el sistema. Ninguna de las partes restantes de las cinturas escapular y pelviana, muestran señas de osificación hasta la novena semana. En esta época, tanto en el omoplato, como en el hueso iliaco, se han desarrollado centros de osificación claramente marcados.

AREY LB (1962), al hablar sobre la morfogénesis en concreto del miembro inferior y de las relaciones causales, escribe:

“La cintura pelviana humana sigue el mismo plan general de los vertebrados terrestres, estando mucho menos modificada que la cintura escapular. La lámina cartilaginosa de hueso coxal, se pone en relación con las tres primeras vértebras sacras. La continuación del estado blastemal en la mitad inferior de cada lámina coxal cartilaginosa produce la membrana obturatriz, que cierra el orificio del mismo nombre.

Aparecen tres centros principales de osificación que gradualmente modelan el iliaco, primitivamente dorsal, el isquion, ventral, y el pubis, caudal. En el sitio donde los tres elementos se juntan, se forma una depresión en forma de copa, el acetábulo (o cavidad cotiloidea), que recibe la cabeza del fémur. Los dos pubis se unen constituyendo la sínfisis púbica, a lo largo de su parte medioventral, mientras los iliacos se articulan con el sacro.

El desarrollo general del fémur, la tibia, el peroné, el tarso, el metatarso y las falanges, es análogo al de los huesos correspondientes de la extremidad superior. Se considera a la rótula como un hueso sesamoideo, que se desarrolla dentro del tendón del músculo cuádriceps”.

Sobre las relaciones causales, sigue diciendo el autor: “ El curso del desarrollo óseo y la adopción de la forma característica de cada hueso, están determinadas genéticamente. Los huesos son órganos de autodiferenciación, en los que la histogénesis y la morfogénesis del modelo cartilaginoso y su reemplazo precoz, no dependen de influencias mecánicas, ni de medio ambiente. Los injertos de un trozo adecuado de esbozo de miembro de la membrana carioalantoidea, así como el cultivo in vitro de los mismos, da lugar a la formación de un fémur típico; ambos desarrollan el modelo cartilaginoso e incluso comienzan a osificarse. A pesar de esto, las influencias extrínsecas, son de real importancia en la creación de las condiciones pertinentes para un normal desarrollo, siendo necesarias las fuerzas mecánicas, para producir la perfección final de forma requerida para un esqueleto funcionante”.

HAMILTON WJ, y MOSSMAN HW. (1975), se expresan así:

“El análisis experimental, durante los años pasados, del desarrollo de los esbozos de los miembros de vertebrados ha arrojado bastante luz sobre los descubrimientos de los embriones descriptivos. Aunque estos análisis se hicieron en su mayor parte en vertebrados no mamíferos, pueden citarse aquí como válidos para el desarrollo de los mamíferos. En breve resumen, puede señalarse que los esbozos de los miembros son sistemas autodiferenciables. Si se transplantan en estadios antes que las fibras nerviosas penetren, los miembros se diferencian normalmente. Además, si los somitas relacionados con los esbozos tempranos se destruyen o remueven, la musculatura de un miembro se desarrolla normalmente. Se presenta entonces el problema de si es el mesodermo del esbozo capaz de diferenciarse de manera autónoma, o si es el ectodermo que lo recubre, el que toma parte activa en el proceso”.

“Marcando” embriones de pollo y larvas de anfibios, se ha demostrado que la parte más activa en crecer de los esbozos de un miembro, es su extremo distal. Esta rápida proliferación del mesodermo apical, resulta por la deposición continua de los segmentos prospectivos del miembro, en orden proximodistal.

Una vez que se ha establecido, el segmento continúa creciendo pero, durante los estadios más tempranos, a un grado algo menor que el del mesénquima más distal (“apical”), (SANDERS JW, 1948), (TSCHUMI P, 1957). La actividad proliferativa especial del mesénquima apical se debe, posiblemente, a la presencia de una prominencia ectodérmica, que puede servir como inductora del crecimiento del miembro y no hay elaboración posterior de estructuras distales, tales como dedos o manos, una vez que se saca esta prominencia. Experimentos recientes hechos por varios grupos de investigadores (BELL E, y cols. 1959) sugieren que al sacar las células ectodérmicas apicales, no siempre se produce una inhibición en la diferenciación distal del esbozo del miembro.

Los resultados contradictorios que siguen a la extracción ectodérmica, pueden explicarse por la presencia o ausencia, después de esa extracción, de una capa refringente, no celular quizás, en la superficie del mesodermo subyacente (KELLEY RO, FALLON JF, 1976) (BALLING R, y cols. 1992). Todos los investigadores que intervinieron en este trabajo experimental, parecen estar persuadidos de que la extracción quirúrgica de la prominencia ectodérmica, origina una carencia de estructuras apendiculares distales (ENDERS AC, KING BF, 1988).

La respuesta final al problema, debe aguardar análisis experimentales posteriores. Entretanto, no obstante, parece correcto decir que el promontorio ectodérmico y su vena marginal, están probablemente relacionados con los estadios sucesivos en la diferenciación proximodistal del esbozo del miembro.

Las primeras condensaciones mesenquimatosas del esqueleto apendicular, se hacen en la región de la futura cintura y las de la región pectoral aparecen un poco antes que las de la región pélvica (MITRANI E, SHIMONI Y, 1990), (MITRANI E y cols, 1990).

Esto se correlaciona con el hecho de que el cuerpo del embrión se forma y diferencia en dirección cefalocaudal. Posteriormente, las condensaciones mesenquimáticas de los huesos de cada extremidad, aparecen en secuencia proximodistal, aunque se forman en un periodo relativamente temprano (alrededor de las seis semanas de vida intrauterina) (ROSS MA, y cols, 1992)(ROSS MA, y cols, 1996)(ROSS MA, SEFTON M, NIETO MA, 1997).

LANGMAN J (1979), en relación con el esqueleto apendicular, dice: “Los esbozos o primordios de las extremidades, se tornan visibles en forma de yemas semejantes a palas, a comienzos de la quinta semana del desarrollo. Los esbozos de las extremidades inferiores, aparecen algo después que los de las superiores y, durante todo el desarrollo, permanecen algo retrasadas en relación con las extremidades superiores. En la etapa inicial, las yemas consisten en un centro de mesénquima que deriva de la capa de mesodermo somático y en un revestimiento de ectodermo (O’RAHILLY R, 1967). En el vértice de los esbozos, el ectodermo está algo engrosado y se llama repliegue ectodérmico apical o cresta apical ectodérmica. Este repliegue ectodérmico apical tiene una influencia inductiva sobre el mesénquima subyacente, que rápidamente comienza a crecer y a diferenciarse (SANDERS JW Jr, 1948), (ZWILLING E, 1969) (FALLON JF, y cols, 1994) (NISWANDER L, y cols, 1994) (COHN MJ, y cols, 1995) (DEALY CN, KOSHER RA, 1996) (BOULET AM, y cols, 2004). En embriones de seis semanas, la porción terminal de las extremidades se aplanan (placas de la mano y del pie), y se separa del segmento proximal por una constricción circular. Aproximadamente al mismo tiempo, aparecen unos surcos radiales en las placas, que anuncian la formación de los dedos. Si bien los dedos de las manos y de los pies se forman por desaparición del tejido de los surcos radiados, una segunda constricción divide la porción proximal en dos segmentos pudiéndose identificar las partes principales de las extremidades, (BLECHSCHONIDT E, 1961 y 1969) (SAUNDERS JW, y cols, 1962) (STORM EE, KINGSLEY DM, 1996) (MARCELLE C, y cols, 1997) (WAN M, CAO X, 2005).

Mientras se está estableciendo la forma externa, el mesénquima en los esbozos comienza a condensarse y las células se tornan redondas (condroblastos). El espacio intercelular posee fibras colágenas, incluidas en una sustancia basófila homogénea, la sustancia fundamental. Para la sexta semana de desarrollo, pueden identificarse por primera vez los llamados modelos de cartílago hialino, que anuncian los huesos de las extremidades. La osificación de los huesos de las extremidades (huesos largos), es distinta a la de los huesos planos del cráneo, y se llama osificación endocondral o indirecta.

A la vista de lo arriba transcrito de algunos de los textos habituales de embriología, se puede colegir que nada se describe de forma precisa y particular sobre la morfogénesis de la articulación coxofemoral; de aquí que estimemos sea preciso hacer una revisión bibliográfica sobre artículos puntuales que aborden la organización de las articulaciones en general y de la articulación de la cadera en particular.

Willians PL. y Warwick R. (1985), dedican al tema del desarrollo de los miembros y la evolución de las articulaciones muchos comentarios, al amparo de las investigaciones de un inmediato pasado. Estos comentarios se pueden complementar con las investigaciones más recientes que ponemos de manifiesto a continuación.

Desarrollo precoz de los miembros.-

La construcción de los tejidos corporales implica procesos de desarrollo en tres niveles de organización. El primero es el aspecto genético–molecular de los mecanismos del desarrollo embrionario; el segundo estudia el comportamiento de las células individuales, en el cual las células que componen un tejido se especializan en un proceso denominado citodiferenciación (MAINI PK, SOLURSH M, 1991). En el siguiente nivel de complejidad, varios tipos celulares se desarrollan de común acuerdo para formar tejidos específicos por medio de un proceso llamado Histogénesis (UHTHOFF HK, 1990)(TICKLE C, EICHELE G, 1994). Estos tres aspectos están íntimamente ligados unos a otros, por lo que no es posible separarlos sino es mas que desde un punto de vista didáctico; es bajo este aspecto por lo que procedemos a realizar a continuación un resumen describiendo someramente los puntos mas relevantes de los tres aspectos antes citados, genético-molecular, celular y tisular.

Base genético-molecular de la organización del plan del cuerpo de los vertebrados

Desde 1990, la aplicación de nuevas técnicas en biología molecular ha revolucionado la comprensión de los mecanismos tanto de desarrollo embrionario normal, como del anormal. No es posible tener una comprensión actual del desarrollo embrionario sin integrar los aspectos moleculares y morfológicos fundamentales de la embriología (TUAN RS, 2004).

Uno de los hallazgos más importantes del último decenio del siglo pasado y de primeros de este siglo XXI, es el mantenimiento y la conservación de los genes que guían el desarrollo (EAMES BF, HELMS JA, 2004). Los estudios de secuenciación han demostrado muy pocos cambios en las bases de los nucleótidos de muchos genes reguladores, desde el punto de vista del desarrollo, que están representados en especies que van desde los gusanos o la *Drosophila*, pasando por otros vertebrados, como las aves (TIKLE C, 2004), hasta llegar a los seres humanos. A causa de este conservacionismo filogenético, ha sido posible identificar en los mamíferos, zonas homólogas de los genes que se sabe, por los estudios genéticos, que tienen importantes funciones en el desarrollo de las especies. También esta cada vez mas claro que el mismo gen puede tener diferentes funciones en distintas fases del desarrollo y en distintos órganos. Tanto antes como después del nacimiento, pueden expresarse genes específicos en procesos normales y anormales.

Procesos moleculares fundamentales en el desarrollo

Desde el punto de vista funcional, muchas de las moléculas importantes que guían el desarrollo embrionario pueden agruparse en un número relativamente pequeño de categorías, algunas de ellas permanecen dentro de las células que producen y actúan como factores de transcripción (LOBE CG, 1992). Los factores de transcripción son proteínas poseedoras de dominios que se fijan al ácido desoxirribonucleico (ADN) de las regiones promotoras o intensificadoras de genes específicos. También poseen un dominio que interactúa con la polimerasa II del ácido ribonucleico (ARN) u otros factores de transcripción y, en consecuencia, regulan la cantidad de ácido ribonucleico mensajero que el gen produce. Otras moléculas actúan como moléculas de activación (señales) intercelulares (DERYCKE LD, BRACKE ME, 2004) (FOTY RA, STEINBERG MS, 2004). Tales moléculas salen de las células que las producen y

ejercen sus efectos en otras células, que pueden ser vecinas o estar localizadas a gran distancia de las células productoras de las moléculas de activación. Muchas de estas moléculas son miembros de grandes familias de proteínas relacionadas entre si y llamadas factores de crecimiento. Para poder ejercer sus efecto, las moléculas de activación suelen unirse a moléculas receptoras que a menudo son proteínas transmembrana que sobresalen a través de la membrana plasmática de las células a las que están ligadas. Cuando estas moléculas receptoras forman complejos con las moléculas de activación, desencadenan una cascada de sucesos en la vía (corriente) de la transducción de señales que transmite la señal al núcleo de la célula diana. Esta señal influye sobre la naturaleza de los productos genéticos producidos por esta célula y a menudo en el futuro desarrollo de la célula. En la última década, se han identificado muchas nuevas moléculas importantes para el desarrollo y se han descrito sus patrones de expresión durante el desarrollo. Se están haciendo grandes esfuerzos tendentes a aclarar las cascadas moleculares que controlan los procesos del desarrollo, por ejemplo, los acontecimientos moleculares que estimulan la producción de una molécula importante para el desarrollo y el mecanismo por el cual esa molécula a su vez, ejerce un efecto desencadenante sobre otros procesos sintéticos.

Factores de transcripción

Muchas familias de moléculas actúan como factores de transcripción. Algunos de ellos son generales y se encuentran en prácticamente todas las células de un organismo. Otros factores de transcripción son específicos para ciertos tipos de células y etapas del desarrollo. Por lo general, los factores de transcripción específicos son muy importantes en la iniciación de los patrones de expresión genética que redundan en cambios esenciales para el desarrollo.

Tipo de factor	Ejemplos
Básico hélice-asa-hélice Zinc finger	Factores reguladores biogénicos WT-1, Krox-20, factores de transcripción de fijación de esteroides
Homeodominio POU	Hox Pit-1, Oct-1, Oct-2
Paired box Winged helix	Pax-19 Factor nuclear-3 del hepatocito

Una clase de factores de transcripción es la proteína básica hélice-asa-hélice (helix-loop-helix), que contiene una corta sección de aminoácidos en los cuales dos hélices α están separadas por un asa de aminoácidos. Esta región, con una región básica adyacente, permite que la proteína reguladora se fije a secuencias específicas de ADN. Las regiones básicas de estas proteínas fijan el ADN, y el dominio hélice-asa-hélice interviene en la homodimerización o la heterodimerización. Esta configuración es común a varios de los factores de transcripción que regulan la biogénesis.

Otra familia de factores de transcripción es la de las proteínas zinc finger. (ROS MA, y cols 1997) (HAO I, y cols, 2003) (BEERMANN A, y cols, 2004). En estas proteínas, unas unidades de cistina e histidina localizadas con regularidad, se unen mediante iones de cinc que hacen que la cadena polipeptídica se doble para formar estructuras digitiformes. Estos “dedos” pueden insertarse en regiones específicas de la hélice del ADN.

Uno de los tipos más importantes de factores de transcripción está representado por las proteínas de hemeodominio. Estas, contienen un hemeodominio muy conservado de 61 aminoácidos, que es un tipo de región hélice-asa-hélice. Los 183 nucleótidos que codifican el hemeodominio reciben el nombre colectivo de homeobox (DeROBERTIS EM, y cols, 1990)(MURTHA MT, y cols, 1991)(SCOTT MP, 1992)(DUBOULE D, 1994)(GEHRING WJ, 1987). Las regiones de homeobox fueron descubiertas en los genes homeóticos de los complejos antennapedia y bitorax de la *Drosophila*, de ahí su nombre (GRAHAM A, y cols, 1989).

El complejo antennapedia/bitorax de la *Drosophila*, consta de ocho genes que contienen homeobox localizados en dos regiones en un cromosoma. Los ratones y los seres humanos poseen al menos 38 genes homeobox homólogos (que en los vertebrados se llaman genes Hox), que se encuentran en cuatro regiones, en cuatro cromosomas diferentes. Los genes Hox de los cuatro cromosomas de los mamíferos, se organizan en 13 grupos parálogos (LEHOCZKY JA, y cols, 2004).

Los genes Hox de los vertebrados están fuertemente implicados en la segmentación craneocaudal del cuerpo, y su expresión espacio-temporal procede de acuerdo con algunas reglas de notoria regularidad (McGINNIS W, KRUMLAUF R, 1992)(MAVILLIO F, 1993). Los genes se activan y se expresan conforme a una secuencia estricta en la dirección 3' a 5', que corresponde a sus posiciones en los cromosomas. En consecuencia, tanto en la *Drosophila* como en los mamíferos, los genes 3' se expresan primero y en situación anterior a los genes 5'. Las mutaciones de los genes Hox dan como resultado transformaciones morfológicas anómalas de las estructuras segmentarias normales en las cuales suele expresarse un gen específico (KOUSSOULAKOS S, 2004). En general, las mutaciones de pérdida de función redundan en transformaciones de posterior en anterior (es decir, que las células de un segmento dado, forman el equivalente estructural del próximo segmento mas anterior), y las mutaciones de ganancia de función, dan como resultado transformaciones estructurales de anterior en posterior. Los sucesos moleculares que tienen lugar tanto corriente arriba, como corriente abajo, en el flujo de la expresión de los genes Hox, aún no se conocen del todo, pero el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) (WILKIE AOM, y cols, 1995), puede causar una activación selectiva de los genes posteriores que contienen homeobox, mientras que el factor β de transformación del crecimiento (TGF- β) (KINGSLEY DM, 1994)(YAMAGUCHI A, 1995)(WAN M, CAO X, 2005), puede activar de forma selectiva a los genes Hox anteriores.

Otras familias de genes contienen no solo un homeobox, sino también otras secuencias conservadas. Algunas como los genes Engrailed y Lim, (LOGAN C y cols, 1997) (MURCIA CL, y cols, 2004) (DREYER SD, y cols, 2004) constan tan solo de unos pocos miembros por grupo, pero en otros, como los genes POU y Paired (Pax),(WEHR R, GRUSS P, 1996) constituyen grandes familias, algunos de cuyos miembros se expresan en muchas estructuras en desarrollo.

Los genes de la familia POU contienen, además de un homeobox, una región que codifica 75 aminoácidos, que también se une al ADN a través de una estructura de hélice-asa-hélice.

La familia de los genes Pax, que consta de nueve miembros conocidos, es un grupo importante de genes que intervienen en muchos aspectos del desarrollo de los mamíferos (RELAIX F, y cols, 2004) (LEE AS, y cols, 2004). Todas las proteínas Pax contienen un dominio par de 128 aminoácidos, que se fija al ADN. Diversos miembros del grupo también contienen dominios parciales o completos de homeobox y una secuencia conservada de un octapéptido.

Moléculas de activación (señal)

Las moléculas de activación o señal, muchas de las cuales son factores peptídicos de crecimiento, son mediadoras en la mayoría de las interacciones, como inducciones, que se dan entre grupos de células en los embriones. Muchas de las moléculas de activación que son muy importantes en el desarrollo embrionario, pertenecen a dos grandes familias: la familias TGF-β y FGF. Los miembros de otra familia de moléculas de activación descubierta hace poco tiempo, las proteínas hedgehog, median algunas de las interacciones inductivas mas potentes descubiertas hasta la fecha. El factor de crecimiento neural, que estimula el crecimiento de las neuronas sensoriales y simpáticas, fue el primer factor de crecimiento que se investigó intensamente, trabajo que comenzó en el decenio de 1950.

La familia TGF-β consta de un gran número de moléculas (hasta 30 genes) que desempeñan una amplia variedad de funciones durante la embriogénesis.

Algunos miembros de la superfamilia TGF-β

Miembro	Funciones realizadas
TGF-β1 a TGF-β5	Inducción mesodérmica, proliferación mioblástica
Activita Decapentapléjico	Inducción mesodérmica
Vg1	Señales para el desarrollo de los miembros
Proteína morfogenética ósea-1 a proteína morfogenética ósea-9	Inducción mesodérmica Formación de la placa neural; diferenciación esquelética

Los miembros de la familia FGF (FGF-1 a FGF-10), de forma similar, cumplen diversas funciones en la embriogénesis (BOULET AM, y cols, 2004), que van desde la estimulación de la proliferación de las células mesenquimatosas, hasta la inducción de la elongación de la yema de las extremidades; y desde la estimulación de crecimiento de los capilares, a la proliferación y la supervivencia de ciertas neuronas.

Una de las familias más influyentes de las moléculas de activación en el embrión es la de las proteínas hedgehog, (JOHNSON RL, TABIN C, 1995)(Van Den HEUVEL M, INGHAM PW, 1996)(HAMMERSCHMIDT M y cols, 1997) de las cuales el sonic hedgehog (ROBERTS DJ y cols, 1995) (TAVELLA S, y cols, 2004) desempeña un papel crucial al ser producida en diversos centros de organización del embrión (MAAS SA, FALLON JF, 2005). Hasta la fecha se han descrito en los mamíferos tres formas de hedgehog (sonic, India y desert) derivadas de tres genes diferentes (SHIMO T, y cols 2004). Después de unirse a una molécula receptora en la célula diana, la señal del sonic hedgehog estimula a la célula diana a producir nuevos productos génicos o a realizar nuevas vías de diferenciación.

Moléculas receptoras

Para que las moléculas intercelulares de señal ejerzan un efecto en las células diana, tienen que interactuar normalmente con los receptores de dichas células. La mayoría de los receptores están localizados en la superficie celular, pero algunos de ellos – en especial los de moléculas liposolubles como los esteroides, los retinoides y las hormonas tiroideas – son intracelulares.

Los receptores de la superficie celular, suelen ser proteínas transmembranas con dominios extracelulares, transmembranosos y citoplásmicos. El dominio extracelular contiene un lugar de unión para el ligando, que suele ser una hormona, una citoquina o un factor de crecimiento. Cuando el ligando se une al receptor, efectúa un cambio de conformación en el dominio citoplásmico de la molécula receptora. Los receptores de superficie celular son de los siguientes tipos principales: los que tienen actividad intrínseca de proteínasas y los que usan al sistema de segundo mensajero para activar la proteínasas citoplásmicas.

Transducción de las señales

La transducción de las señales es el proceso por el cual la señal enviada por el primer mensajero (es decir, el factor de crecimiento u otra molécula de activación) se expresa como una respuesta intracelular. La señal de transducción comienza cuando el primer mensajero, O-ligando, se une a un receptor y cambia su conformación. En el caso de los receptores que no poseen actividad intrínseca de las proteínasas, la unión del ligando al receptor estimula una reacción en cadena o cascada, que conduce a la producción de un segundo mensajero, que activa las proteínasas citoplásmicas. Una cascada típica consta de una serie de pasos por los cuales el receptor activado, actuando a través de proteínas G (proteínas que ligan trifosfato de guanosa y difosfato de guanosa), estimula una enzima efectora (por ejemplo, la adenilciclase) para convertir las moléculas precursoras en segundos mensajeros (dos segundos mensajeros importantes son el monofosfato cíclico de adenosina y el trifosfato de inosina más diacilglicerol). A continuación, el segundo mensajero activa las proteínasas citoplásmicas, que fosforilan (añaden grupos fosfato) a las proteínas diana, ya sean activándolas o desactivándolas. Después de otros pasos adicionales, que suelen implicar a otras cinasas y la translocación de las moléculas activadas hacia el núcleo, se modifica la transcripción del ADN. De esta manera la cascada de la transducción lleva a una respuesta celular, que en el desarrollo embrionario podría ser la transformación de un tipo celular durante la diferenciación o la producción de un producto específico por parte de la célula diana.

Moléculas y morfología

Se ha vuelto casi un axioma en los estudios del desarrollo, que la morfología se construye sobre un patrón molecular. El patrón puede ser de amplio alcance, como en el caso de la expresión del gen Hox en la segmentación del eje corporal, o puede tener un dominio muy restringido, como la inducción de la córnea por el cristalino. Muchos aspectos de la morfogénesis son aún tan mal conocidos, que todavía están por descubrirse la base molecular.

Estructura básica del embrión de cuatro semanas

Apariencia macroscópica

Hacia el final de la cuarta semana del embarazo el embrión, que en este momento solo mide 4 mm. de longitud, ha establecido los rudimentos de la mayor parte de los órganos a excepción de los miembros (que aún están ausentes) y el sistema urogenital (del que solo se han desarrollado las primeras trazas de los riñones embrionarios). Visto desde fuera, el embrión tiene forma de C, y muestra una hilera prominente de somitas situados a lo largo y a ambos lados del tubo neural. Con excepción de los rudimentos de los ojos, los oídos y la membrana orofaríngea, que está comenzando a romperse, la cabeza carece relativamente de rasgos. En la región cervical son prominentes los arcos branquiales. El tallo de conexión todavía ocupa una parte importante de la pared ventral del cuerpo y, por encima del tallo de conexión, el corazón y el hígado ocasionan abultamientos prominentes en el contorno de la pared del cuerpo. Por detrás del tallo de conexión, el cuerpo se une a la cola de forma algo espiral, que es evidente en embriones de esta edad.

Otro aspecto importante pero poco entendido de los embriones de esta edad, es la presencia de un anillo ectodérmico engrosado, llamado cresta wolffiana, que rodea lateralmente al cuerpo embrionario (O'RAHILLY R, MULLER F, 1985). Su función aún no se conoce del todo, pero en ella se forman los primordios de muchas estructuras (por ejemplo, la nariz, el ojo, el oído interno, los arcos branquiales y los miembros), que requieren interacciones titulares para el desarrollo inicial. Todavía no se ha determinado el papel que el ectodermo engrosado pueda jugar en la organogénesis inicial.

Inducción mesodérmica

Cuando se describió por primera vez, se consideró que la inducción neural era el primer proceso inductivo que tiene lugar en el embrión y por ello se la llamó "inducción primaria". La experimentación posterior llevada a cabo sobre todo en anfibios, ha demostrado que otras inducciones importantes suceden antes que la inducción neural. La mejor conocida de ellas es la inducción del mesodermo en la blástula del anfibio (ENDERS AC, KING BF, 1988). El mesodermo normalmente surge a partir de un anillo de células localizado alrededor de la región ecuatorial de la blástula. Si se aísla el ectodermo localizado en el techo del blastocele, sigue siendo ectodermo general y produce niveles normales de proteínas de queratina, que son moléculas específicas del ectodermo. Si el mismo trozo del ectodermo se pone en aposición con el endodermo, se diferencia en mesodermo, según lo indica su producción de α actinina, una molécula característica del músculo. Recientemente, se ha logrado comprender mucho mejor la naturaleza de la inducción del mesodermo por ciertas proteínas específicas – activita, nogina y Vg1 – que son factores de la inducción mesodérmica (MITRANI E, SHIMONI Y, 1990), (MITRANI E y cols, 1990)(WAN M, CAO X, 2005).

Aunque casi toda la investigación actual sobre la inducción en embriones jóvenes se está realizando en anfibios, muchos de los principios allí adquiridos pueden transferirse a los embriones de los vertebrados superiores. Si en un ave se aísla el epiblasto inicial y se cultiva, no se forma la notocorda, ni el mesodermo axial. Si un epiblasto intacto o incluso células del hipoblasto disociadas y luego reagregadas, se yuxtaponen al epiblasto cultivado, se forman estructuras axiales. Otro experimento ha demostrado que

si se añade medio de cultivo tisular expuesto a un inductor mesodérmico, a un epiblasto aislado de ave, el resultado es la inducción del epiblasto a formar estructuras mesodérmicas axiales. La proteína específica “activita” sola, puede inducir estructuras axiales en el epiblasto de las aves. Existen razones fundadas para creer que estos resultados también se aplican a los embriones de los mamíferos (TABIN CJ, 1992).

Formación inicial de la placa neural

La primera respuesta morfológica evidente del embrión a la inducción neuronal, es la transformación del ectodermo dorsal que reviste al proceso notocordal en una zona alargada de células de epitelio engrosado llamado “placa neural”.

Con la formación de la placa neural, la capa germinal del ectodermo se subdivide en dos linajes de desarrollo: neural y no neural (FOLEY AC y cols, 1997). Este ejemplo ilustra varios conceptos fundamentales del desarrollo: restricción, determinación y diferenciación. El cigoto y los blastómeros que resultan del primer par de divisiones de segmentación son “totipotenciales”, es decir, tienen capacidad de formar cualquier célula del organismo (TWEEDELL KS, 2004). A medida que el desarrollo avanza, se toman ciertas decisiones biológicas, que restringen las opciones del desarrollo de las células. Por ejemplo, en una etapa inicial de la segmentación, algunas células quedan confinadas a la línea trofoblástica extraembrionaria y ya no pueden participar en la formación del embrión como tal. En el punto de decisión en el cual las células quedan confinadas a convertirse en trofoblasto (ENDERS AC, 1989), se ha producido un suceso de “restricción”. Cuando una célula o grupo de células ha pasado por su último punto de decisión (por ejemplo, la transición del citotrofoblasto a sincitiotrofoblasto), su destino queda sellado y se dice que están “determinadas”. Se entiende que estos términos, acuñados en los primeros días de la embriología experimental, reflejan actualmente las limitaciones en la expresión genética conforme los linajes celulares siguen el curso normal de su desarrollo. Los pocos casos en los cuales el curso de las células o los tejidos se desvía mucho de su desarrollo normal, fenómeno llamado “metaplasia-2, son de considerable interés para los patólogos y para los estudiosos del control de la expresión genética (MAINI PK, SOLURSH M, 1991).

La restricción de la determinación, significan la limitación progresiva de las capacidades del desarrollo del embrión. La diferenciación describe la expresión morfológica o funcional real de la porción del genoma que permanece disponible para una célula o grupo de células definidas. La diferenciación suele connotar el curso de la especialización fenotípica de las células. Un ejemplo de diferenciación se produce en la espermatogénesis, cuando las espermatogonias, unas células de apariencia relativamente ordinaria, se transforman en los muy especializados espermatozoides.

Desarrollo de los tejidos de las extremidades

La mayor parte de los sucesos morfogenéticos que acaban de describirse tienen lugar durante las primeras etapas del desarrollo de la extremidad, cuando la yema es una masa de apariencia homogénea de células mesodérmicas cubiertas de ectodermo. La diferenciación y la histogénesis de los componentes tisulares específicos de la extremidad, son sucesos más tardíos del desarrollo que se construyen sobre el plan maestro morfogenético previamente establecido.

Esqueleto apendicular

El esqueleto apendicular, consta de los huesos y las cinturas de las extremidades. Existen diferencias fundamentales en la organización y control del desarrollo entre el esqueleto axial y el apendicular. El primero forma una cubierta protectora alrededor de los tejidos blandos internos (como el cerebro, la médula espinal, los pulmones, etc), en el que el mesénquima que forma los huesos es inducido por los órganos a los que los huesos rodean. Por el contrario, los huesos del esqueleto apendicular forman un núcleo central para soporte de los miembros (BROOK WJ y cols, 1996). Si bien la interacción con el ectodermo es necesaria para la formación de los elementos esqueléticos de la extremidad (KELLEY RO, FALLON JF, 1976), el control morfogenético de ésta depende del mesodermo, y el epitelio solo desempeña una función de estimulación (BALLING R, y cols, 1992)

Todos los elementos del esqueleto apendicular comienzan como moldes cartilagosos que se sustituyen por hueso verdadero gracias a la osificación endocondral durante la embriogénesis.

Como todos los huesos cartilagosos, éstos son precedidos por un estado membranoso o blastema, y los centros de condricación corresponden a los centros de osificación primarios, que aparecen pocos días después (FALLON JF, y cols, 1994).

Los centros primarios de osificación, se forman en los huesos mas largos cuando el embrión mide 25 mm. mas o menos, (8ª semana de vida fetal); así se deduce de los trabajos de OLIVIER G. (1962) (GANAN Y, y cols, 1996).

El desarrollo del esqueleto de ambas extremidades, se hace de acuerdo con el mismo plan general, siendo los elementos mas grandes los que se condrican y osifican primero.

Los antecedentes de las células que forman tales condensaciones, fueron investigados por JACOBSON W, y FELL HB, (1941), quienes demostraron, en el desarrollo de la mandíbula del pollo, que las células condrógenas que originan el cartílago de Meckel proceden de un centro de proliferación especial, en el mesénquima situado inmediatamente por debajo del epitelio bucal. Las células del centro de proliferación, están “programadas” para formar cartílago al tercer día del desarrollo. En los esbozos de los miembros, las células de la condensación del blastema axial, que se condrican luego para formar los modelos cartilagosos del esqueleto apendicular, están “programadas” para una condricación muy temprana en el desarrollo (FERGUSON CM, y cols, 2004). Por lo tanto, el esbozo del miembro precoz, puede considerarse como un mosaico de mesénquima que se autodiferencia, del cual, algunas partes, están destinadas a condricarse (KISKOWSKI MA, y cols, 2004). El modelo del mosaico es impuesto en el esbozo del miembro en un estadio precoz del desarrollo, presumiblemente por fenómenos organizadores que están bajo control genético, no siendo el resultado de factores mecánicos locales, tales como presión o posición (KAWAKAMI Y, y cols, 2005).

Así pues, el desarrollo de la forma de la condensación blastematosa, que indica aproximadamente la forma del modelo cartilaginosa del hueso definitivo, se determina, como se ha comentado, muy temprano en el desarrollo, y es el resultado de influencias intrínsecas y no extrínsecas, que actúan sobre el esqueleto en desarrollo (COLNOT C, y cols, 2005). Dentro de estos factores intrínsecos podríamos citar la familia de las proteínas morfogénicas del hueso (BMP) que se expresan en la cresta apical ectodérmica y que representan un centro crítico que dirige el desarrollo de las extremidades, pero que incluso hoy día se conoce bastante poco de su función (WANG CK, y cols, 2004).

Los factores mecánicos, como la presión o la contracción muscular, pueden tener una influencia modificadora sobre los detalles de la forma del esqueleto (SEKULIC SR, y cols 2005), pero las características primarias de la forma y tamaño general de los huesos, y la existencia y posición de las articulaciones entre ellos, se deben a fenómenos de autodiferenciación. Los experimentos con cultivo de tejidos y el estudio del desarrollo óseo bajo condiciones en las que el movimiento embrionario de los huesos no puede ocurrir, demuestran, como hemos dicho, que la forma gruesa de los huesos se debe a la actividad de los factores intrínsecos ya citados, los cuales son inherentes en el mesénquima en desarrollo.

En los estadios tempranos del periodo que sigue a la “determinación” del hueso, solamente son de importancia los factores extrínsecos, en las condiciones bajo las cuales, los intrínsecos pueden actuar de manera adecuada para producir la forma del esqueleto. En los estadios posteriores del desarrollo, la importancia de los factores extrínsecos parece aumentar algo más, ya que las contracciones de los músculos esqueléticos son esenciales para la formación de la cavidad articular primaria y para determinar la forma de las superficies articulares.

El esqueleto es el primero de los tejidos de la extremidad que muestra signos evidentes de diferenciación (HALL BK, 1995)(RODAN GA, HARADA S-I, 1997). Su morfología macroscópica, ya sea normal o anormal, refleja estrechamente los principales sucesos de formación del patrón maestro que “moldean” la extremidad como un todo. La formación del esqueleto puede verse primero como una condensación de células mesenquimatosas en la zona central de la parte proximal de la yema de la extremidad. Aún antes de condensarse, estas células están determinadas a formar cartílago, y si se transplantan a otros lugares o se cultivan, solo se diferencian en cartílago. No obstante, otras células mesenquimatosas que normalmente formarían tejido conectivo (HALL BK, 1991), mantienen la capacidad de convertirse en cartílago si se transplantan en la región central de la yema de la extremidad (FALLON JF, y cols, 1994).

El ectodermo del vértice de la extremidad ejerce un efecto inhibitorio sobre la diferenciación del cartílago, de manera que éste no se forma en la región situada inmediatamente por debajo del ectodermo. Los estudios in vitro, sugieren que la inhibición está mediada por un material difusible segregado por el ectodermo; está por averiguarse si éste es el mismo mecanismo que mantiene la integridad de la zona de progreso.

Las condensaciones celulares que componen los agregados precartilaginosos expresan tanto BMP-2 como BMP-4 (SELEVER J, y cols, 2004) (BASTIDA MF y

cols, 2004). Conforme el desarrollo del esqueleto continúa, su expresión se va restringiendo a las células que van a convertirse en el pericondrio o el periostio que rodean los huesos. Los transcritos de BMP-3 se detectan por primera vez en el cartílago, y no en el precartilago, pero este factor de crecimiento también termina por aparecer en el pericondrio. La traslocación de la expresión de estas moléculas de BMP en el pericondrio, refleja su papel continuado en las primeras fases de la diferenciación de los tejidos esqueléticos (GANAN Y, y cols, 1996)(WAN M, CAO, X, 2005).

En contraste, el BMP-6 solo se expresa en las áreas de cartílago maduro (hipertrofia) dentro de los huesos de la extremidad. El *indian hedgehog*,(LONG F, y cols, 2004) (SHIMO T, y cols 2004) (COLNOT C, y cols, 2005) una molécula relacionada con el *sonic hedgehog*, también se expresa en las mismas regiones del cartílago en proceso de hipertrofia (en el que además existe colágeno tipo X) y es esta molécula de señal la que puede inducir la expresión del BMP-6 (VORTKAMP A, y cols, 1996)(WAN M, CAO, X, 2005).

La diferenciación del esqueleto cartilaginoso, tiene lugar según una secuencia proximodistal, y en los mamíferos las estructuras postaxiales de los segmentos distales de la extremidad se diferencian antes que las estructuras preaxiales. Por ejemplo, la secuencia de formación de los dedos va del quinto al primero. Se considera que el esqueleto postaxial del brazo es el cúbito, los dedos 4 y 5 y los elementos correspondientes al carpo. El radio, los dedos 1 a 3 y los huesos correspondientes del carpo constituyen el esqueleto preaxial, por lo general esta terminología se usa para clasificar ciertos defectos de las extremidades llamadas hemiamelias, en las cuales faltan muchos o todos los elementos preaxiales o postaxiales de la extremidad.

Uno de los hechos característicos en la diferenciación del esqueleto de la extremidad, es la formación de las articulaciones, que se produce gracias a la división transversal de los cordones precartilaginosos, y no por la aposición de dos elementos esqueléticos separados. La morfología del desarrollo y formación de las articulaciones ha sido bien descrita, pero las bases moleculares de este fenómeno apenas comienzan a conocerse (SNOW HE, 2005). La formación de las articulaciones se observa por primera vez cuando cúmulos celulares densos se disponen transversalmente sobre un molde precartilaginoso. En esta etapa, el “factor 5 de crecimiento y diferenciación “ (Gdf-5), un miembro de la familia BMP, se expresa en la zona de alta densidad celular (COLEMAN CM, TUAN RS, 2003). La condensación va seguida de fenómenos de muerte celular y de modificaciones en la matriz extracelular de la futura región articular (SAUNDERS JW, y cols, 1962). En los elementos esqueléticos situados a ambos lados de la zona articulada, se forma cartílago articular y entre ellos se forma una hendidura llena de líquido. Nuevas condensaciones adicionales de células mesenquimatosas formarán la cápsula articular, los ligamentos y los tendones. El posterior desarrollo requiere la presencia de la actividad muscular para mantener la integridad de la articulación, pero el desarrollo articular inicial es totalmente independiente de la actividad muscular. El braquipodismo, una mutación bien conocida, implica el acortamiento de la extremidad y la falta de desarrollo de ciertas articulaciones, en especial las interfalángicas proximales y medias; en esta mutación, la expresión del Gdf-5 está ausente en estas regiones articulares (STORM EE, KINGSLEY DM, 1996).

Músculo esquelético

Hay pruebas fehacientes de que ciertas células del epiblasto están determinadas para convertirse en células miogénicas incluso antes de que los somitas hayan terminado de formarse, pero conviene comenzar el análisis con la aparición de las células precursoras del músculo en los somitas (HEYMANN S y cols, 1996)(KIM MS, y cols, 2005). Durante muchas décadas, el origen de la musculatura esquelética fue un tema controvertido; dos de los posibles orígenes eran los somitas y el mesodermo de la placa lateral. La controversia se resolvió cuando se hicieron estudios con marcadores celulares, hoy se sabe que prácticamente todo el músculo esquelético se origina en los somitas (JOHNSON RL, TABIN CJ, 1997).

La musculatura de la extremidad se deriva de las células biogénicas que migra hacia la yema inicial del miembro desde la parte ventral del dermomiótoma del somita. Estas células son inducidas a abandonar el somita y migrar hacia la extremidad gracias a la acción del “factor de dispersión (factor de crecimiento hepático)” (BRAND-SABERI B, y cols, 1996)(HEYMANN S, y cols, 1996), que es segregado por las células proximales del área prospectiva de la futura extremidad. Antes de migrar, las células premusculares del somita expresan el c-met, que es un receptor específico del factor de dispersión (LI X, y cols, 2004). Las células premiogénicas, cuya morfología es indistinguible de la de las otras células mesenquimatosas pero que ya expresan Pax-3, (LEE AS, y cols, 2004) se diseminan por toda la yema de la extremidad: en el mutante Splotch, que se caracteriza porque no se expresa el Pax-3, las células musculares no invaden la yema de la extremidad (WEHR R, GRUSS P, 1996) (MAROTO M, y cols, 1997). La migración de las células premusculares se mantiene al mismo ritmo que la elongación de la yema de la extremidad y, aunque las células expresan moléculas musculares características (por ejemplo, la Myo-D), no se detectan en la zona de progreso (SASSOON D, y cols, 1989). Algunas pruebas experimentales sugieren que las células premiogénicas no están presentes en la zona de progreso; otros experimentos han demostrado que el ambiente de esta zona suprime la expresión de la Myo-D y de otras moléculas específicas del músculo, quizás a través de la influencia promotora de la mitosis de los FGF en esa área (SASSOON D, 1993) (WILLIAMS BA, ORDAHL CP, 1997).

Poco después de que las condensaciones de los elementos esqueléticos se forman, las células biogénicas comienzan a condensarse en dos masas musculares comunes: una es la masa precursora de los músculos flexores y la otra dará lugar a los músculos extensores. La siguiente etapa en la formación del músculo, es la división de las “masas musculares comunes”. La fusión de mioblastos en miotubos incipientes, comienza durante estas primeras etapas del desarrollo muscular.

Hay bastantes datos que sugieren que las células miogénicas precursoras, no poseen información intrínseca que guíe su morfogénesis (RONG PM, y cols, 1992). En cambio, parece que las células biogénicas son guiadas por las células del tejido conectivo, que son los portadores y los efectores de la información morfogenética requerida para formar músculos correctos desde el punto de vista anatómico. En experimentos en los cuales se extirpan los somitas que normalmente se asocian con una yema de extremidad y se reemplazan por somitas de cualquier otro lugar del eje corporal, las células biogénicas se comportan indiferentemente en el aspecto morfogenético, la morfogénesis del músculo es normal aunque los precursores de las fibras musculares se deriven de fuentes anormales.

Por medio de la extirpación de los somitas, el uso de los rayos X y el análisis de algunos mutantes como el wingless, se ha demostrado que los componentes tendinosos y el tejido conectivo del músculo derivan del mesodermo de la yema de la extremidad, en tanto que las fibras musculares derivan de los somitas. En situaciones en las cuales se impide que las células miogénicas invadan la yema de la extremidad, se forman tendones de morfología normal, pero no están unidos a músculos. En las mismas extremidades, otras células del tejido conectivo forman un “molde del músculo”, aunque no contiene fibras musculares (GRIM M, WACHTLER F, 1991).

En función del músculo específico a formar, la migración, la fusión o el desplazamiento de los primordios musculares, pueden estar implicados en la génesis de su forma final. Por ejemplo, la muerte celular genéticamente programada – la apoptosis – es responsable de la desaparición de una capa muscular completa (los “músculos contrahentes”) en el lado flexor de la mano humana. Las células miogénicas se diferencian en la etapa de Miotubo; después, acumulan el glucógeno y muy pronto degeneran. La capa de los músculos contrahentes está conservada 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.

Si bien los músculos de la extremidad adoptan su forma definitiva en el embrión muy precozmente, deben crecer de forma considerable tanto en longitud como en sentido transversal para mantenerse al ritmo del crecimiento general del embrión. Esto se logra mediante la división de células satélite y la fusión de su progenie con las fibras musculares. Los núcleos añadidos de las células satélites, aumentan el potencial de la fibra muscular para producir proteínas estructurales y contráctiles, las cuales aumentan el área de la sección transversa de cada fibra muscular. La suma de núcleos complementarios a las fibras musculares, se acompaña de un alargamiento secundario, debido a la agregación de más sarcómeros, por lo general en los extremos de las fibras musculares. Es característico que la formación de nuevas fibras musculares se detenga poco después del nacimiento. Aunque los músculos pueden contraerse al comienzo del período fetal, sus propiedades fisiológicas continúan diferenciándose hasta después del nacimiento.

Determinación y diferenciación del músculo esquelético

La fibra del músculo esquelético maduro es una célula compleja multinucleada que está especializada para contraerse. Los precursores de la mayor parte de los linajes musculares (células miogénicas) han sido seguidos hasta el miotoma del somita (CHRIST B, y cols, 1991). Aunque estas células se parecen a las células mesenquimatosas que pueden dar lugar a muchos otros tipos celulares en el embrión, han sufrido un proceso de restricción que las compromete con la línea formadora de células musculares (HANS-HENNING A, BRAUN T, 1996). Las células miogénicas pasan por varias divisiones mitóticas adicionales antes de llegar a la división mitótica terminal y convertirse en “mioblastos postmitóticos”.

Las células miogénicas en proliferación mantienen el ciclo celular por medio de la acción de factores de crecimiento como el “factor de crecimiento de los fibroblastos” (FGF) y el “factor beta de transformación del crecimiento” (NISWANDER L, y cols.

1994). En el miotoma del somita, los factores reguladores miogénicos se expresan en las regiones formadoras de músculo (YAMAMOTO M, KUROIWA A, 2003). El “MyoD”, uno de estos factores, saca las células mesenquimatosas del ciclo celular porque impide su entrada en la fase S y además, estimula su diferenciación porque activa unos genes específicos del músculo (MAROTO M y cols, 1997). Otros factores de crecimiento, como el “factor de crecimiento similar a la insulina”, también participan en la promoción de la diferenciación muscular (KAJANTIE E, 2003).

Los mioblastos postmitóticos comienzan a transcribir sus ARN mensajeros para las principales proteínas “contráctiles”, la actina y la miosina, pero el proceso fundamental en el ciclo vital del mioblasto postmitótico, es la fusión con otras células similares formando un sincitio multinucleado, el “miotubo”. La fusión de los mioblastos es un proceso preciso que implica su alineación y adhesión mediante mecanismos de reconocimiento celular, mediados por Ca^{++} y la fusión final de sus membranas plasmáticas.

Los miotubos tienen una intensa participación en la síntesis del ARN y las proteínas “contráctiles” de todo tipo que van a formar las sarcómeras, así como todos los filamentos intermedios, que formarán el citoesqueleto sobre el que se apoyarán las proteínas contráctiles. Conforme los miotubos forman miofibrillas, sus núcleos, que habían estado organizados mas o menos en cadenas centrales, migran hacia la periferia del miotubo. Estas células, con las sarcómeras y los núcleos periféricos, son consideradas como miocitos maduros (rabdomiocitos) y representan la etapa final de la diferenciación de la célula muscular esquelética.

No obstante, el desarrollo de una célula muscular no está completo con la migración de los núcleos del miotubo. Aunque los núcleos de la fibra muscular multinucleada ya no pueden proliferar, ésta tiene que seguir creciendo en proporción con el rápido crecimiento del feto y después del recién nacido. El crecimiento de la fibra muscular se logra gracias a una población de células miogénicas llamadas “células satélite”, que adoptan posiciones entre el sarcoplasma del miocito y la membrana basal del mismo. Por un mecanismo de control que aún no ha sido determinado, las células satélite se dividen lentamente durante el crecimiento del individuo. Algunas de estas células hijas se fusionan con la fibra muscular, de manera que esta última mantiene un número adecuado de núcleos para dirigir la continua síntesis de las proteínas contráctiles que requiere. Cuando las fibras musculares se dañan, las células satélite proliferan y se fusionan para regenerar las fibras musculares (LE GRAND F, y cols, 2004).

Factores de transcripción muscular

La miogénesis se inicia con un proceso de restricción que canaliza una población de células del mesénquima, hacia un linaje de células miogénicas. La base molecular de esta restricción se debe a la acción de miembros de los grupos de “factores reguladores miogénicos” que, al actuar como reguladores genéticos maestros, activan genes específicos del músculo en las células mesenquimatosas premusculares (LUDOLPH DC, KONIECZNY SF, 1995) (SNOW HE, y cols, 2005).

La primera familia de factores reguladores miogénicos que se descubrió, es un grupo de cuatro factores de transcripción básicos hélice-asa-hélice,(SASSON D, y cols, 1989) en ocasiones también llamada “familia MyoD”(OLSON EN, 1993)(OLSON EN,

ROSENTHAL N, 1994). El “factor intensificador 2”, otro factor regulador descubierto hace poco tiempo, parece trabajar corriente abajo del curso de activación de la familia MyoD, pero todos estos factores reguladores miogénicos pueden convertir células no musculares (como fibroblastos, adipocitos, condrocitos y células pigmentarias retinianas, etc.), en células que expresan el rango total de las proteínas musculares.

Como sucede con muchas proteínas hélix-loop-hélix, las proteínas reguladoras miogénicas de la familia MyoD forman dímeros y se fijan a una secuencia específica del ácido desoxirribonucleico(ADN) llamada E box, en la región estimuladora de los genes específicos del músculo. La especificidad miogénica de estas proteínas está codificada en la región básica (SASSOON D, 1992).

Las actividades reguladoras de la MyoD y otros miembros de esa familia, están controladas a su vez por otras proteínas reguladoras que pueden modificar sus actividades. Por ejemplo, muchas células contienen un “activador de la transcripción” llamado “E-12”. Cuando una molécula de E-12 forma un heterodímero con una molécula de MyoD, el complejo se fija de forma mas estrecha a la región de intensificación muscular del ADN, que cuando actúa solo el dímero puro de MyoD; así aumenta la eficiencia de la transcripción de los genes musculares. Por otra parte, un “inhibidor de la transcripción” llamado “Id” (inhibidor de la unión al ADN), puede formar un heterodímero con una molécula de MyoD. El Id contiene una región hélice-asa-hélice, pero no tiene región básica, que es la parte de la molécula que se une al ADN. La molécula Id tiene una mayor afinidad de unión para una molécula MyoD, que otra molécula de MyoD y puede entonces desplazar una de las unidades del dímero MyoD; el resultado de esta acción es la presencia de más heterodímeros Id-MyoD, los cuales se unen muy poco al ADN y a menudo no pueden activar los genes específicos de los músculos (OTT M-O y cols, 1991).

Durante el desarrollo muscular, los factores reguladores miogénicos de la familia MyoD, se expresan en una secuencia regular. En los ratones, los sucesos que llevan a la formación del músculo comienzan en el somita; allí, tanto el Pax-3, como el myf-5 (IMOKAWA Y, y cols, 2004), trabajando por vías aparentemente distintas, activan al MyoD, lo que hace que ciertas células del dermomiótoma se dediquen a formar músculo (LEE AS, y cols, 2004). Con niveles elevados de MyoD, las células mononucleares se retiran del ciclo mitótico y comienzan a fusionarse en miotubos. En esta etapa se expresa la “miogenina”. Por último, en los miotubos en maduración, se expresa el MRF-4. Es interesante observar que en los ratones KO (bloqueador), la ausencia de un solo factor regulador miogénico (por ejemplo, el myf-5, o el MyoD) no impide por si misma la formación de músculo esquelético (aunque pueden observarse otros efectos menores), pero cuando el myf-5 y el MyoD se eliminan al mismo tiempo, no se forma músculo. Otro ratón doble KO, para el Pax-3 y el myf-5, produce ratones desprovistos por completo de músculo en el tronco y las extremidades, pero con la musculatura de la cabeza intacta. Esto demuestra que en las primeras etapas de la determinación, las células formadoras de músculo de la cabeza y del tronco, siguen diferentes vías reguladoras (RIJLI FM, CHAMBON P, 1997).

Puesto que cada regulador, activador e inhibidor, es en si mismo una proteína, su formación está sujeta a controles positivos y negativos similares (VENTERS SJ, y cols, 2004). Los complejos ejemplos de la regulación de los primeros pasos de la miogénesis, dan alguna idea sobre los múltiples niveles del control de la expresión genética y de las

etapas de citodiferenciación en los mamíferos. Si bien los aspectos moleculares de la miogénesis se entienden mejor que las etapas que subyacen a la diferenciación de la mayoría de tipos celulares, resulta poco realista pensar que en la diferenciación de casi todos los tipos de células no opere un grupo similar de mecanismos reguladores entrelazados (HERAULT Y, DUBOULE D, 1996).

Histogénesis del músculo

El músculo, como órgano, no solo consta de fibras musculares, sino también de tejido conectivo, vasos sanguíneos y nervios (DYLEVSKY I, 1988). Ni siquiera las fibras musculares mismas son homogéneas, sino que pueden separarse en varios tipos diferentes desde puntos de vista tanto funcionales como bioquímicos.

Cuando los músculos empiezan a formarse, los mioblastos están entremezclados con el mesénquima del futuro tejido conectivo. Los brotes de los capilares crecen en el músculo en formación para nutrirlo y las fibras nerviosas motrices entran poco después de que los primeros mioblastos comienzan a formar miotúbos.(CHRIST B y cols, 1977). En una época se pensaba que todos los mioblastos eran idénticos en esencia y que sus características diferenciales (por ejemplo, ser rápidas o lentas) les eran impuestas por su inervación motriz. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que en aves y en varias especies de mamíferos, hay distintas poblaciones de células musculares rápidas y lentas ya desde la etapa del mioblasto, mucho antes de que las fibras nerviosas lleguen siquiera al músculo en desarrollo.

No solo existen mioblastos rápidos y lentos, sino que también hay isoformas celulares incipientes y tardías de los Mioblastos, con requerimientos diferentes de los factores séricos e interacciones nerviosas en su diferenciación. Cuando los mioblastos primarios se fusionan para formar miotubos, dan lugar a los “miotubos primarios”, que constituyen la base del músculo embrionario. La diferenciación de los motubos primarios ocurre antes de que los axones nerviosos hayan entrado en el músculo recién formado. A continuación, a lo largo de los miotubos primarios se forman “miotubos secundarios”, mas pequeños, que surgen de los mioblastos mas tardíos. Cuando esto ocurre, los primeros axones motores ya están presentes en los musculos, y hay pruebas de que los nervios son necesarios para la formación de los miotubos secundarios. Una fibra muscular primaria con sus fibras musculares secundarias asociadas, están inicialmente rodeadas por una membrana basal común y acopladas desde el punto de vista eléctrico. Estas fibras musculares sintetizan de forma activa, una amplia variedad de proteínas contráctiles.

Pronto, en su historia vital, las fibras musculares embrionarias son inervadas por neuronas motrices: Aunque durante mucho tiempo se creyó que las motoneuronas rápidas y las lentas imponen sus propias características funcionales a las fibras musculares en desarrollo, hoy parece que aquéllas pueden seleccionar fibras musculares de un tipo compatible, gracias a información que llevan en sus superficies celulares. Al comienzo, el nervio motor puede terminar tanto en fibras musculares rápidas como lentas, pero al final, las conexiones inapropiadas se rompen, de manera que las fibras

nerviosas rápidas solo inervan fibras musculares rápidas y otro tanto sucede con las lentas. Si los datos de las investigaciones se confirman, se verá que ante todo las fibras nerviosas ayudan a las fibras musculares a mantener su estado de diferenciación y no a determinar las diferencias cualitativas entre fibras musculares rápidas y lentas.

Los fenotipos de las fibras musculares dependen de la naturaleza de las proteínas específicas que componen su aparato contráctil. Hay diferencias cualitativas entre las fibras musculares rápidas y las lentas en muchas de las proteínas contráctiles, y dentro de cada tipo de fibra muscular, hay una sucesión de isoformas de las principales proteínas durante el desarrollo embrionario (las transiciones de las isoformas de la miosina en una fibra muscular en desarrollo, se usan como ejemplo). (NGO-MULLER V, y cols, 2003)

La molécula de la miosina es compleja y consta de dos cadenas pesadas y de cuatro cadenas ligeras. Las fibras rápidas maduras tienen una cadena ligera LC1, dos LC2 y una LC3; la miosina de las fibras lentas contienen dos subunidades LC1 y dos LC2 de cadenas ligeras. Además, hay formas rápidas y lentas (MHCf y MHCs) de las subunidades de las cadenas pesadas de la miosina. Las moléculas de miosina poseen actividad de adenosintrifosfa y las diferencias en esta actividad explican en parte, distintas velocidades de contracción entre fibras musculares rápidas y las lentas.

La molécula de la miosina, pasa por una sucesión de isoformas de transición durante el desarrollo: Desde el periodo fetal hasta la madurez, tres isoformas de la cadena pesada de la miosina (embrionaria – MCHemb -, neonatal – MHCneo -, y adulta rápida – MHCf-) se forman en la fibra muscular rápida en desarrollo. Otras proteínas contráctiles de las fibras musculares (por ejemplo, la actina y la troponina) pasan por isoformas transicionales similares. Cuando el músculo adulto sufre una lesión, las fibras musculares en regeneración pasan por grupos de isoformas transicionales celulares y moleculares que imitan de forma similar a las que se produjeron durante la ontogénesis normal.

El fenotipo de las fibras musculares no se fija de forma irreversible. Las fibras musculares postnatales poseen aún un alto grado de plasticidad; responden al ejercicio hipertrofiándose o haciéndose más resistentes a la fatiga; o se adaptan a la inactividad o a la denervación atrofiándose. Todos estos cambios se acompañan de varias alteraciones en la expresión de los genes. Muchos otros tipos de células también pueden modificar sus fenotipos en respuesta a los cambios en su ambiente, pero los cambios moleculares no siempre son tan evidentes como los que se ven en las fibras musculares.

Morfogénesis del músculo

En un nivel de organización más alto, el desarrollo muscular implica la formación de músculos identificables desde el punto de vista anatómico. La forma global de un músculo está determinada, en principio, por su marco de tejido conectivo más que por los mioblastos mismos (DYLEVSKY I, 1988). Los experimentos han demostrado que las células miogénicas del somita son intercambiables. Por ejemplo, las células miogénicas de los somitas que normalmente formarían músculos del tronco, pueden participar en la formación de músculos normales de la pierna. En contraste, las células del componente de tejido conectivo de los músculos, parecen formar parte del plano morfogénico.

Los experimentos de injertos de codorniz/pollo, han demostrado con claridad que los principales grupos de músculos esqueléticos del tronco y las extremidades, se originan en los precursores miogénicos localizados en los somitas. En el tórax, los músculos intrínsecos de la espalda se derivan de células de los miotomas, mientras que los músculos ventrolaterales (por ejemplo, intercostales), surgen de yemas ventrales de los somitas en la fase epitelial. En las regiones de las extremidades, las células miogénicas migran desde el epitelio ventrolateral del dermatoma en las primeras etapas del desarrollo (MICHAUD JL, y cols, 1997)

Algunos experimentos recientes han demostrado comportamientos celulares distintos entre áreas de los miotomas adyacentes a las regiones de las extremidades y las regiones diferentes a las de las extremidades. En los segmentos torácicos, las células del dermatoma rodean a los bordes laterales del miotoma; a continuación hay un aumento en el número de miotubos formados en el miotoma y los primordios musculares penetran en la pared del cuerpo. Por el contrario, a nivel de las yemas de las extremidades, las células del dermatoma mueren antes de rodear a los miotubos primarios que se forman en el miotoma. Ni el número de éstos miotubos aumenta de forma importante, ni salen de los miotomas para formar primordios musculares separados.

Varios experimentos sugieren que las influencias de la región corporal que rodea a los somitas, intervienen en los primeros pasos de la liberación y en la morfogénesis de las células miogénicas precursoras en los somitas. Si se extirpa la yema de una extremidad de un embrión de pollo, las células del dermatoma no mueren; por el contrario, rodean a los miotomas y permiten un aumento del número de miotubos que se forman en los miotomas. En cambio, cuando se injerta una yema de una extremidad en el nivel del tórax, las células del dermatoma mueren y los primordios del músculo subyacente nunca maduran. En otro análisis experimental, se demuestra que si se injertan somitas o trozos del mesodermo paraxial rotados de posición con su borde interno orientado lateralmente, las células biogénicas migran desde el nuevo borde lateral, lo que de nuevo indica que las actividades de las células del interior del somita responden a influencias ambientales locales.

Inervación

Los axones motores que se originan en la médula espinal, (HIRABAYASHI Y, y cols, 2004) entran en la yema de la extremidad en una fase inicial del desarrollo (durante la quinta semana) y comienzan a introducirse en las masas musculares ventrales y dorsales antes de que las dorsales se hayan dividido en los primordios individuales de los músculos (SMITH JL, SCHOENWOLF GC, 1997). Los estudios con trazadores han demostrado un alto grado de odenación en la proyección de las motoneuronas en la extremidad (LUMSDEN A, KRUMLAUF R, 1996). Las neuronas ubicadas en posiciones mediales en la médula espinal, envían sus axones a la masa muscular ventral, en tanto que los que están en una localización más lateral en la médula, inervan la masa muscular dorsal. De igual forma, existe una correlación entre la posición craneocaudal de las neuronas en la médula y el patrón de inervación anteroposterior de los músculos de las extremidades, en el interior de las masas musculares iniciales (SHAH V, y cols, 2004). Por ejemplo, las neuronas más rostrales inervan los primordios musculares más anteriores (SANES JR, y cols, 1992).

Parece ser que unas señales locales en la base de la yema de la extremidad, son las guías de la vía de entrada de las fibras musculares a la yema (SNOW HE, y cols 2005). Si se invierte en sentido craneocaudal, opuesto al área de evaginación de la yema de la extremidad un segmento de la médula espinal, las motoneuronas cambian la dirección de su crecimiento y entran a la yema en sus posiciones normales. Si se invierten segmentos mas largos de la médula y las motoneuronas se encuentran a considerable distancia del nivel de la yema de la extremidad, sus axones no encuentran el camino hacia sus localizaciones normales en la extremidad. En apariencia los propios músculos no emiten señales específicas para atraer a los axones que crecen hacia ellos, ya que si se impide la formación de los primordios musculares, los patrones básicos de la innervación de la extremidad son normales (SCHOENWOLF GC, 1984)(SCHOENWOLF GC, 1990).

Los axones sensitivos entran a la yema de la extremidad después de que lo han hecho los motores, y los usan como guía (SAXOD R, 1996). De forma similar, los precursores celulares de las células de Schwann procedentes de la cresta neural, se retrasan un poco en su crecimiento, en relación con el de los axones motores, hacia el interior de la yema de la extremidad. Las células de la cresta neural rodean tanto a las fibras nerviosas motoras, como a las sensitivas para formar las vainas de los nervios de las extremidades (HALATA Z, y cols, 1990). En el momento en que se han formado los dedos en los miembros en desarrollo, el patrón macroscópico básico de la innervación de la extremidad del adulto ya está establecido (SHINOHARA H, y cols, 1990)(MÜLLER F, O'RAHILLY R, 1997).

Vascularización

La primera vascularización de la yema de la extremidad, se deriva de las células endoteliales procedentes tanto de las ramas segmentarias de la aorta, como de las venas cardinales y en cierta medida de los angioblastos (precursores de las células endoteliales) endógenos del mesodermo de la yema de la extremidad (FEINBERG RN, 1991) (SAHA MS, y cols, 2004). Al comienzo, la vascularización de la extremidad se compone de una fina red de capilares, pero pronto algunos de ellos experimentan un desarrollo preferente, cuyo resultado es una arteria central grande que irriga la yema de la extremidad (AMBLER CA, y col. 2001). Desde la arteria central, la sangre se distribuye hacia la periferia a través de una red de capilares y después se recoge en un seno marginal, localizado por debajo de la cresta apical ectodérmica (COLNOT C, y cols, 2005). La sangre del seno marginal drena en canales venosos periféricos que la transportan fuera de la yema de la extremidad (GERECHT-NIR S, y cols, 2004).

Aún en la yema inicial existe una zona avascular periférica de mesodermo a unas 100 μ del ectodermo de la extremidad. La región avascular persiste hasta que los dedos comienzan a formarse. Hay angioblastos en la zona avascular, pero están aislados de los capilares funcionales. Los estudios experimentales han demostrado con claridad, que la proximidad del ectodermo es inhibidora para la vasculogénesis del mesodermo de la yema de la extremidad. Si se extirpa el ectodermo, se forman canales vasculares en la superficie del mesodermo de la yema, y si se pone un fragmento de ectodermo en la profundidad del mesodermo de la extremidad, se forma una zona avascular a su alrededor. Los productos de la degradación del ácido hialurónico, secretado por el ectodermo, parecen ser los agentes inhibidores.

Poco antes de que el esqueleto comience a formarse, aparecen zonas avasculares en las áreas en las que se formarán los moldes cartilagosos de los huesos. Hasta ahora no se conoce ni el estímulo que da lugar a la desaparición de los vasos sanguíneos, ni el destino de las células endoteliales que estaban presentes en esa región.

El patrón de la red vascular está sujeto a constantes cambios conforme se desarrolla el miembro (KONDOH K, y cols, 2004), en especial por la formación de evaginaciones y brotes en los canales existentes, la regresión de los canales originales y la fusión de los brotes de los nuevos vasos (FEINBERG RN, NODEN DM, 1991). Este tipo de mecanismo explica la progresión distal del seno marginal. Con el establecimiento de los radios digitales, la porción apical del seno marginal se fragmenta, pero los canales proximales del mismo persisten hasta la edad adulta, como las venas basilica y cefálica del brazo.

Desarrollo de las extremidades

Formación y evaginación de la yema de la extremidad

Poco después de su definición inicial, el primordio de la extremidad comienza a hacer relieve en la pared del cuerpo (al final del primer mes para la extremidad superior en los seres humanos. En esta etapa, la yema del miembro consiste en una masa de células mesodérmicas de similar aspecto, cubiertas por una capa de ectodermo. A pesar de su estructura en apariencia sencilla, la yema del miembro contiene suficiente información intrínseca para guiar su desarrollo, ya que si el miembro de un mamífero se transplanta a otra región del cuerpo o se cultiva “in vitro”, da lugar a la formación de un miembro. Una característica distintiva es la presencia de una cresta de ectodermo engrosado (cresta apical ectodérmica) localizada a lo largo del plano anteroposterior del vértice de la yema del miembro. Durante todo el tiempo en que la cresta apical ectodérmica está presente, las regiones de la yema, a partir de las cuales se forman la mano y el pie, tienen forma de aleta, con la cresta apical localizada a lo largo del borde de la misma. Los experimentos han demostrado que la cresta ectodérmica apical interactúa con el mesodermo subyacente de la yema del miembro, para promover el crecimiento de la extremidad en desarrollo. Otros aspectos del desarrollo del miembro, como la morfogénesis, o desarrollo de la forma, están bajo la dirección de la información contenida en el mesodermo.

Cresta apical ectodérmica

La cresta apical ectodérmica en los seres humanos, es una formación epitelial de múltiples capas caracterizada por la presencia de numerosas uniones comunicantes (gap junctions), a través de las cuales las células se interconectan. Una lámina basal se interpone entre la cresta apical y las células del mesodermo subyacente (TALAMILLO A, y cols, 2005).

Aunque desde hace muchos años se ha conocido la morfología de la cresta apical ectodérmica, su papel en el desarrollo del miembro solo se comprendió cuando se la sometió a análisis experimental (GUO Q, y cols, 2003) (CARLSON BM, 2005). La remoción de la cresta apical tiene como resultado una detención del desarrollo de la extremidad que lleva a que ésta quede bloqueada en su región distal. En el pollo mutante “américo”, el desarrollo inicial de los miembros es normal; mas adelante, la

cresta apical ectodérmica desaparece y el desarrollo posterior del ala cesa (DEALY CN, KOSHER RA, 1996). Si se coloca ectodermo del mutante sobre el mesodermo de la yema del ala de un embrión normal, el desarrollo del miembro se detiene, mientras que cuando se combina el mesodermo del mutante, con el ectodermo del embrión normal, el resultado es el desarrollo de un miembro normal, lo que sugiere que el ectodermo es defectuoso en este mutante. Los estudios en el mutante amélico han demostrado que la cresta apical ectodérmica se forma en el punto de unión del ectodermo dorsal y el ventral, y que en ausencia de yuxtaposición de ectodermo con propiedades dorsales y ventrales, no puede mantenerse una cresta apical ectodérmica adicional sobre la yema del miembro, ya sea debida a un trasplante experimental o como resultado de una mutación, por ejemplo una diplopodia, da como resultado la formación de un miembro supernumerario (TALAMILLO A, y cols, 2005).

Estudios recientes han demostrado que la señal de activación de la evaginación producida por la cresta apical ectodérmica, es el FGF (FALLON JF, y cols, 1994)(NISWANDER L, y cols, 1994)(COHN MJ, y cols 1995)(DEALY CN, KOSHER RA, 1996) (BOULET AM, y cols, 2004). En las primeras etapas de la formación del miembro, el ectodermo lateral comienza a producir FGF-8 a medida que se engruesa para formar la cresta apical ectodérmica. Conforme la yema del miembro empieza a crecer, la cresta apical también produce FGF-2 en toda su longitud, y FGF-4 en su mitad posterior. Si la cresta ectodérmica apical se extirpa, el crecimiento del mesodermo de la yema del miembro, puede mantenerse con la aplicación local, ya sea del FGF-2 o de FGF-4. Otros estudios han demostrado que en mutantes caracterizados por crecimiento deficiente o ausente de la extremidad, el ectodermo mutante no produce FGF.

Mesodermo de la yema inicial del miembro: Estructura y composición.

El mesodermo de la yema inicial de la extremidad está compuesto por células mesenquimatosas homogéneas, irrigadas por una red vascular bien desarrollada. Las células mesenquimatosas están embebidas en una matriz formada por una malla de fibras de colágeno y sustancia granular, en cuya composición entran grandes proporciones de ácido hialurónico y glucoproteínas. No hay nervios en la yema inicial de la extremidad.

No es posible distinguir los diferentes tipos celulares en el interior del mesénquima de la yema inicial solo por su morfología. No obstante, están presentes células mesenquimatosas de diversas procedencias. Al principio, el mesénquima de la yema de la extremidad está formado exclusivamente por células derivadas del mesodermo de la placa lateral (LU XM, y cols, 2004). Estas células darán lugar al esqueleto, el tejido conectivo y algunos vasos sanguíneos. Las células mesenquimatosas derivadas de los somitas migran hacia la yema de la extremidad como precursores de las células musculares. Otra población de células migratorias es la de la cresta neural, que termina formando las células de Schwann de los nervios y las células pigmentarias (melanocitos)(ROS MA, y cols, 1997).

Interacciones mesodermo-ectodermo y función del mesodermo en la morfogénesis de las extremidades

El desarrollo de las extremidades se produce como resultado de las continuas interacciones entre los componentes mesodérmico y ectodérmico de la yema

(SAUNDERS JW, GASSELING MT, 1968)(RUBIN L, SAUNDERS JW, 1972). El ectodermo estimula el crecimiento de la yema del miembro porque promueve las mitosis e impide la diferenciación de las células del mesodermo distal situado debajo de él. Aunque la cresta apical promueve el crecimiento, su propia existencia está a su vez controlada por el mesodermo. Si se transplanta una cresta apical de un miembro en desarrollo al mesodermo de una yema inicial del ala, la extremidad experimenta crecimiento normal hasta que se termina la morfogénesis. Sin embargo, si un mesodermo viejo de una extremidad en desarrollo se cubre con ectodermo apical de una yema joven, el desarrollo del miembro se detiene en el momento apropiado a la edad del mesodermo y no a la del ectodermo.

Se han efectuado experimentos de trasplantes recíprocos para demostrar que la forma general de la extremidad está determinada por el mesodermo y no por el ectodermo. Esto queda demostrado de manera evidente en los experimentos realizados en aves, debido a las grandes diferencias que existen entre ambas extremidades. Por ejemplo, si el mesodermo de la yema de la pata del embrión del pollo se cubre con el ectodermo de la yema del ala, se desarrolla una pata normal cubierta de escamas. En un ejemplo un poco más complejo, si se pone ectodermo de la yema de la pata de un pollo sobre mesodermo de la yema del ala de un pato, se forma un ala de pato cubierta con plumas de pollo. Estos experimentos, que en ocasiones han implicado la realización de mosaicos de los componentes de las yemas de las extremidades de aves y mamíferos, muestran que la morfología general de la extremidad la determina el componente mesodérmico, no el ectodermo. Además, las características regionales de los derivados ectodérmicos (por ejemplo, pelo del cuero cabelludo en vez de pelo corporal en el caso de los mamíferos) también están bajo el dictado del mesodermo. Sin embargo, los experimentos de injertos cruzados entre especies, muestran que la naturaleza de los derivados ectodérmicos formados (por ejemplo, pelo en vez de plumas), es la adecuada a la de la especie de la cual proviene el ectodermo.

Muerte celular y desarrollo de los dedos

Aunque pueda parecer paradójico, la muerte celular programada genéticamente (apoptosis), es importante para el desarrollo de numerosas estructuras corporales (BASTIDA MF, y cols, 2004). En el miembro superior se hace muy evidente en la futura región axilar, entre el radio y el cúbito y en los espacios interdigitales. Los experimentos en embriones de aves han demostrado que, hasta cierta etapa, las células mesodérmicas programadas para morir pueden no hacerlo si se transplanta a áreas en las cuales la muerte celular no suele suceder. No obstante, después de cierto tiempo, el “reloj de la muerte” se había fijado (un ejemplo de determinación) y ya no fue posible recuperar dichas células (SAUNDERS JW, y cols, 1962).

Conforme prosigue el desarrollo de la extremidad, aparecen cambios en la cresta ectodérmica apical. En vez de disponerse en continuidad alrededor de todo el vértice de la extremidad, la cresta comienza a fragmentarse, quedando segmentos de epitelio engrosado de la cresta en las zonas que cubren los radios digitales. Entre los dedos, la cresta regresa. A medida que los primordios de los dedos continúan creciendo hacia fuera, la muerte celular esculpe los espacios interdigitales. Numerosas moléculas importantes para el desarrollo, incluidas las “proteínas morfogenéticas óseas 2” (BMP-2), BMP-4, y BMP-7, la Msx-1 y un receptor del ácido retinoico (MORRIS-KAY G, 1992)(STORM EE, KINGSLEY DM, 1996)(STRATFORD T, y cols,

1996)(POURQUIE O, y cols, 1996)(MARCELLE C, y cols, 1997) se expresan en las células mesodérmicas interdigitales (GANAN Y, y cols, 1996)(WAN M, CAO, X, 2005). Aún no se conoce el mecanismo exacto de la muerte de las células interdigitales (ZUZARTE-LUIS V, y cols, 2004), pero están comenzando a aclararse algunos elementos del proceso (TALAMILLO A, y cols, 2005).

El adelgazamiento de la cresta apical ectodérmica que cubre las áreas interdigitales parece reducir la cantidad de FGF transmitida al mesénquima interdigital y sirve como un primer paso en el proceso de la apoptosis. Si se añaden FGF-2 o FGF-4 al mesénquima interdigital, se inhibe la muerte celular. Algunos investigadores afirman que las BMP, en especial la BMP-4, también forman parte de la señal que conduce a la muerte celular, no solo en la región interdigital, sino en otras partes del cuerpo (TABIN CJ, 1992)(WAN M, CAO, X, 2005).

Si la muerte de las células interdigitales no se produce, una membrana de tejido blando conecta los dedos por ambos lados; ésta es la base del desarrollo normal de los pies palmeados en las aves palmípedas, como los patos, y de la formación anómala de la “sindactilia” en los seres humanos. No se encuentra BMP en el mesodermo interdigital de los pies de los patos en desarrollo, aunque sí se encuentra muerte celular en otras zonas de las extremidades del pato (KIMURA S, y cols, 2005).

Todos los dedos humanos contienen tres segmentos falángicos, con excepción de los primeros dedos (pulgares y dedos gordos), que solo tienen dos segmentos. Algunos investigadores han atribuido el desarrollo de los primeros dedos bifalángicos a las acciones de una pequeña zona de muerte celular que probablemente existe en la punta del primordio del primer dedo. En raras ocasiones nace un individuo que tiene un pulgar con tres falanges, que podría relacionarse con la ausencia de la muerte celular normal que tiene lugar en la punta del primordio del pulgar.

Zona de actividad polarizante y señales morfogenéticas (ZAP)

En los experimentos que han investigado la muerte celular morfogenética, los investigadores han injertado células mesodérmicas de la base posterior de la yema del ala de las aves en el borde anterior. El resultado de esta manipulación es la formación de una ala supernumeraria que era la imagen en espejo del ala normal. Muchas investigaciones posteriores han demostrado que esta región posterior, llamada “zona de actividad polarizante” (ZAP) (RIDDLE RD, y cols 1993), actúa como un centro emisor de señales y determina la organización de la extremidad a lo largo de su eje anteroposterior. Se ha demostrado que la señal es el “sonic hedgehog”, como ya hemos visto, una molécula mediadora de varias interacciones titulares en el embrión (AHN S, JOYNER AL, 2004). El sonic hedgehog no solo organiza los tejidos a lo largo de eje anteroposterior, sino que también mantiene la estructura y la función de la cresta apical ectodérmica. En ausencia de la ZAP o del sonic hedgehog, la cresta apical involuciona.

Los experimentos de injertos cruzados entre especies, han demostrado que las yemas de las extremidades de los mamíferos (incluidos los seres humanos), también contienen una ZAP funcional. Una ZAP transplantada actúa sobre la cresta ectodérmica apical, donde suscita una respuesta de crecimiento en las células mesenquimatosas situadas por debajo de la región de la cresta adyacente a la ZAP transplantada. Tan solo 50 células de la ZAP pueden estimular la formación de una extremidad supernumeraria. Otras

estructuras, como los fragmentos del nodo de Hensen, la notocorda e incluso las yemas de las plumas, pueden estimular la formación de miembros supernumerarios si se injertan en el borde anterior de la extremidad. Desde que se hicieron estos experimentos, se ha demostrado que todos los tejidos implantados son fuente de sonic hedgehog

Las extremidades son estructuras cuyo propósito casi exclusivo son las funciones mecánicas: el movimiento y la fuerza. Estas funciones se realizan gracias al desarrollo coordinado de varios componentes titulares. Ninguno de los tejidos de una extremidad adquiere su forma si no está en relación con otros tejidos con los cuales está asociado. La extremidad se desarrolla como un todo de acuerdo con un plano maestro que se revela de forma secuencial en cada etapa sucesiva de la formación del órgano. Muchos de los factores que controlan el desarrollo de los miembros, no pueden verse mediante la simple inspección de la morfología, sino que deben mostrarse experimentalmente o con la localización de moléculas. A pesar de los avances recientes en la comprensión de las bases moleculares de las interacciones titulares que controlan el desarrollo de los miembros, muchos interrogantes fundamentales siguen sin respuesta; por ejemplo: ¿qué da comienzo al desarrollo de una extremidad?, ¿qué determina la identidad individual de los dedos?, ¿cómo termina convirtiéndose en un brazo o en una pierna una extremidad en desarrollo? (TABIN CJ, 1992).

Comienzo del desarrollo de la extremidad

Modelo de control morfogenético de la extremidad en desarrollo.

La gran cantidad de datos sobre la expresión de los genes durante los últimos años, junto con una sólida base de datos aportados por la embriología experimental, permite la construcción de un modelo tentativo para explicar el control morfogenético del desarrollo de la extremidad. Al parecer, el desarrollo de las extremidades se inicia debido a la liberación de moléculas de activación (posiblemente el FGF-8) desde regiones situadas en el tronco. El resultado exacto de esta señal inductiva, es la expresión de FGF-8 en el ectodermo que cubre la futura extremidad y su localización solo en la región donde se formará la cresta apical ectodérmica.

Durante estas primeras etapas, antes de que haya ninguna evaginación detectable que corresponda a la extremidad, unos hechos importantes en el desarrollo fijan el eje dorsoventral del campo morfogénico. En un comienzo, el mesodermo contiene información sobre el patrón dorsoventral, pero ésta pronto se transfiere al ectodermo. Después, en el ectodermo del dorso del miembro, se desarrolla un centro de señales morfogenéticas caracterizado por la expresión de uno de los miembros de la familia Wnt (HIRABAYASHI Y, y cols, 2004), concretamente de Wnt-7a (McMAHON AP, 1992)(NUSSE R, VARMUS HE, 1992). El Wnt-7a (YANG Y, NISWANDER L, 1995) (LV XM, y cols, 2004) (DAUMER KM, y cols, 2004) induce la expresión del Lmx 1, un gen portador de homeobox en el mesodermo dorsal subyacente, y casi al mismo tiempo, el ectodermo ventral comienza a expresar En-1. Esta combinación de acontecimientos moleculares, instruye al mesodermo de la futura yema de la extremidad a que adopte una posición dorsal bajo la influencia del Wnt-7a, o ventral bajo la influencia del En-1. Este último parece inhibir la expresión del Wnt-7a en los tejidos ventrales (ADAMSKA M, y cols, 2004) (YANG Y, 2004).

De una forma aún no aclarada, el ectodermo situado en la frontera entre el ectodermo dorsal y el ventral de la extremidad, se engruesa para formar la cresta apical ectodérmica. El ectodermo dorsal incipiente, expresa un gen llamado “radical fringe”(LAUFER E, y cols, 1997). La cresta apical ectodérmica forma el límite entre las células que expresan “radical fringe” y las que no lo hacen. Como sucede con el Wnt-7a, el En-1 inhibe la expresión del gen radical fringe en los tejidos ventrales. Las células de la cresta apical ectodérmica precoz expresan varios genes, como FGF-2, FGF-4, FGF-8, BMP-2, BMP-4 y Msx-2 (WAN M, CAO, X, 2005). Se considera que los acontecimientos que han tenido lugar hasta este punto, pertenecen a la “fase inicial” del desarrollo de la extremidad.

A continuación, viene la “fase de evaginación”, que comienza con la secreción de FGF por parte de la cresta ectodérmica apical y su acción sobre el mesodermo subyacente (HAJIHOSSEINI MK, y cols, 2004). El FGF producido por la cresta, tiene dos efectos principales: al interactuar con el Wnt-7 producido por el ectodermo dorsal, el FGF-8 de la cresta ectodérmica apical estimula la expresión del sonic hedgehog en el mesodermo posterior, la ZAP. A su vez, bajo la influencia del sonic hedgehog, el FGF-4 comienza a expresarse en la mitad posterior de la cresta apical ectodérmica. Una vez que se ha inducido la producción del FGF-4, éste y el sonic hedgehog conforman un circuito de retroalimentación positiva, y cada uno estimula la formación del otro. El FGF segregado por la cresta ectodérmica apical, que actúa a través del “factor 1 de crecimiento similar a la insulina”, también estimula la proliferación de células mesodérmicas en toda la yema de la extremidad.

Al mismo tiempo que se estableció la ZAP, se produce una secuencia ordenada de expresión de los genes que contienen homeobox, “Hoxd-9” a “Hoxd-13”, así como de algunos de los genes “Hoxa” (BOULET AM, CAPECCHI MR, 2004), en la yema inicial de la extremidad (COELHO CND, y cols, 1991)(IZPISUA-BELMONTE JC, y cols, 1991)(SASOON D, 1992)(TABIN CJ, 1995)(NELSON CE, y cols, 1996)(RIJLI FM, CHAMBON P, 1997)(STRATFORD TH, y cols, 1997). Todavía no se sabe qué estimula la expresión de los genes Hox (LEHOCZKY JA, y cols, 2004). Las evidencias en algunos vertebrados sugieren que los genes Hoxa están implicados principalmente en el modelamiento del patrón a la largo del eje proximodistal, y que los genes Hoxd también tienen que ver con el modelamiento del patrón a lo largo del eje anteroposterior. Los estudios en ratones han demostrado defectos de las extremidades correspondientes a zonas de expresión de los genes Hoxa y Hoxd. Las mutaciones del Hoxa-13 y del Hoxd-13, causan patrones característicos de polisindactilia, así como defectos de reducción de los dedos resultantes del acortamiento de las falanges (MURAGAKI Y, y cols, 1996)

Control axial de la extremidad en desarrollo:

Eje	Centro de emisión de señales	Señal molecular
Proximodistal	Cresta ectodérmica apical	FGF-2, FGF-4, FGF-8
Anteroposterior	ZAP	Sonic Hedgehog
Dorsoventral	Ectodermo dorsal	Wnt-7a (dorsal)
	Ectodermo ventral	En-1 (ventral)

El establecimiento de la ZAP y la secreción de las proteínas del sonic hedgehog, activan el centro de emisión de señales que organiza el desarrollo de las extremidades a lo largo del eje anteroposterior. El sonic hedgehog induce la expresión del BMP-2 en el mesodermo posterior. Además, actúa de forma recíproca sobre la cresta ectodérmica apical. En ausencia de la actividad del sonic hedgehog, la cresta apical no puede mantenerse.

La cresta apical ectodérmica actúa como centro organizador para el eje proximodistal de la extremidad mediante la estimulación de las células del mesodermo. Justo debajo de la cresta apical ectodérmica se encuentra una región de mesodermo distal de varias micras de espesor, conocida como “zona de progreso”. Las células de la zona de progreso se dividen activamente y no están determinadas desde el punto de vista morfogénico. Sin embargo, a medida que la yema de la extremidad crece, las células mesodérmicas que están en la zona proximal de la extremidad pueden liberarse de la influencia de la cresta apical y quedan determinadas en su destino morfogénico, de manera que las células que abandonan primero la zona de progreso formarán elementos esqueléticos (como el húmero y el fémur) y las que lo hacen más tarde forman elementos del antebrazo o de la mano, en el miembro superior. Las células de la zona de progreso se caracterizan por la expresión del gen *Msx-1*, y conforme van abandonando esta zona, la expresión de dicho gen cesa. Hay algo en el ambiente de la zona de progreso que estimula la expresión del *Msx-1*, puesto que si las células que ya han dejado la zona (y en consecuencia ya no están expresando dicho gen) vuelven a transplantarse allí, expresan de nuevo el gen. Además, los valores de información de posición de las células transplantadas vuelven a fijarse, de manera que ahora pueden formar estructuras más distales de lo que habrían hecho si se hubieran transplantado.

Una pregunta fundamental aún sin respuesta en el desarrollo de las extremidades, es qué hace que un brazo se vuelva brazo y que una pierna se vuelva pierna. Está bastante claro que el desarrollo de las extremidades superiores en inferiores implica muchos mecanismos comunes, pero aún no se sabe qué determina la diferencia de forma entre los brazos y las piernas. Los embriólogos moleculares están comenzando a identificar ciertos tipos de genes que contienen homeobox y que se expresan de forma diferencial entre los brazos y las piernas, pero aún no se cuenta con una explicación coherente de las diferencias entre ambos.

Muchos de los datos recientes aportados por la biología molecular reciente, se ajustan al modelo antiguo de información posicional. Según este concepto, las células de una estructura en desarrollo, como el mesodermo de una extremidad, están expuestas a señales del ambiente. De alguna manera, estas células pueden recibir e interpretar las señales y luego se diferencian de acuerdo con esta información (SINGH MK, y cols, 2005). Un ejemplo específico que guarda relación con el desarrollo de los miembros, implica la influencia de la ZAP sobre la extremidad en desarrollo. Según la teoría clásica, la ZAP produce un morfógeno difusible (una molécula capaz de influir sobre la morfogénesis); a medida que éste se difunde por el mesodermo, su concentración disminuye con el tiempo y la distancia, con lo cual se establece un gradiente de concentración. Las células situadas a lo largo del eje anteroposterior de la yema de la extremidad, pueden percibir las diversas concentraciones del morfógeno (es de suponer que sea una proteína sonic hedgehog o una molécula inducida por este gen) y se diferencian en función de esta (LV XM, y cols, 2004). Una explicación de la formación de una extremidad supernumeraria, cuando se transplanta un fragmento del mesodermo

posterior (o ácido retinoico) en el borde anterior de la yema de la extremidad, es que las células del mesodermo anterior ahora están expuestas a una alta concentración del morfogén y se les hace creer que deberían convertirse en estructuras posteriores. Se induce una segunda cresta apical sobre el injerto y aparece una organización duplicada de expresión del gen *Hoxd*, antes de la formación de una extremidad supernumeraria en espejo.

La formación de una extremidad comienza en una época relativamente tardía del desarrollo embrionario con la activación de un grupo de células mesenquimatosas en el mesodermo somático de la placa lateral. Aún no se comprende del todo el estímulo inicial para el desarrollo de las extremidades, ni el orden tisular de aquél, aunque hay pruebas de que la secreción localizada del factor 8 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-8) (COHN MJ, y cols 1995) (BOULET AM, y cols, 2004) (KAWAKAMI Y, y cols, 2004), es un importante factor del mismo. El estímulo para la formación de la extremidad, puede a su vez depender de la acción local del ácido retinoico (MORRIS-KAY G, 1992)(TABIN CJ, 1995) (YASHIRO K, y cols, 2004). Si se inhiben la síntesis y la acción local del ácido retinoico, los miembros no se forman (STRATFORD T y cols, 1996) (LEE GS, y cols, 2004) (ZHOU J, KOCHHAR DM, 2004). Si en el mesodermo del flanco se implanta una pequeña cápsula que contiene FGF-8, allí se desarrollará un miembro adicional. A pesar de estos avances, todavía falta mucho para entender como se activa la formación de los miembros y por qué se forman donde lo hacen (MADEN M, 2004).

Los primordios mesodérmicos de las extremidades se forman en zonas definidas situadas por debajo de una ancha banda de ectodermo engrosado que ocupa la cara ventrolateral del embrión. En las primeras etapas de desarrollo de los miembros, el mesodermo de la extremidad es el principal motor del desarrollo. Influye sobre el ectodermo suprayacente para que se convierta en una parte funcional de un primordio interactivo mesodérmico-ectodérmico, que cuenta con la información suficiente para que se desarrolle un miembro aún si se le aísla del resto del cuerpo; es, por así decirlo, un sistema de autodiferenciación.

La importancia del mesodermo primario del miembro, se demostró hace mucho tiempo con experimentos de trasplante en embriones anfibios. Si se quita el mesodermo primario del miembro, este no se forma. No obstante, si se trasplanta el mismo mesodermo al flanco de un embrión, crece un miembro supernumerario en ese lugar. Por el contrario, si se quita el ectodermo que cubre el mesodermo del miembro y se pone un nuevo ectodermo para tapar el defecto, el miembro no se forma. Si el ectodermo que se extirpó de la zona se injerta en el flanco, no se forma un miembro supernumerario. Estos experimentos muestran que en la “etapa inicial” del desarrollo de las extremidades, el mesodermo es el portador primario del plan maestro de construcción del miembro y el ectodermo siempre es un participante secundario del sistema (ROSS MA, y cols, 1992)(ROSS MA, y cols, 1996)(ROSS MA, SEFTON M, NIETO MA, 1997).

Hacia el final de la cuarta semana, los miembros comienzan a aparecer bajo la forma de pequeñas elevaciones, las yemas de los miembros, a partir de una suave cresta lateral que se extiende a cada lado del tronco. Los esbozos de los miembros superiores aparecen primero, a nivel de los segmentos cervicales más caudales, y los miembros inferiores lo hacen a nivel de los segmentos lumbares y sacros superiores. Cada yema

contiene una pequeña masa proliferante de mesénquima derivado de la somatopleura, cubierta por el ectodermo. En este estadio, la yema del miembro no es mas que una ligera acentuación de la cresta lateral, o cresta de Wolf, la cual (aunque no identificada en todos los embriones) se considera que corresponde al pliegue de la aleta de Gegenbaur, el hipotético origen de los miembros de los vertebrados. Desde su aspecto inicial, las yemas de los miembros muestran una cresta ectodérmica apical o cofia; y aunque existen algunos desacuerdos sobre los detalles, la opinión general es que la interacción entre el núcleo de mesénquima y la superficie de ectodermo es fundamental para el desarrollo de la extremidad. Si bien es cierto que la mayoría de las pruebas experimentales han sido realizadas en embriones de anfibios (TSCHUMI P. 1957), (LAUTHIER M. 1985), reptiles (MILAIRE J. 1957) y aves (SAUNDERS JW Jr. 1948), (AMPRINO R, y CAMOSSO M. 1955), (AMPRINO R. 1968 y 1975), (Mac CABE y cols. 1974), se ha descrito un comportamiento similar en las yemas de los miembros de los mamíferos; al mismo tiempo que las realizadas en embriones humanos (horizontes XII a XVII) han puesto también de manifiesto, la existencia de crestas ectodérmicas (O'RAHILLY R, y cols. 1956). Los datos experimentales disponibles, indican que el ectodermo de la región apical de la yema del miembro, aunque relativamente indiferenciado, es necesario para el desarrollo de las sucesivas agregaciones de mesénquima durante el crecimiento de la yema. La potencialidad de la masa inicial de mesodermo esplancopleural, está limitada a la formación de los elementos mas proximales del miembro. El desarrollo del mesodermo de los segmentos sucesivos, es inducido en sentido próximo-distal, por la cresta del ectodermo, cuyas células aparentemente no proliferan para cubrir la yema en crecimiento. El necesario aumento de ectodermo para ello, parece derivar de una proliferación intersticial o del ectodermo de la pared del cuerpo. La cresta apical también parece determinar la polaridad del miembro con respecto a sus bordes pre y postaxial, y a la disposición de su patrón vascular básico. El apoyo experimental de estos puntos de vista, han sido proporcionados por ZWILLING E (1961). Los cambios histoquímicos específicos asociados con los sucesos morfogenéticos en el desarrollo de la yema del miembro, han sido descritos por MILAIRE J. (1965): Se han realizado estudios ultraestructurales del lugar de interacción entre el epitelio y el mesénquima, en el vértice del esbozo (KELLY RO. 1973). Las pruebas indican que el modelo de las hendiduras interdigitales, es un proceso que implica la muerte de células del mesénquima, con eliminación por fagocitosis, acompañada de invaginación activa del epitelio.

El mesénquima de las yemas de los miembros, es invadido por los ramos ventrales de los nervios espinales; del cuarto cervical al segundo torácico, para el miembro superior; y del duodécimo torácico, al cuarto sacro, para el miembro inferior. El mesénquima de la región axial, prolifera y se condensa para formar el esqueleto del miembro, cuya condricificación y osificación se producen a medida que el miembro crece. La musculatura de los miembros se desarrolla in situ, a partir del mesénquima que rodea los elementos esqueléticos (WEHR R, GRUSS P, 1996) (MAROTO M, y cols, 1997). Es importante resaltar que no existe migración del mesodermo miotómico hacia la yema de miembro, según de demostraron algunos autores hace bastante tiempo (BARDEEN CR, y LEWIS WH. 1901), (LEWIS WH. 1901), (BARDEEN CR. 1905); la denominada naturaleza polisegmentaria de los músculos de los miembros, se refiere exclusivamente a su inervación. Los músculos que, como el dorsal ancho, poseen amplias inserciones en el esqueleto axial, cuando están totalmente desarrollados, las alcanzan secundariamente por migración activa.

Los estadios iniciales del desarrollo de las yemas de los miembros superior e inferior son iguales, excepto por el ligero adelanto de unos pocos días que, en el embrión humano, presenta el miembro superior respecto al inferior. La diferenciación, en general, ocurre en sentido proximal a distal. Aparecen pliegues de flexión que indican los lugares de formación del codo, la muñeca, la rodilla y el tobillo; las manos y los pies son al principio simples prolongaciones en forma de pala. Hacia el final de la sexta semana todavía existen pocas diferencias de forma y posición entre el brazo y la pierna, siendo el eje mayor de cada miembro aproximadamente perpendicular al tronco, con las prominencias del codo y la rodilla orientadas lateralmente. En este estadio, los bordes pre y postaxial de los miembros, tienen respectivamente una orientación craneal y caudal, como indican sus nombres.

Rotación del miembro

La organización de una extremidad está orientada a la definición de tres ejes lineales basada en el sistema de coordenadas cartesianas. El eje anteroposterior (o ventrodorsal) (MICHAUD JL y cols, 1997) va desde el primer dedo (anterior o ventral), hasta el quinto (posterior o dorsal). El dorso de la mano o pié se llama región dorsal y la palma de la mano o la planta del pié es la región ventral. El eje proximodistal (SAUNDERS JW, 1948) se extiende desde la base del miembro, hasta la punta de los dedos.

Los experimentos que implican el trasplante y la rotación de los primordios de las extremidades en los vertebrados inferiores, han demostrado que estos ejes se fijan en un orden secuencial: anteroposterior, dorsoventral y proximodistal (YANG Y, NISWANDER L, 1995)(STRATFORD TH, y cols, 1997)(LOGAN C, y cols, 1997). Antes de que se especifiquen los tres ejes, el primordio de un miembro izquierdo puede convertirse en un miembro derecho normal con solo girarlo con respecto a los ejes normales del cuerpo. Estos ejes son importantes como puntos de referencia durante la morfogénesis.

Durante las séptima y octava semanas, los miembros experimentan diferentes velocidades de crecimiento, lo cual les lleva a mantener una postura de aducción sobre la cara ventral del tronco, al tiempo que aumenta la flexión del codo y la rodilla. Hacia el final de la octava semana, los miembros han alcanzado la posición fetal, con la evidente diferencia de que el codo apunta caudalmente y la rodilla en un sentido craneal. Esta divergencia en la posición final, es de la mayor importancia para el futuro funcionamiento de los miembros; se produce a causa de una especie de rotación que cada miembro realiza alrededor de su eje, probablemente debida en parte a variaciones del crecimiento, puesto que ocurre antes de que las articulaciones se definan totalmente (RIDDLE RD, y cols 1993. El miembro superior rota lateralmente, de modo que su borde preaxial se hace lateral, y su cara ventral se hace rostral o anterior. Los cambios son a la inversa en el miembro posterior; una rotación interna lleva el borde preaxial a una posición interna, y la superficie dorsal se orienta anteriormente. La misma reorientación sufre tanto el radio como la tibia, ambos situados primitivamente en la parte preaxial del miembro, transformándose el primero en el hueso externo del antebrazo, y la tibia en el hueso interno de la pierna. Inevitablemente esto afecta a la mano y el pié, cuyos dedos preaxiales, el pulgar y el primer dedo, adquieren posiciones externa e interna respectivamente. Sin embargo, hay que resaltar que la rotación del antebrazo en una fase posterior, en la mayoría de los animales, y el mantenimiento de la capacidad pronosupinadora en el antebrazo de los primates, modifican esta disposición. La distribución nerviosa sigue estos movimientos, lo cual explica la inervación cutánea

de la superficie “externa” (borde preaxial) del miembro superior humano a expensas de los nervios más craneales del plexo braquial, y la inervación de la cara “interna”, por los nervios más caudales. En el miembro inferior, el patrón es similar pero menos evidente; en general, los elementos nerviosos raquídeos superiores del plexo lumbosacro, inervan la cara interna, y los inferiores la externa.

El pie y la mano en un principio, como ya hemos dicho, son muy semejantes, disponiéndose como prolongaciones aplanadas en los extremos de las yemas de los miembros. El tejido mesenquimatoso de la periferia de estas zonas interpuestas, más delgadas, desaparece. Si este proceso es incompleto, o se detiene, resultan los distintos grados de membrana interdigital o sindactilia.

Desarrollo de las articulaciones

Excepto en la columna vertebral y en la parte caudal del condrocraqueo, que son derivados del esclerotoma, el mesénquima del que derivan los demás elementos esqueléticos no muestran al principio diferenciación en los primordios de los huesos individuales. El mesénquima esquelético aparece como una masa condensada continua que, inicialmente, no está claramente delimitada del tejido miogénico circundante. En este núcleo de mesénquima se desarrollan centros de condricación y de osificación que se extienden rápidamente para configurar los elementos esqueléticos individuales, cada uno de los cuales contiene su propio centro, foco de cambio, a partir del cual avanza el proceso de formación de hueso o de cartílago de una manera ordenada y característica (STREETER GL. 1949). Cada elemento queda rodeado por una capa compacta de células indiferenciadas, procedentes de los tejidos circundantes; esta capa proliferativa produce células cartilaginosas y osteoblastos, que contribuyen al crecimiento por aposición superficial. Esta lámina se distingue cada vez con mayor claridad del cartílago o del hueso subyacente, formando el pericondrio o el periostio, que continúa generando condroblastos y osteoblastos, y que parece ser un factor importante en la determinación del crecimiento del hueso, en la formación de los elementos individuales (BARNETT CH, y cols. 1961).

A medida que los elementos esqueléticos se van definiendo, en las zonas de conexión entre dos elementos adyacentes, quedan masas mesenquimatosas continuas, que no experimentan evolución a cartílago o hueso, sino que permanecen como placas de mesénquima interzonal (LU XM, y cols, 2004). Estos son los lugares de las futuras articulaciones y su desarrollo varía según el tipo de articulación que se forme. En las sinartrosis, el mesénquima interzonal se convierte en tejido fibroso, con abundante colágeno, que constituye el medio definitivo de conexión entre los huesos correspondientes. En el caso de las sincondrosis, se convierte en cartílago de tipo hialino; mientras que en las sínfisis, el tejido formado es predominantemente fibrocartilago. El mesénquima interzonal de las diartrosis en desarrollo se hace trilaminar, debido a la aparición de una zona intermedia más tenue, entre dos capas densas próximas a los extremos cartilaginosos de los elementos esqueléticos de la región. Estas últimas se continúan periféricamente con el pericondrio vecino y, como él, son condrogénicas, por lo que están relacionadas con el crecimiento de las epífisis cartilaginosas. Sin embargo, en algunas diartrosis esta interzona trilaminar puede estar modificada (GARDNER E, y GRAY DJ. 1950 y 1953). La capa intermedia se une con el mesénquima general del miembro, que está vascularizado. A partir de este se condensa una capa para formar la cápsula fibrosa de la articulación, que se desarrolla en

continuidad con el pericondrio de los huesos relacionados con ella. Una capa mas delgada de mesénquima vascular se incluye dentro de ella y representa el precursor de la membrana sinovial. (GARDNER E, y GRAY DJ. 1950), (GARDNER E, Y O'RAHILLY R. 1968) (REVELLES FJ, 2003).

A medida que los elementos esqueléticos se condrifican y, en parte, se osifican, las capas densas del mesénquima interzonal también se hacen cartilaginosas, y la cavitación de la capa intermedia da lugar a la cavidad o discontinuidad de la articulación (EDWARDS JC, y cols, 1994) (LOVINESCU I, y cols, 2003). El mesénquima sinovial origina a continuación la membrana sinovial y, probablemente, también da origen a todas las demás estructuras intraarticulares, como los tendones (EDOM-VOVARD F, DUPREZ D, 2004), ligamentos, discos y meniscos (DREYER SD, y cols, 2004). En las articulaciones que poseen discos o meniscos, y en las articulaciones compuestas, pueden aparecer al principio mas de una cavidad, aunque después pueden confluir en una sola. A medida que prosigue el desarrollo, pueden reconocerse en los engrosamientos de la cápsula fibrosa, las especialidades peculiares de una articulación determinada. Sin embargo, en ciertos casos, estas agregaciones a la cápsula fibrosa proceden de tendones, músculos o elementos cartilaginosos vecinos.

Una revisión de la literatura sobre la cronología de los fenómenos del desarrollo en la extremidades embrionarias humanas y sus articulaciones, se puede encontrar en O'RAHILLY R y GARDNER E (1976, 1978).

Evolución de las articulaciones sinoviales

En estos últimos años se han hecho muchas especulaciones y un considerable volumen de observaciones y experimentos en torno a los mecanismos de las articulaciones sinoviales, por parte de investigadores de varias disciplinas, incluidos especialistas en ortopedia, físicos e ingenieros. El problema básico es lograr explicar de modo convincente, en lo que se refiere a movimiento, carga y lubricación, la eficacia desusada y quizás única, con la que las articulaciones biológicas conservan su uniformidad de acción, sin tendencia alguna al atascamiento, ni siquiera bajo las condiciones mas variables, excepto si existe alguna enfermedad. Actualmente es imposible postular satisfactoriamente y mucho menos construir, una articulación mecánica capaz de reunir todos los requisitos de la disposición biológica. La teoría aceptada de la lubricación, todavía no ha aportado una explicación coherente de la eficacia excepcional de las sinoviales, aunque se han realizado ya progresos considerables en esta materia (REVELLES FJ, 2003)

Dado que no todas las articulaciones son sinoviales, quizás sea oportuno examinar las ventajas específicas de las deslizantes. Que tales ventajas son considerables, lo indica que las sinoviales se han hecho dominantes conforme los vertebrados han evolucionado a formas superiores. La historia evolutiva de las articulaciones ha recibido poca atención, y son pocas las articulaciones o grupos de vertebrados que han sido objeto de un estudio sistemático. Está, sin embargo, claramente demostrado que las sinoviales existen ya en etapas muy inferiores de la escala evolutiva, como son los peces mas primitivos dotados de huesos y pulmonados (dipnoos), sobre todo en la articulación de la mandíbula. Por tanto, la articulación de tipo sinovial no es en si misma una adaptación particularmente nueva, al menos en sus características generales. Sin embargo, la gran mayoría de las uniones óseas móviles de los antepasados pisciformes

de los antepasados terrestres, eran de construcción mas simple, como sucede en sus representantes y parientes supervivientes. Estas formas mas simples de articulación, son apropiadas para ilustrar las etapas del desarrollo de las sinoviales. Parece aceptable considerar las uniones fibrosas y cartilaginosas, como las formas de articulación mas simples y, probablemente, las primarias, siendo el siguiente paso la aparición de numerosas cavidades llenas de líquido, en el tejido deformable de la articulación. Un paso mas lo va a constituir la unión de estos espacios en una sola cavidad articular, situada centralmente y rodeada todavía por una cantidad de sustancia, de tejido fibroso o fibrocartilaginoso, que une a los componentes esqueléticos intervinientes. Este modelo de organización se asemeja a las sínfisis, en las que ya existe cavitación. El paso final sería la desaparición completa de la continuidad entre los dos huesos, que aumentaría de modo notable las posibilidades de realizar movimiento de extensión amplia. Con el desarrollo posterior de un estrato o membrana sinovial y, posteriormente a éste, de una cápsula fibrosa, la cavidad de la articulación, que contiene líquido, se ve limitada y dicho componente líquido se reduce a una simple película entre las superficies articulares, ahora aproximadas en un contacto uniforme y deslizante.

Las articulaciones están formadas generalmente entre huesos cartilaginosos, pero las porciones cartilaginosas de los huesos membranosos, pueden participar en ellas. No hay indicación del sitio de la futura articulación sinovial hasta después de la diferenciación de los modelos cartilaginosos de los futuros huesos. En seguida que se forman los modelos cartilaginosos, el mesénquima entre los extremos de elementos cartilaginosos adyacentes, se dispone para formar interzonas. En el centro de una interzona las células son aplanadas, mientras que en la periferia se continúan, en ambos lados, con el pericondrio de los modelos cartilaginosos. El crecimiento de uno de estos modelos cartilaginosos hacia el otro, comprime la parte central de la interzona y, a su vez, aparece una concavidad en la parte circunferencial. Las células del centro de la interzona desaparecen enseguida, de manera que los elementos cartilaginosos contactan entre si y se forma una cavidad articular evidente (BARNETT CH, y cols. 1961).

El tejido mesenquimatoso que rodea la articulación en desarrollo, y que se continúa con el pericondrio, se diferencia para formar una delgada membrana que se transforma eventualmente en el ligamento capsular o cápsula de la articulación; posteriormente, modificaciones tales como engrosamientos locales y cambios en la posición relativa, dan también origen a ligamentos especiales. Las células que bordean las superficies articulares y la cápsula, forman una especie de mesotelio (sin las características propias de los epitelios), la membrana sinovial. Posteriormente, probablemente como resultado del movimiento articular, las células pseudo-mesoteliales desaparecen de las superficies articulares, quedando restringida su presencia al contorno periférico interno de la cavidad articular, donde constituyen la definitiva membrana sinovial (REVELLES F J, 2003).

Algunas articulaciones diartrodiales desarrollan fibrocartílagos intraarticulares, como estructuras accesorias que se proyectan desde la cápsula, a la cavidad sinovial. Estos toman la forma de meniscos o de discos parciales o completos, formados por dos porciones una fibrosa, que se extiende desde la cápsula fibrosa, y otra, prolongación de la anterior, condrificada que se extiende en el área interarticular formando un borde libre (REVELLES FJ, 2003).

A medida que se forma, la cavidad sinovial se extiende sobre las superficies de estos cartílagos accesorios. Si el disco es completo de un lado a otro de la cápsula, como en la articulación esternoclavicular, se forma a cada lado una cavidad sinovial; resultando ser una articulación diartrodial “doble”. Por otro lado, las bolsas sinoviales tales como las subcutáneas, submusculares, subtendinosas y vainas tendinosas, no están directamente relacionadas con el esqueleto, aunque puede decirse que se desarrollan del mismo modo que las articulaciones, formándose un edema progresivo en dicha cavidad y con la participación del tejido conectivo embrionario de la región.

Pueden demostrarse ejemplos de todas las etapas citadas en los vertebrados vivientes; es de cierto interés observar que, en los animales terrestres mas primitivos, las articulaciones sinoviales que sustituyen de modo progresivo a otras organizaciones, en las articulaciones de sus miembros, están en algunos aspectos peor organizadas que la articulación mandibular de los pisciformes. No es improbable que tal articulación fuera la primera de los vertebrados, hasta alcanzar el refinamiento del sistema sinovial.

Las etapas hipotéticas descritas, concuerdan de modo general con los principales acontecimientos que ocurren en el desarrollo prenatal de las articulaciones sinoviales humanas. El hecho mas importante tal vez sea la interrupción del mesénquima interzonal, con el fin de formar el precursor de la cavidad sinovial. Esta potencialidad del mesodermo para la escisión (con la formación de cavidades importantes o de espacios que no son mas que hendiduras entre superficies en contacto aposicional y que, por tanto, se mueven con libertad), es evidente los mas importante en la evolución de las articulaciones sinoviales. Además de las discontinuidades mesodérmicas, que aparecen con regularidad e incluyen toda la serie de disposiciones celómicas sinoviales, el tejido conectivo, totalmente diferenciado, parece conservar esta potencialidad, y puede considerarse que se manifiesta en la aparición de disposiciones adquiridas como las bolsas adventicias. En vista de ello, es razonable suponer que, una vez que se interpone una región de tejido conectivo flexible entre elementos esqueléticos rígidos, su separación definitiva por medio de una cavidad sinovial, parece ser un paso evolutivo probable.

Se considera probable que las articulaciones sinoviales se hayan desarrollado, no solo como discontinuidades en las piezas esqueléticas anteriormente ininterrumpidas, sino también por la aproximación de elementos previamente separados. Esto pudo haber sucedido en la formación de las articulaciones tibioperoneas de los mamíferos, estando los dos huesos fuera de contacto en los reptiles, pero las disposiciones sinoviales en este caso, son probablemente extensiones de las articulaciones de la rodilla y el tobillo, y no nuevas formaciones. Quizás un ejemplo mejor sea la articulación sinovial que, ocasionalmente, existe entre la clavícula y la apófisis coracoides, con cartílagos articulares que recubren las superficies óseas opuestas. Mas interesante incluso, es la observación de que la articulación puede constar simplemente de una bolsa, o ser una unión fibrocartilaginosa con mayor frecuencia que cualquiera de estas organizaciones. Esto proporciona una excelente indicación de la labilidad de las articulaciones, tanto en su aparición, como en su estructura. Según hemos visto, una articulación sinovial como la sacroiliaca, puede mostrar involución hasta una forma mas simple, y ésta y otras articulaciones como las interfalángicas, carpianas y tarsianas, pueden desaparecer completamente, o por sinostosis, en el individuo; o como un fenómeno evolutivo, en todo un grupo de animales. El tibiotarso y el tarsometatarso de la pata de las aves,

ilustran la reunión de los huesos anteriormente separados; mientras que es evidente la tendencia opuesta hacia la multiplicación de elementos por nueva formación articular, que se observa en el modelo falángico de las extremidades, en forma de paleta, de algunos mamíferos acuáticos (y reptiles extinguidos).

La evolución de las articulaciones sinoviales en los mamíferos muestra dos tendencias. Primero, la instauración de tales articulaciones aumenta por el reemplazo o cambio de las articulaciones no sinoviales; este cambio afecta en particular a las extremidades, alcanzando con el tiempo incluso a sus articulaciones terminales más pequeñas. En segundo lugar, las sinoviales presentan una especialización creciente, sobre todo en lo que se refiere a la amplitud de movimiento, según lo requieran las articulaciones individuales. Una articulación no sinovial típica, por ejemplo, una sínfisis, es esencialmente multiaxial, ya que permite movimientos en todas direcciones, limitados sin embargo en su amplitud. Los movimientos son básicamente de flexión o angulación, torsión o rotación (balanceo y giro) y traslación; todos los demás movimientos son combinaciones de estas posibilidades básicas. Juzgando a partir de los escasos datos existentes, es probable que las primeras articulaciones sinoviales hubieran permitido el mismo repertorio de movimientos, con un aumento en la amplitud y en su uniformidad. De ahí que la extremidad de los antepasados vertebrados contuviera articulaciones que se aproximaban más o menos, a una construcción en forma de “articulación en esfera”; los datos paleontológicos, así como el estado de las articulaciones sinoviales en los primitivos anfibios y reptiles existentes, sostienen esta suposición. Este punto de vista supone también que las articulaciones proximales de las extremidades, han permanecido, en este sentido, menos especializadas que las más distales, que demuestran, indudablemente, una aproximación más estrecha a una actividad multiaxial. Una articulación multiaxial necesita un control muscular considerablemente más bajo que una biaxial, en la cual se puede poner más confianza en los ligamentos; una ventaja mayor, incluso, que en las articulaciones uniaxiales, que se obtiene en circunstancias tanto dinámicas como estáticas. Cuando una articulación multi o biaxial está implicada en una forma de movimiento sustancialmente uniaxial, debe utilizarse el esfuerzo muscular, hasta cierto punto, para prevenir un movimiento indeseado en otros ejes. De manera similar, cuando una articulación debe mantenerse estática en alguna fase de un movimiento o postura, puede efectuarse de forma más económica y eficaz, si las propias superficies articulares, junto con la disposición de ligamentos contiguos, imponen limitaciones al movimiento en algunas direcciones. A menos que dificulte la actividad de conjunto de la articulación, la tendencia final será hacia el funcionamiento uniaxial y, parece ser, evolutiva en las extremidades. Esto equivale realmente a decir que las articulaciones están adaptadas a la categoría de movimiento que de ellas se necesite, en las actividades características de cualquier forma animal particular. Para llevar esta argumentación más lejos, una articulación puede incluso desaparecer si su actividad cesa; ejemplos de esto están incluidos en muchos mamíferos; en el esqueleto humano el proceso es evidente en la sinostosis de los segmentos del esternón y del sacro, una abolición de articulaciones, sin embargo presentes y funcionales en otros mamíferos.

El refinamiento de una articulación, evidente en la limitación de su dirección y amplitud de movimiento, que es habitual funcionalmente en el comportamiento motor, produce el desarrollo de un control especializado ligado a la más ventajosa distribución de las potencias musculares disponibles. Hay limitaciones prácticas al volumen completo muscular concentrado alrededor de una articulación, que supone un progreso

si las actividades limitantes se transfieren desde el músculo a la influencia de los ligamentos y a la forma de las superficies articulares. Un claro ejemplo es la detención de articulaciones en posiciones estáticas, de modo transitorio pero quizás prologado, como ocurre en la cadera y en la rodilla humanas, en la posición de bipedestación. Si las articulaciones pueden mantenerse en una posición casi de bloqueo por la acción de la gravedad, el esfuerzo muscular se reduce al mínimo; esta es precisamente la base del mecanismo de la posición vertical en la especie humana. Este ejemplo comúnmente citado de control articular, está asociado con el concepto de estabilidad en las articulaciones, un término demasiado forzado, cuyas implicaciones estáticas son claras. Las articulaciones son, sin embargo, principalmente dinámicas y, durante los movimientos reales, las cualidades que las estabilizan en una posición, son igualmente importantes para controlar el tránsito de una postura a otra. En el contexto médico, quizás es natural considerar estos factores conservadores de la integridad de la articulación; aproximación ésta algo negativa, que aparece concentrarse más sobre las características de las articulaciones, tanto en cuanto evitan una luxación, que sobre una interpretación funcional de sus detalles estructurales. Las articulaciones sinoviales de los vertebrados superiores como el hombre, están magníficamente logradas para llevar a cabo sus movimientos habituales, con la mayor eficacia posible, correspondiente a los limitados recursos disponibles.

Horario morfogénico de los miembros y de las articulaciones en general

OLIVER G (1962) al estudiar el hombre, y O'RAHILLY R y cols. (1981) (MOORE GW, y cols, 1981) (O'RAHILLY R, 1987) al clasificar el desarrollo en estadios, han sido posiblemente los que han tratado el tema de forma más preferente y extensa, pero en términos generales.

En el caso preciso de la morfogénesis de la articulación de la cadera, los estudios no se centran puntualmente sobre el horario morfogénico de la misma. Veamos lo que nos dice a la largo de la cronología de los estadios O'RAHILLY R (1981, 1987, 2001):

Estadio 13 de O'RAHILLY: Las condensaciones ectodérmicas de las yemas de los miembros inferiores, están en continuidad con el espesamiento ectodérmico de la membrana cloacal.

Estadio 14 de O'RAHILLY: El miembro inferior esbozado, tiene forma de paleta.

Estadio 15 de O'RAHILLY: La división regional del miembro inferior es bastante menos nítida que la del miembro superior; en éste último, comienzan a observarse condensaciones mesenquimales que serán el origen de las piezas esqueléticas.

La cresta ectodérmica apical está presente en este estadio, en el esbozo del miembro inferior.

Estadio 16 de O'RAHILLY: Surgen tres centros de proliferación celular para el muslo, pierna y pie respectivamente.

Estadio 17 de O'RAHILLY: Surge durante este estadio una delimitación entre la pierna y el tarso. Se establecen nuevas digitaciones en el pie. Se constituyen

condensaciones mesenquimatosas para el fémur, tibia y peroné; las masas premusculares pueden ya ser identificadas.

Estadio 18 de O'RAHILLY: Aunque los radios digitales están presentes, aún no se observan los espacios interdigitales en el miembro inferior en desarrollo. El proceso de condricificación afecta a los futuros huesos del miembro inferior, incluido el coxal.

Estadio 19 de O'RAHILLY: La condricificación interesa ya a las tres porciones constitutivas del coxal, así como a la cabeza del fémur. Por otra parte, una condensación mesenquimal esboza la rótula.

Estadio 20 de O'RAHILLY: Prosigue el proceso de condricificación.

Estadio 21 de O'RAHILLY: Se desarrollan las espinas iliacas anterosuperior, la isquiática y el isquión.

Todas las articulaciones del miembro inferior a partir de este estadio, ya están individualizadas.

Estadio 22 de O'RAHILLY: Por estas fechas se inicia la osificación del fémur.

Estadio 23 de O'RAHILLY: Durante este estadio, pueden empezar a aparecer las cavidades articulares y sus sinoviales.

Nuestro estudio quiere ser mas preciso, mas puntual, concretamente en cuanto se refiere de forma específica a la articulación de la cadera, tema que creemos no ha sido tratado con la suficiente atención, y con cuyo estudio queremos justificar nuestro trabajo, al estudiar, no solo la morfogénesis de la articulación coxofemoral, sino también su horario morfogénico durante el periodo embrionario, así como durante el periodo fetal temprano, hasta en fetos de 14 semanas del desarrollo.

La articulación de la cadera (coxofemoral), como es sabido, es una hidartrosis del tipo de la enartrosis, es decir, aquellas en las que las superficies articulares son segmentos de esfera, una cóncava y otra convexa. En dichas diartrosis, la evolución de la zona intermedia desaparece casi por completo, transformándose en cartílago y los dos extremos esqueléticos llegan casi a ponerse en contacto; pero lo característico es que antes de que esto ocurra, aparecen en una zona intermedia varias vacuolas, como dice ORTS F.(1979), de cuya reunión se origina una hendidura llamada cavidad articular; la zona periférica de este sector intermedio, por el contrario, se conserva, reduciéndose a un manguito fibroso que unirá ambas extremidades óseas; a este manguito se le llama cápsula articular. La existencia, pues, de una solución de continuidad, cavidad articular, y de una cápsula, es lo característico de esta clase de articulaciones llamadas hidartrosis, de entre las que, como la articulación de la cadera, se agrupan dentro de las enartrosis, en las que el cierre del par kinético, solo en muy raros casos es asegurado por la disposición de las superficies en contacto; tal es el caso de la articulación coxofemoral humana.

Finalmente hemos de señalar que en relación con el desarrollo específico de la articulación de la cadera, existen bastantes publicaciones, pero referidas al periodo fetal intrauterino avanzado; entre otras, las de LE DARMANY (1901), MURAKAMI H.

(1959). Sin embargo ninguno de estos autores se ha ocupado del estudio de la articulación de la cadera durante la fase embrionaria, y si alguno de ellos se ocupa del problema, lo hace de pasada, pero sin hacer una descripción embriológica adecuada; es el caso de autores de finales del siglo XIX y comienzos del XX como REYHER C. (1873-74), SUTTON JB, (1882-3), VALMSLEY T (1917), HAGOPPOFF I. (1898), MOSER E.(1893).

Han de pasar muchos años para que se aborde el desarrollo embrionario y fetal temprano de la articulación coxofemoral. Autores como ROOKER GD (1979), STRAYER LM Jr. (1943, 1971), y WATANABE RS. (1974), en cuyos artículos se realizan una meticulosa descripción de la formación del acetábulo, cabeza y cuello femoral, del ligamento redondo, de la retináculo de Weitbrecht, del labio articular, del ligamento transversal acetabular, de la membrana sinovial y del riego de la citada articulación, en los que además, concretamente ROOKER GD. (1979), establece una correlación evolutiva de la formación de la cadera al estudiar especímenes humanos de 5 a 55 mm., referidos fundamentalmente al orden de aparición de los futuros elementos esqueléticos, cavidad articular, etc. Tomando como referencia y punto de apoyo estos últimos autores citados, nosotros queremos contribuir al estudio del desarrollo de la articulación coxofemoral humana, durante el periodo embrionario y fetal temprano (hasta fetos de 14 semanas de desarrollo), en los que tratamos de aclarar y matizar supuestos presuntamente erróneos a nuestro juicio.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

De una forma seria y sistematizada, ya desde el siglo XIX, anatomistas y embriólogos estudiaron las articulaciones en general, sin embargo, salvo excepciones, el estudio de las diartrosis fue tratado superficialmente. Fue en el siglo XX cuando, amparándose en datos experimentales, se empieza a llegar al conocimiento de la organización del esqueleto de los miembros tanto superiores como inferiores, así como de sus respectivas articulaciones, estableciéndose la intervención, no solo del código genético, sino también de factores intrínsecos y extrínsecos, gracias a ellos, se conoce en la actualidad la morfogénesis articular general y su ulterior desarrollo.

Referido al miembro inferior, la articulación de la rodilla ha sido el objetivo predilecto de los investigadores, posiblemente en aras de descubrir su complejidad, por la participación de los meniscos articulares, prestándole menor atención a otra articulación, de no menor trascendencia en la biomecánica del aparato locomotor, cual es la articulación de la cadera o articulación coxofemoral.

Toda esta situación, nos ha sugerido realizar un estudio de la morfogénesis de la citada articulación coxofemoral, durante los periodos embrionario y fetal temprano, para contribuir al conocimiento de su organización y desarrollo, a la vez que establecer su horario morfogénico, no solo, repetimos, durante el periodo embrionario, sino también durante el periodo fetal temprano, lo que sería novedoso, para así JUSTIFICAR la presenta Tesis Doctoral.

Como consecuencia de lo anterior, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

- 1.- Hacer un estudio de la morfogénesis de la articulación coxofemoral humana durante la etapa embrionaria y fetal temprana.
- 2.- Determinar las diferentes capas germinativas origen de las diversas estructuras que integran, el miembro inferior y la articulación coxofemoral.
- 3.- Verificar los diversos tejidos que forman el miembro y la articulación, ya citados, durante su desarrollo.
- 4.- Estudiar los cambios que puedan surgir en esos tejidos, durante el desarrollo.

INTERÉS BIOMÉDICO

Las patologías que afectan a las articulaciones, se han convertido en una de las principales afecciones del ser humano en los últimos tiempos; estas patologías, si bien no atentan contra la vida del paciente, si invalidan y causan un gran problema en cuanto a calidad de vida y rendimiento en el trabajo, tanto es así que una de esas patologías, la artrosis, es de las enfermedades incurables que mas dinero cuesta a la sociedad hoy día.

Por otro lado, esas patologías degenerativas han llevado a dar un gran desarrollo a la Ingeniería Tisular, por medio de la cual, de una manera artificial, se confeccionan los elementos anatómicos, en este caso “prótesis de cadera”, que sustituirán a los naturales que no han resistido el paso de los años, o que han sufrido un fenómeno degenerativo y con ello su destrucción total o parcial. Para la confección de estas prótesis artificiales, se intenta copiar, como es lógico, a las estructuras naturales que se han de sustituir, de ahí que cuanto mejor comprendamos el desarrollo y formación de estas estructuras naturales, mejor podremos sustituirlas y con mayor éxito. Para todo esto tendremos que tener en cuenta, no solo la forma de la “prótesis”, sino también su integración con el huésped, término que describe la serie de procesos por los cuales el producto médico generado por ingeniería tisular (injerto), se integra con el paciente.

MATERIAL
Y
MÉTODOS

Material y métodos

El material utilizado en el presente trabajo de investigación pertenece a la Embrioteca del Departamento de Anatomía humana de la Facultad de Medicina de Granada.

Tras un análisis de la región de la cadera de cada uno de los embriones y fetos humanos que componen la totalidad de especímenes de la referida Embrioteca, se han buscado de entre ellos los que a nuestro entender eran los más idóneos para nuestro trabajo; al final se ha hecho una selección de veintitrés ejemplares: doce embriones y once fetos. Los embriones humanos representan los estadios 14 al 23 de O’Rahilly, ambos inclusive, teniendo consiguientemente, unas longitudes que oscilan entre los 4’5 mm. el más pequeño, a los 30 mm. del de mayor longitud. Los fetos humanos tienen una edad que oscila entre la nueve y las catorce semanas, ambas inclusive, con unas longitudes (v.a.c.) que van desde los 39 mm. del más pequeño, a los 102 mm. del mayor. La enumeración y características fundamentales de todos éstos especímenes humanos, se adjuntan seguidamente en este mismo capítulo:

Embriones Humanos

- Estadio 13 de O’Rahilly.
- M.A -4
- Edad: 28 días.
- Longitud: 4’5 mm.
- Cortes: Horizontales de 8 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- Estadio 14 de O’Rahilly.
- P.T. -8
- Edad: 32 días.
- Longitud: 5 mm.
- Cortes: Horizontales de 8 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- Estadio 15 de O’Rahilly.
- J.D. -1
- Edad: 33 días.
- Longitud: 8 mm.
- Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
- Tinción: V. O. F.

- Estadio 16 de O’Rahilly.
- J.D. -3
- Edad: 37 días.
- Longitud: 10 mm.
- Cortes: Horizontales de 8 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- Estadio 17 de O’Rahilly.

- J.D. -5
 - Edad: 41 días.
 - Longitud: 13 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: V. O. F.
- Estadio 18 de O'Rahilly.
 - G.G. -1
 - Edad: 44 días.
 - Longitud: 17 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina - Eosina.
- Estadio 19 de O'Rahilly.
 - B.B. -1
 - Edad: 48 días.
 - Longitud: 18 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina - Eosina.
- Estadio 20 de O'Rahilly.
 - H.A. -2
 - Edad: 51 días.
 - Longitud: 19 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina - Eosina.
- Estadio 21 de O'Rahilly.
 - X. -14
 - Edad: 52 días.
 - Longitud: 24 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina - Eosina.
- Estadio 22 de O'Rahilly.
 - E.A. -3
 - Edad: 54 días.
 - Longitud: 24.5 mm.
 - Cortes: Sagitales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina - Eosina.
- Estadio 23 de O'Rahilly.
 - G.V. -4
 - Edad: 57 días.
 - Longitud: 27 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina - Eosina.

- Estadio 23 de O’Rahilly.
- B.B.-2.
- Edad: 57 días.
- Longitud: 30 mm.
- Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

Fetos Humanos

- B.B. –1
 - Edad: Nueve semanas.
 - Longitud: 39 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina – Eosina.
-
- G.V. –3
 - Edad: Nueve semanas.
 - Longitud: 41 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina de Harris – Eosina.
-
- A.M. –1
 - Edad: Nueve semanas.
 - Longitud: 41 mm.
 - Cortes: Sagitales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina – Eosina.
-
- G.V. –1
 - Edad: Diez semanas.
 - Longitud: 45 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina – Eosina.
-
- M.A. –3
 - Edad: Diez semanas.
 - Longitud: 46 mm.
 - Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina – Eosina.
-
- X. –8
 - Edad: Diez semanas.
 - Longitud: 50 mm.
 - Cortes: Sagitales de 10 micras de espesor.
 - Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- M.A. -2
- Edad: Once semanas.
- Longitud: 60 mm.
- Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- P.E. -3
- Edad: Doce semanas.
- Longitud: 70.5 mm.
- Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- J. M. -1
- Edad: Trece semanas.
- Longitud: 80 mm.
- Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- O.L. -1
- Edad: Trece semanas.
- Longitud: 83 mm.
- Cortes: Horizontales de 10 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

- Z.O. -2
- Edad: Catorce semanas.
- Longitud: 102 mm.
- Cortes: Sagitales de 20 micras de espesor.
- Tinción: Hematoxilina – Eosina.

En su día, estos ejemplares humanos siguiendo las técnicas habituales de laboratorio, fueron fijados, deshidratados, incluidos en parafina, cortados en serie y finalmente teñidos.

Las tinciones llevadas a cabo fueron siguiendo la técnica de Hematoxilina – Eosina, la de Hematoxilina de Harris y la de V. O. F. (Gutierrez M, y cols. 1963). En esencia dichas técnica de tinción se efectuaron con arreglo a la siguiente metodología:

1.- Técnica de Tinción Hematoxilina – Eosina.

- Desparafinar en xilol, de 12 a 15 minutos.
- Alcohol de 96 °, de 7 a 10 minutos.
- Lavar en agua destilada.
- Pasar a Hematoxilina de 15 a 20 minutos.
- Lavar en agua destilada abundantemente.
- Pasar a Eosina de 2 a 3 minutos.
- Lavar con agua destilada.
- Alcohol de 96°, de 5 a 7 minutos.
- Alcohol absoluto, 10 minutos.
- Carboxilol, 10 minutos.
- Montaje en bálsamo.

2.- Técnica de Tinción de V. O. P.

- Desparafinar en xilol.
- Lavar en agua destilada.
- Hematoxilina de 3 a 5 minutos.
- Lavar con agua destilada y decantar.
- Colorante V.O.F. de 3 a 4 minutos.
- Lavar con agua (ligeramente).
- Deshidratar cuidadosamente con papel de filtro y ligera presión.
- Etanol absoluto, tres pasos.
- Xilol, dos cambios.
- Montaje con bálsamo.

El colorante V. O. P. se obtiene de acuerdo con los siguientes pasos:

- Disponer de un mortero químicamente limpio y seco, y mezclar en el los siguientes productos:
- Verde luz S. F. amarillento..... 0.2 gr.
- Orange G..... 0.25 gr.
- Fucsina ácida 0.30 gr.

El polvo de coloración castaño uniforme así obtenido se mezcla con 50 ml de agua destilada a 90 ° C:

- Agitar hasta disolver el polvo.
- Enfriar a la temperatura ambiente.
- Añadir:
- Ácido fosfotúngstico 0.75 gr.
- Ácido acético glaciado 1.5 – 2 gr.
- Etanol 100 ml.

El colorante así obtenido se puede guardar por tiempo indefinido en frasco de topacio.

Método.-

El método empleado en nuestro trabajo de investigación, ha sido el estudio seriado, corte a corte, bajo el microscopio óptico convencional, de los planos que afectan, tanto a los embriones como a los fetos, a las articulaciones coxofemorales derecha e izquierda de los especímenes seleccionados para nuestro estudio, y de los que a su vez hemos elegido y microfotografiado, aquellos que hemos considerado mas oportunos por su interés, para que ilustraran los momentos y hechos mas significativos del proceso evolutivo de la organización coxofemoral y de la región de la cadera en general, durante los periodos embrionario y fetal temprano, con el fin de establecer un horario morfogénico de la articulación de la cadera, que abarca desde la fase indiferente mesodermal, pasando por la condricificación de la misma para concluir, ya iniciado el proceso osteogénico del par quinemático articular, cuando el feto alcanza los primeros días de la catorce semana del desarrollo.

Periodo
Embrionario

ESTADIO 13 DE O'RAHILLY

Y

ESTADIO 14 DE O'RAHILLY

Fig.1: (M.A.-4)(10x). Esbozo del miembro inferior (1); la asimetría del plano denuncia la oblicuidad de la sección transversa – horizontal.

Fig. 2: (M.A.-4)(40x). Detalle del esbozo del miembro inferior de la fig. 1. Vena cardinal posterior (2). Densificación ectodermal de la superficie del esbozo (3). Microislotes vasculares precursores de la vena marginal (4).

Fig. 3: (M.A.-4)(25x). El conducto mesonéfrico (5), se sitúa ventral al curso de la arteria axial (6) del esbozo del miembro inferior, desprendida por la arteria umbilical (7).

Fig. 4: (M.A.-4)(40x). La arteria axial (6), cruzando dorsalmente al conducto mesonéfrico.

Fig. 5: (P.T.-8)(10x). La asimetría del plano denuncia la oblicuidad de la sección horizontal. Esbozo de un miembro inferior (1). Seno urogenital (2). Arterias umbilicales (3).

Fig. 6: (P.T.-8)(40x). La cresta apical (4), y la vena marginal (5), en fase de organización.

Fig. 7: (P.T.-8)(10x). Plano similar al anterior pero ligeramente craneal al de la fig. 5. Yema ureteral (6), situada dorsal a la arteria umbilical (3).

Fig. 8: (P.T.-8)(25x). Detalle de la fig. 7.

12/05/2005

ESTADIO 15 DE O'RAHILLY

Fig. 9. (J.D.-1)(10x). Esbozo del miembro superior. La vena marginal (1), está perfectamente organizada. Formaciones fibrilares de una raíz del plexo braquial (2), invaden la base del miembro superior, en este se hace evidente la angulación del futuro codo (3).

Fig. 10 (J.D.-1)(10x). Esbozo del miembro inferior. Por comparación con el miembro superior, resulta evidente su retraso evolutivo. La vena marginal está ausente. Fibras radiculares nerviosas (4) invaden la base del esbozo.

Fig. 11 (J.D.-1)(40x). Detalle de la vena marginal (1), en esbozo del miembro superior.

Fig. 12 (J.D.-1)(40x). Uniformidad mesodermal en la citoestructura del esbozo del miembro inferior; también es uniforme la proliferación ectodérmica (5) de la superficie del anclaje del miembro inferior.

Fig. 13 (J.D.-1)(10x). Emergencia de la arteria axial (6), en el miembro inferior a partir de la arteria umbilical (7) correspondiente.

Fig. 14 (J.D.-1)(40x). Detalle de la organización de la arteria axial (6) del miembro inferior.

Fig. 15 (J.D.-1)(10x). Zona de tránsito entre el tronco y el miembro inferior. Ramas del plexo lumbar (8) tratan de alcanzar la región pasando laterales al esbozo del tejido metanefrónico (9) que forma cúpula a la yema ureteral.

Fig. 16 (J.D.-1)(40x). Uniformidad del tejido mesodermal.

Fig. 17 (J.D.-1)(10x). Encuentro de las arterias umbilicales (7) con la aorta abdominal. El tejido metanefrónico (9) forma una orla a la yema ureteral.

ESTADIO 16 DE O'RAHILLY

Fig. 18 (J.D.-3) (4x). Esbozo del miembro superior, cuya morfogénesis resulta mucho más avanzada de la que presenta el anlage del miembro inferior del mismo embrión.

Fig. 19 (J.D.-3) (10x). Detalle de la citoestructura del esbozo del miembro superior de la figura 18.

Fig. 20 (J.D.-3) (4x). Esbozo del miembro inferior (1) aparentemente aislado del tronco embrionario a nivel de la hernia umbilical. Una constricción en la superficie, marca la región de la futura rodilla (2). La vena marginal (3) ya es una realidad en el miembro inferior.

Fig. 21 (J.D.-3)(10x). Detalle del esbozo del miembro inferior de la figura 20, mostrando la vena marginal (3) y la uniformidad del esbozo.

Fig. 22 (J.D.-3)(4x). Esbozo del miembro inferior en cuyo centro, inmersa en el tejido mesodermal indiferente, cursa la arteria axial o isquiática (4), mientras subyacente a la superficie del esbozo discurre la vena marginal (3). La cresta apical (5) es evidente.

Fig. 23 (J.D.-3)(10x). En el tejido mesodermal indiferente del esbozo del miembro inferior cursa la arteria axial, mientras que la vena marginal (3) discurre excéntrica.

Fig. 24 (J.D.-3)(20x). Detalle de la vena marginal (3) y de la cresta apical.

Fig. 25 (J.D. -3)(4x). La base de implantación del esbozo del miembro inferior es invadida por formaciones fibrilares del plexo lumbosacro (6), en ellas se evidencian las ramas ventrales y dorsales que se dirigen a su destino topográfico. La condensación mesodermal en la raíz del esbozo del miembro (7) es manifiesta.

Fig. 26 (J.D. -3)(10x). Detalle del desarrollo de la citoestructura del miembro inferior.

Fig 27 (J.D. -3) (4x). La raíz del esbozo del miembro inferior se halla a la altura del tejido metanefrónico y de la bifurcación de la yema ureteral (8).

ESTADIO 17 DE O'RAHILLY

Fig. 28 (J.D. -5)(4x). Aspecto morfogenético del miembro superior en desarrollo.

Fig. 29 (J.D. -5)(10x). Detalle de la figura 28, en la que se muestra el inicio de la condricificación del húmero (1) y las densificaciones mesodermales ventrales (2) y dorsales (3), de la región a las que llegan, respectivamente, las fibras nerviosas correspondientes del plexo braquial.

Fig. 30 (J.D. -5)(4x). Confluencia de las arterias umbilicales (4), dejando concéntricamente al metanefros (5) en desarrollo.

Fig. 31 (J.D. -5)(10x). Detalle del miembro inferior de la figura 30; la arteria axial (6), alcanza la base del esbozo a cuyo nivel la densificación mesodermal es manifiesta (7), y donde la vena marginal (8) así como la cresta apical (9) también son evidentes.

Fig. 32 (J.D. -5)(4x). Similar a la fig. 30.

Fig. 33 (J.D. -5)(10x). Similar a la fig. 31

ESTADIO 18 DE O'RAHILLY

Fig. 34 (G.G. -1)(4x). El miembro inferior en desarrollo, presenta la estrangulación (1) que marca el límite entre los dos segmentos del esbozo.

Fig. 35 (G.G. -1)(10x). Detalle del comienzo de la condensación mesenquimal (2), en el segmento distal del esbozo.

Fig. 36 (G.G. -1)(20x). Cresta apical (3) y la vena marginal (4), del miembro inferior.

Fig. 37 (G.G. -1)(4x). Organización de condensaciones mesodermales, tanto en la raíz del miembro inferior, como en su segmento distal. Este último, futuro pie, se ve de perfil debido a la actitud posicional del miembro inferior.

Fig. 38 (G.G. -1)(10x). Condensación mesodermal precursora de un metatarsiano.

Fig. 39 (G.G. -1)(20x). Detalle citoestructural de la cresta apical (3) y de la vena marginal (4), del miembro inferior, de la figura 37 y 38.

Fig. 40 (G.G. -1)(4x). Se observa la diferenciación “in situ” del molde precartilaginoso de la articulación de la cadera (6), y del fémur (7), así como del segmento proximal de la tibia.

Fig. 41 (G.G. -1)(10x). Detalle de la fig. 40, donde se demuestra que la diferenciación de los segmentos esqueléticos (8), preceden a la diferenciación mesodermal a masas premusculares (9).

Fig. 42 (G.G. -1)(4x). En contraste con la incipiente diferenciación del futuro esqueleto del miembro inferior, la organización del nervio obturador (1) está muy avanzada, alcanzando la región de la cadera.

Fig. 43 (G.G. -1)(10x). Detalle de la figura 42.

Fig. 44 (G.G. -1)(4x). Masas premusculares de la región de la cadera (9), y curso del nervio ciático (C).

Fig. 45 (G.G. -1)(10x). Detalle de la fig. 44.

Fig. 46 (G.G. -1)(4x). Raíces del plexo sacro (P), alcanzando la región de la cadera, acompañadas por la arteria isquiática (I).

Fig. 47 (G.G. -1)(10x). Detalle de la figura 46, en la que se aprecian las diferenciaciones precartilaginosas (8) y premusculares (9).

Fig. 48 (G.G. -1)(4x). Molde precartilaginoso de la cadera (6); el nervio ciático (C) y la arteria isquiática (I) cursan dorsal al segmento medio del esbozo del miembro inferior en desarrollo.

Fig. 49 (G.G. -1)(10x). Detalle de la figura 48, en el que se aprecia la organización citoestructural del fémur (8), nervio ciático (C) y de la arteria isquiática (I).

ESTADIO 19 DE O'RAHILLY

Fig. 50 (B.B. -1)(4x). Raíces del plexo lumbar (P), originando el nervio femoral (F). Desde la bifurcación iliaca se ha desprendido la arteria iliaca externa (I), que ya se prolonga con la arteria femoral el nervio ciático mayor (C).

Fig. 51 (B.B. -1)(10x). Detalle del molde de cartílago inmaduro del fémur (8), flanqueado a nivel de su diáfisis por los nervios femoral (F) y ciático mayor (C). Incipiente condricación del par osteoarticular de la cadera (6).

Fig. 52 (B.B. -1)(20x). La pieza intermedia articular de la cadera, está compuesta por una banda mesodermal (flecha) interpuesta entre los dos componentes del futuro par kinemático (6).

Fig. 53 (B.B. -1)(4x). Plexo lumbo sacro (P) y origen del tronco del nervio ciático (C). Bifurcación de los vasos iliacos (I).

Fig. 54 (B.B. -1)(10x). Detalle de los cordones fibrilares nerviosos del nervio ciático (C) y de la organización de la cadera (1).

Fig. 55 (B.B. -1)(20x). Estado en que se encuentra la citoestructura de la futura articulación de la cadera.

ESTADIO 20 DE O'RAHILLY

Fig.56 (H.A.-2)(4x). La condricificación afecta a la práctica totalidad del futuro esqueleto del miembro inferior. Músculo cuádriceps femoral (1). Articulación de la rodilla (2).

Fig.57 (H.A.-2)(4x). Músculo iliopsoas y nervio femoral (F). El nervio obturador (O), en su emergencia de la pelvis. Articulación de la cadera (6).

Fig.58 (H.A.-2)(10x). Detalle de la figura 57. Paso del nervio obturador (O) por el agujero en construcción del mismo nombre. La morfogénesis de la articulación coxofemoral, muestra la condricificación del par kinemático – articular, cuya estructura cartilaginosa (6), aún inmadura, contrasta con la conjuntiva de la pieza articular intermedia (5).

Fig.59 (H.A.-2)(20x). Detalle citoestructural de la articulación coxofemoral en desarrollo, visible en la figura 57 y 58. Incipiente deslaminación de la pieza articular intermedia (flecha).

Fig.60 (H.A.-2)(4x). Sinfibrosis del fondo del cotilo en construcción (4). El nervio obturador (O) y los vasos iliacos (I).

Fig.61 (H.A.-2)(10x). Detalle de la figura 60.

Fig.62 (H.A.-2)(20x). La pieza articular intermedia empieza a deslaminarse en su zona central (flecha).

Fig.63 (H.A.-2)(4x). En la cavidad cotiloidea de uno y otro lado, se está organizando el correspondiente pulvinar. La bifurcación de los vasos iliacos (I) es muy evidente.

Fig.64 (H.A.-2)(4x). Cadera derecha. Músculo iliopsoas y nervio femoral (F).

Fig.65 (H.A.-2)(4x). Detalle de la articulación coxofemoral izquierda. Compárese la estructura del coxal y del fémur con la de la pieza articular intermedia. El nervio ciático (C) en el canal isquiotrocantérico.

ESTADIO 21 DE O'RAHILLY

Fig. 66 (X – 14)(4x). Cadera derecha. En el ángulo diedro formado entre el iliaco y el psoas, cursa el nervio femoral (F). Bifurcación de los vasos iliacos (I).

Fig. 67 (X – 14)(10x). Detalle de la figura 66. Contraste entre la pieza articular intermedia y el par kinemático articular de franca estructura cartilaginosa. Se hace evidente el labio articular (1) sobre la ceja cotiloidea. El gran nervio ciático (C) en el canal isquiotrocantérico.

Fig. 68 (X – 14)(4x). Similar a la figura 66.

Fig. 69 (X – 14)(40x). Detalle de la evolución del material mesodermal de la pieza articular intermedia, cuya zona central se va haciendo más laxa, mientras la parte excéntrica se adosa al cartílago del cotilo y de la cabeza femoral, para proporcionarle sus respectivos cartílagos hialinos.

Fig. 70 (X – 14)(4x). Articulación coxofemoral izquierda. Nervio femoral (F) y vasos iliacos externos (I). Por el agujero obturador se desliza el nervio homónimo (O).

Fig. 71 (X – 14)(10x). Detalle de la figura 70. Cotilo (2) y cabeza femoral (3).

Fig. 72 (X – 14)(40x). La zona central de la pieza articular intermedia se deslaminada para organizar la cavidad articular, mientras de parte excéntrica de la referida pieza, se condensa para organizar el futuro cartilago hialino del cotilo (2) y de la cabeza del fémur (3).

Fig. 73 (X – 14)(4x). Músculo glúteo menor (4) alcanzando el trocanter mayor del fémur (5). El nervio femoral (F) en el ángulo diedro formado por los músculos iliaco y psoas. Vasos iliacos (I).

Fig. 74 (X – 14)(10x). Detalle de la figura 71. Morfoestructura articular coxofemoral en la que destaca la del labio articular (I), y la diferente evolución del material conjuntivo de la pieza intermedia.

Fig. 75(X – 14)(4x). Similar a la figura 73.

Fig. 76 (X – 14)(10x). Similar a la figura 74.

ESTADIO 22 DE O'RAHILLY

Fig. 77 (E.A. -3)(4x). Sección sagital de la cadera. Músculo iliopsoas y su tendón insertándose en el trocánter menor del fémur (1). Nervio ciático (C) y glúteo caudal (G), profundos a la masa del músculo glúteo máximo (2).

Fig. 78 (E.A. -3)(10x). Detalle de la figura 77.

Fig. 79 (E.A. -3)(20x). Detalle parcial de la articulación coxofemoral y evolución de la pieza articular intermedia. Labio articular (1); deslaminación de la zona central (2); manguito capsular (3); condensación periférica precartilaginosa hialina (4) para el cotilo y la cabeza del fémur.

Fig. 80 (E.A. -3)(10x). Similar a la fig. 77.

Fig. 81 (E.A. -3)(20x). Similar a la fig. 79.

ESTADIO 23 DE O'RAHILLY

Fig. 82 (G.V. -4)(4x). Articulaciones coxofemorales. En la del lado derecho, la sinfibrosis del fondo del cotilo (1), ya está condricándose. El manguito capsular (2) abraza el cuello de la cabeza del fémur.

Fig. 83 (G.V. -4)(10x). Detalle de la figura 82. Inserción capsular (2), en la cara externa del labio articular (3).

Fig. 84 (G.V. -4)(4x). Articulación de la cadera izquierda. Masa glútea (4). Nervio ciático (C) y vasos glúteos craneales en su trayecto intrapelviano. En el área del agujero obturador, el nervio del mismo nombre (O).

Fig. 85 (G.V. -4)(10x). La cavidad articular empieza a ser evidente y su luz es cruzada por tractos conjuntivos (5) residuales de la deslaminación de la zona central de la primitiva pieza articular intermedia.

Fig. 86 (G.V. -4)(4x). El nervio ciático (C) y los vasos y nervio glúteo craneal (6), en su emergencia por el agujero sacrociático mayor.

Fig. 87 (G.V. -4)(4x). Similar a la figura 86. en el área del agujero obturador, los músculos obturador interno (7) y externo (8).

Fig. 88 (B.B. -2)(4x). Mientras el proceso osteogénico empieza a afectar a la diáfisis del fémur, la cabeza está claramente condrificada. La masa de los músculos adductores (1) es muy evidente, distinguiéndose además, el músculo recto interno (2).

Fig. 89 (B.B. -2)(10x). Detalle de la articulación de la cadera de la figura 88.

Fig. 90 (B.B. -2)(25x). La cavidad articular (3) es muy manifiesta entre las condensaciones pericondrales del cotilo y de la cabeza del fémur que han de organizar sus respectivos cartílagos hialinos.

Fig. 91 (B.B. -2)(4x). Sifibrosis del fondo de la cavidad cotiloidea (4). La cápsula articular (5) salta entre las caras externas del labio articular (6).

Fig. 92 (B.B. -2)(10x). Detalle de la articulación coxofemoral de la figura 91.

Fig. 93 (B.B. -2)(25x). Obsérvese como las citoestructuras de la cabeza del fémur (7) y el labio articular (6) se parecen.

Fig. 94 (B.B. $-2)(4x)$. Similar a la figura 91.

Fig. 95 (B.B. $-2)(10x)$. Similar a la figura 92.

Fig. 96 (B.B. $-2)(25x)$. Similar a la figura 93.

Fig. 97 (B.B. -2)(4x). El nevio ciático mayor (C) y el músculo piramidal de la pelvis (8), a su paso por el agujero sacrociático mayor. El músculo obturador externo (9) continuándose con su tendón de inserción.

Fig. 98 (B.B. -2)(10x). Detalle de la estructuración del músculo obturador externo (9) de la figura 97.

Fig. 99 (B.B. -2)(4x). Cadera izquierda; imágenes similares a las observadas en el lado derecho en la figura 94.

Fig. 100 (B.B. -2)(10x). Detalle de la figura 99. Estructuración de la cápsula articular.

Fig. 101 (B.B. -2)(4x). Curso del tronco del nervio ciático (C), por la cara posterior del muslo.

Fig. 102 (B.B. -2)(4x). El nervio ciático (C), a su paso por el canal isquiotrocantérico.

PERIODO

FETAL

NUEVE SEMANAS DEL DESARROLLO

Fig. 103 (B.B. -1)(4x). La articulación coxofemoral forma una perfecto molde cartilaginoso. Se ha organizado el ligamento redondo (1), de la cabeza del fémur. En el pulvinar acetabular son evidentes los vasos obturatrices (2). Músculos de la cadera: Masa glútea (3) y masa adductoria (4). El nervio ciático mayor (C) cubierto por los músculos de la cara posterior del muslo.

Fig. 104 (B.B. -1)(10x). Detalle de la articulación coxofemoral de la figura 100. Profundo al pulvinar, en la pared de la cavidad pelviana, discurre el nervio obturador (O).

Fig. 105 (B.B. -1)(40x). Detalle del pulvinar acetabular ocupado por tejido conjuntivo y vasos obturatrices (2).

Fig. 106 (B.B. -1)(4x). Corte sucesivo a la figura 103.

Fig. 107 (B.B. -1)(4x). Corte sucesivo a la figura 106.

Fig. 108 (G.V. -3)(4x). La cabeza femoral circundada por un revestimiento pericondral, futuro cartílago hialino, mucho mas denso desde ahora a nivel de la futura área de carga (1). La cápsula articular (2) destaca su estructura fibroconjuntiva que salta entre las caras externas de los labios articulares (3).

Fig. 109 (G.V. -3)(10x). Detalle de la articulación coxofemoral de la figura 108. La capa profunda de la cápsula articular (2), se va diferenciando a membrana sinovial. La cavidad articular (4) cada vez más limpia de trabéculas conjuntivas.

Fig. 110 (G.V. -3)(20x). Ampliación de la figura 109. Detalle citoestructural del labio articular (3) de la cavidad cotiloidea.

Fig. 111 (G.V. -3)(4x). El tendón del músculo obturador externo (5), subyace al ligamento transverso acetabular (3). Curso de los vasos femorales (V).

Fig. 112 (G.V. -3)(10x). Detalle de la figura 111.

Fig. 113 (G.V. -3)(10x). Detalle de los vasos femorales (V) de la figura 111. el molde cartilaginoso de la diáfisis femoral se está desintegrando por la actividad osteogénica.

Fig. 114 (G.V. -3)(4x). Mientras el molde cartilaginoso de la diáfisis femoral se va derrumbando, el par kinemático osteoarticular mantiene intacta su estructura cartilaginosa. Por el agujero sacrociático mayor, se deslizan el nervio ciático (C) y el músculo piramidal de la pelvis (6), ambos cubiertos por el músculo glúteo máximo.

Fig. 115 (G.V. -3)(10x). Detalle de la figura 114.

Fig. 116 (G.V. -3)(20x). Contraste entre la estructura cartilaginosa del coxal y la precartilaginosa del labio articular.

Fig. 117 (G.V. -3)(40x). Detalle de la condricación de la diáfisis del fémur, para compararla con la de la cabeza del fémur.

Fig. 118 (G.V. -3)(4x). Tendón del músculo obturador externo (5) reforzando la cápsula articular en la vecindad del ligamento transverso acetabular. Inserción en el ligamento transverso acetabular, del ligamento redondo de la cabeza femoral (8).

Fig. 119 (G.V. -3)(10x). Detalle de la inserción del ligamento redondo (8) en el ligamento transverso acetabular.

Fig. 120 (G.V. -3)(40x). Citoestructura del ligamento redondo (8) de la cabeza del fémur.

Fig. 121 (G.V. -3)(4x). Similar a la figura 111 y 114. El nervio obturador (O) a su paso por el agujero del mismo nombre, deslizándose entre los músculos obturador externo (5) y pectíneo (9).

Fig. 122 (G.V. -3)(10x). Detalle de la figura 121, para ver la inserción del ligamento redondo de la cabeza femoral (8), tanto en la escotadura isquiopubiana, como en el ligamento transverso acetabular.

Fig. 123 (G.V. -3)(20x). Detalle de la figura 122.

Fig. 124 (A.M.-1)(4x). Curso del nervio ciático (C) y de los vasos y nervios glúteos craneales (1) y caudales (2), a su paso por el agujero sacrociático mayor. Aspecto de la articulación de la cadera seccionada parasagitalmente.

Fig. 125 (A.M.-1)(10x). Detalle de la cápsula articular (3) y del labio articular (4) de la cadera de la figura 124.

Fig. 126 (A.M.-1)(4x). Similar a la figura 124.

Fig. 127 (A.M. -1)(4x). Similar a la figura 123.

Fig. 128 (A.M. -1)(10x). Detalle de la inserción capsular (3) en la margen superior del cuello del fémur.

Fig. 129 (A.M. -1)(4x). Vasos (V) y nervios femorales (F).

Fig. 130 (A.M. -1)(4x). Vasos femorales (V).

DIEZ SEMANAS DEL DESARROLLO

Fig. 131 (G.V. -1)(4x). Progreso de la trabeculación osteogénica en el coxal (1); músculo iliopsoas (2); vasos iliacos (V).

Fig. 132 (G.V. -1)(4x). La articulación coxofemoral protegida por la masa glútea. Nervio obturador (O) acompañado por los vasos obturadores a su paso por el agujero obturador.

Fig. 133 (G.V. -1)(4x). Inserción en el trocánter menor del fémur, del tendón del músculo iliopsoas (2); inserción de los músculos glúteos menor y medio, en el trocánter mayor (3).

Fig. 134 (G.V. -1)(4x). Inserción del ligamento redondo (4) en la cabeza del fémur.

Fig. 135 (G.V. -1)(10x). Detalle del ligamento redondo de la cabeza femoral, acompañado de la arteria que le es propia (5); penetración de los vasos obturadores (6) en el pulvinar acetabular.

Fig. 136 (G.V. -1)(4x). Inserción de los músculos obturadores externo e interno en la cara medial del trocánter mayor del fémur (7); sobre la cara posterior de la porción extrapélvica del músculo obturador interno “cum géminis”, cursa el nervio ciático (C).

Fig. 137 (M.A -3)(4x). La cadera ofrece con claridad las masas musculares de su entorno; masa glútea (1), músculos obturadores interno (2) y externo (3). El nervio ciático (C), cursa profundo a la masa del músculo glúteo mayor (4). La articulación de la cadera está perfectamente definida en todos sus componentes, en espera de que la osteogénesis afecte al par osteoarticular, aún con clara estructura cartilaginosa.

Fig. 138 (M.A -3)(20x). Detalle citoestructural de la cabeza del fémur y de la cápsula articular. El tendón del músculo obturador externo (5) reforzando dicha cápsula.

Fig. 139 (M.A -3)(4x). Articulación coxofemoral derecha. Imagen similar a la de la misma articulación del lado izquierdo (figura 137).

Fig. 140 (M.A -3)(20x). Detalle del proceso osteogénico que afecta al iliaco.

Fig. 141 (M.A -3)(4x). Ligamento redondo de la cabeza femoral (4). El nervio ciático (C) cursa entre los músculos glúteo máximo y obturador interno.

Fig. 142 (M.A -3)(10x). Detalle de la inserción femoral del ligamento redondo (4).

Fig. 143 (M.A -3)(10x). Detalle del nervio ciático de la figura 141.

Fig. 144 (M.A -3)(20x). Detalle de la osteogénesis del coxal de la figura 141.

Fig. 145 (M.A -3)(4x). Curso del nervio ciático (C) y del músculo piramidal de la pelvis (6), en el agujero scrociático mayor, ambos cubiertos por el músculo glúteo máximo.

Fig. 146 (X. -8)(4x). Sección parasagital que interesa la parte profunda de la articulación de la cadera. Ligamento transverso acetabular (1). El nervio ciático (C) discurre dorsal a la articulación y profundo al músculo glúteo máximo (2).

Fig. 147 (X. -8)(4x). Similar a la figura 146, pero mas lateral.

Fig. 148 (X. -8)(20x). Detalle de la textura del ligamento transverso acetabular de la figura 143.

Fig. 149 (X. -8)(20x). Detalle de la osificación del coxal de la figura 146.

Fig. 150 (X. -8)(4x). Labio articular (3) y cápsula (4) de la articulación coxofemoral. La organización de la cavidad articular (5) es prácticamente definitiva.

Fig. 151 (X. -8)(4x). Proceso osteogénico del coxal.

Fig. 152 (X. -8)(25x). Detalle de la cápsula articular (4) y del labio articular (3) de la figura 150.

Fig. 153 (X. -8)(40x). Citoestructura del labio articular (3) y de la cápsula articular (4) de la figura 150. Aún persiste algún tracto conjuntivo (6) de la pieza articular intermedia primitiva en la luz de la cavidad articular.

Fig. 154 (X. -8)(4x). Inserción del ligamento capsular (4) en la cara exterior del labio articular de la cadera (3).

Fig. 155 (X. -8)(10x). Detalle del labio articular (3) de la cápsula articular de la cadera.

Fig. 156 (X. -8)(4x). La articulación coxofemoral guardada ventralmente por el músculo iliopsoas (7), y dorsalmente por la masa glútea (8).

ONCE SEMANAS DEL DESARROLLO

Fig. 157 (M.A. -2)(4x). La cavidad pelviana tapizada por el músculo obturador interno (1). El pulvinar acetabular y los vasos obturadores (2). Inserción cefálica del ligamento redondo (3) de la cabeza del fémur.

Fig. 158 (M.A. -2)(10x). Detalle de la figura 157.

Fig. 159 (M.A. -2)(4x). Similar a la figura 157.

Fig. 160 (M.A. -2)(10x). Detalle de la textura del ligamento redondo de la cabeza del fémur (3).

Fig. 161 (M.A. -2)(40x). Arteria del ligameto redondo de la cabeza femoral (9).

Fig. 162 (M.A. -2)(4x). Articulación coxofemoral guardada por su musculatura dorsal y ventral.

Fig. 163 (M.A. -2)(4x). Similar a la figura 159. El nervio ciático (C). Los vasos glúteos (V) craneales en la vecindad del agujero sacrociático mayor. El nervio ciático (C) se vuelve a desdoblar cuando cursa dorsal al músculo cuadrado femoral.

Fig. 164 (M.A. -2)(4x). Emergencia del nervio ciático y del músculo piramidal de la pelvis, por el agujero sacrociático mayor.

DOCE SEMANAS DEL DESARROLLO

Fig. 165(P.E. -3)(4x). Se inicia el proceso osteogénico de la cabeza femoral a nivel de su cuello anatómico (1).

Fig. 166 (P.E. -3)(20x). Detalle de la figura 165, donde se observa la destrucción del molde cartilaginoso de la cabeza femoral al empezar la fase osteogénica.

Fig. 167 (P.E. -3)(4x). Invasión osteogénica de la cabeza femoral (1) a partir del pericondrio. El ligamento redondo de la cabeza del fémur observado en toda su longitud (3).

Fig. 168 (P.E. -3)(10x). Detalle del ligamento redondo de la cabeza del fémur (3) de la figura 167.

Fig. 169 (P.E. -3)(4x). Inserción femoral del ligamento redondo (3).

Fig. 170 (P.E. -3)(20x). Arteria del ligamento redondo de la cabeza del fémur (4).

Fig. 171 (P.E. -3)(4x). Osteogénesis de la cabeza femoral (1); osteogénesis del coxal (5)

Fig. 172 (P.E. -3)(10x). Detalle de la osteogénesis del coxal de la figura 171.

Fig. 173 (P.E. -3)(4x). El pulvinar acetabular y sus vasos (6).

Fig. 174 (P.E. -3)(10x). Detalle de los vasos (6) y del pulvinar acetabular de la figura 173.

Fig. 175 (P.E. -3)(4x). Invasión osteogénica pericondral (1) de la cabeza del fémur.

Fig. 176 (P.E. -3)(20x). Detalle de figura 175.

TRECE SEMANAS DEL DESARROLLO

Fig. 177 (J.M. -1)(4x). Osteogénesis de la cabeza del fémur (1). Vasos del pulvinar acetabular (3).

Fig. 178 (J.M. -1)(10x). Detalle de los vasos del pulvinar acetabular (3) y de la arteria propia del ligamento redondo (4) de la cabeza del fémur.

Fig. 179 (J.M. -1)(25x). Detalle de la invasión osteogénica (1) de la cabeza del fémur a partir del pericondrio.

Fig. 180 (J.M. -1)(4x). Amplitud de la cavidad articular (5) abrazada por el ligamento capsular (6), pulvinar acetabular.

Fig. 181 (J.M. -1)(40x). Detalle del pulvinar acetabular y sus vasos (7) de la figura 180.

Fig. 182 (J.M. -1)(4x). Articulación de la cadera derecha; similar a la del lado izquierdo de la figura 180.

Fig. 183 (J.M. -1)(10x). Detalle del pulvinar acetabular de la figura 182.

Fig. 184 (J.M. -1)(4x). Osteogénesis de la cabeza femoral (1). Pulvinar acetabular (7).

Fig. 185 (J.M. -1)(10x). Detalle de la figura 184.

Fig. 186 (J.M. -1)(40x). Detalle de la destrucción del molde cartilaginoso cefálico (1), al ser afectado por la osteogénesis.

Fig. 187 (J.M. -1)(4x). Osteogénesis de la cabeza del fémur (1).

Fig. 188 (J.M. -1)(10x). Detalle de la figura 187.

Fig. 189 (J.M. -1)(4x). Estado evolutivo de la osteogénesis de la diáfisis del fémur comparado con el de la cabeza femoral de la figura 187.

Fig. 190 (J.M. -1)(20x). Detalle del avance de las travéculas osteogénicas y destrucción del molde cartilaginoso de la diáfisis femoral de la figura 189.

Fig. 191 (O.L. -1)(4x). Aumenta la invasión osteogénica (1) de la cabeza del fémur desde la zona pericondral.

Fig. 192 (O.L. -1)(10x). Detalle de la invasión osteogénica de la figura 191.

Fig. 193 (O.L. -1)(4x). Similar a la figura 191. Inserción femoral del ligamento redondo (3).

Fig. 194 (O.L. -1)(10x). Similar a la figura 192.

Fig. 195 (O.L. -1)(4x). Un penacho vascular (1) invade desde el pericondrio la cabeza del fémur.

Fig. 196 (O.L. -1)(20x). Detalle de la figura 195.

Fig. 197 (O.L. -1)(4x). La progresión del proceso osteogénico afecta, no solo a la cabeza femoral, que aparece como carcomida, sino también al cotilo. Este último se ve afectado inicialmente por la osificación a nivel de la implantación del labio articular en el rodete cotiloideo (4).

Fig. 198 (O.L. -1)(10x). Contraste de la diáfisis femoral, con la de su cabeza, correspondiente a la figura 194. Un vaso penetrando desde el pericondrio (5).

Fig. 199 (O.L. -1)(20x). Detalle de la figura 198.

Fig. 200 (O.L. -1)(40x). Detalle de las trabéculas osteogénicas de la figura 198.

Fig. 201 (O.L. -1)(4x). Osteogénesis de la diáfisis femoral (5).

Fig. 202 (O.L. -1)(20x). Detalle de las trabéculas osteogénicas de la figura 201.

Fig. 203 (O.L. -1)(40x). Detalle de la figura 201.

CATORCE SEMANA DEL DESARROLLO

Fig. 204 (Z.O. -2)(4x). Penachos vasculares en candelabro (1) invadiendo el cuello y la cabeza del fémur durante el proceso osteogénico.

Fig. 205 (Z.O. -2)(10x). Detalle de la figura 204.

Fig. 206 (Z.O. -2)(20x). Detalle de la figura 204. Los vasos (V) son bien visibles.

Fig. 207 (Z.O. -2)(4x). La osteogénesis del coxal se aproxima a la cavidad cotiloidea a partir del ilíaco (4).

Fig. 208 (Z.O. -2)(10x). Detalle de la figura 207.

Fig. 209 (Z.O. -2)(20x). Detalle de la figura 208.

Fig. 210 (Z.O. -2)(4x). Proceso osteogénico afectando a la cabeza del fémur (1) y al reborde cotiloideo (4).

Fig. 211 (Z.O. -2)(10x). Detalle de la figura 210.

Fig. 212 (Z.O. -2)(4x). El ligamento transverso acetabular (5), saltando entre las márgenes de la escotadura isquiopubiana.

Fig. 213 (Z.O. -2)(10x). Detalle de la figura 212.

OBSERVACIONES

Y

RESULTADOS

PERIODO EMBRIONARIO

Estadio 13 de O'Rahilly

- 28 días de edad.
- Embrión humano: MA-4.
- Longitud: 4.5 mm.

Figs. 1 á 4

Sobre la pared lateral de la porción caudal del tronco destaca, haciendo relieve, el esbozo del miembro inferior del lado correspondiente. Forma una pequeña paleta de tejido mesodermal indiferente, dispuesto de forma uniforme y homogénea. Entre su masa celular embrionaria existen multitud de microislotes vasculares, aparentemente aislados entre sí, que se concentran preferentemente, en la parte marginal del esbozo del miembro par constituir la vena marginal, aún en fase de organización. El conjunto de este sistema vascular drena, junto con el de la pared somática adyacente a la vena cardinal posterior, que aquí la vemos cursar adyacente a la raíz o base del anclaje del miembro inferior y vecina al conducto mesonéfrico del lado homónimo, que queda medial y proximal al cavum.

La capa epitelial ectodérmica que recubre la superficie del anclaje del miembro, aparece uniformemente densificada y poliestratificada, lo que representa la primera manifestación de la cresta ectodérmica apical, aún sin definición precisa, denunciando el conjunto del esbozo del miembro inferior, su ligero retraso evolutivo morfogénico con relación al miembro superior.

En resumen:

Empieza a manifestarse el esbozo del miembro inferior con un ligero retraso en relación con el anlage del miembro superior.

Estadio 14 de O'Rahilly

- 32 días de edad.
- Embrión humano: PT-8.
- Longitud: 5 mm.

Figs. 5 á 8

La asimetría del plano permite observar con claridad solo uno de los esbozos del miembro inferior, que se destaca de la pared lateral del tronco, a nivel del seno urogenital, a la altura donde éste recibe la desembocadura de los conductos mesonéfricos. En esta ocasión, las arterias umbilicales están claramente visibles y guardan cierta simetría, a la vez que su presencia forma sendas pequeñas plicas y hacen relieve en la pared retrocelómica de la porción caudal del embrión.

La paleta ectomesenquimal del anclaje se dispone, como en el caso anterior, formada por un compacto y homogéneo tejido mesodérmico con islotes vasculares que, reunidos entre sí, constituyen la vena marginal que cursa subyacente al ectodermo densificado, que ya ha organizado con claridad la cresta apical.

Desde la arteria umbilical del lado homónimo, arranca una minúscula yema arterial, como primera manifestación de la arteria axial del miembro inferior, futura arteria isquiática.

En resumen:

El esbozo es una simple paleta recubierta por una capa de ectodermo poliestratificada y una masa compacta, uniforme y homogénea de tejido mesodérmico y, por tanto, sin el menor signo de condensación parcial del tejido conjuntivo embrionario.

De la arteria umbilical del lado homónimo, surge una yema vascular colateral, que representa el esbozo de la arteria axial o isquiática.

Multitud de microislotes venosos están inmersos en el tejido mesodérmico, concentrándose en la zona periférica o marginal del esbozo para tratar de construir la vena marginal del mismo; dichos islotes vasculares drenan a la vena cardinal posterior del lado correspondiente, que cursa por la vecindad de la base del anclaje del miembro inferior.

Estadio 15 de O'Rahilly

- 33 días de edad.
- Embrión humano: J.D.-1.
- Longitud: 8 mm.

Figs. 9 á 17

Las figuras 9 á 11, representan los esbozos de los miembros superior e inferior, respectivamente, del lado derecho y se incluyen en este protocolo con el ánimo de hacer un estudio comparativo del grado de desarrollo alcanzado por dichos miembros. De la observación se deduce con facilidad el predominio del superior sobre el inferior. Efectivamente:

El segmento proximal del miembro superior corresponde a la futura región del hombro, mientras que el segmento distal corresponde al primero esbozo de la mano, y están limitados entre sí por una angulación que marca la futura región del codo. Contrasta la condensación mesenquimal del segmento proximal, que será origen, por diferenciación "in situ", de las futuras piezas esqueléticas y musculares; hasta ellas se ve llegar el ramo anterior del nervio raquídeo que emerge de la médula. En el segmento distal no se aprecia condensación mesodérmica alguna, pero en cambio aquí está presente la vena marginal del esbozo del miembro superior. La poliestratificación ectodérmica a nivel del segmento distal es evidente y corresponde a la cresta apical.

El esbozo del miembro inferior es una simple paleta, en la que la división regional del miembro es mucho menos neta que la del miembro superior. No obstante, ya empieza a condensarse el mesénquima en la base del esbozo y hasta ella se ven llegar fibras nerviosas del nervio raquídeo, desprendidas a su altura, pero en cuya estructuración hay evidentes signos de menor organización que los que se aprecian en el miembro superior. En la porción distal del esbozo del miembro inferior, aunque es evidente la presencia de la cresta apical, la vena marginal está en vías de formación y, por ahora, lo que destaca desde el punto de vista vascular, es la presencia de múltiples microislotos venosos, que tratan de reagruparse en la parte periférica del citado esbozo inferior.

Las figuras 13 y 14, muestran la parte más inferior del esbozo del miembro inferior y en ellas, además de apreciarse la masa uniforme de tejido mesodermal que las integra, se distingue la poliestratificación ectodérmica que edificará la cresta apical correspondiente.

Múltiples microlagunas venosas tratan de organizar la vena marginal, a la vez que desde la arteria umbilical correspondiente se desprende la arteria axial, que penetra por la parte inferior y posterior de la base del anlage del referido miembro inferior.

Las figuras 15 á 17, corresponden a la zona de tránsito entre las paredes del tronco y la emergencia del esbozo del miembro inferior del lado correspondiente y están destinadas a mostrar que el anclaje del citado miembro, se halla en este estadio a

la altura donde, en el interior del embrión, ha alcanzado, se desarrolla la yema ureteral y se organiza el tejido metanefrógeno.

Desde el tubo medular emergen las raíces más altas del futuro plexo lumbosacro, circunstancia que coincide con el punto donde las dos arterias umbilicales se reúnen para continuarse con la aorta dorsal.

En resumen:

Mientras que el esbozo del miembro superior está mas evolucionado, pues presenta claramente definida la vena marginal y una angulación que delimita dos segmentos, proximal y distal, de los que en el primero de ellos, es evidente la presencia de condensaciones mesodérmicas, como anlagen de las futuras piezas esqueléticas y musculares de las regiones del hombro y braquial propiamente dicha, y hasta la que llegan los ramos anteriores o raíces del plexo braquial, en avanzado proceso de organización; en el esbozo del miembro inferior, en cambio, aún no se ha definido la vena marginal; se atisba una ligera proliferación mesodérmica en su base, en la que penetran algunos contingentes fibrilares de los nervios raquídeos del futuro plexo lumbosacro.

Estadio 16 de O'Rahilly

- 37 días de edad.
- Embrión humano: J.D.-3.
- Longitud: 10 mm.

Figs.18 á 27

El esbozo del miembro superior se destaca a la altura de la cavidad pericárdica, como es normal; aparece con un mayor grado evolutivo morfogénico que el del miembro inferior, según se puede deducir al comparar uno y otros esbozos en desarrollo de este mismo embrión. En el esbozo del miembro superior, pese a que el embrión se corresponde con unas horas avanzadas del estadio 16 de O'Rahilly, embriones de 8 á 11 mm., pues no en balde suma 10 mm. de longitud, no presenta aún condensaciones mesenquimales evidentes, precursoras del húmero, del radio y del cúbito; consiguientemente, no se puede observar el inicio de la condricificación humeral. Tampoco se observa la aparición de las regiones carpiana y digital. Por el mismo motivo no se individualizan las masas premusculares y del mesénquima de la escápula. No obstante, lo que resulta evidente es la angulación del miembro superior que delimita con claridad dos segmentos, el proximal y el distal; mientras en el proximal es evidente una proliferación y densificación mesenquimal, con la organización avanzada de los vasos axilares, en el segmento distal y con mesénquima uniforme en general, sobresale el alto grado de organización de la vena marginal, que subyace al ectodermo de la zona apical; dicho ectodermo aparece claramente estratificado, pero sin constituir la típica cresta apical, figs. 18 y 19.

Figs. 20 á 24. Fruto de la sección transversa horizontal y la flexura caudocraneal embrionaria, se aprecia la porción troncal del embrión al nivel de la hernia umbilical, así como la cresta embrionaria. A la altura de la hernia umbilical se secciona el esbozo del miembro inferior, aparentemente aislado de la cara lateral izquierda del embrión, debido a la flexura o incurvación que el esbozo ofrece ya, en la futura región de la rodilla.

Aunque por estas fechas, como señala O'Rahilly, (1981), aparecen tres centros de proliferación para el muslo, pierna y pie, respectivamente, lo cierto es que en este embrión, el tejido mesenquimal del esbozo aparece homogéneamente densificado e incluso no se acierta a precisar las condensaciones mesenquimales específicas, que denuncian el futuro esqueleto de la cintura pelviana y del miembro inferior. No obstante, lo que resulta evidente es el alto grado de desarrollo conseguidos por la arteria axial primitiva o isquiática y por la arteria marginal.

Figs. 24 á 27. Corresponden a la base de implantación del miembro inferior del lado izquierdo; existe una evidente condensación mesenquimal, pero, como hemos dicho al referirnos al esbozo del miembro del lado derecho, está uniformemente distribuido a manera de un manto homogéneo, por lo que no hay aún signos de futuros segmentos de piezas esqueléticas, ni siquiera en fase de precartilago.

La morfogénesis del esbozo del miembro inferior ha dado un paso adelante, de tal forma que su base de implantación es invadida por importantes formaciones

fibrilares nerviosas, emanadas a partir de los nervios lumbosacros, en las que resulta fácil distinguir los ramos anteriores y posteriores del futuro plexo, destinadas a las masas mesodérmicas ventrales y dorsales, según su topografía.

La cubierta ectodérmica del esbozo está densificada y poliestratificada, pero no llega a constituir aún la verdadera cresta apical.

En resumen:

Avanzadas las horas del estadio 16 de O'Rahilly, embriones de 10 mm. de longitud, el retraso cronológico evolutivo del esbozo del miembro inferior, con relación al superior, resulta evidente. No obstante, el anclaje en desarrollo del miembro inferior, presenta la constricción que permite distinguir en él los dos segmentos, el proximal y el distal. Tanto en uno como en otro segmento hay una evidente condensación mesenquimal, precursora de su futuro esqueleto y masas musculares, pero dispuesta en forma de un manto homogéneo. La arteria axial resulta muy evidente, así como la vena marginal. Las raíces del futuro plexo lumbosacro han invadido el segmento proximal del esbozo e incluso se distingue con claridad, en la base de implantación de aquel, la bifurcación de las mismas para originar las ramas ventrales y dorsales destinadas a los blastomas mioblásticos topográficamente anteriores y posteriores. La superficie ectodérmica está claramente poliestratificada, pero no hay una definición evidente de la cresta apical.

Habrá pues que esperar a las últimas horas de este estadio, como afirma O'Rahilly (1981), para que se puedan distinguir las diferentes condensaciones mesenquimales que permitan precisar la cintura pelviana y las distintas piezas esqueléticas del miembro inferior, ya que por ahora, como hemos dicho, la condensación mesenquimal constituye un todo armónico, homogéneo e indiferente.

Estadio 17 de O'Rahilly

- 41 días de edad.
- Embrión humano: J.D.-5.
- Longitud: 13 mm.

Figs. 28 á 33.

Como puede apreciarse en el plano de sección, fig. 28, el miembro superior izquierdo en desarrollo, se desprende de la pared lateral del tronco, a nivel del plano donde se contemplan entre otras formaciones en desarrollo: el corazón, los esbozos broncopulmonares, el esófago y la vena cardinal superior izquierda.

El miembro superior ofrece ya el inicio de la condricación del húmero, así como las condensaciones mesenquimales premusculares de la región de la axila, donde se disponen topográficamente. A estas masas premusculares se les ve llegar con claridad una raíz del plexo branquial, perfectamente organizada, en la que resulta fácil reconocer sus ramas ventrales y dorsales, que buscan sus masas premusculares topográficas correspondientes. Por lo anteriormente descrito, se deduce el avanzado estado morfogénico del miembro superior.

Figs. 30 á 33. Las secciones, muy próximas entre si, interesan sendos planos donde confluyen las arterias umbilicales en la aorta; es decir, donde la citada arteria se bifurca para continuarse con las arterias ilíacas primitivas o comunes que, por cierto, a este nivel enmarcan dorso y lateralmente, las yemas ureterales y sus correspondientes tejidos metanéfricos. En la porción ventral, se secciona el seno urogenital y, en la superficie, se organizan las estructuras genitales externas. A estos niveles, se destacan los miembros inferiores y precisamente, en la del lado izquierdo, se secciona la constricción de la región del genu, delimitando con claridad dos segmentos en el esbozo: el proximal, para las regiones de la cadera y el muslo; y el distal, para la pierna y el pie. El esbozo del miembro inferior derecho, además de mostrar la vena marginal y una cresta apical perfectamente precisa y definida, muestra en su raíz de implantación, futura región de la cadera, la penetración de la arteria isquiática o axial primaria, y fibras nerviosas procedentes de las raíces del futuro plexo lumbosacro.

En cuanto a la evolución del tejido mesodérmico, hay clara condensación proliferativa al nivel de la futura región de la cadera, como premonición de la próxima aparición de masas premusculares y precartilaginosas, que organizarán la musculatura y la articulación de la cadera.

En resumen:

Se mantiene el predominio morfogénico del miembro superior sobre el inferior, lo que se pone en evidencia, fundamentalmente, en dos hechos: El inicio de la condricación de las piezas esqueléticas y la perfecta organización de las ramas nerviosas del plexo braquial, circunstancias que aún no concurren en el miembro inferior.

Por lo demás, antes de que concluya el estadio 17 de O'Rahilly, aparece una delimitación más en el miembro inferior, concretamente entre la pierna y el tarso, así como esbozos digitales; hay sobre todo, condensaciones mesenquimales para su correspondiente esqueleto y las masas premusculares respectivas. Concretamente, en el tema preciso de nuestra investigación, la morfogénesis de la cadera es, en este estadio, donde por vez primera, la condensación mesodérmica significa la localización más precoz del anlage de la futura articulación; por ahora, insistimos, solo representada por proliferación mesenquimal de la base del esbozo del miembro inferior, pero sin diferenciación precisa a masas premusculares o precartilaginosas que hablen a favor de un destino determinado, como formar piezas esqueléticas o masas musculares específicas.

Estadio 18 de O’Rahilly

- 44 días de edad.
- Embrión humano: C.G.-1.
- Longitud: 17 mm.

Figs. 34 á 49.

Los cortes transversos horizontales, muestran parcialmente los planos de sección que interesan al abdomen, por cuya pared anterior discurren las arterias umbilicales, el cordón umbilical con sus vasos, así como algún asa intestinal extracelómica. A esta misma altura, se destaca de la porción mas caudal de la pared lateral del tronco, el miembro inferior, claramente estrangulado por la angulación que separa la región de la pierna, de la del pie, fig. 34. en el segmento distal hay ya condensaciones mesodérmicas dispuestas radialmente, que denuncian las futuras piezas esqueléticas metatarsianas, fig. 37, así como una evidentísima vena marginal y una cresta apical ectodérmica bien definida, figs 36 y 39.

En la raíz de implantación del miembro, al igual que en el espesor del segmento proximal, en los que aparece configurado el miembro inferior, la proliferación mesodérmica y su consiguiente densificación, inicia la diferenciación “in situ” el tejido cartilaginoso y masas premusculares, destinadas a la musculatura de la cadera, que van perfilando su topografía, figs. 34 y 37.

Como puede observarse en estos planos, el proceso de condricación ha interesado ya al iliaco, al fémur y a la tibia, fig. 43, mientras que las estructuras radiales del segmento distal, se mantienen en forma de claras condensaciones de mesénquima, fig. 42. En busca de las condensaciones mesodérmicas premusculares, llegan los nervios femoral y obturador, fig. 42, con un curso topográfico bien definido, así como el nervio ciático, fig. 44, que discurre profundo al blastema premuscular del glúteo mayor, en vías de organización avanzada, fig. 45.

El proceso de condricación en el lado izquierdo ofrece, lógicamente, las mismas características que se observan en el miembro inferior derecho; para ahora, fruto de la sección, se distingue con claridad el molde cartilaginosos inmaduro del fémur, fig. 49, en el que destaca proximalmente su porción cefálica, la cual se adosa a la representación precartilaginosa del iliaco, figs. 40 y 48, donde, por estas fechas, inicia su diferenciación coxofemoral; a su nivel, el tejido mesodérmico que la integra, une íntimamente las masas precartilaginosas de la cabeza femoral y del cotilo.

Desde la región sacra destacan los cordones nerviosos representativos del plexo sacro, fig. 46, para constituir el nervio ciático, figs. 48 y 49, que llega con claridad hasta la región poplítea.

En resumen:

El proceso de condricación ha iniciado, durante el estadio 18 de O’Rahilly, la formación de las piezas esqueléticas del miembro inferior, de tal suerte que, en las horas finales de dicho estadio, cual es el caso de este embrión de 17 mm., el proceso

progresar en dirección próximo - distal; ya se distinguen moldes de cartílago inmaduro o precartilago para el fémur y la región ilíaca, que ha de contribuir en la formación de la cavidad cotiloidea. Consecuentemente, a nivel de la articulación coxofemoral se aprecia, por vez primera, al concluir el proceso morfogénico del estadio 18 de O'Rahilly, la pieza intermedia que ha de organizar dicha articulación.

Las otras piezas del futuro esqueleto del miembro inferior están más atrasadas en el proceso morfogénico, hasta el punto que todas ellas se mantienen, menos la parte proximal de la tibia, en fase de pura condensación mesodérmica. Los radios digitales son evidentes, sin embargo aún no han surgido los espacios interdigitales.

Las masas blastemáticas premusculares se van diferenciando "in situ", al igual que hacen las futuras piezas esqueléticas del miembro inferior, alineándose en su topografía regional. A estas masas llegan, bien definidos, los troncos nerviosos femoral y obturador: El tronco del nervio ciático y los vasos femorales e incluso poplíteos, son claramente reconocibles.

Finalmente, en el extremo distal del miembro inferior, tanto la vena marginal como la cresta apical, son muy evidentes.

Estadio 19 de O'Rahilly

- 48 días de edad.
- Embrión humano: B.B.-1.
- Longitud: 18 mm.

Figs. 50 á 55.

Como quiera que este embrión tiene tan solo 1 mm. de longitud más que el embrión G.G.-1, descrito en el protocolo anterior, correspondiente al estadio 18 de O'Rahilly, pocas diferencias morfogénicas vamos a encontrar entre ellos; no obstante, los planos seleccionados aquí, servirán para confirmar el progreso de la organización del miembro inferior en general, y de forma específica de la región de la cadera.

Evidentemente el molde precartilaginoso o de cartilago inmaduro, dibuja un fémur en miniatura, en el que son reconocibles sus futuras diáfisis y epífisis. Enfrentada a su epífisis proximal, se halla la porción del coxal que se ha diferenciado también a tejido precartilaginoso, para contribuir a formar el cótilo. Entre sendas porciones del par kinemático de la futura cadera, se sitúa la porción articular intermedia, de estructura mesenquimal indiferente; su tejido mesodérmico, apenas densificado, forma un todo, que une íntimamente al tejido precartilaginoso del fémur y del coxal, fig. 55, signo de que a este nivel se constituirá una articulación. El tejido de la pieza intermedia se prolonga, a su vez, con la densificación mesodérmica que rodea a los moldes precartilaginosos del fémur y del coxal, para ir organizando el correspondiente pericondrio, fig. 51.

A nivel de la región de la rodilla, una densificación mesenquimal se erige en precursora de la rótula.

Tan evidente como la organización de las futuras piezas esqueléticas, resulta la morfogénesis de las masas blastemáticas premusculares flexoras y extensoras, dispuestas como densificaciones mesodérmicas a nivel del segmento proximal, de los tres que constituyen el miembro inferior en desarrollo, fig. 50; y 53. A estas masas mesenquimales premusculares se le ve llegar con claridad el nervio femoral, por la cara anterior del muslo, fig. 50; el tronco del nervio ciático mayor, tras organizarse a expensas de las raíces del plexo sacro, fig. 53., discurre por la parte posterior del muslo, para llegar a la constricción del esbozo del miembro inferior, que representa la separación entre los segmentos proximal y medio en desarrollo y que no es otra cosa, que la futura región poplítea.

En cuanto a la organización vascular, hemos de decir que a la primitiva arteria axial o isquiática del miembro inferior, le está supliendo ya, la arteria ilíaca externa y, a continuación, la femoral, circunstancias que se pueden apreciar en la fig. 50, donde se asiste a la división de la ilíaca común, y en las figs. 50 y 53, en las que se puede seguir el curso del origen de la ilíaca externa y de su continuación, la arteria femoral, respectivamente.

En resumen:

La morfogénesis de la articulación coxofemoral y de la región de la cadera, no hace más que confirmar la progresión de la organización de dicha articulación, cuya diferenciación se inició en el estadio 18 de O'Rahilly. A medida que los futuros elementos esqueléticos del par kinemático se van definiendo, el mesénquima de la zona intermedia de la futura diartrosis, se convierte en tejido conjuntivo embrionario tenue, formado por dos capas densificadas, próximas a los extremos precartilaginosos de los elementos del par kinemático, que se continúan periféricamente con el tejido prepericondral vecino. No obstante, aún no se incluye en la zona intermedia una capa de mesénquima vascular precursora de la sinovial articular y consiguientemente tampoco hay el menor atisbo de la cavidad articular.

En otro orden de cosas, los sistemas vasculares y de inervación han dado un paso de gigante hasta el punto de que los grandes troncos vasculonerviosos de la región, cuales son, los nervios femoral, obturador, ciático mayor y arterias iliaca externa y femoral, son una realidad morfogénica tangible.

Estadio 20 de O'Rahilly

- 51 días de edad.
- Embrión humano: H.A.-2.
- Longitud: 19 mm.

Figs. 56 á 65.

Llegado el estadio 20 de O'Rahilly, el proceso de condricación afecta ya con toda evidencia a los moldes cartilaginosos de las futuras piezas esqueléticas del miembro inferior, en el que incluso se puede reconocer la articulación de la rodilla y la individualización de los ligamentos cruzados. Por otra parte, los espacios interdignales en el futuro pie, comienzan a hacerse evidentes.

En cuanto se refiere a las regiones de la cadera y del muslo, se observan las diferenciaciones de los blastemas premusculares, en masas bien organizadas de las musculaturas ventral y dorsal, reconociéndose la del cuádriceps femoral y la de los aductores, figs. 57 y 60, así como a los troncos terminales del plexo lumbar destinados a estos músculos, los nervios obturador y femoral, respectivamente. Precisamente la figura 58., muestra al nervio obturador en el momento que deja la pelvis por el agujero obturador para pasar al muslo, y las figuras 57 y 60, ofrecen la imagen del potente músculo iliopsoas, deslizándose profundo al molde cartilaginoso del coxal en construcción y acomodándose al ángulo diedro, que forman entre sí el músculo psoas y el músculo iliaco, el voluminoso nervio crural o femoral. Músculos y nervios tienen bastante definidas sus relaciones con la futura articulación coxofemoral. Esta última, por su parte, prosigue su morfogénesis: Los planos muestran el grado de condricación conseguido por el iliaco y el pubis, fig. 61., así como por parte del fémur, cuya cabeza condricada es cada vez mas manifiesta. En el área cotiloidea, donde concurren isquion e ilión y profundo a la cual cursa el nervio obturador siguiendo a la futura línea o cresta terminalis del coxal, el tejido conjuntivo se interpone entre las citadas porciones cartilaginosas del coxal, denunciando la temporal sincondrosis existente en el fondo de la cavidad cotiloidea que, por ahora, inicia su formación. Enfrentada a la zona, la epífisis proximal del fémur, íntegramente condricada, dibuja la cabeza del fémur; entre las formaciones coxales y la citada cabeza, la pieza mesodérmica intermedia de la futura diartrosis coxofemoral está evolucionando, de tal suerte que su material celular se adosa excéntricamente a los moldes cartilaginosos del par cinemático y se confunde y continúa después con el tejido pericondral, fig., 61. La parte central de la pieza articular intermedia se va haciendo mas laxa, cual si tratara de deslaminarse para dar origen a la cavidad articular, figs. 59 y 62.

Un plano, bastante simétrico, ofrece una sección transversal de sendos coxales, fig. 63, constituyendo, uno y otro, un todo continuo cartilaginoso que enmarca las vísceras pelvianas en desarrollo, así como a los vasos iliacos y alguna raíz del plexo sacro. En una y otra región de la cadera, la cara externa de cada coxal, se excava y muestra una depresión a nivel del fondo del cotilo en construcción, que denuncia al futuro pulvinar. También se pueden distinguir blastemas musculares, diferenciándose a músculos glúteos.

Visión de la cadera derecha, fig. 64, y un plano parcial de la pelvis en el que destacan la presencia de los nervios femorales y obturador, y de los vasos iliacos; en el canal isquiotrocantérico discurre el nervio ciático mayor, que es un detalle de la cadera izquierda del mismo embrión, fig. 65, que muestra, además del nervio ciático, el aspecto que ofrece la pieza intermedia y el pulvinar acetabular. Por lo demás, se condensa y prolonga con el pericondrio femoral, así como con el del coxal donde prolifera para organizar el fibrocartílago del labio articular de la ceja cotiloidea.

En resumen:

Además de la progresión morfogénica de las distintas estructuras de la región de la cadera, en la articulación coxofemoral, de forma específica, están acaeciendo hechos singulares, tales como la creación de una sinfibrosis entre iliaco e isquión, en el fondo del cotilo, que anticipa la temporal sincondrosis allí existente hasta después del nacimiento; el material mesodérmico primario de la pieza intermedia articular prolifera en sus porciones excéntricas y se adosa y continúa con el pericondrio de los moldes cartilagosos del futuro par kinemático de la articulación, a la vez que se condensa sobre el coxal, para elaborar el labio articular; por otro lado, la zona central de la referida pieza intermedia se deslaminada y, consiguientemente, se hace más laxa, como primera manifestación o atisbo de la cavidad articular.

Las masas musculares de la cadera y sus correspondientes nervios, van adquiriendo su propia individualidad como tales, destacando en el conjunto, los troncos nerviosos femoral y obturador, y los músculos iliopsoas y glúteos.

Estadio 21 de O'Rahilly

- 52 días de edad.
- Embrión humano: X-14.
- Longitud: 23 mm.

Figs. 66 á 76 a.

Los planos horizontales del embrión muestran parcialmente, las regiones pelviana y de la cadera. En ellos se observan, entre otros detalles, el origen de la arteria iliaca externa, fig. 66, a partir de la bifurcación iliaca, así como el encuentro de las venas ilíacas, para originar la vena cava inferior, fig. 68. Desde la pared posterior, donde se secciona el metanefros, el músculo psoas se prolonga centralmente hacia la región de la cadera, derecha en esta ocasión, para encontrarse con el músculo ilíaco; en el ángulo diedro, abierto lateralmente, que forman sendos músculos, se halla el nervio crural. La masa glútea entorna latero y dorsalmente, fruto de la aptitud del miembro inferior del feto, la región citada. Tanto el coxal como el fémur, están claramente condricados y en el canal isquiotrocantérico discurre el nervio ciático mayor, cubierto por el músculo glúteo máximo, fig. 68.

En cuanto se refiere específicamente a la articulación coxofemoral, aparte de comprobar la perfección morfogénica cartilaginosa, tanto del coxal como de la cabeza femoral, fig. 69, observamos el grado evolutivo conseguido por la pieza articular intermedia, donde se contempla que el tejido conjuntivo mesodérmico periférico, se adosa, en parte, al fondo del cotilo y al contorno de la cabeza femoral, formando una densa banda pericondral conjuntiva, fig. 69, que anticipa la organización del cartílago hialino que cubre el par kinemático enfrentado; otras porciones de la pieza intermedia se densifican por proliferación celular, en las márgenes de la cavidad cotiloidea, fig 67, para seguir elaborando el labio articular; mientras la parte central de la citada pieza, forma una masa conjuntiva, citoestructuralmente, mucho mas laxa que sus partes periféricas, y que se interpone entre el coxal y el fémur, rellenando por completo el espacio de la futura cavidad articular.

La región de la cadera izquierda, en un plano más craneal que los observados en las figs. 66 y 68, vemos, además del metanefros, al mesonefros, gónada y cordón urogenital. Los genitales externos y la vejiga urinaria, flanqueada por la arteria umbilical izquierda, dan testimonio de la topografía del plano embrionario, fig. 70. Apoyándose sobre la cara interna del coxal, discurren los vasos ilíacos externos y el nervio femoral, fig. 70, que se sitúa sobre la masa del músculo ilíaco. Como la sección del coxal pasa por el agujero obturador, fig. 70, se puede contemplar el paso del nervio obturador por el mismo, fig. 71.

El aspecto de la citoestructura de la articulación coxofemoral es igual a la descrita en el del lado derecho de este mismo embrión; si acaso, contrasta más aún aquí, el diferente aspecto morfogénico de las distintas partes de la pieza articular intermedia, fig. 72, sobre todo la laxitud de la zona central y la densificación periférica, que está construyendo los futuros cartílagos hialinos articulares y los fibrocartílagos que amplian la ceja o rodete cotiloideo.

Las imágenes en el lado izquierdo, son superponibles en todo, a las que se han descrito en la fig. 66, correspondiente al lado derecho del mismo embrión; a ellas remitimos el comentario respectivo. No obstante, fruto de la sección, lo que se aprecia con nitidez es la masa glútea, de la que, mientras el glúteo máximo cubre la parte posterocaudal de la región de la cadera, figs. 73 y 75, protegiendo el tronco del nervio ciático que camina por el canal isquiotrocantérico, fig. 74, los músculos glúteos medio y menor, tapizan la cara externa del ilíaco, para terminar insertándose sobre la superficie externa del trocánter mayor, que ya ha alcanzado la estructura cartilaginosa.

La articulación coxofemoral, en estos planos, también confirma la estructuración ya descrita, en relación, tanto con el par kinemático, como con el proceso evolutivo de la pieza articular intermedia.

En resumen:

El proceso de condricificación ha modelado perfectamente las tres piezas integrantes del coxal, así como al fémur, por lo que el modelo cartilaginoso del futuro par kinemático de la articulación coxofemoral queda perfectamente configurado, cuando el embrión humano alcanza el estadio 21 de O'Rahilly. En cuanto a la pieza articular intermedia, su morfogénesis ha progresado hasta el punto de que, a expensas de su proliferación celular, se están definiendo los cartílagos hialinos de la cavidad cotiloidea y de la cabeza femoral, si bien, por ahora, constituyen simples condensaciones conjuntivas que se continúan con el tejido pericondral adyacente; existe también una clara condensación que organiza el labio articular que está estructurado en fase precartilaginosa; finalmente, el resto del material celular de la pieza intermedia se hace más laxo y llena todo el espacio que queda entre los moldes cartilagosos de la cabeza del fémur y la cavidad acetabular, por lo que, consiguientemente, aún no hay el menor atisbo de cavidad articular.

Las estructuras vasculonerviosas y musculares de la región, están muy definidas, en especial en cuanto se refiere a los vasos ilíacos externos, los troncos terminales del plexo lumbosacro y las masas musculares, en particular las del iliopsoas y glúteos máximo, medio y menor.

Estadio 22 de O'Rahilly

- 54 días de edad.
- Embrión humano: E.A.-3.
- Longitud 24.5 mm.

Figs. 77 á 81.

El coxal ofrece totalmente condricadas sus tres piezas integrantes: ili6n, isqui6n y pubis. Aquellas se re6nen entre si en la cavidad acetabular, en estos momentos, por medio de sinfibrosis.

Al estar cortado el embri6n sagitalmente, las figuras muestran secciones parasagitales parciales de la regi6n de la cadera. En la fig. 77, se aprecia el molde cartilaginoso del iliaco enfrentado al del f6mur, constituyendo la articulaci6n coxofemoral, rodeada y protegida dorsolateralmente, por la masa muscular gl6tea y ventromedialmente por el m6sculo iliopsoas, cuyo tend6n bastante bien definido, termina por insertarse en el trocanter menor, que aparece en fase de condricaci6n, fig. 78. El tronco del nervio ci6tico discurre dorsal al segmento pr6ximal del f6mur y oculto por el gl6teo m6ximo, que tambi6n cubre al nervio gl6teo caudal, situado en la inmediata vecindad del voluminoso nervio ci6tico mayor, fig. 77.

La pieza intermedia articular mesod6rmica, se ha diferenciado a conjuntivo para elaborar el ligamento capsular, fig. 80, que, a nivel del coxal, se contin6a y confunde con el tejido precartilaginoso que va elaborando el labio articular pericotiloidea, fig. 79, y 81, que a su vez se contin6a con el tejido pericondral iliaco.

La zona central de la pieza articular intermedia se ha hecho evidentemente mas laxa, en comparaci6n con lo conseguido en el estadio anterior; ahora forma una imagen lineal continua, que se interpone, fig. 78, entre los extremos cartilaginosos del par kinem6tico; a estos 6ltimos, a su vez, se le ha sumado material de la pieza intermedia para construir sus respectivos cart6lagos hialinos.

La densificaci6n del tejido pericondral, precursora de los labios articulares cotiloideos, fig. 79, contrasta con la estructura del tejido conjuntivo que est6 construyendo al tejido capsular.

En resumen:

Al seguir la morfog6nesis de la articulaci6n coxofemoral se perfila, con bastante claridad, la evoluci6n del material de la pieza articular intermedia, pudi6ndose adivinar ya la cavidad articular, el manguito capsular y el labio articular que amplia el rodete glenoideo. Por ahora, la cavidad articular solo est6 representada por una banda deslaminada central, muy laxa, en la que empiezan a surgir peque6nas dehiscencias y vacios.

Estadio 23 de O'Rahilly

- 57 días de edad.
- Embrión humano: G.V.-4.
- Longitud: 27 mm.

Figs. 82 á 87.

A nivel de la porción iliaca del coxal, empiezan a manifestarse dos signos significativos; por una parte, dado que se va a iniciar el tercer mes del desarrollo, el molde cartilaginoso empieza a derrumbarse para comenzar la osteogénesis; por otra parte, las sinfibrosis del fondo del cotilo, han iniciado la condricificación, fig. 83, que se mantendrá durante largo tiempo, ya que perdurará hasta bastante tiempo después del nacimiento.

A nivel de la articulación de la cadera suceden hechos muy significativos: la banda central de la pieza articular intermedia, que ya era bastante laxa en el estadio 22 de O'Rahilly, ha terminado por deslaminarse y disgregarse, hasta el punto que empieza a verse; fruto de ello, una cavidad, la futura cavidad articular coxofemoral, en la que, como reliquia del fenómeno, persiste una fina trabeculación, fig. 85, representada por finos puentes de tejido conjuntivo, que unen entre sí las márgenes opuestas de la pieza intermedia, que se han adosado al fondo del cotilo o se han aplicado al contorno de la cabeza del fémur. Otro detalle es que el proceso de condricificación interesa también, en este estadio embrionario final, al material conjuntivo que está organizando el labio articular fibrocartilaginoso, fig. 85, e incluso se empieza a vislumbrar la condensación mesenquimal que formará al ligamento redondo de la cabeza femoral.

Si hasta ahora, en la morfogénesis de las masas musculares de la región de la cadera, se habían diferenciado a verdaderos músculos, los iliopsoas y masa glútea, a partir de estos momentos, los blastemas premusculares de los músculos obturadores, tanto interno como externo, se hacen evidentes, fig. 87, y sobre cuya cara dorsal se desliza el nervio ciático, oculto por el músculo glúteo mayor. En sendas imágenes, fig. 86, y 87, se observa el agujero sacrociático mayor por el que sale de la pelvis, tanto el tronco del nervio ciático, como los vasos glúteos craneales, que buscan la cara profunda del músculo glúteo medio, fig. 87.

- Embrión humano: B.B.-2.
- Longitud: 30 mm.

Figs. 88 á 102.

Debido a la actitud postural de los miembros inferiores del embrión, el plano muestra en toda su longitud la región del músculo, así como la articulación coxofemoral.

A nivel de la diáfisis femoral el molde cartilaginosa empieza a desmoronarse, anunciando la proximidad del proceso osteogénico. La distribución topográfica de las masas musculares es evidente, reconociéndose los músculos cuádriceps y sartorio, así como los músculos ventrales de la cadera, tales como la masa aductora y el músculo recto interno, fig. 88.

En cuanto a la articulación de la cadera, llama la atención la nitidez y limpieza de la cavidad articular, parcialmente ocupada a este nivel por una masa conjuntiva, que organiza el ligamento redondo de la cabeza femoral, fig. 89. Otro detalle significativo en el plano, es que, en este sector, contrasta el espesor alcanzado por la cubierta pericondral cerfálica, que originará el cartilago hialino, con la cubierta de material homólogo de la zona del cotilo enfrentado, fig. 90. Se está definiendo tan tempranamente el área de cartilago hialino destinado a soportar mayor carga.

Entre las vísceras pelvianas, cabe distinguir los conductos müllerianos y wolffrianos en un área limitada: dorsalmente por el recto y el futuro fondo de saco de Douglas; ventralmente, por el seno urogenital; lateralmente, por el plexo pélvico en construcción.

La condricación del coxal, cuyas articulaciones sacroilíacas y sínfisis pubiana se seccionan en el plano, fig. 91, afecta ya hasta la transitoria sinfibrosis iliopúbica, la cual, como se ve, fig. 92, está próxima a convertirse en sincondrosis a nivel del fondo del cotilo, o sea, del pulvinar acetabular. En ésta última área se secciona la cabeza femoral, circundada parcialmente por una clara cavidad articular, interrumpida a nivel del trasfondo de la cavidad cotiloidea, por una masa conjuntiva, que está organizando el futuro ligamento de la cabeza femoral, fig. 92.

El proceso de condricación empieza también a afectar al propio labio articular cotiloideo, figs. 93, y 96, penetrando por su base de implantación; en su cara articular se aprecia una densificación celular procedente de la pieza articular intermedia, para proveerle de su revestimiento de cartilago hialino, aún en fase precartilaginosa. En cambio, desde la cara extraarticular del citado rodete, una banda arqueada de tejido conjuntivo abraza la cabeza femoral y se continúa con la otra parcela de la ceja cotiloidea, fig. 92, denunciando con ello la formación de la cápsula articular en la que, por cierto, aún no es posible distinguir su capa profunda o membrana sinovial.

El molde cartilaginosa del coxal inicia su derrumbamiento para dar paso al proceso osteogénico, precisamente a nivel del iliaco y a la altura de la articulación sacroilíaca, fig. 91.

Las masas musculares de la cadera están cada vez más definidas, hasta el punto de poder distinguir, a la altura del agujero obturador, fig. 94, los dos vientres o planos musculares del músculo obturador externo y el deslizamiento, entre ellos, del nervio obturador, fig. 95.

La parte inferior de la pelvis y el lado en el que destacan los cuerpos cavernosos del falo, ofrecen también la imagen del agujero obturador del lado derecho, en cuya vecindad se aprecia la presencia de los músculos obturadores interno y externo, fig. 97, de los que el externo, dispone su típica figura piriforme, dirigiéndose lateralmente en busca de su inserción femoral, fig. 98. Inmediatamente superficial al obturador externo se secciona parte del músculo pectíneo y de los músculos aductores, breve y medio.

En la cadera y muslo izquierdo, figs. 99 á 102, confirman el grado de organización alcanzado, no solo a nivel de la articulación coxofemoral, sino también por las masas musculares de la cadera y del muslo, ya descritas en el lado derecho del mismo embrión.

En resumen:

Al final del periodo embrionario, antes de iniciarse el tercer mes del desarrollo, el molde cartilaginoso del coxal empieza a derrumbarse en la vecindad de la articulación sacroilíaca, lugar donde se inicia el proceso osteogénico; al mismo tiempo, la sinfibrosis del fondo de la cavidad cotiloidea evoluciona progresivamente hacia una sincondrosis. No obstante, es evidente que los dos elementos constitutivos del par kinemático articular de la cadera se mantienen, por ahora, en una clara fase de condricificación, a la vez que se van definiendo las estructuras derivadas de la pieza intermedia articular primitiva y se atisba con cierta realidad la cavidad articular. En cambio, las estructuras musculares de la región parecen haber adquirido su forma y topografía definitivas.

En concreto, quizás lo mas definitivo sobre la morfogénesis de la articulación coxofemoral, es la formación de la cavidad articular, a expensas de una deslaminación de la zona central de la pieza intermedia y, sobre todo, el que quede como reliquia del citado fenómeno, una fina y sutil trabeculación de tejido mesodérmico que, a manera de puentes y sectos, salta entre el tejido pericondral, futuro cartílago hialino que cubre la cabeza femoral, y el cotilo.

PERIODO FETAL

PERIODO FETAL

- Nueve semanas de desarrollo.
- Feto humano: B.B.-1.
- Longitud: 39 mm.

Figs. 103 á 107.

Llegado el periodo fetal, la sincondrosis del fondo del acetábulo es completa, o lo que es lo mismo, el molde cartilaginoso del futuro hueso pelviano se ha culminado, a la vez que se ha iniciado el proceso osteogénico. Por ese motivo, la cavidad acetabular se observa uniformemente, formada de estructura cartilaginosa, figs. 103 y 104, sin que se aprecie en ella la menor reliquia de la sinfibrosis, allí preexistente.

En el trasfondo cotiloideo, en el pulvinar, concretamente en la zona enfrentada a la inserción femoral del ligamento redondo de la cabeza del fémur, se han organizado, inmersos en un magma de tejido conjuntivo, ovillos vasculares venosos del sistema obturatriz, figs. 103 y 105.; lógicamente son vasos mucho más voluminosos que la arteria propia del ligamento redondo, la cual aún no aparece claramente diferenciada como tal.

El grado de organización de la articulación coxofemoral es igual a lo observado en las horas finales del periodo embrionario. Sin embargo, con el comienzo del periodo fetal, lo que queda definitivamente establecido es el sistema muscular de la cadera, tanto en cuanto se refiere a sus músculos dorsales, por ejemplo, la masa glútea, fig. 103, como a los músculos ventrales, cual es el caso de la masa de los adductores, figs. 103, 106 y 107, e incluso el músculo recto interno. Las mismas figuras muestran incluso a los músculos de la cara posterior del muslo, cubriendo al gran nervio ciático.

- Feto humano: G.V.-3.
- Longitud: 41 mm.

Figs. 108 á 123.

Según avanza la novena semana del desarrollo, la morfogénesis de la articulación coxofemoral progresa con celeridad, pues aunque el par kinemático mantiene su estructura cartilaginosa, las partes derivadas de la pieza articular intermedia se han definido prácticamente.

En la cavidad pelviana y su contenido visceral, fig. 108, destacan: el conducto mülleriano, flanqueado por los conductos mesonéfricos inmersos, el conjunto tubular, en una masa de tejido conjuntivo- muscular que está organizando el futuro útero, interpuesto entre el recto y la vejiga urinaria; latero y dorsalmente se desarrolla el plexo pélvico y cursan los vasos iliacos.

En el lado derecho, se secciona transversalmente la cadera. Ésta, analizada a mayor aumento, fig. 109, muestra la cabeza femoral abrazada en los tres tercios de su circunferencia, por el acetábulo y el labio fibrocartilaginoso del mismo, cuya estructura, fig. 110, contrasta con claridad con el cartílago del fémur y del coxal. Allá donde el

contacto es más íntimo, entre las dos piezas del par kinemático, futura área de Lanz, se organiza el cartílago hialino, que será más denso y tendrá mayor espesor o altura.

La cavidad articular es más amplia y van desapareciendo las trabéculas conjuntivas que rompen la uniformidad de su luz. Tales trabéculas, figs, 109 y 110 constituyen una reliquia del proceso de deslaminación de la porción central de la pieza intermedia, que origina la luz de la cavidad articular.

También es definitoria la cápsula articular que, saltando entre las caras superficiales del fibrocartílago de la ceja cotoideia, abraza a aquella porción de la cabeza del fémur, fig. 109, que no queda alojada en el cotilo. En la estructura conjuntiva fibrosa del ligamento capsular, muy manifiesta, destaca su cara profunda, casi laminar, con el resto del tejido fibroso capsular; dicha lámina profunda está organizando la membrana sinovial.

La aptitud postural del miembro inferior determina que la sección transversa horizontal muestre, al mismo tiempo y en el mismo plano, figs. 111 y 114, la articulación coxofemoral y la diáfisis del fémur. Dorsal a la articulación, las citadas figuras muestran también que el plano pasa por el agujero sacrociático mayor.

La aptitud postural del miembro inferior determina que la sección transversa horizontal muestra, al mismo tiempo y en el mismo plano, figs. 111 y 114, la articulación coxofemoral y la diáfisis del fémur. Dorsal a la articulación, las citadas figuras muestran también que el plano pasa por el agujero sacrociático mayor. Lo más llamativo del conjunto coxofemoral es que, mientras los dos componentes del par osteoarticular de la cadera ofrecen una estructura uniforme y armónica cartilaginosa, la diáfisis del fémur presenta un mosaico cartilaginoso en fase de desintegración, figs. 113, y 116, pues la fase osteogénica ya se inició en este segmento femoral, fig. 114.

En la zona trocantérica mayor, fig. 111, tapizada superficialmente por el glúteo máximo, se ve con claridad el origen del músculo vasto externo, mientras que, medialmente a la imagen parcial de la diáfisis del fémur, cursan los vasos crurales, apoyándose sobre el músculo pectíneo. A través del agujero sacrociático mayor cruzan el nervio ciático mayor y el músculo piramidal de la pelvis, fig. 114, cubiertos a su vez por el músculo glúteo máximo.

En cuanto a la articulación coxofemoral en sí, su imagen morfogénica es bien explicativa, en relación con el grado evolutivo alcanzado en fetos de fin de la novena semana.

La cavidad articular presenta una luz bastante uniforme en el sentido de que las trabéculas conjuntivas residuales, figs, 112 y 116, de la pieza intermedia primaria, son cada vez más escasas.

El tejido que ha de conformar el cartílago hialino articular se encuentra particularmente densificado, fig. 112, contrastando fuertemente con el aspecto que ofrece el pulvinar acetabular.

El fibrocartílago que amplía la cavidad cotoideia, muestra una textura, figs. 112 y 116, claramente diferenciada de la condricación que presenta el coxal. La

sección es tal que, mientras dorsalmente presenta el citado fibrocartilago un aspecto triangular al corte, ventrocaudalmente está interesando al ligamento transversal acetabular, fig. 112, bajo cuya margen superficial o externa, se desliza el tendón del músculo obturador externo.

El ligamento capsular o simplemente la cápsula está tan definida como el resto de las otras estructuras que intervienen en la articulación. Efectivamente, se distingue con claridad sus inserciones tanto en la cara extraarticular del fibrocartilago que amplía la ceja cotoidea, como en el cuello del fémur, fig. 114; es mas, a nivel de la vertiente medial del mismo, a la altura de la parte interna del convencional cuello quirúrgico femoral, la cra profunda del manguito capsular se repliega, figs. 112 y 115, como anticipo de la formación de la “frénula capsular”.

Una confirmación de todo cuanto acabamos de describir se ofrece en las figs. 118 á 123, en las que, además, se hace visible el origen e inserción del ligamento redondo de la cabeza del fémur, fig. 119, así como la textura del mismo, fig. 120, en cuya intimidad incluso es posible distinguir la arteria que le es propia y que tan trascendente ha de ser para la vitalidad de la cabeza femoral; arteria emanada, por lo demás, a partir de la arteria obturatriz, cuando ésta y el nervio obturador atraviesan el agujero obturador, fig. 121.

Junto al tendón del músculo obturador externo camina la arteria circunfleja femoral posterior o interna, lo que viene a demostrar, aún mas, el alto grado de desarrollo conseguido por la articulación, que incluso tiene un riego vascular casi definitivo.

- Feto humano: A.M.-1.
- Longitud: 41 mm.

Figs. 124 á 130.

Aunque éste feto tiene la misma longitud que el anterior, por lo que lógicamente sus morfogénesis son parejas, no obstante le hemos incluido entre los que integran los protocolos que estudiamos, con el ánimo de comparar el aspecto que ofrece la articulación coxofemoral y su entorno, tanto en los cortes horizontales, como en las secciones sagitales, cual es precisamente el caso del ejemplar A.M.-1.

Evidentemente la morfoestructura articular y su contorno regional topográfico, es similar a lo analizado en el feto estudiado anteriormente y que también tiene 41 mm. de longitud, por la circunstancia de ver la región, ahora, en planos parasagitales, las relaciones de la cadera con el gran nervio ciático, fig. 124, y con los vasos y nervio crurales, figs. 129 y 130, respectivamente, se hacen muy evidentes.

Otro detalle también muy significativo, es la inserción femoral del ligamento capsular; mientras por la cara anterointerna dicha inserción apenas rebasa el futuro cuello anatómico del fémur, por la parte posterosuperior llega a alcanzar la base de la cara medial del trocanter mayor, figs. 124, 125 y 128.

En resumen:

El proceso osteogénico, ya avanzado en el coxal y en la diáfisis del fémur, todavía no ha afectado lo mas mínimo a los dos elementos del par kinemático; esto es, al concluir la novena semana del desarrollo, la articulación coxofemoral conserva claramente su estructura cartilaginosa. En cambio los elementos derivados de la primitiva pieza intermedia articular están tan evolucionados, que ya se pueden distinguir las formaciones que completarán el conjunto articular, hasta el punto que, considerando el conjunto y su entorno topográfico, se puede decir que casi remeda una articulación en miniatura definitiva, a falta de osificarse y algún que otro detalle anatómico particular.

- Diez semanas del desarrollo.
- Feto humano: G.V.-1.
- Longitud: 45 mm.

Figs. 131 á 136.

El proceso osteogénico avanza progresivamente desde el iliaco hacia la cavidad cotiloidea; al empezar la décima semana del desarrollo las trabéculas osteogénicas se aproximan inexorablemente en busca de la articulación coxofemoral tanto del lado derecho, fig. 131, como del lado izquierdo, mientras que la cabeza femoral aún mantiene intacta su estructura cartilaginosa.

Hemos dicho en el protocolo anterior que al final de la novena semana, la articulación coxofemoral y la misma región de la cadera, a falta de la osificación definitiva, remedan, en miniatura, la articulación definitiva; solo restan algunos detalles en su organización, por ejemplo, el riego de la cabeza femoral a expensas de la arteria del ligamento redondo, rama de la arteria obturatriz. Es evidente que la citada arteria colateral no vasculariza todavía a la cabeza femoral, ya que si no, se habría iniciado el proceso destructor del molde cartilaginoso de la epífisis proximal del fémur, y es evidente que no ha sido así. Ello no es óbice para que la arteria obturatriz se la pueda ver, en fetos de estas edades, perfectamente organizada, acompañando al nervio obturador en el área del agujero obturador, fig. 132, donde tras deslizarse entre el músculo obturador interno y el pubis, es decir, por el futuro canal subpubiano y hallarse profunda con relación al músculo obturador externo, emite la colateral destinada a la cabeza femoral; para llegar allí, penetra en el pulvinar, fig. 134, pasando bajo el ligamento transversal del acetábulo y finalmente abordar el ligamento redondo, fig. 135, donde termina por agotarse.

La topografía de la región está perfectamente definida y los músculos dorsales de la cadera, tanto del grupo anterior, iliopsoas y pectíneo, figs. 131 y 133, como posterior, piramidal de la pelvis y masa glútea, figs. 132 y 136, así como los músculos ventrales, especialmente los obturadores interno y externo, almohadillan la región.

- Feto humano: M.A.-3.
- Longitud: 46mm.

Figs. 137 á 145.

Similares o idénticas características morfoestructurales presenta la articulación coxofemoral y la región de la cadera de este feto, comparada con la del feto estudiado anteriormente, pues, no en balde, el ejemplar que aquí estudiamos pertenece a la misma semana del desarrollo y tan sólo tiene un milímetro más de longitud.

Al comparar las caderas izquierda, fig.137, y derecha, fig.139, se comprueba la similitud de las imágenes, en las que contrasta, sobre todo el perfecto y compacto mosaico cartilaginoso de la cabeza del fémur, fig. 138, con la desorganización estructural cartilaginosa del iliaco, fig. 140, ante el progreso de la trabeculación osteogénica.

El coxal se ve almohadillado medial y lateralmente por los músculos obturador interno y masa glútea, respectivamente, al unísono que, por la aptitud posicional del miembro inferior, el glúteo máximo cubre al nervio ciático que, a su vez, se halla emparedado entre el citado glúteo y los músculos ventrales de la cadera, como los obturadores externo e interno “cum géminis” y el mismo cuadrado femoral, fig. 137.

La morfogénesis de la enartrosis coxofemoral en sí, muestra el grado evolutivo en el que se encuentra inmersa; la cavidad articular está totalmente libre y limpia de trabéculas o septos residuales conjuntivos, figs, 137 y 139; el fibrocartílago, que completa y amplía la cavidad cotiloidea, delimita con claridad su estructura de la del molde cartilaginosa puro del coxal; la cápsula articular, de textura fibroconjuntiva, está reforzada cuado y dorsalmente, por el tendón del músculo obturador externo, fig 138; finalmente, la organización del ligamento redondo de la cabeza femoral, figs. 141 y 142, está concluida.

La fis. 145, que corresponde a un plano que secciona al isquión y el agujero sacrociático mayor, muestra la acabada topografía regional; el área del citado foramen está ocupada por el músculo piramidal de la pelvis, que inicia su curso extrapélvico y delimita los intersticios supra e infrapiriformes por los que se ven discurrir, respectivamente, los vasos y nervio glúteos craneales y el gran nervio ciático.

- Feto humano: X.8.
- Longitud: 50 mm.

Figs. 146 á 156.

Los cinco cortes parasagitales que interesan la articulación coxofemoral, desde la profundidad a la superficie, figs. 146, 147, 150, 154 y 155, así como los detalles de algunos de los planos anteriores, confirman una vez más que, en la décima semana del desarrollo, la morfogénesis de la articulación está terminada con excepción de su osificación. Las imágenes parasagitales no hacen más que confirmar todo cuanto se ha descrito anteriormente en los fetos precedentes, también de diez semanas de desarrollo, confirmación morfoestructural que es extensiva a la topografía. Basta contemplar las siguientes imágenes para darse cuenta de ello:

Fig. 146. Corresponde a la parte más profunda de la cabeza del fémur a la que llega, tras realizar su típico curso intracotiloideo, el ligamento redondo, que salta desde el ligamento transversal del acetábulo.

Figs. 147, 148 y 149. Si en la primera de éstas figuras se muestra la topografía de la región de la cadera y el discurrir del nervio ciático mayor, así como el perímetro cefálico englobado totalmente en la cavidad cotiloidea, las otras dos imágenes muestran respectivamente la textura del ligamento transversal acetabular y las trabéculas osteogénicas pericondrales que están osificando el iliaco, a la vez que se va derrumbando el molde cartilaginosa del coxal.

Figs. 152 y 153. Son cortes parasagitales, mas laterales que los anteriores, en los que se ve la cadera almohadillada dorsolateralmente por el músculo glúteo máximo, fig. 150, mientras que las fosas iliacas externa e interna aparecen, a este nivel,

cubiertas respectivamente por los músculos glúteo medio y psoas iliaco, se secciona el nervio femoral. La citoestructura del labio fibrocartilaginoso cotiloideo y de la cápsula articular queda reflejada en las figs. 152 y 153.

Figs. 154 á 156. son los cortes más laterales o externos de la articulación coxofemoral, donde se vuelve a poner de manifiesto la estructura del fibrocartílago que amplía la ceja cotiloidea, fig. 155, y el contraste estructural que presenta, con relación a las formaciones vecinas.

En resumen:

Pocos son los cambios morfológicos y topográficos acontecidos a lo largo de la décima semana del desarrollo, como no podía ser de otra manera, si se tiene en cuenta que, durante la primera semana evolutiva del periodo fetal, la articulación de la cadera había completado su morfología, a falta solo de osificarse, proceso que será mas tardío y que, como tendremos ocasión de comprobar, se iniciará al final de las once semanas del desarrollo y, sobre todo, a partir del tercer mes, con fetos de aproximadamente 70 mm. de longitud (v.á c.).

- Once semanas del desarrollo.
- Feto humano: M.A.-2.
- Longitud: 60 mm.

Figs. 157 á 164.

Mediada la once semana del desarrollo, la morfogénesis de la articulación coxofemoral parece empeñada en mantener un estado de tranquilidad evolutiva tal, que no hay prácticamente diferencias morfogénicas con el desarrollo morfoestructural conseguido ya al final de la novena semana. En otras palabras, pocas diferencias se encuentran, al menos esenciales, en la organización de la cadera, entre fetos de 40 mm. a 60 mm., cuando se les compara; al menos ello es lo que se deduce del análisis de las imágenes que ofrecen los planos elegidos para ilustrar el presente protocolo.

Las figs. 157 y 159, y sus correspondientes ampliaciones detalladas, muestran sendos planos de la cadera izquierda, que interesan al mismo tiempo la región obturatriz, fig. 159; en estas, además de mostrar el avance de la progresión osteogénica del coxal, fig. 157, y del desarrollo y situación de los músculos obturadores interno y externo, lo que interesa verdaderamente de ellos, es la perfección morfogénica y estructural alcanzada por el ligamento redondo de la cabeza femoral, figs. 158 y 160, interpuesto entre el pulvinar acetabular y la cabeza del fémur; el curso del ligamento forma una arcada semilunar que salta entre su inserción en el ligamento transversal del cotilo y su fijación cefálica, curso que va seguido fielmente por la arteria que le es satélite y propia, fig. 161.

Figs. 162 á 164. Estos planos de la región, realizados a distintos niveles y con una secuencia craneo-caudal, pasan a nivel del agujero sacrociático mayor, cuyo lumen se ve cegado por el paso del gran nervio ciático y el músculo piramidal del abdomen, fig. 164, cubiertos superficialmente por la masa del músculo glúteo mayor.

El nervio ciático, fruto de su recorrido y la postura fetal del miembro inferior, se secciona por dos veces en el mismo plano, fig. 164.; en parte, antes de abandonar la pelvis, donde está acompañado por los vasos glúteos craneales y caudales, figs. 162 y 163, y en parte, en su curso por el canal isquiotrocantérico, fig. 163, relacionándose con la cara posterior del músculo cuadrado femoral.

En resumen:

La once semana del desarrollo fetal no representa ningún cambio en la morfogénesis de la articulación coxofemoral, ni de la región de la cadera; parece ser que, a partir de los primeros días del periodo fetal, la articulación de la cadera permanece estable e invariable a la espera del paso final para su organización definitiva, esto es, que se inicie en el par kinemático, el proceso de la osteogénesis.

- Doce semanas del desarrollo.
- Feto humano: P.E.-3.
- Longitud: 70.5 mm.

Figs. 165 á 176.

El avance progresivo de la osteogénesis, en dirección de la articulación coxofemoral, alcanza primero a la cabeza femoral que a la cavidad cotiloidea, fig. 165; el proceso de osificación se manifiesta inicialmente por la invasión vascular del cartílago, determinando el comienzo de la disgregación del molde cartilaginoso de la cabeza del fémur, proceso que se inicia a nivel del cuello anatómico de la citada cabeza. Ahí se organizan una serie de islotes de ovillos vasculares, que inician la destrucción del cartílago, fig. 166, formando un collarín osteogénico, que representa un modelo o patrón de desorganización y destrucción cartilaginosa de tipo circunferencial, fig. 165.

Lógicamente la penetración de las yemas vasculares se efectúa desde la superficie a la profundidad, tras invadir la zona pericondral cefálica, figs 167 y 169, en la margen opuesta a la inserción del ligamento redondo en la fosita de la cabeza femoral, que le es propia, lo que sugiere que los vasos invasores proceden de la red arterial pericapsular y, en última instancia, de las arterias circunflejas femorales, ramas de la arteria femoral profunda, y no de la arteria obturatriz y su rama propia del ligamento redondo que, aunque circula inmersa en el espesor del citado ligamento, fig. 170, aún no ha conseguido en estos momentos invadir la cabeza del fémur. El ligamento redondo de la cabeza femoral ya es una perfecta unidad morfoestructural, que salta, como en el sujeto adulto, entre el ligamento transversal del acetábulo y la fosa propia de la cabeza del fémur, fig. 168.

La osteogénesis del coxal, también progresa en busca de la articulación coxofemoral, figs. 171 y 172, proceso en el que se le anticipa la osificación del fémur, como hemos visto, pero que inexorablemente se va acercando al cotilo, a partir del iliaco. Mientras tanto, el pulvinar acetabular se ve repleto de estructuras vasculo-conjuntivas, entre las que destacan ramas arteriales y venosas de los vasos obturadores, figs. 173 y 174., que previamente abandonan vasitos propios del ligamento redondo, arriba citado.

La organización de la región de la cadera corre pareja a la de la misma articulación; la presencia de los músculos obturador interno, “cum géminis”, sabida su emigración centrípeta, así lo atestigua.

La invaginación vascular de la cabeza femoral se hace simultáneamente a lo largo de su contorno, fig. 175, por multitud de yemas vasculares que, tras atravesar la cubierta pericondral, fig. 176, destruyen el cartílago con su progresiva invasión.

En resumen:

Durante la doce semana de la morfogénesis, en fetos de alrededor de 70 mm. de longitud, se inicia la osificación del par kinemático de la articulación coxofemoral. El proceso se inicia afectando primero a la cabeza del fémur que a la cavidad cotiloidea, en la que aún no se ven signos de osteogénesis propiamente dicha. El fenómeno osificador se inicia por una invasión simultánea circunferencial, por vasos

provenientes de la red articular capsular de las arterias circunflejas femorales, ya que las ramas que la arteria obturatriz suministra a la región, por ahora se ha limitado a formar poderosos ovillos vasculares en el pulvinar acetabular y a originar los vasos propios del ligamento redondo, pero sin emitir por ahora, yemas vasculares que afecten respectivamente al cartílago de la cavidad cotoidea y a la zona más próxima de la cabeza femoral; presumiblemente, en esta forma de actuar de los vasos circunflejos femorales y los obturatrices, radique la explicación del por qué el proceso osteogénico afecta primero a la cabeza del fémur que al coto.

- Trece semanas del desarrollo.
- Feto humano: J.M.-1.
- Longitud: 80 mm.

Figs. 177 á 190.

Un plano de sección que interesa la articulación de la cadera del lado izquierdo de este feto, de principios de la trece semana del desarrollo, fig. 177, da una idea bastante precisa del alto grado evolutivo de la morfogénesis articular, en especial por la resolución final de los distintos elementos que ocupan o habitan el pulvinar acetabular, así como de la inserción capital del ligamento redondo, fig. 178., y de sus vasos propios. La osteogénesis del par osteoarticular, ya iniciada la semana anterior, sigue su progresión en el fémur, manifestándose siempre, como una constante, por la penetración del pericondrio, fig. 179, con la consiguiente destrucción del mosaico cartilaginoso femoral.

En el lado izquierdo, la capsulación ligamentosa articular, y la luz de la cavidad articular es definitiva, fig. 180; otro tanto ocurre con el conjunto vasculo-conjuntivo del pulvinar cotiloideo, fig. 181.

En relación con la osteogénesis del par kinemático articular, hemos de decir que algo trascendente emieza a manifestarse desde las primeras horas de la trece semana del desarrollo: se inicia la osificación del cotilo. El proceso comienza en la inmediata vecindad del fibrocartilago de la ceja cotiloidea, fig. 182, por la penetración de pequeñas yemas vasculares.

Las figs. 184 y 187, y sus detalles ampliados, repiten las imágenes del proceso osteogénico de la cabeza del fémur, en el que, fruto de la sección, se muestra organizado por una serie de islotes, fig. 186, que encierran material cartilaginoso destruido, lo que denuncia la hiperactividad vascular en el mismo contorno de la isla. Por otra parte, se ha establecido una limitación precisa entre el fondo del pulvinar, enteramente de estructura cartilaginosa, figs. 185 y 188, y su propio contenido conjuntivo vascular.

Las figs. 189 y 190, muestran el avanzado proceso de osificación de la diáfisis femoral.

- Feto humano: O.L.-1
- Longitud: 83 mm.

Figs. 191 á 203.

En realidad poco mas hay que decir, sobre la morfogénesis articular de la cadera, sobre lo ya descrito previamente; si acaso, confirmar la iniciación del proceso osteogénico del cotilo, concretamente en el límite entre el acetábulo y el fibrocartilago que amplía su capacidad, figs. 191 y 197.

La cabeza femoral, ahora claramente invadida por verdaderos penachos vasculares desde el pericondrio, figs. 192 y 195, ofrece cada vez más islotes osteogénicos, fig. 197. El proceso de osificación se acelera, no ya solo en la cabeza del

fémur, sino incluso en el coxal, donde, además de la osificación que afecta al límite del iliaco con la ceja cotiloidea, el proceso osteogénico interesa también las proximidades de pulvinar, figs. 191, 195 y 197, como no podía ser menos, habida cuenta que el feto cursa ya a lo largo del tercer mes del desarrollo. Como muestra fehaciente de ello, las imágenes de las figs. 198 á 203, correspondientes a los fémures derecho e izquierdo del mismo feto, atestiguan el proceso.

En resumen:

En la semana trece del desarrollo, se intensifica el proceso osteogénico iniciado la semana anterior, y la osificación interesa al cotilo, a cuyo nivel, aquella se inicia en el límite entre el cartílago de la porción iliaca del coxal y la implantación en ella del fibrocartílago de la ceja cotiloidea; después, la osificación, que avanza por la penetración de penachos vasculares, se extiende hasta la vecindad del pulvinar acetabular.

En el transfondo cotiloideo, se organiza una limitación precisa entre el cartílago del pulvinar y el contenido vasculo- conjuntivo que allí radica y se organiza.

- Catorce semanas del desarrollo.
- Feto humano: Z.O.-2.
- Longitud: 102 mm.

Figs. 204 á 213.

Secciones parasagittales de las articulaciones coxofemorales derecha e izquierda de un feto, que inicia su catorce semana del desarrollo, servirán para confirmar cuanto ha acontecido en el proceso morfogénico de la organización de la articulación de la cadera, hasta alcanzar esta edad los fetos humanos, y que ha sido descrito con la suficiente amplitud a lo largo de los protocolos precedentes. En realidad, todo está decidido en la morfoestructura de la citada articulación, en espera de que culmine el proceso osteogénico del par kinemático articular.

Un plano parasagittal profundo de la cadera, fig. 204, que secciona al unísono el pulvinar acetabular y el trocanter mayor del fémur, muestra la organización definitiva de la región, en la que destaca la presencia del curso intraarticular del ligamento redondo y la inserción en el trocanter mayor de los músculos piramidal de la pelvis, obturador interno “cum géminis” y del obturador externo. No obstante, lo más significativo del conjunto sea el aspecto en candelabro, que adoptan los penachos vasculares en que se han traducido las yemas invasoras del cartílago cefálico femoral, penetrando a partir de la red arterial pericapsular, figs. 205 y 206, que destruyen el molde cartilaginoso de la cabeza del fémur: Mientras tanto, la osificación del coxal prosigue su aproximación al cotilo, fig. 207, hasta alcanzar su inmediata vecindad, respetando momentáneamente el rebote cotiloideo, sobre el que destaca la estructura fibrocartilaginosa de su labio articular, fig. 208. Esta estructura queda confirmada en los planos de la cadera del lado izquierdo, fig. 210, el más profundo de los cuales secciona el ligamento transversal acetabular, saltando a manera de puente entre los extremos de la escotadura isquiopubiana; su estructura igual a la del citado labio articular de la ceja cotiloidea, de la que es parte, contrasta con las fibras del manguito capsular.

En resumen:

Como hemos dicho, llegada esta fecha del desarrollo, todo está decidido en la morfogénesis de la articulación coxofemoral, a falta de que se complete la osteogénesis del par kinemático articular.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Tras el análisis de las observaciones, comentarios y resultados conseguidos, pasamos seguidamente a realizar una breve discusión, de forma comparativa, sobre el desarrollo de los esbozos de los miembros superior e inferior, siguiendo el proceso evolutivo cronológico entre los estadios 13 y 17 de O'Rahilly, ambos inclusive, para confirmar sus respectivas secuencias morfológicas. Después, a partir del estadio 18 de O'Rahilly, nos vamos a ocupar selectivamente de la morfogénesis de la región de la cadera y, de forma específica, de la organización de la articulación coxofemoral, hasta bien entrada la catorce semana del desarrollo, en cuyo momento toda la morfogénesis está prácticamente conseguida, en espera de que se complete el proceso osteogénico, el cual, por otra parte, se prolongará bastante tiempo después del nacimiento.

PERIODO EMBRIONARIO

Estadio 13 y 14 de O'Rahilly.

Los esbozos de los miembros inferiores emergen a manera de paletas del sector paramediano de la pared del tronco, durante el periodo somítico, en vecindad con la cavidad celómica general, como testimonio de que las estructuras constitutivas del futuro miembro inferior, no van a ser derivadas de los somitos, sino del mesodermo lateral somatopleurico, fenómeno que ya intuyeron BARDEEN, C.R. y LEWIS W.H. (1901), después negado y actualmente admitido por la casi totalidad de los embriólogos (MORRIS-KAY G, 1992)(TABIN CJ, 1995) (COHN MJ, y cols 1995).

En realidad, los esbozos son simples yemas, cada una de las cuales contiene una pequeña masa de tejido conjuntivo embrionario proliferante, derivado del mesodermo lateral y cubierto por el ectodermo, cuya condensación es evidente en sus vértices en desarrollo, figs. 0-1 y 1-1., la cresta ectodérmica apical, que en conjunto se dispone a manera de una cofia sobre el vértice del anlage correspondiente del miembro inferior, al igual que acontece previamente en el esbozo del miembro superior.

La yemas o anlages de los miembros no son mas que, en un determinado punto del cuerpo así marcado en el código genético, como una ligera acentuación de la cresta lateral del tronco o cresta de Wolf, la cual se considera que se corresponde en la escala filogénica con el pliegue o aleta de Gengenbaur, como hipotético origen de los miembros de los vertebrados.

La interacción entre el ectodermo y el mesodermo ha sido demostrada por medio de la extirpación, inversión o trasplante de la cresta apical, a la vez que se ha estudiado a fondo los patrones de mitosis celular, diferenciación y muerte celular. No obstante, trabajos de investigación como Lauthier (LAUTHIER, M. 1985), parecen confirmar lo contrario, es decir, que el mesodermo del anlage posee por sí mismo todo el potencial morfogénico para constituir un miembro armónico y completo, independiente de la presunta acción inductora de la cresta apical sobre el mesodermo del anlage del miembro en cuestión. Tal postura parece no concordar con la opinión mas generalizada hasta ahora de que, aunque existen algunas opiniones divergentes sobre los detalles, hay una interacción real entre el núcleo del mesénquima y la cresta ectodérmica apical para el desarrollo normal del miembro (ROSS MA, y cols, 1992)(ROSS MA, y cols, 1996)(ROSS MA, SEFTON M, NIETO MA, 1997), si bien es cierto que la mayoría de

las pruebas experimentales han sido realizadas en embriones de anfibios, reptiles, aves y mamíferos, entre otros por AMPRINO, R. (1968 y 1975); Mac. CABE y cols. (1974); MILAIRE, J. (1957); KELLY, R.O. (1973).

Al referirnos a la ontogenia de la articulación coxofemoral, hemos de añadir que dada la vecindad y proximidad de la raíz del anlage del miembro inferior al celoma embrionario, nada tiene de extraño que la potencialidad de la masa inicial del mesodermo esplacnopleural, intervenga también en la organización del miembro vecino, aunque su participación está limitada a la formación de los elementos más próximos del miembro, es decir, a la cintura pelviana.

En la topografía embrionaria el anlage del miembro inferior, dada la plegadura caudal del embrión, se halla a la altura de la yema ureteral, incluso al incipiente tejido metanefrógeno, pues no en balde, según O'Rahilly (O'RAHILLY, R. 1981), durante el estadio 13, las condensaciones ectodérmicas de las yemas de los miembros inferiores, están en continuidad con el espesamiento ectodérmico de la membrana cloacal, a nivel de los segmentos lumbares y primeros sacros.

Aquí nosotros creemos que tal relación tiene lugar en el estadio 14 de O'Rahilly, fig.1-2,a.

Mientras por la base del esbozo, en íntima vecindad con el epitelio celómico y de la yema ureteral, cursa una vena bien organizada, la cardinal posterior, fig. 0-1,a., a la que fluye sangre del inicial anlage del miembro inferior, así como de la pared somática; se organizan pequeñas lagunas vasculares que anticipan la formación de la vena marginal, fig. 1-1,a.

El esbozo del miembro inferior en los estadios 13 y 14 de O'Rahilly, está constituido por una masa uniforme de tejido mesodermal, en el que no se observan condensaciones mesodérmicas, pero en la que abundan multitud de pequeños islotes vasculares y tapizado en la superficie por un epitelio ectodérmico densificado y estratificado, que se extiende homogéneamente por el contorno del esbozo, sin llegar a formar aún la típica cresta apical. La multiplicidad de islotes vasculares se concentran bajo la cubierta ectodérmica a nivel de la porción mas prominente del esbozo, como anticipo de la formación de la vena marginal. Lógicamente, aún no hay la menor señal sobre la articulación coxofemoral, pues el tejido mesodermal del miembro inferior, se limita a formar una simple masa homogénea y regular que lo inunda todo, por la que confirmamos los estudios de O'Rahilly (O'RAHILLY,R 1981, 1987, 2001) cuando, al referirse al esbozo del miembro inferior, afirma que durante el estadio 13, las condensaciones ectodérmicas de las yemas de los miembros inferiores, están en continuidad con el espesamiento ectodérmico de la membrana cloacal y que, en el estadio 14, el miembro inferior esbozado, tiene forma de paleta. No obstante, la masa mesodérmica de la base del esbozo del miembro inferior, contiene como área presuntiva, todos los elementos necesarios para producir el esqueleto, la cápsula, los ligamentos, etc., de la región de la cadera.

Estadio 15 de O'Rahilly.

Sobre el día 23, se inicia tímidamente el proceso de proliferación mesodérmica en la base del esbozo del miembro inferior, fig. 2-2., hecho morfogénico en el que

coincidimos con BLECHSCHMIDT E, (1969) y con O'RAHILLY R. (1981), como signo premonitorio del origen de futuras piezas esqueléticas, hasta cuya vecindad penetran, desde el tubo neural, algunos contingentes fibrilares nerviosos del futuro plexo lumbosacro, fig.22-. El retraso evolutivo del esbozo del miembro inferior con relación al del miembro superior, fig. 2-1., resulta evidente; en este último, la división regional es mucho más nítida y una clara estrangulación delimita perfectamente dos segmentos: el próximal y el distal, (BLECHSCHMIDT E. 1969).

Por otra parte, mientras que la cresta ectodérmica apical y la vena marginal están bien organizadas en el esbozo del miembro superior, fig.2-1,a., la citada vena aún no se ha definido en el anlage (anclaje) del miembro inferior, figs. 2-2 y 2-3. Lo que si es evidente es la penetración en la base del esbozo del miembro inferior de la arteria axial, emanada a partir de la correspondiente arteria umbilical, fig. 2-3.; la arteria axial, o isquiática para ORTS F, (1979), es la primera arteria del miembro inferior que, desprendida como una pequeña rama colateral de la arteria umbilical, se introduce en el esbozo mesenquimatoso del miembro inferior, en embriones de 5 á 6 mm. Nosotros no la hemos observado precozmente, sino solo a partir del estadio 15 de O'Rahilly, en embriones de 8 mm. de longitud, fig. 2-3.

Estadio 16 de O'Rahilly.

Avanzadas las horas del estadio 16 de O'Rahilly, embriones de 10 mm. de longitud, el retraso cronológico evolutivo del esbozo del miembro inferior, fig. 3-5., con relación al superior, fig. 3-1., resulta evidente: No obstante, el anlage en desarrollo del miembro inferior, presenta la construcción que permite distinguir en él dos segmentos, el próximal y el distal. Tanto en uno como en otro segmento, hay una evidente condensación mesenquimal, precursora de su futuro esqueleto y masas musculares, pero dispuesta en forma de un manto homogéneo. La arteria axial resulta muy evidente, así como la vena marginal, fig. 3-3. Las raíces del futuro plexo lumbosacro han invadido el segmento próximal del esbozo e incluso se distingue con claridad, en la base de implantación de aquel, la bifurcación de las mismas para originar las ramas ventrales y dorsales destinadas a los blastemas mioblásticos topográficamente anteriores y posteriores, fig. 3-5. La superficie ectodérmica está claramente estratificada, pero no hay una definición evidente de cresta apical.

Habrà pues que esperar a las últimas horas de este estadio, como afirma O'RAHILLY (1981), para que se puedan distinguir las diferentes condensaciones mesenquimales que permitan precisar la cintura pelviana y las distintas piezas esqueléticas del miembro inferior, ya que por ahora, como hemos dicho, la condensación mesenquimal constituye un todo armónico, homogéneo e indiferente. Dicha densificación celular, está formada por entidades celulares no diferentes a la del tejido mesodérmico, sino que aparecen mas agrupadas hasta el momento en que se diferencian a tejido condrógeno o precartilaginoso.

Estadio 17 de O'Rahilly.

Somos totalmente conformes con las afirmaciones tanto de BLECHSCHMIDT E. (1969), como de O'Rahilly E, (1981), sobre la organización del miembro inferior en embriones de 41 días de edad.

Efectivamente, se mantiene el predominio morfogénico del miembro superior sobre el inferior, lo que se pone en evidencia, fundamentalmente, en dos hechos: el inicio de la condricificación de las piezas esqueléticas y la perfecta organización de las ramas nerviosas del plexo braquial, fig. 4-1,a., circunstancias que aún no concurren en el miembro inferior, figs. 4-2 y 4-3.

Por lo demás, antes de que concluya el estadio 17 de O'Rahilly, aparece una delimitación más en el miembro inferior, concretamente entre la pierna y el tarso, así como esbozos digitales; hay sobre todo condensaciones mesenquimales para su correspondiente esqueleto y las masas premusculares respectivas. Concretamente, en el tema preciso de nuestra investigación, la morfogénesis de la cadera es, en este estadio, donde por primera vez, la condensación mesodérmica significa la localización más precoz del anlage de la futura articulación, fig. 4-2,a; por ahora, insistimos, solo representada por la proliferación mesenquimal de la base del esbozo del miembro inferior, pero sin diferenciación precisa a masas premusculares o precartilaginosas que hablen a favor de un destino determinado, como formar piezas esqueléticas o masa muscular precisa. Pensamos con ROOKER GD, (1979) que por estas fechas, antes de que los embriones sumen 10 mm. de longitud, tiene lugar una condensación progresiva de células, en la futura cadera con clara textura fibroblástica.

Estadio 18 de O'Rahilly.

El proceso de condricificación ha iniciado, durante el estadio 18 de O'Rahilly, la formación de las piezas esqueléticas del miembro inferior, de tal suerte que, en las horas finales de dicho estadio, el proceso progresa en dirección próximo-distal; ya se distinguen moldes de cartílago inmaduro o precartilago para el fémur y la región iliaca, figs. 5-3 y 5-7, que han de contribuir a la formación de la cavidad cotiloidea. Consecuentemente, a nivel de la futura articulación coxofemoral, se aprecia por vez primera al concluir el proceso morfogénico del estadio 18 de O'Rahilly, la pieza intermedia que ha de organizar dicha articulación.

Confirmamos los estudios de STRAYER, L.M. Jr. (1971), cuando afirma que la extremidad superior del fémur es indistinta hasta que, en la región media del eje diafisario, cada una de las células blastemales de dicha zona, sufren un ensanchamiento por un incremento del citoplasma. En el estadio 18 de O'Rahilly, las células de la futura cabeza femoral, según hemos comprobado nosotros, son menos densas que en la diáfisis, pero ya empieza a manifestarse como una estructura esférica, enfrentada al futuro acetábulo; entre aquella y este, se ha organizado la pieza articular intermedia que tiene citoestructura mesodérmica. En la primera manifestación del acetábulo se forma una depresión poco profunda, de unos 65° del arco de un círculo, según STRAYER LM Jr. (1971) a la que queda enfrentada la cabeza femoral que, entre los 12 y 16 mm., empieza a manifestar una angulación progresiva y un estrechamiento del cuello del fémur, (ROOKER GD, 1979). Parece ser, (STRAYER LM, Jr. 1971), que la zona deprimida que organiza el acetábulo para formar un medio círculo, antes de formarse la cavidad articular, precisa de la presión de la cabeza femoral, lo que determina, a partir de los 15 mm., la formación de una línea de células de densidad más clara. Nosotros

creemos que tal proceso está marcado en el código genético y que la línea celular clara a que hace referencia, no es otra cosa que la zona o pieza intermedia articular.

Las otras piezas del futuro esqueleto del miembro inferior, están mas atrasadas en el proceso morfogénico, hasta el punto que todas ellas se mantienen, menos la parte próximal de la tibia, en fase de pura condensación mesodermal. Los radios digitales son evidentes, fig. 5-7, sin embargo aún no han surgido los espacios interdigitales.

Las masas blastemáticas premusculares se van diferenciando “in situ”, al igual que hacen las futuras piezas esqueléticas del miembro inferior, alineándose en su topografía regional. A estas masas llegan, bien definidos, los troncos nerviosos femoral, fig.5-5, y obturador, fig. 5-3. El tronco del nervio ciático y los vasos femorales e incluso poplíteos, son claramente reconocibles, fig.5-7,a.

Finalmente, en el extremo distal del miembro inferior, tanto la vena marginal como la cresta apical, son muy evidentes, fig. 5-2,b.

Resulta evidente pues, que la organización de la articulación coxofemoral sigue el patrón general de las hidartrosis. Durante el estadio 18 de O’Rahilly, embriones humanos de 44 días de edad, resulta que, y con ello confirmamos los estudios de ORTS F. (1979), las fases por las que atraviesa el mesénquima en aquel sitio en que se ha de formar cualquier articulación y en nuestro caso, la articulación coxofemoral, tras pasar por la fase blastemática, empieza a diferenciarse “in situ”, a partir del tejido indiferente, y no por emigración esclerotómica desde los somitos. Aquel tejido indiferente crece por multiplicación de sus elementos celulares, pero la porción vecina a las futuras piezas esqueléticas del par osteoarticular, se empieza a transformar en tejido condrógeno, situación que es la que caracteriza, precisamente a los embriones humanos del estadio 18 de O’Rahilly que aquí discutimos; estadio que constituye realmente el comienzo real de la articulación coxofemoral, ya que en los estadios previos a este, la zona era mas bien prospectiva o presuntiva de la futura articulación.

Esto que acabamos de decir, resulta trascendente para la organización específica de la articulación coxofemoral, pues, como se puede deducir, a la vista de la introducción y estudio bibliográfico, no se estudia ella en particular, sino de forma general dentro del contexto del desarrollo de las hidartrosis, salvo en los trabajos de STRAYER LM, (1971) y de ROOKER GD, (1979).

Estadio 19 de O’Rahilly.

Sobre el día 48, el tejido condrógeno empieza a hacerse evidente en los extremos del par osteoarticular futuro, fig. 6-1,a, mientras que la zona intermedia mantiene su citoestructura de tejido conjuntivo, fig. 6-1,b, que se continúa con el magma de tejido mesodérmico indiferente de su entorno, si bién este último aparece densificado, que está formando los blastemas premusculares ventrales, dorsales de la región de la cadera y del muslo y que son atravesados por los nervios femoral, obturador y ciático, fig. 6-1,a, y 6-3,a. Acompañando a las raíces del plexo sacro discurre la arteria iliaca externa, fig. 6-3, que al prolongarse distalmente, ha organizado la arteria femoral, cuyo caudal sanguíneo va sustituyendo al de la arteria axial o isquiática del miembro inferior, a medida que ésta última se va haciendo insuficiente.

La morfogénesis de la articulación coxofemoral y de la región de la cadera, no hace más que confirmar la progresión de la organización de dicha articulación, cuya diferenciación se inició en el estadio 18 de O'Rahilly. A medida que los futuros elementos esqueléticos del par kinemático se van definiendo, el mesénquima de la zona intermedia de la futura hidartrosis, se convierte en tejido conjuntivo embrionario tenue, figs. 6-2,b y 6-3,b., formado por dos capas densificadas, próximas a los extremos precartilaginosos de los elementos del par kinemático, que se continúan periféricamente con el tejido pericondral vecino. No obstante, aún no se incluye en la zona intermedia una capa de mesénquima vascular precursora de la sinovial articular y consiguientemente, tampoco hay el menor atisbo de la cavidad articular.

En otro orden de cosas, los sistemas vasculares y de inervación, han dado un paso de gigante, hasta el punto de que los grandes troncos vasculonerviosos de la región, cuales son los nervios femoral, fig. 6-1, obturador, ciático mayor, fig. 6-3, y arterias iliacas externa, fig. 6-3, y femoral, son una realidad morfogénica tangible.

Estadio 20 de O'Rahilly.

Sobre el día 51, en embriones humanos de 19 mm. de longitud, la pieza intermedia articular empieza a mostrar signos de inquietud evolutiva, señalando este fenómeno, el comienzo de la diferenciación de una serie de estructuras constitutivas de la articulación coxofemoral y, de manera específica, se organiza un proceso de deslaminación en el seno del tejido conjuntivo que la integra y que marca el comienzo de la formación de la cavidad articular; dicho proceso observado por nosotros, es diferente al descrito entre otros por ORTS F. (1979); HAMILTON WJ y MOSSMAN HW, (1975); GARDNER E, y GRAY DJ, (1953), como un fenómeno de vacuolización, vacuolas de cuya reunión surgirá una hendidura que constituirá la cavidad articular de la hidartrosis. Para nosotros es un típico proceso de deslaminación de tal suerte que, a la vez que el tejido condrogénico del par kinemático vecino va madurando para evolucionar a tejido cartilaginoso, la pieza articular intermedia se va diferenciando en tres bandas o láminas: la central, mucho más laxa, figs. 7-2,b y 7-3,b, y dos láminas excéntricas que se adosan, respectivamente, a las márgenes vecinas del futuro par osteoarticular.

Además de la progresión morfogénica de las distintas estructuras de la región de la cadera, en la articulación coxofemoral, de forma específica, están acaeciendo hechos singulares tales como, la creación de una sinfibrosis entre iliaco e isquión, fig. 7-3,a, en el fondo del cotilo, que anticipa la temporal sincondrosis allí existente hasta después del nacimiento; el material mesodermal primario de la pieza intermedia articular prolifera en sus porciones excéntricas y se adosa y continúa con el pericondrio de los moldes cartilaginosos del futuro par kinemático de la articulación, a la vez que se condensa sobre el coxal para elaborar el labio articular, fig. 7-6; por otro lado, la zona central de la referida pieza intermedia, se deslaminada y, consiguientemente, se hace más laxa, como primera manifestación o atisbo de la cavidad articular.

Las masas musculares de la cadera y sus correspondientes nervios, van adquiriendo su propia individualidad como tales, destacando, en conjunto, los troncos nerviosos femoral, fig. 7-5, y obturador, fig. 7-2, y los músculos iliopsoas y glúteos, figs. 7-3 y 7-5.

Estado 21 de O'Rahilly.

Cuando los embriones humanos alcanzan los 52 días de edad y tienen una longitud de 23 mm., la maduración del tejido condrogénico del par kinemático articular, perfila y elabora los moldes cartilagosos de aquellas partes del coxal y del fémur, que van a intervenir en la construcción de la articulación coxofemoral. Por lo demás, a esta edad se observa que mientras la zona central de la pieza articular intermedia es cada vez mas laxa, fruto de la progresiva deslaminación tisular, la zona excéntrica no solo se conserva, sino que prolifera y densifica acomodándose a la superficie pericondral del futuro par osteoarticular, para formar mas adelante, el futuro cartílago hialino.

Se comprueba que el proceso de condricación ha modelado perfectamente las tres piezas integrantes del coxal, así como al fémur, por lo que el modelo cartilaginoso del futuro par kinemático de la articulación coxofemoral, queda perfectamente configurado, figs. 8-1 y 8-4, cuando el embrión humano alcanza el estadio 21 de O'Rahilly. En cuanto a la pieza articular intermedia, su morfogénesis ha progresado hasta el punto de que, a expensas de su proliferación celular, se están definiendo los cartílagos hialinos, figs. 8-1,b, y 8-3,b., de la cavidad cotiloidea y de la cabeza femoral, si bien, por ahora constituyen simples condensaciones conjuntivas que se continúan con el tejido pericondral adyacente; existe también una clara condensación que organiza el labio articular que se está estructurando en fase precartilaginosa, figs. 8-3,a, y 8-4,a. A la vez que se va modelando el acetábulo, se organiza, a partir de estadio 21 de O'Rahilly, embriones de 23 mm., el labio articular, y no en embriones de 19.3 mm., como señala STRAYER LM, Jr. (1971). El proceso se inicia por la formación de una condensación del blastema mesodérmico en la periferia de la depresión acetabular; sus células ovaladas se ordenan concéntricamente a la margen cotiloidea. Tales formaciones constituyen en conjunto, una masa relativa que, comparada con la del acetábulo de estas fechas, se deduce que su posición final se deberá al ensanchamiento del futuro reborde cotiloideo, que obligará al labio articular a establecer congruencia con la cabeza del fémur.

Nosotros creemos con ROOKER GD, (1979), que efectivamente el labio articular surge entre los 23 y 25 mm. en forma de una condensación celular y que además, matizamos, aparece una vez iniciada la fase cardiogénica, proceso que comienza a partir del estadio 21 de O'Rahilly. Finalmente, el resto del material celular de la pieza intermedia, se hace mas laxo y llena todo el espacio que queda entre los moldes cartilagosos de la cabeza del fémur y la cavidad acetabular, fig. 8-1,a, por lo que, consiguientemente, aún no hay el menor atisbo de cavidad articular, fig. 8-1,b., pero en cambio, también a partir del estadio 21 de O'Rahilly, se puede ir identificando por primera vez la cápsula fibrosa articular, entre los primordios musculares y el rodete.

Las estructuras vasculonerviosas y musculares de la región están muy definidas, en especial en cuanto se refiere a los vasos iliacos externos, figs. 8-1 y 8-4., los troncos terminales del plexo lumbosacro y las masas musculares, en particular las del iliopsoas, fig. 8-2, y glúteos máximo, medio y menor, figs. 8-4 y 8-5.

Estadio 22 de O'Rahilly.

A lo largo del estadio 22 de O'Rahilly, la progresión morfogénica de la articulación coxofemoral, con relación a lo conseguido durante el estadio 21 de

O'Rahilly, se limita a ue el tejido conjuntivo de la zona periférica, de la zona intermedia, se condensa para ir organizando un manguito fibroso que salta entre ambas porciones cartilaginosas destinadas a formar el par osteoarticular, fig. 9-2, uniéndolas entre sí.

Por lo demás, al seguir la morfogénesis de la articulación coxofemoral, se perfila con bastante claridad la evolución del material de la pieza articular intermedia, pudiéndose adivinar ya la cavidad articular, fig. 9-1., el manguito capsular, fig. 9-2 y el labio articular, fig. 9-2,a., que amplía el rodete cotoideo. Por ahora, la cavidad articular solo está representada por una banda deslaminada central, muy laxa, en la que empiezan a surgir pequeñas dehiscencias y vacíos, fig. 9-1,b. Para STRAYER L M, Jr. (1971), hacia los 22 mm. hay evidencias de degeneración celular en la pieza intermedia, con un incremento de los espacios intercelulares; mientras que para ROOKER G D, (1979), es a partir de los 20 mm. cuando la zona densa empieza a esparcirse en su porción media, la cual es mas clara aparentemente; esto de da lugar a una interzona de tres capas. La capa media se continúa directamente con el mesénquima circundante, mientras que las otras dos se continúan con el pericondrio pélvico y femoral respectivamente. Esto último es lo que nosotros confirmamos.

Estadio 23 de O'Rahilly.

Sobre el día 57, durante el último estadio del periodo embrionario, la fase cartilaginosa de la articulación coxofemoral, empieza a perfilarse definitivamente, pues la sinfibrosis del fondo de la cavidad acetabular, evoluciona a sincondrosis, conformando el molde cartilaginoso del cotilo definitivo, figs. 10-1,a y 11-3,a., que queda solo a la espera de la osteogénesis. Al unísono, la evolución de la pieza articular intermedia, da un paso de gigante en relación con la construcción de la cavidad articular, la cual ya es una realidad tangible a los 30 mm. de longitud, fig. 11-3,b, aunque, fruto del fenómeno de deslaminación, queda como reliquia del proceso una serie de septos de tejido conjuntivo, fig. 10-2,a., que, a manera de puentes, saltan la luz de la cavidad articular entre el tejido pericondral del futuro par osteoarticular. Otros derivados de la pieza intermedia prosiguen su evolución, construyendo el manguito capsular, fig. 11-2,a., y de forma especial, el labio articular, aún en fase de tejido condrógeno, figs. 10-1 y 11-2,b.

Al final del periodo embrionario, antes de iniciarse el tercer mes del desarrollo, el molde cartilaginoso del coxal empieza a derrumbarse en la vecindad de la articulación sacroilíaca, figs. 10-1 y 11-2., lugar donde se inicia el proceso osteogénico; al mismo tiempo, la sinfibrosis del fondo de la cavidad cotoidea, fig. 11-2,a., evoluciona progresivamente hacia una sincondrosis, fig. 10-1,a.,. No obstante, es evidente que los dos elementos constitutivos del par kinemático articular de la cadera, se mantienen, por ahora, en una clara fase de condricación, figs. 11-2 y 11-3., a la vez que se van definiendo las estructuras derivadas de la pieza intermedia articular primitiva y se atisba con cierta realidad, la cavidad articular, fig. 10-1,a y 11-1, b. En cambio, las estructuras musculares de la región, parecen haber adquirido su forma y topografía definitivas, fig. 10-4.

En concreto, quizás lo mas definitivo sobre la morfogénesis de la articulación coxofemoral, es la formación de la cavidad articular, a expensas de una deslaminación de la zona central de la pieza intermedia y, sobre todo, el que quede como reliquia del

citado fenómeno, una fina y sutil trabeculación de tejido mesodérmico que, a manera de puentes y septos, fig 10-2,a., salta entre el tejido pericondral, futuro cartílago hialino, que cubre la cabeza femoral y el cotilo. Para STRAYER LM, Jr (1971), estos septos ponen en evidencia la participación de un factor mecánico en la organización de la cavidad articular. Nosotros creemos que es simplemente el fruto de la deslaminación de la zona o banda central de la pieza articular intermedia. De todas formas estas bandas celulares, como las llama ROOKER GD, (1979), terminarán por romperse por los movimientos de la articulación, pese a tolerar una tensión considerable, STRAYER LM, Jr. (1971), quien, por otra parte, no deja de tener dudas iniciales a que sean simples artefactos de técnica, observaciones ilustradas también por GARNER E,(1950) y GRAY DJ, (1953). Para nosotros, estas bandas o septos celulares, repetimos una vez mas, son fruto del fenómeno de la citada deslaminación, que tras la autólisis celular, terminará por originar la luz de la cavidad articular.

Durante el último estadio embrionario, aparece el ligamento redondo a expensas de la masa celular de la interzona, en la misma posición que ocupará definitivamente, por lo que confirmamos lo que ya fue descrito por MOSE E, (1893) y SUTTON JB, (1883), y recientemente por ROOKER GD, (1979). También, hacia los 30 mm. y del mismo material celular de la interzona, se organiza el ligamento transversal acetabular, a la vez que la cápsula articular empieza a adquirir su entidad definitiva.

PERIODO FETAL

Nueve semanas de desarrollo.

Al iniciarse el periodo fetal, nuevos elementos constitutivos de la articulación coxofemoral irrumpen en escena hasta conformar una articulación en miniatura de la cadera que, a su vez, se ve arropada por las estructuras musculares, vasculares y nerviosas que le son propias por la topografía. Efectivamente, el proceso osteogénico, ya avanzado en el coxal y en la diáfisis del fémur, todavía no ha afectado lo más mínimo a los dos elementos de par kinemático; esto es, al concluir la novena semana del desarrollo, la articulación coxofemoral conserva claramente su estructura cartilaginosa, figs. 12-1, 13-3 y 14-1. En cambio los elementos derivados de la primitiva pieza intermedia articular, están tan evolucionados, que ya se pueden distinguir las formaciones que completarán el conjunto articular, hasta el punto que, considerando el conjunto y su entorno topográfico, se puede decir que casi remeda una articulación (en miniatura) definitiva, a falta de osificarse y algún otro detalle anatómico particular.

Mientras, se ha elaborado el pulvinar acetabular, que aparece como una suave depresión en el fondo del cotilo, relleno de magma de tejido conectivo, en cuyo espesor destacan los vasos obturadores, figs. 12-2,a y 12-2,b.; las láminas excéntricas de la pieza articular intermedia, que se adosan al molde cartilaginoso articular, sufren un proceso condensativo, previsorio del cartílago hialino, dispuesto de forma pericondral, que es particularmente manifiesto a nivel de la futura área de carga de Lanz, figs. 13-1,a y 13-1, b, cual si se anticipara en el tiempo a su destino.

Sobre el rodete cotiloideo, el labio articular muestra aún una textura fibrocondrogénica, figs 13-1,b y 13-3, b, que, hacia el final de la novena semana, en fetos de 41 mm. de longitud, fig. 14-1,a., se hace ya claramente condrógena. La porción de éste labio articular que salta la escotadura isquiopubiana, ha elaborado el ligamento transversal acetabular, figs. 13-2,a y 13-4,a., cuya citoestructura coincide lógicamente, con el resto del labio articular y contrasta con la clara condricación del futuro par osteoarticular, así como con la fibroconjuntiva de aquellas otras estructuras, derivadas de la primitiva pieza articular intermedia, tales como el ligamento capsular, figs. 13-1,a y 14-1,a., y del propio ligamento redondo de la cabeza del fémur, figs. 12-2,a, 13-3,a 13-4,a y 13-4,b., que también e está organizando durante estas primeras horas del periodo fetal; dicho ligamento redondo se inserta en la margen profunda del ligamento transversal acetabular, fis. 13-5,a y 13-5,b.

En cuanto a los elementos vasculares arteriales, hemos de decir que la arteria isquiática, que a lo largo del periodo embrionario fue dando ramas viscerales pelvianas, en su porción pélvica, para transformarse en la porción de origen de la futura arteria iliaca interna, llegado el final del periodo embrionario y comienzo del periodo fetal, la arteria isquiática, en su porción proximal, ha emitido una colateral que crece hacia el miembro, pero saliendo de la pelvis por delante de la cintura pelviana, en vez de por detrás, como sucede a la arteria isquiática, para constituir la arteria femoral, figs. 14-4 y 14-5.

Durante la novena semana, las células del tejido capsular siguen siendo poco compactas pero, al tiempo que tiene lugar la apertura del espacio articular, no es posible la distinción entre las células de la capa profunda de la cápsula articular, que

eventualmente formarán la membrana sinovial, y la células del manguito capsular fibroso. Será mas adelante, después de la apertura definitiva de la cavidad articular, cuando las células capsulares produzcan mas sustancia intercelular y fibrillas, motivando un incremento relativo de espesor y robustez.

Los septos residuales conjuntivos o bandas celulares, son los signos de discontinuidad entre el fémur y el cotilo, al ir organizándose progresivamente la cavidad articular. STRAYER LM, Jr. (1971) sugiere que factores de la inervación muscular y la función, tengan alguna influencia sobre la organización de la cavidad articular. Nosotros no nos podemos pronunciar al respecto, ya que se escapa del tema morfogenético puro de nuestro estudio.

Finalmente la topografía de las masas musculares dorsales y ventrales de la región de la cadera, se puede considerar prácticamente definitiva, figs. 12-2, 12-3, 13-3 y 13-5.

Diez semanas del desarrollo.

Pocos son los cambios morfogénicos y topográficos acontecidos a lo largo de la décima semana del desarrollo, como no podía ser de otra manera, si se tiene en cuenta que durante la primera semana evolutiva del periodo fetal, la articulación de la cadera habia completado su morfología, a falta solo de osificarse; proceso que será mas tardío y que, como tendremos ocasión de comprobar, se iniciará al final de las once semanas del desarrollo y, sobre todo, a partir del tercer mes, con fetos de aproximadamente 70 mm. de longitud (v. á c.).

No obstante, dentro de la progresión evolutiva de la morfología de la articulación coxofemoral, hay un hecho significativo aunque complementario: se trata de la organización de la arteria del ligamento redondo, emitida por la arteria obturatriz, fig. 15-2, a su paso por el agujero obturador cuando acompaña al tronco nervioso del mismo nombre. La arteria del ligamento redondo femoral, que tanta trascendencia tendrá en el riego de la epífisis proximal del fémur, penetra en el pulvinar acetabular, fig. 15-4, y e introduce en el propio ligamento redondo, fig. 15-4,a, al que sigue, pero sin alcanzar la inserción del citado ligamento en el mosaico cartilaginoso de la cabeza del fémur.

Once semanas de desarrollo

La once semana del desarrollo fetal no representa ningún cambio en la morfogénesis de la articulación coxofemoral, ni de la región de la cadera; parece ser que, a partir de los primeros días del periodo fetal, la articulación de la cadera permanece estable e invariable, a la espera del paso final para su organización definitiva, esto es, que se inicie en el par kinemático el proceso de la osteogénesis.

Si acaso, matizar que la progresión morfogénica del ligamento redondo y su arteria, se hace cada vez más evidente, figs. 18-1,a, 18-2,a y 18-2,b., ya que el citado ligamento empieza a ensancharse y elongarse a la vez que el fémur crece.

Doce semanas de desarrollo.

Durante la doce semana de la morfogénesis, fetos de alrededor de los 70 mm. de longitud, se inicia la osificación del par kinemático de la articulación coxofemoral. El proceso se inicia afectando antes a la cabeza del fémur, que a la cavidad cotiloidea, en la que aún no se ven signos de osteogénesis propiamente dichos, figs. 19-4 y 19-4,a. El fenómeno osificador se inicia por una invasión simultánea circunferencial, figs. 19-1 y 19-6., por vasos provenientes de la red articular capsular de las arterias circunflejas femorales, ya que las ramas que la arteria obturatriz suministra a la región, por ahora se han limitado a formar poderosos ovillos vasculares en el pulvinar acetabular, fig. 19-5,a., y a originar los vasos propios del ligamento redondo, fig. 19-3,b., pero sin emitir, por ahora, yemas vasculares que afecten respectivamente al cartílago de la cavidad cotiloidea y a la zona más próxima de la cabeza femoral; presumiblemente, en esta forma de actuar de los vasos circunflejos femorales y los obturatrices, radique la explicación del por qué el proceso osteogénico afecta antes a la cabeza del fémur que al cotilo. Compartimos estas afirmaciones con lo manifestado por STRAYER LM, Jr. (1971).

Trece semanas de desarrollo

La luz de la cavidad articular es limpia, clara y nítida, en la semana trece del desarrollo; se intensifica el proceso osteogénico, iniciado la semana anterior, y la osificación interesa al cotilo, a cuyo nivel, aquella se inicia en el límite entre el cartílago de la porción iliaca del coxal y la implantación en ella del fibrocartílago de la ceja cotiloidea; después, la osificación que avanza por la penetración de penachos vasculares, se extiende hasta la vecindad del pulvinar acetabular.

En el transfondo cotiloideo, se organiza una limitación precisa entre el cartílago del pulvinar y el contenido vasculo-conjuntivo que allí radica y se organiza.

Evidentemente, mientras se intensifica la penetración vascular en el cuello y cabeza del fémur, figs. 21-1 y 21-4., en forma de penachos vasculares, figs. 21-1,a y 21-3., a partir de la red periarticular proveniente de las arterias circunflejas femorales, el cotilo también empieza a verse afectado por la osteogénesis; ésta se inicia en el rodete cotiloideo, concretamente a nivel de la implantación del labio articular, fig. 21-4.

El proceso de osificación cefálico, que se inicia cuando las trabéculas osteogénicas han inundado la práctica totalidad de la diáfisis femoral, figs. 21-5 á 21-6, b., ocasiona en el mosaico cartilaginoso de la cabeza del fémur unos nidos de detritus cartilaginosos, que le dan un aspecto como de estar carcomido. Si la porción más apical y periférica de la epífisis proximal del fémur aún no se ve afectada por signos osteogénicos, se debe a que la arteria del ligamento redondo femoral, fig. 20-1,a., todavía no ha llegado a invadir el cartílago vecino a la fosita del ligamento redondo, circunstancia que no tendrá lugar hasta los 165 mm. según STRAYER LM, Jr. (1971).

Los vasos sanguíneos que penetraron, a partir de la trece semana del desarrollo en el cuello y cabeza del fémur, penetran en forma de manojos capilares que elaboran pequeñas lagunas en cuyo entorno alteran las células cartilaginosas que sufren un proceso de solución y desintegración para constituir minúsculos pasadizos para la progresión ulterior de otros capilares invasores. Simultáneamente a la penetración de los

vasos, el carácter poliédrico de las células cartilaginosas de la zona, va cambiando para dar paso a las trabéculas osteogénicas, proceso ya muy avanzado en el resto del coxal y de la diáfisis femoral.

Catorce semanas de desarrollo.

Como hemos dicho, llegada esta fecha del desarrollo, todo está decidido en la morfogénesis de la articulación coxofemoral, a falta de que se complete la osteogénesis del par kinemático articular.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos y su correspondiente discusión, podemos concluir que:

1º.- La morfogénesis de la articulación coxofemoral humana, hasta entrada la catorce semana del desarrollo, pasa por cinco fases en el horario morfogenético:

1ª Fase mesodérmica indiferente.

Corresponde a los estadios 13 y 14 de O'Rahilly. En ellos se organiza el anlage (anclaje) del miembro inferior a expensas del mesodermo lateral somatopleural; el esbozo está constituido por una masa mesodérmica indiferente, con microlagunas vasculares que tratan de organizar la vena marginal y una cubierta ectodérmica estratificada.

2ª Fase mesodérmica condensada.

Abarca los estadios 15, 16 y 17 de O'Rahilly. Durante estas fechas, a la base del esbozo del miembro inferior, llegan la arteria axial o isquiática y manojos de neurofibrillas del futuro plexo lumbosacro, que se pierden en la densificación celular de la futura cadera que, por diferenciación "in situ", organizan los blastemas premusculares de la cadera y de los futuros coxal y fémur. Se organizan progresivamente la vena marginal y la cresta apical.

3ª Fase de tejido condrógeno.

Comprende los estadios 18, 19 y 20 de O'Rahilly. En estos días empiezan a manifestarse condensaciones de tejido condrógeno o precartilaginoso para la articulación coxofemoral y al concluir el estadio 18 de O'Rahilly se observa, por primera vez, la pieza articular intermedia. Los troncos nerviosos femoral, obturador y ciático, así como la organización de los vasos iliacos externos y de la arteria femoral, es evidente, al igual que la distribución topográfica de los blastemas premusculares de la cadera. Se inicia el fenómeno de deslaminación de la pieza articular intermedia, para originar la cavidad articular, a la vez que el tejido condrógeno del par osteoarticular va madurando a cartílago.

4ª Fase cartilaginosa.

Estadios 21, 22 y 23 de O'Rahilly y las semanas 9 á 11. Durante los tres últimos estadios embrionarios, se constituyen los moldes cartilagosos del fémur y del coxal; los tres elementos integrantes de éste último, están separados por sinfibrosis, que se reúnen en el fondo del cotilo. Se empieza a organizar el cartílago hialino en el par kinemático articular, y el propio labio articular, así como la cápsula. Al mismo tiempo comienza a adivinarse la cavidad articular.

La sinfibrosis del cotilo se transforman en sincondrosis y aparece por vez primera la luz de la cavidad articular, cruzada por septos conjuntivos, reliquia de la zona central de la pieza intermedia.

En la novena semana del desarrollo, una vez iniciado el periodo fetal, se completa la condricación de la articulación coxofemoral, se delimita el pulvinar acetabular y se intuye la futura área de carga de Lanz.

El labio articular consigue la estructura condrógena, y así se manifiesta también el ligamento transversal acetabular, que contrastan con el aspecto fibroconjuntivo de la cápsula articular y del ligamento redondo de la cabeza del fémur, que también se está organizando por estas fechas.

En las semanas diez y once, la morfogénesis se limita a completar la organización articular, especialmente en cuanto se refiere al ligamento redondo de la cabeza femoral y a la arteria propia del citado ligamento, rama emitida por los vasos obturadores, cuya definición se resuelve en estas semanas.

5ª Fase osteogénica.

Al mismo tiempo que la luz de la cavidad articular se hace nítida y limpia, se inicia, a partir de la 12 semana del desarrollo, el proceso osteogénico del par osteoarticular; dicho proceso se manifiesta inicialmente por invasión circunferencial, a partir del pericondrio del cuello del fémur, en forma de penachos vasculares, y que termina por afectar a la cabeza femoral. Dichos vasos proceden de la red periarticular de las arterias circunflejas femorales. La arteria del ligamento redondo aún no ha invadido la cabeza del fémur.

BIBLIOGRAFÍA

ADAMSKA M, MaCDONALD BT, SARMAST ZH, OLIVER ER, MEISLER MH, (2004): En1 and Wnt7a interact with Dkk1 during limb development in the mouse. *Dev Biol.* 272(1):134-44.

AHN S, JOYNER AL, (2004): Dynamic changes in the response of cells to positive hedgehog signaling during mouse limb patterning. *Cell.* 118(4):505-16.

AMBLER CA, NORWICKI JL, BURKE AC (2001): Assembly of trunk and limb blood vessels involves extensive migration and vasculogenesis of somite-derived angioblasts. *Dev Biol* 234:352.

AMPRINO R, CANOSO M. (1955): Ricerche sperimentali sulla morfogenesis degli arti nel pollo. *J Exp Zool.* 129:453-494.

AMPRINO R, (1968): Bone histophysiology. *Guy's Hosp Rep.* 116:51-69.

AMPRINO R, (1975): Observations sur les relations acto-mesodermiques dans la morphogenesis du bourgeon des membres. *Arch Anat Hist Embr norm et exp.* 58:29-40.

ANAGNOSTOPOULOU S, VENIERATOS D, (1999): An unusual branching pattern of the superficial brachial artery. *J Anat,* 195:471-476.

APLIN JD (1996): The cell biology of human implantation. *Placenta.* 17:269-275.

AREY LB. (1962): Anatomía del Desarrollo. 4ª ed. Librería Editorial Vazquez. Buenos Aires.

AVEDAÑO S, CROXATTO HD, PEREDA J, CROXATTO HB, (1975): A seven-cell human egg recovered from the oviduct. *Fértil Steril.* 26:1167-1172.

BALLING R, LAU CF, DIETRICH S, WALLIN J, GRUSS P(1992): Development of the skeletal system. *Ciba Found Symp,* 165:132-143.

BARDEEN CR, (1905): Studies of the development of the human skeleton. *Am J Anat,* 4:265-383.

BARDEEN CR, y LEWIS WH. (1901): Development of the limbs body wall and back in man. *Am J Anat.* 1. 1-11.

BARNETT CH, DAVIES DV, Mac CONAILL MA. (1961): Synovial joints, their structure and mechanics. London Press.

BASTIDA MF, DELGADO MD, WANG B, FALLON JF, FERNANDEZ-TERAN M, ROS MA, (2004): levels of Gli3 repressor correlate with Bmp4 expression and apoptosis during limb development. *Dev Dyn;* 231(1):148-60.

BEERMANN A, ARANDA M, SCHRODER R, (2004): The Sp8 zinc-finger transcription factor is involved in allometric growth of the limbs in the beetle *Tribolium castaneum*. *Development.* 131(4):733-42.

BELL E, SAUNDERS JW, Y ZWILLING E. (1959): Limb development in the absence of ectodermal ridge. *Nature*. 184:1736-1737.

BLECHSCHONIDT E, (1961): Die frühembryonale formentwickder gliedmassen. *Z Anat Entwickl*. 115:597-603.

BLECHSCHONIDT E, (1969): The early stager of human limb development. En: *Limb development and deformity: Problems of evaluation and rehabilitation*. Ed. CA. Swinyqrd. Charles C. Thomas Springfield. III.

BOSSY J, (1982): Séquence du développement d l'innervation cutanée des members. *Bull Assoc Anat*, 66:57-61.

BOSSY J, (1999): *La grande aventure du terme médical*. Montpellier: Sauramps.

BOULET AM, CAPECCHI MR, (2004): Multiple roles of Hoxa 11 and Hoxd 11 in the formation of mammalian forelimb zeugopod. *Development*. 131(2):299-309.

BOULET AM, MOON AM, ARENKIEL BR, CAPECCHI MR, (2004): The roles of FGF4 and FGF8 in limb bud initiation and outgrowth. *Dev Biol*;273(2):361-72.

BRAND-SABERI B, MÜLLER TS, WILTING J, CHRIST B, BIRCHMEIER C, (1996): Scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/HGF) induces emigration of myogenic cells at interlimb level in vivo. *Dev Biol*, 179:303-308.

BROOK WJ, DIAZ-BENJUMEA FJ, COHEN SM (1996): Organizing spatial pattern in limb development. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 12:161-180.

CARLSON BM, (2000): *Embriología humana y biología del desarrollo.*, En: *Segmentación e implantación*. Cap. 3 Ed. Mosby. 2ª edición. Ediciones Harcourt, S.A. 40-61.

CARLSON BM, (2005): *Embriología humana y biología del desarrollo*. 3ª ed. Mosby, Elsevier.

CHRIST B, JACOB HJ, JACOB M, (1977): Experimental análisis of the origino f the wing musculatura in avian embryos. *Anat Embryol*. 150:171-186.

CHRIST B, (1991): The somite-muscle relationship in the avian embryo. En: Hinchliffe JR, Hurle JM, Summerbell D, eds.: *Developmental patterning of the vertebrate limb*, New Cork, 1991, Plenum:265-271.

COATES MI, COHN MJ, (1998): Fins, limbs and tails. *BioEssays*. 20:371-381.

COELHO CN, KRABBENHOFT KM, UPHOLT WB, FALLON JF, KOSHER RA, (1991): Altered expression of the chicken homeobox containing genes GHox-7 and GHox-7 in the limb buds of limbless mutant chick embryos. *Development*, 113:1487-1493.

COHN MJ, IZPISUA-BELMONTE JC, ABUD H, HEATH JK, TICKLE C, (1995): Fibroblast growth factors induce additional limb development from the flank in chick embryos. *Cell*. 80:739-746.

COLEMAN CM, TUAN RS, (2003): Growth/differentiation factor 5 enhances chondrocyte maturation. *Dev Dyn*. 228(2):208-16.

COLNOT C, de la FUENTE L, HUANG S, HU D, LU C, St-JACQUES B, HELMS JA, (2005): Indian hedgehog synchronizes skeletal angiogenesis and perichondrial maturation with cartilage development. *Development*, 132(5):1057-67.

COUCOUUVANIS E, MARTIN GR, (1995): Signal for death and survival: a two-step mechanism for cavitation in the vertebrate embryo. *Cell*. 83:279-287.

CRUZ YP, (1992): Role of ultrastructural studies in the analysis of cell lineage in the mammalian pre-implantation embryo. *Microsc Res Tech*. 22:103-125.

DAUMER KM, TUFAN AC, TUAN RS, (2004): Long-term in vitro analysis of limb cartilage development: Involvement of Wnt signalling. *J Cell Biochem*; 93:526-41.

DEALY CN, KOSHER RA, (1996): IGF-1, insulin and FGFs induce outgrowth of the limb buds of Amelia mutant chick embryos. *Development*, 122:1323-1330.

DENKER HW, (1990): Trophoblast-endometrial interactions at embryo implantation: a cell biological paradox. En Denker HW, Aplin JD, eds.: *Trophoblast research*. Vol. 4, Nueva Cork, Plenum, págs. 3-29.

DeROBERTIS EM, OLIVER G, WRIGHT CVE, (1990): Homeobox genes and the vertebrate body plan. *Sci Am*. 263(1):46-52.

DERYCKE LD, BRACKE ME, (2004): N-cadherin in the spotlight of cell-cell adhesion, differentiation, embryogenesis, invasion and signalling. *Int J Dev Biol*. 48(5-6):463-76.

DREYER SD, NARUSE T, MORELLO R, ZABEL B, WINTERPACHT A, JOHNSON RL, LEE B, OBERG KC, (2004): Lmx 1b expression during joint and tendon formation: localization and evaluation of potential downstream targets. *Gene Expr Patterns*. 4(4):397-405.

DUBOULE D, ed.(1994): *Guidebook to the homeobox genes*. Oxford University Press. Oxford, England.

DYLEVSKY I, (1988): Connective tissue of the hand and foot. *Cta Univ Caro (Med Mongr)*, 127:1-195.

EAMES BF, HELMS JA, (2004): Conserved molecular program regulating cranial and appendicular skeletogenesis. *Dev Dyn*; 231(1):4-13.

EDELMAN GM (1986): Cell adhesion molecules in the regulation of animal form and tissue pattern. *Annu Rev Cell Biol*. 2:81-116.

EDOM-VOVARD F, DUPREZ D, (2004): Signals regulating tendon formation during chick embryonic development. *Dev Dyn.* 229(3):449-57

EDWARDS JC, WILKINSON LS, JONES HM, SOOTHILL P, HENDERSON KJ, WORRALL JG, PITSILLIDES AA, (1994): The formation of human synovial joint cavities: a possible role for hyaluronan and CD44 in altered interzona cohesion. *J Anat*,185(2):355-67.

ENDERS AC, KING BF, (1988): Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey. *Am J Anat.* 181:327-340.

ENDERS AC, (1989): Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *Am J Anat.* 186:85-98.

ENDERS AC, (1991): Implantation: En Enciclopedia of Human biology. Vol. 4, Nueva Cork, Academia, págs. 423-430.

FALLON JF, LOPEZ A, ROS MA, SAVAGE MP, OLWIN BB, SIMANDL BK (1994): FGF-2 apical ectodermal ridge growth signal for chick limb development. *Science*, 264:104-107.

FEINBERG RN, (1991): Vascular development in the embryonic limb bud. En: Feinberg RN, Sherer GK, Auerbach R, eds.: *The development of the vascular system.* Basel, Suiza. Karger:136-148.

FEINBERG RN, NODEN DM, (1991): Experimental análisis of the blood vessel development in the avian wing bud. *Anat Rec*, 231:136-144.

FERGUSON CM, SCHWARZ EM, PUZAS JE, ZUSCIK MJ, DRISSI H, O'KEEFE RJ, (2004): Transforming growth factor-beta 1 induced alteration of skeletal morphogenesis in vivo. *J Orthop Res.*22(4):687-96.

FOLEY AC, STOREY KG, STERN CD, (1997): The prechordal region lacks neural inducing ability, but can confer anterior character to more posterior neuroepithelium. *Development*, 124:2983-2996.

FOTY RA, STEINBERG MS, (2004): Cadherin-mediated cell-cell adhesion and tissue segregation in relation to malignancy. *Int J Dev Biol.* 48(5-6):397-409.

GANAN Y, MACIAS D, DUTERQUE-COQUILLAUD M, ROS MA, JURLE JM, (1996): Role of TGF.βs and BMPs as signal controlling the position of the digits and the areas of interdigital cell death in the developing chick autopod. *Development*, 122:2349-2357.

GARCIA-GARCIA JD, MERIDA-VELASCO JA, ESPIN-FERRA J, (1998): Study of the morphogenetic timetable of the hip joint in the human embryo. *Arch Biol (Bruxelles)*, 99:289-306.

GARDNER E, GRAY DJ, (1950): Prenatal development of the human hip joint. *Am J Anat.* 87:162-212.

GARDNER E, GRAY DJ, (1953): Prenatal development of the shoulder and acromioclavicular joints. *Am J Anat.* 92:219-276.

GARDNER E, y O'RAHILLY R, (1968): The early development of the knee joint in staged human embryos. *J Anat.* 102:289-299.

GEHRING WJ, (1987): Homeotic genes, the homeobox, and the spatial organization of the embryo. *Harvey Lect.* 81:153-172.

GERECHT-NIR S, OSENBURG S, NEVO O, ZISKIND A, COLEMAN R, ITSKOVITZ-ELDOR J, (2004): Vascular development in early human embryos and in teratomas derived from human embryonic stem cells. *Biol. Reprod.* 71(6):2029-36.

GOLDENRING JM, (1985): The brain-life theory. *J Med Ethics,* 11:198-204.

GRAHAM A, PAPALOPULU N, KRUMLAUF R, (1989): The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. *Cell.* 57:367-378.

GRIM M, WACHTLER F, (1991): muscle morphogenesis in the absence of myogenic cells. *Anat Embryol.* 183:67-70.

GUALTIERI R, SANTELLA L, DALE B, (1992): Tight junctions and cavitation in the human pre-embryo. *Mol Reprod Dev.* 32:81-87.

GUO Q, LOOMIS C, JOYNER AL, (2003): Fate map of mouse ventral limb ectoderm and the apical ectodermal ridge. *Dev Biol.* 264(1):166-78.

HAGOPOFF J, (1898): De l'origine et des mode de development embryonnaire de l'articulation de l'hanche. *Compt Rend Soc Biol.* 50:51-68.

HAJIHOSSEINI MK, LALIOTI MD, ARTHAUD S, BURGAR HR, BROWN JM, TWIGG SR, WILKIE AO, HEATH JK, (2004): Skeletal development is regulated by fibroblast growth factor receptor 1 signalling dynamics. *Development.* 131(2):325-35.

HALATA Z, GRIM M, CHRIST B, (1990): Origin of spinal cord meninges, sheaths of peripheral nerves, and cutaneous receptors, including Merkel cells. *Anat Embryol,* 182:529-537.

HALL BK, (1991): The evolution of connective and skeletal tissues. En: Hinchliffe JR, Hurler JM, Summerbell D, eds.: *Developmental patterning of the vertebrate limb,* New York, Plenum:303-311.

HALL BK, (1995): Divide, accumulate, differentiate cell condensation in skeletal development revisited. *Int J Devel Biol,* 39:881-893.

HAMILTON WJ, y MOSSMAN HW, (1975): Embriología Humana. 4ª ed. Ed. Inter.-Médica. Buenos Aires.

HAMMERSCHMIDT M, BROOK A, McMAHON AP, (1997): The world according to hedgehog. *Trends Genet.* 13:14-21.

HANS-HENNING A, BRAUN T, (1996): Targeted inactivation of myogenic factor genes reveals their role during mouse myogenesis: a review. *Int J Dev Biol* 40:345-363.

HAO I, GREEN RB, DUNAEVSKY O, LENGYEL JA, RAUSKOLB C, (2003): The odd-skipped family of zinc finger genes promotes *Drosophila* leg segmentation. *Dev Biol.* 263(2):282-95.

HERAULT Y, DUBOULE D, (1996): Le control génétique du développement des membres. *Ann Genet,* 39:222-232.

HEYMANN S, KOUDROVA M, ARNOLD H, KOSTER M, BRAUN T, (1996): Regulation and function of SF/HGF during migration of limb muscle precursor cells in chicken. *Dev Biol,* 180:566-578.

HINRICHSEN KV, JACOB HJ, JACOB M, BRAND-SAVERI B, CHRIST B, GRIM M, (1994): Principles of ontogenesis of leg and foot in man. *Ann Anat,* 176:121-130.

HIRABAYASHI Y, ITOH Y, TABATA H, NAKAJIMA K, AKIYAMA T, MASUYAMA N, GOTOH Y, (2004): The Wnt/beta-catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells. *Development.* 13(12):2791-801.

HIS W, (1880-1885): Anatomie menschlicher Embryonen. Leipzig: Vogel.

HOPWOOD N, (1999): "Giving body" to embryos. Modeling, mechanism, and the microtome in late nineteenth-century anatomy. *Isis,* 90:462-496.

HOPWOOD N, (2000): Producing development: The anatomy of human embryos and the norms of Wilhelm His. *Bull Hist Med,* 74:29-79.

IZPISUA-BELMONTE JC, FALKENSTEIN H, DOLLE P, RENUCCI A, DUBOULE D, (1991): Expression of the homeobox Hox-4 genes and the specification of position in chick wing development. *Nature,* 350:585-589.

IMOKAWA Y, GATES PB, CHANG YT, SIMON HG, BROCKES JP, (2004): Distinctive expression of Myf5 in relation to differentiation and plasticity of new muscle cells. *Int J Dev Biol.*48(4):285-91.

JACOBSON W, FELL HB, (1941): Developmental mechanics and potencies of indifferentiated mesenchyme. *Quart J Micr Sci.* 82.563-585.

JOHNSON RL, TABIN C, (1995): The long and short of hedgehog signaling. *Cell.* 81:313-316.

JOHNSON RL, TABIN CJ, (1997): Molecular models for vertebrate limb development. *Cell*, 90:979-990.

KAJANTIE E, (2003): Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Horm Res. 60 Sup 3*:124-30.

KAWAKAMI Y, ESTEBAN CR, MATSUI T, RODRIGUEZ-LEON J, KATO S, BELMONTE JC, (2004): Sp8 and Sp9, two closely related buttonhead-like transcription factors, regulate FGF8 expression and limb outgrowth in vertebrate embryos. *Development*;131(19):4763-74.

KAWAKAMI Y, TSUDA M, TAKAHASHI S, TANIGUCHI N, RODRIGUEZ ESTEBAN C, ZEMMYO M, FURUMATSU T, LOTZ M, IZPISUA BELMONTE JC, ASAHARA H, (2005): Transcriptional coactivator PGC-1 (alfa) regulates chondrogenesis via association with sox9. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (Epub ahead of print).

KEIBEL F, ELZE C, (1908): *Normentafeln zur Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Leipzig:Hirzel.

KEIBEL F, MALL FP, eds. (1910-1912): *Manual of Human Embryology*. 2 vols. Philadelphia: Lippincott.

KELLEY RO, FALLON JF, (1976): Ultrastructural análisis of the apical ectodermal ridge during morphogenesis. I. The human forelimb with special referente to gap junctions. *Dev Biol*, 51:241-256.

KELLY RO, (1973): Fine structure of the apical rim-mesenchyme complex during limb morphogenesis in man. *Quart J Micr Sci*. 82.563-585.

KIM MS, HWANG NS, LEE J, KIM TK, LEONG K, SHAMBLOTT MJ, GEARHART J, ELISSEEFF J, (2005): Musculoskeletal differentiation of cells derived from human embryonic germ cells. *Stem Cells*;23(1):113-23.

KIMURA S, SCHAUMANN BA, SHIOTA K, (2005): ectopic dermal ridge configurations on the interdigital webbings of Hammertoe mutant mice (Hm): Another possible role of programmed cell death in limb development. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 73(2):92-102.

KINGSLEY DM, (1994): The TGF- β superfamily new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev*. 8:133-146.

KISKOWSKI MA, ALBER MS, THOMAS GL, GLAZIER JA, BRONSTEIN NB, PU J, NEWMAN SA, (2004): Interplay between activator-inhibitor coupling and cell-matrix adhesion in a cellular automaton model for chondrogenic patterning. *Dev Biol*.271(2):372-87.

KONDOH K, KOYAMA H, MIYATA T, TAKATO T, HAMADA H, SHIGEMATSU H, (2004): Conduction performance of collateral vessels induced by vascular endothelial growth factor or basic fibroblast growth factor. *Cardiovasc Res.* 61(1):132-42.

KOUSSOULAKOS S, (2004): Vertebrate limb development: from Harrison's limb disk transplantations to targeted disruption of Hox genes. *Anat Embryol (Berl)*209(2):93-105.

LANGMAN J, (1979): *Embriología Médica*. 3ª ed. Ed. Importécnica S.A. Madrid.

LAUFER E, DAHN R, OROZCO OE, YEO CY, PISENTI J, HENRIQUE D, ABBOTT UK, FALLON JF, TABIN C, (1997): Expression of radical fringe in limb-bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature*, 386:366-373.

LAUTHIER M, (1985): Morphogenetic role of epidermal and mesodermal components of the fore and hindlimb buds of the new pleurodeles waltlii michah. (Urodela, amphibia). *Arch Biol. (Bruxelles)*. 96.23-43.

LE DARMANY P, (1901): La cavité cotylidé. *J Anat Physiol*.40.387-399.

LE GRAND F, AUDA-BOUCHER G, LEVITSKY D, ROUAUD T, FONTAINE-PERUS J, GARDAHAUT MF, (2004): Endothelial cells within embryonic skeletal muscles: a potential source of myogenic progenitors. *Exp Cell Res*;301(2):232-41.

LEE AS, ZHANG M, EVANS DJ, (2004): Changes in the proportion and number of Pax (7-ve) and MF20 (-ve) myoblasts during chick myogenesis in the head and limb. *Int J Dev Biol*;48(1):31-8.

LEHOCZKY JA, WILLIAMS ME, INNIS JW, (2004): Conserved expression domains for genes upstream and within the HoxA and HoxD clusters suggest a long-range enhancer existed before cluster duplication. *Evol Dev*;6(6):423-30.

LEWIS WH, (1901): The development of the arm in man. *Amer J Anat*.1.145-154.

LI X, BLAGDEN CS, BILDSOE H, BONNIN MA, DUPREZ D, HUGHES SM, (2004): Hedgehog can drive terminal differentiation of amniote slow skeletal muscle. *BMC Dev Biol*.4(19):1-19.

LOBE CG, (1992): Transcription factors and mammalian development. *Curr Topics Dev Biol*. 27:351-382.

LOGAN C, HORNBRUCH A, CAMPBELL I, LUMSDEN A, (1997): The role of engrailed in establishing the dorsoventral axis of the chick limb. *Development*. 124:2317-2324.

LONG F, CHUNG UI, OHBA S, McMAHON J, KRONENBERG HM, McMAHON AP, (2004):Ihh signaling is directly required for the osteoblast lineage in the endochondral skeleton. *Development*. 131(6):1309-18.

- LOVINESCU I, KOYAMA E, PACIFICI M, (2003): Roles of FGF-10 on the development of diarthrodial limb joints. *Penn Dent J (Phila)*;103:5-9.
- LU XM, DENG LF, YANG QM, (2004): Progress on the related mechanism in the development of bone and joint. *Yi Chuan*;26(2):231-4.
- LUDOLPH DC, KONIECZNY SF, (1995): Transcription factor families: muscling in on the myogenic program. *FASEB J*, 9:1595-1604.
- LUMSDEN A, KRUMLAUF R, (1996): Patterning the vertebrate neuraxis. *Science*, 274:1109-1115.
- LV XM, YANG QM, DENG LF, (2004): Mechanism of the WNT Family in vertebrate skeleton development. *Yi Chuan*;26(6):947-52.
- MaCCABE JA, ERRICK J, SAUNDER JW, jr, (1974): Ectodermal control of the dorso ventral axis in the leg bud of the chick embryo. *Dev Biol*. 39:69-82.
- MADEN M, (2004): Retinoic acid and its receptors in limb regeneration. *Semi Cell Biol*. 8(4):445-53.
- MAINI PK, SOLURSH M, (1991): Cellular mechanisms of pattern formation in the developing limb. *Int Rev Cytol*, 129:91-133.
- MARCELLE C, STARK MR, BRONNER-FRASER M, (1997): Coordinate actions of BMPs, Wnts, Shh and Noggin mediate patterning of the dorsal somite. *Development*, 124:3955-3963.
- MARITAIN J, (1967): Vers une idée thomiste de l'évolution. *Nova Vetera*, 42:87-136.
- MAROTO M, RESHEF R, MUNSTERBERG AE, KOESTER S, GOULDING M, LASSAR AB, (1997): Ectopic Pax-3 activates MyoD and myf-5 expression in embryonic mesoderm and neural tissue. *Cell*. 89:139-148.
- LEE GS, KOCHHAR DM, COLLINS MD, (2004): Retinoid-induced limb malformations. *Curr Pharm Des*;10(22):2657-99.
- MAAS SA, FALLON JF, (2005): Single base pair change in the long-range Sonic hedgehog limb-specific enhancer is a genetic basis for preaxial polydactyly. *Dev Dyn*;232(2):345-8.
- MAVILLIO F, (1993) Regulation of vertebrate homeobox-containing genes by morphogens. *Eur J Biochem*. 212:273-288.
- McGINNIS W, KRUMLAUF R, (1992): Homeobox genes and axial patterning. *Cell*. 68:283-302.
- McMAHON AP, (1992): The Wnt family of developmental regulators. *Trends Genet*, 8:236-242.

- MICHAUD JL, LAPOINTE F, LE DOUARIN NM, (1997): The dorsoventral polarity of the presumptive limb is determined by signals produced by the somites and by the lateral somatopleure. *Development*, 124:1453-1463.
- MILAIRE J, (1957): Contribution á la connaissance morphologique et cytochimique des bourgeons de membres chez quelques reptiles. *Archs Biol. Liège*. 68:429-512.
- MILAIRE J, (1965): Aspects of limb morphogenesis in mammal. En: *Organogenesis* (Eds. Dethaan RL, y Urosjosung H.) Holt New York.
- MITRANI E, ZIV T, THOMSEN G, SHIMONI Y, MELTON DA, BRIL A, (1990): Activin can induce the formation of axial structures and is expressed in the hypoblast of the chick. *Cell*. 63:495-501.
- MITRANI E, SHIMONI Y, (1990): induction by soluble factors of organized axial structures in chick epiblasts. *Science*. 247:1092-1094.
- MOORE GW, HUTCHINS GM, O'RAHILLY R, (1981): The estimated age of staged human embryos and early fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 139:500-506.
- MORRIS-KAY G, (1992): Retinoic acid and development. *Pathobiology*, 60:264-270.
- MOSER E, (1893): Ueber die ligamentation teres des Huftgelenks. *Morph Arb*. 2.36-43.
- MOUSSA M, SHANNON TA, (1992): The search for the new pineal gland. *Brain life and personhood. Hastings Center Rep*. 22:30-37.
- MRÁZKOVÁ O, (1986): Blood vessel ontogeny in upper extremity of man as related to developing muscles. *Acta Univ Carol (Med Monogr)*, 115:1-114.
- MÜLLER F, O'RAHILLY R, (1997): The timing and séquence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos. *Acta Anat*, 158:83-99.
- MURAGAKI Y, MUNDLOS S, UPTON J, OLSEN BR, (1996): Altered growth and braching patterns in synpolydactyly caused by mutations in Hoxd 13. *Science*, 272:548-551.
- MURAKAMI H, (1959): Study of the hip joint in the human fetus. *Past. 13. j Jap Onthop Surg Soc*. 33(4).415-427.
- MURCIA CL, BILOVOCKY NA, HERRUP K, (2004): Dissecting complex genetic interactions that influence the Engrailed-1 limb phenotype. *Mamm Genome*. 15(5):352-60.
- MURTHA MT, LECKMAN JF, RUDDLE FH, (1991): Detection of homeobox genes in development and evolution. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 88:10711-10715.
- NAKATANI T, IZUMI A, TANAKA S, (1999): Bilateral superficial median arteries. *J Anat*, 194:475-477.

NELSON CE, MORGAN BA, BURKE AC, LAUFER E, DiMAMBRO E, MURTAUGH LC, GONZALES E, TESSAROLLO L, PARADA LF, TABIN C, (1996): Análisis of Hox gene expresión in the chick limb bud. *Development*, 122:1449-1466.

NGO-MULLER V, BERTRAND A, CONCORDET JP, DAEGELEN D, (2003): Mouse muscle identity: the position-dependent and fast fiber-specific expression of a transgene in limb muscles is methylation-independent and cell-autonomous. *Dev Dyn*. 228(4):594-605.

NISWANDER L, TICKLE C, VOGEL A, MARTIN G, (1994): Function of FGF-4 in limb development. *Mol Reprod Dev*, 39:83-89.

NUSSE R, VARMUS HE, (1992): Wnt genes. *Cell*, 69:1073-1087.

O'RAHILLY R, (1956): The ectodermal thickening and ridge in the limbs of staged human embryos. *J Embryol Exp Morph*. 4:254-264.

O'RAHILLY R, (1967): Normal development of the human embryo. En: *Normal and abnormal embryological development*. Ed. CH Frantz. National Researc Council. Washington.

O'RAHILLY R, GARDNER E. (1975): The timing and secuencia of events in the development of the limbs in the human embryo. *Anat Embryol*.148.1-23.

O'RAHILLY R, GARDNER E. (1976): The embriology of bones and joints. En: *Bones and joints*. (ed. Ackerman L. y cols.). Williams Wilkins, Battimore.

O'RAHILLY R, GARDNER E. (1978): The embriology of morable joints. En: *The joints and synovial fluid*. (ed. Spkelodd). Academic Press. New York.

O'RAHILLY R, BOSSI J , MULLER F,(1981): Introduction to the study of embryonic stages in man. *Bull Assoc Anat (Nancy)*. 65:141-236.

O'RAHILLY R, MULLER F (1985): The origin of the ectodermal ring in staged human embryos of the first 5 weeks. *Acta Anat*. 122:145-157.

O'RAHILLY R, (1987): Human embryo. *Nature*, 1-7:329-385.

O'RAHILLY R, MÜLLER F, (1987): *Developmental Stages in Human Embryos*. Washington DC: Carnegie Institution of Washington.

O'RAHILLY R (1988): One hundred years of human embryology. *Issues Rev Teratol*, 4:81-128.

O'RAHILLY R, MÜLLER F, (2001): *Human Embryology & Teratology* (3d. edition). Wiley-Liss (eds.). New York.

OLIVIER G. (1962): *Formation du squelette de membres chez l'homme*. Vigof Frères. Paris.

OLSON EN, (1993): Signal transduction pathways that regulate skeletal muscle gene expresión. *Mol Endocrinol*, 7:1369-1378.

OLSON EN, ROSENTHAL N, (1994): Homeobox genes and muscle patterning. *Cell*. 79:9-12.

ORTS F. (1979): Anatomie Humaine. Tomo I. 5ª ed. Ed. Científico-Médica. Barcelona.

OTT M-O y cols, (1991): Early expresión of the myogenic regulatory genr, myf-s, in precursor cells of skeletal muscle in the mouse embryo. *Development*. 111:1097-1107.

PATTEN BM. (1958): Embriología Humana. 2ª ed. Ed. El Ateneo. Buenos Aires.

PAULSEN DF, (1994): Retinoic acid in limb-bud outgrowth: review and hypothesis. *Anat Embryol*, 190:399-415.

POURQUIE O, FAN CM, COLTEY M, HIRSINGER E, WATANABE Y, BREANT C, FRANCIS-WEST P, BRICKEL P, TESSIER-LAVIGNE M, LE DOUARIN NM, (1996): Lateral and axial signals envolved in avian somite patterning a role for BMP-4. *Cell*, 84:461-471.

RAGER G, (ed.), (1998): Beginn, Personalität und Würde des Menschen. 2nd ed. Freiburg in Breisgau:Alber.

RELAIX F, ROCANCOURT D, MANSOURI A, BUCKINGHAM M, (2004): Divergent funtions of murine Pax3 and Pax7 in limb muscle development. *Genes Dev*;18(9):1088-105.

REVELLES F J, (2003): Estructura e inmunología de la membrana synovial humana, normal y patológica. Tesis Doctoral. Univ. de Granada (España).

REYHER C, (1873): On the cartilage and synovial membranes of the joints. *J Anat Physiol*. 8.261-284.

RICHARDSON MK, REISS MJ, (1999):What does the human embryo look like? *Lancet*, 354:246-248.

RIDDLE RD, JOHNSON RL, LAUFER E, TABIN C, (1993): Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell*, 75:1401-1416.

RIJLI FM, CHAMBON P, (1997): Genetic interactions of Hox genes in limb development: learning from compound mutants. *Curr Opin Genet Dev*, 7:481-487.

ROBERTS DJ, JOHNSON RL, BURKE AC, NELSON CE, MORGAN BA, TABIN C, (1995): Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing BMP-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut. *Development*. 121:3163-3174.

RODAN GA, HARADA S-I, (1997): The missing bone. *Cell*, 89:677-680.

RONG PM, TEILLET MA, ZILLER C, LE DOUARIN NM, (1992): The neural tube/notochord complex is necessary for vertebral but not limb and body wall striated muscle differentiation. *Development*, 115:657-672.

ROOKER GD. (1979): The embryological congruity of the human hip joint. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 61:357-361.

ROSS MA, LYONS G, KOSHER RA, UPHOLT WB, COELHO CN, FALLON JF, (1992): Apical ridge dependent and independent mesodermal domains of and GHox-8 expression in chick limb buds. *Development*, 116:811-818.

ROSS MA, LOPEZ-MARTINEZ A, SIMANDL BK, RODRIGUEZ C, IZPISUA-BELMONTE JC, DAHN R, FALLON JF, (1996): The limb field mesoderm determines initial limb bud anteroposterior asymmetry and budding independent of sonic hedgehog or apical ectodermal gene expressions. *Development*, 122:2319-2330.

ROSS MA, SEFTON M, NIETO MA (1997): Slug, a zinc finger gene previously implicated in the early patterning of the mesoderm and the neural crest, is also involved in chick limb development. *Development*, 124:1821-1829.

RUBIN L, SAUNDERS JW, (1972): Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo constancy and temporary limits of the ectodermal induction. *Dev Biol*, 28:94-112.

SAHA MS, COX EA, SIPE CW, (2004): Mechanism regulating the origins of the vertebrate vascular system. *J Cell Biochem*.93(1):46-56.

SANES JR, DONOGHUE MJ, MERLIE JP, (1992): Positional differences among adult skeletal muscle fibers. En: Kelly AM, Blau HM, eds.: *Neuromuscular development and disease*. New York. Raven:195-209.

SASSOON D, LYONS G, WRIGHT WE, LIN V, LASSAR A, WEINTRAUB H, BUCKINGHAM M, (1989): Expression of two myogenic regulatory factors myogenin and MyoD1, during mouse embryogenesis. *Nature*. 341:303-307.

SASSOON D, (1992): Hox genes: a role for tissue development. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 7:1-2.

SASSON D, (1993): Myogenic regulatory factors: dissecting their role and regulation during vertebrate embryogenesis. *Dev Biol*, 156:11-23.

SAUNDERS JW, (1948): The proximodistal sequence of origin on the parts of the chick wing and the role of the ectoderm. *J Exp Zool*, 108:363-403.

SAUNDERS JW, GASSELING MT, (1968): Ectodermal-mesenchymal interactions in the origin of limb symmetry. In Fleischmajer R, Billingham RE, eds.: *Epithelial-mesenchymal interactions*. Baltimore. Williams& Wilkins. 78-97.

SAUNDERS JW, GASSELING MT, SAUNDERS LC, (1962): Cellular death in morphogenesis of the avian wing. *Dev Biol*. 5:147-178.

SAXOD R, (1996): Ontogeny of the cutaneous sensory organs. *Microscop Res Tech*, 34:313-333.

SCHOENWOLF GC, (1984): Histological and ultrastructural studies of secondary neurulation in mouse embryo. *Am J Anat*, 169:361-376.

SCHOENWOLF GC, (1990): Mechanisms of neurulation traditional viewpoint and recent advances. *Development*, 109:243-270.

SCOTT MP, (1992): Vertebrate homeobox nomenclature. *Cell*. 71:551-553.

SEICHERT V, (1988): Significance of the differential growth, relative tissue shifts and the vascular bed in limb development. *Acta Univ Carol, (Med Monogr)*, 125:1-162.

SEKULIC SR, LUKAC DD, NAUMOVIC NM, (2005): the fetus cannot exercise like an astronaut: gravity loading is necessary for the physiological development during second half of pregnancy. *Med Hypotheses*;64(2):221-8.

SELEVER J, LIU W, LU MF, BEHRINGER RR, MARTIN JF, (2004): Bmp4 in limb bud mesoderm regulates digit pattern by controlling AER development. *Dev Biol*;276(2):268-79.

SHAH V, DRILL E, LANCE-JONES C, (2004): Ectopic expression of Hoxd10 in thoracic spinal segments induces motoneurons with a lumbosacral molecular profile and axon projections to the limb. *Dev Dyn*;231(1):43-56.

SHIMO T, GENTILI C, IWAMOTO M, WU C, KOYAMA E, PACIFICI M, (2004): Indian hedgehog and syndecans-3 coregulate chondrocyte proliferation and function during chick limb skeletogenesis. *Dev Dyn*;229(3):607-17.

SHINOHARA H, NAORA H, HASHIMOTO R, HATTA T, TANAKA O, (1990): Development of the innervation pattern in the upper limb of staged human embryos. *Acta Anat*, 138:265-269.

SHINOHARA H, TANAKA O, OGUNI M, KATO K, SEMBA R, (1991): Mode of expression of muscle-type enolase isozyme in the developing limb bud of human embryos. *Acta Anat*, 140:37-40.

SINGH MK, PETRY M, HAENING B, LESCHER B, LEITGES M, KISPERS A, (2005): The T-box transcription factor Tbx15 is required for skeletal development. *Mech Dev*. 122(2):131-44.

SKINNER HA, (1970): *The origin of Medical Terms*, 2nd ed. New York: Hafner.

SMITH JL, SCHOENWOLF GC, (1997): Neurulation: coming to closure. *Trends Neurol Sci*, 20:510-517.

SNOW HE, RICCIO LM, MJAATVEDT CH, HOFFMAN S, CAPEHART AA, (2005): Versican expression during skeletal/joint morphogenesis and patterning of muscle and nerve in the embryonic mouse limb. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*;282A(2):95-105.

STORM EE, KINGSLEY DM, (1996): Joint patterning defects caused by single and double mutations in members of the bone morphogenetic protein (BMP) family. *Development*, 122:3969-3979.

STRATFORD T, HORTON C, MADEN M, (1996): Retinoic acid is required for the initiation of outgrowth in the chick limb bud. *Curr Biol*, 6:1124-1133.

STRATFORD TH, KOSTAKOPOULOU K, MADEN M, (1997): Hoxb-8 has a role in establishing early anterior-posterior polarity in chick forelimb but not hindlimb. *Development*, 124:4225-4234.

STRAYER LM, (1943): Embryology of the human hip joint. *Yale J Biol and Med*. 16.13-26.

STRAYER LM, (1971): Embryology of human hip joint. *Clin Orthop and Related Research*. 74.221-240.

STREETER GL, (1949): Developmental horizons in human embryos (Fourth issue): A review of the histogenesis of cartilage and bone. *Contr Embryol*. 33.149-191.

SUTTON JB. (1882): The ligamentum the teres. *J Anat Physiol*. 17.191-207.

TABIN CJ, (1992): Why we have (only) five fingers per hand: Hox genes and the evolution of paired limbs. *Development*, 116:289-296.

TABIN CJ, (1995): The initiation of the limb bud: growth factors, Hox genes, and retinoids. *Cell*, 80:671-674.

TALAMILLO A, BASTIDA M, FERNANDEZ-TERAN M, ROS M, (2005): The developing limb and the control of the number of digits. *Clin Genet*, 67(2):143-53.

TAKEICHI M, (1988): The cadherins cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development*. 102:639-655.

TANAKA O, SHINOHARA H, OGUNI M, YOSHIOKA T, (1995): Ultrastructure of developing muscle in the upper limbs of the human embryo and fetus. *Anat Rec*, 241:417-424.

TAVELLA S, BITICCHI R, SCHITO A, MININA E, DI MARTINO D, PAGANO A, VORTKAMP A, HORTON WA, CANCEDDA R, GAROFALO S, (2004): Targeted expression of SHH affects chondrocyte differentiation, growth plate organization, and Sox9 expression. *J Bone Miner Res*;19(10):1678-88.

THIE M, FUCHS P, DENKER HW, (1996): Epithelial cell polarity and embryo implantation in mammals. *Int J D Revel Biol*. 40:389-393.

- TICKLE C, EICHELE G, (1994): Vertebrate limb development. *Annu Rev Cell Biol*, 10:121-152.
- TICKLE C, (2004): The contribution of chicken embryology to the understanding of vertebrate limb development. *Mech Dev*.121(9):1019-29.
- TSCHUMI P, (1957): The growth of the hindlimb bud of *Xenopus laevis* and its dependent upon the epidermis. *J Anat*. 91.149-173.
- TUAN RS, (2004): Biology of developmental and regenerative skeletogenesis. *Clin Orthop*;427:S105-17.
- TWEEDELL KS, (2004): Embryos, clones and stem cells: a scientific primer. *Scientific World Journal*. 4:662-715.
- UHTHOFF HK, (1990): The embryology of the human locomotor system. Berlin. Springer-Verlag.
- VALMSLEY T, (1917)): A note on the retinacula of Witbrecht. *J Anat*. 51.61-68.
- VAN DEN HEUVEL M, INGHAM PW, (1996): "Smoothing" the path for hedgehogs. *Trends Cell Biol*. 6:451-453.
- VERVERS IAP, VAN GELDER-HASKER MR, DEVRIES JIP, (1998): Prenatal development of arm (upper limb) posture. *Early Human Devel*. 51:61-70.
- VORTKAMP A, LEE K, LANSKE B, SEGRE GV, KRONENBERG HM, TABIN CJ, (1996): Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian Hedgehog and PTCH-related protein. *Science*, 273:613-622.
- WAN M, CAO X, (2005): BMP signaling in skeletal development. *Biochem Biophys Res Commun*. 328(39):651-7.
- WANG CK, OMI M, FERRARI D, CHENG HC, LIZARRAGA G, CHIN HJ, UPHOLT WB, DEALY CN, KOSHER RA, (2004): Function of BMPs in the apical ectoderm of developing mouse limb. *Dev Biol*;269(19):109-22.
- VENTERS SJ, ARGENT RE, DEEGAN FM, PEREZ-BARON G, WONG TS, TIDYMAN WE, DENETCLAW WF, MARCELLE C, BRONNER-FRASER M, ORDAHL CP, (2004): Precocious terminal differentiation of premigratory limb muscle precursor cells requires positive signalling. *Dev Dyn*. 229(3):591-9.
- WATANABE RS, (1974): Embryology of human hip joint. *Clin Orthop*. 98.8-26.
- WEHR R, GRUSS P, (1996): Pax and vertebrate development. *Int J Dev Biol*. 40:369-377.
- WEITLAUF HM, (1998): Biology of implantation. En Knobil E, Neil J, eds.: The physiology of reproduction. Nueve Cork, Raven, 231-262.

WILKIE AO, MORRISS-KAY GM, JONES EY, HEATH JK, (1995): Functions of FGFs and their receptors: *Curr Biol.* 5:500-507.

WILLIAMS BA, ORDAHL CP, (1997): Emergence of determined myotome precursor cells in the somite. *Development*, 124:4983-4997.

YAMAGUCHI A, (1995): Regulation of differentiation pathway of skeletal mesenchymal cells in cell lines by TGF- β superfamily. *Semin Cell Biol.* 6:165-173.

YAMAMOTO M, KUROIWA A, (2003): Hoxa-11 and Hoxa-13 are involved in repression of MyoD during limb muscle development. *Dev Growth Differ.* 45(5-6):485-98.

YANG Y, NISWANDER L, (1995): Interaction between the signalling molecules Wnt-7a and shh during vertebrate limb development: dorsal signals regulate anteroposterior patterning. *Cell*, 80:939-947.

YANG Y, (2004): Wnts and wing: Wnt signaling in vertebrate limb development and musculoskeletal morphogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 69(4):305-17.

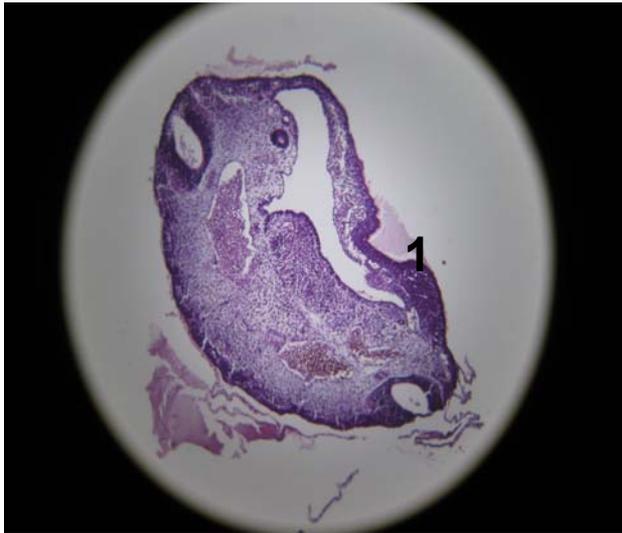
YASHIRO K, ZHAO X, UEHARA M, YAMASHITA K, NISHIJIMA M, NISHINO J, SAIJOH Y, SAKAI Y, HAMADA H, (2004): Regulation of retinoic acid distribution is required for proximodistal patterning and outgrowth of the developing mouse limb. *Dev Cell*;6(3):411-22.

ZHOU J, KOCHHAR DM, (2004): Cellular anomalies underlying retinoid-induced phocomelia. *Reprod Toxicol*;19(1):103-10.

ZUZARTE-LUIS V, MONTERO JA, RODRIGUEZ-LEON J, MERINO R, RODRIGUEZ-REY JC, HURLE JM, (2004): A new role for BMP5 during limb development acting through the synergic activation of Smad and MAPK pathways. *Dev Biol.*272(1):39-52.

ZWILLING E, (1961): Limb morphogenesis. En: *Advances in Morphogenesis* (Eds. Abercrombie M. And Brachet J.) Academic Press. New York.

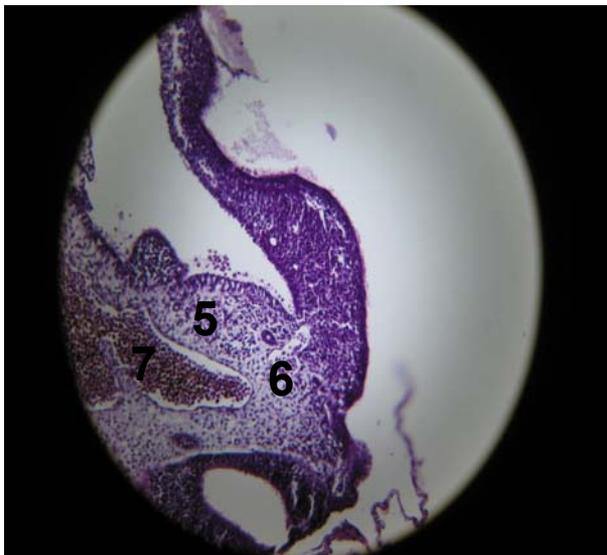
ZWILLING E, (1969): Abnormal morphogenesis in limb development. En: *Limb development and deformity: Problems of evaluation and rehabilitation.* Ed. CA Swinyard. Charles C. Thomas. Springfield III.



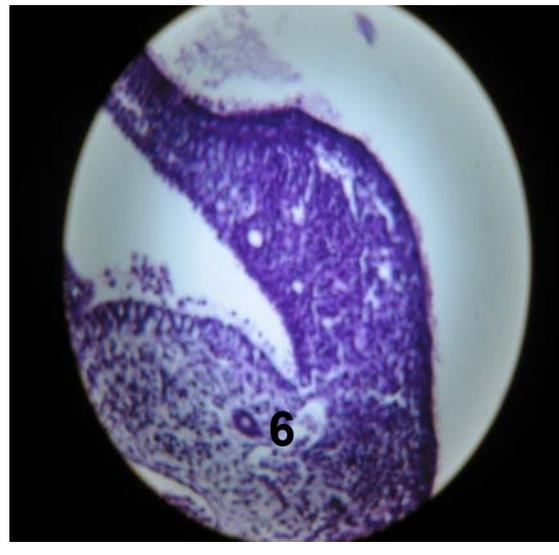
F. 1



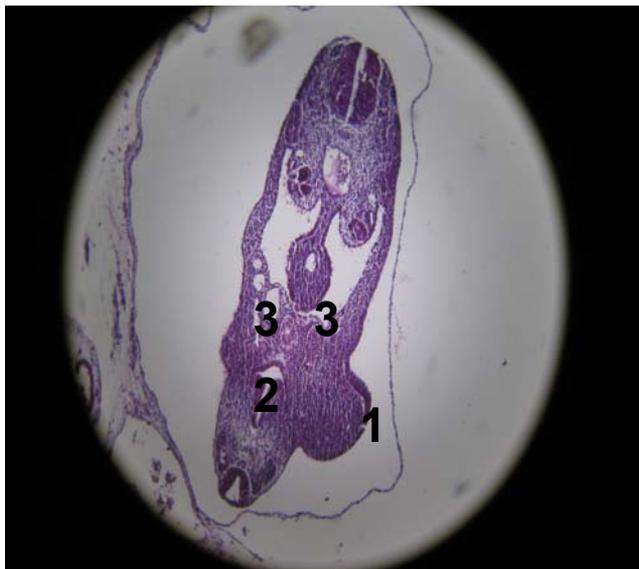
F. 2



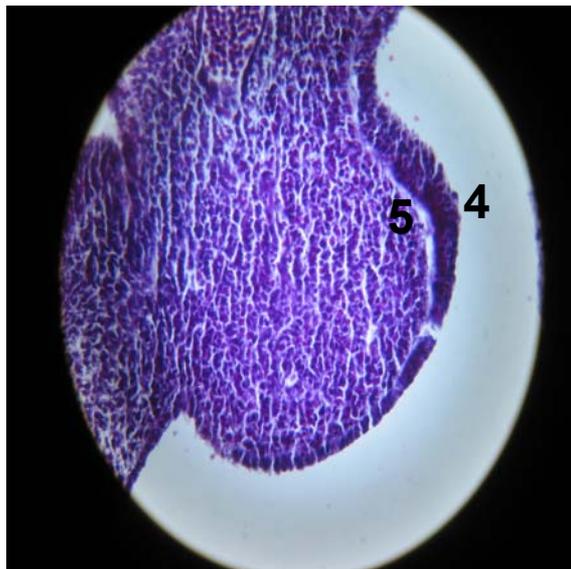
F. 3



F. 4



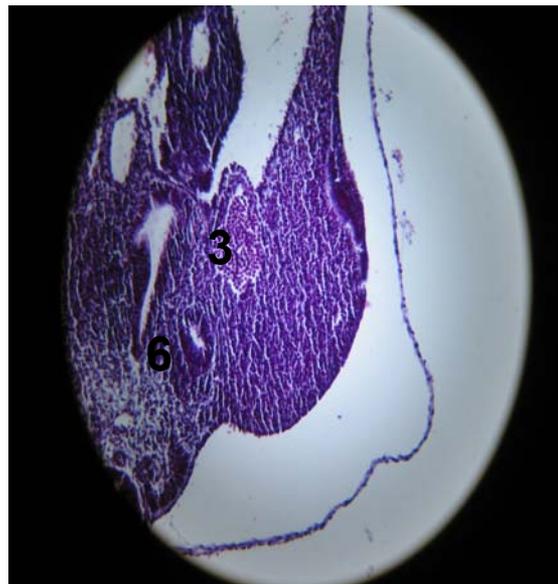
F. 5



F. 6



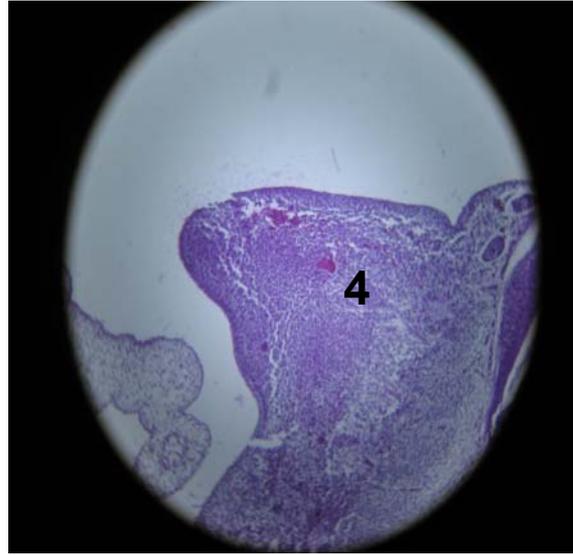
F. 7



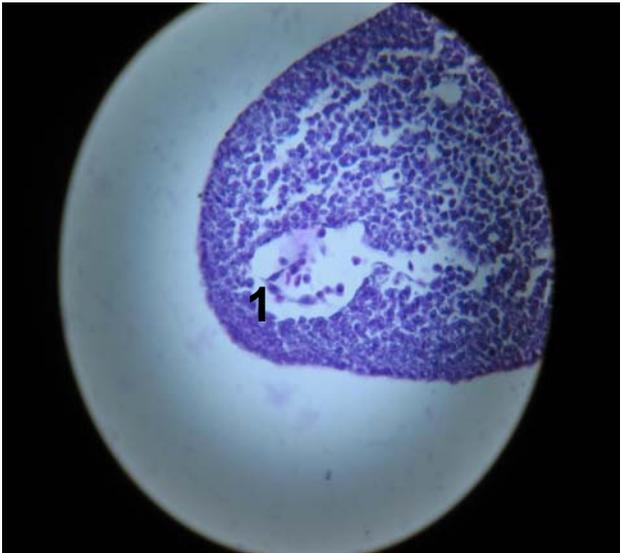
F. 8



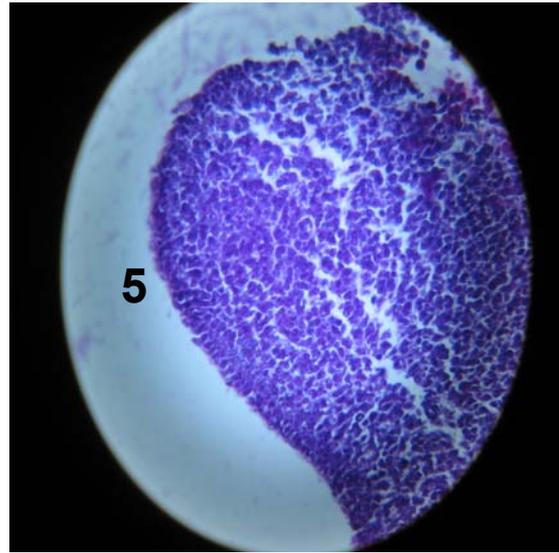
F. 9



F. 10



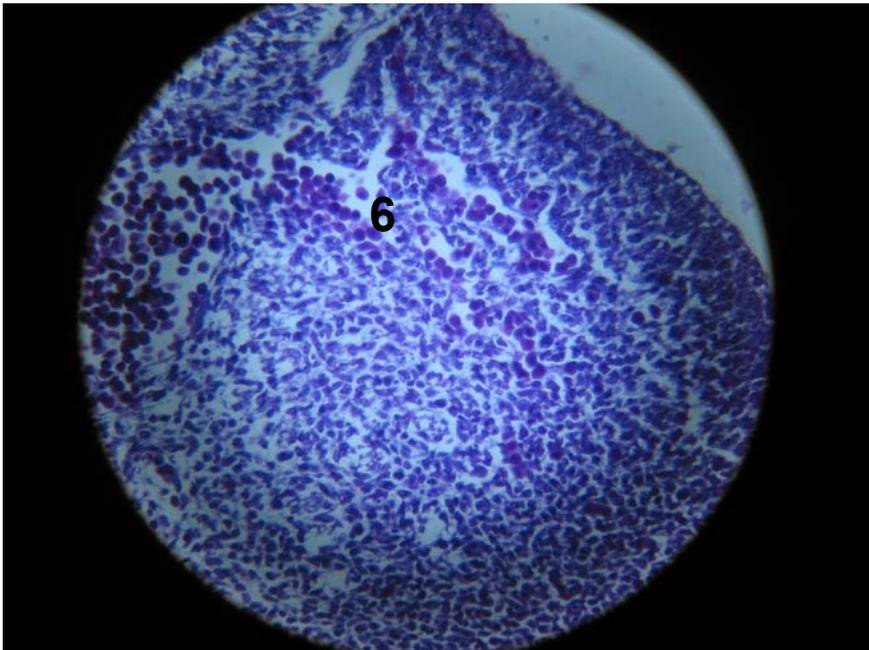
F. 11



F. 12



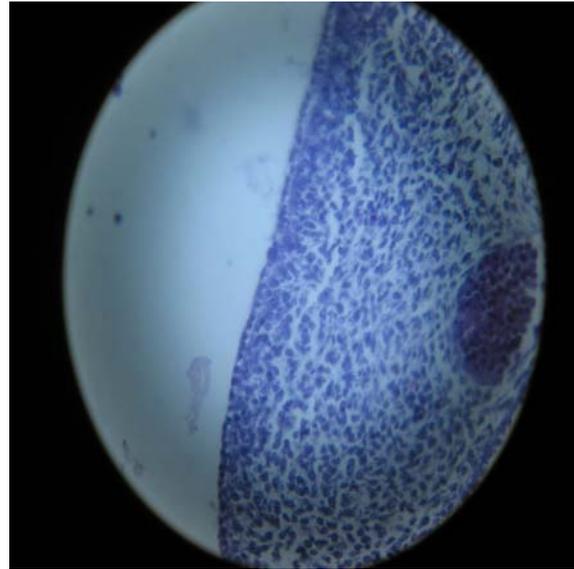
F. 13



F. 14



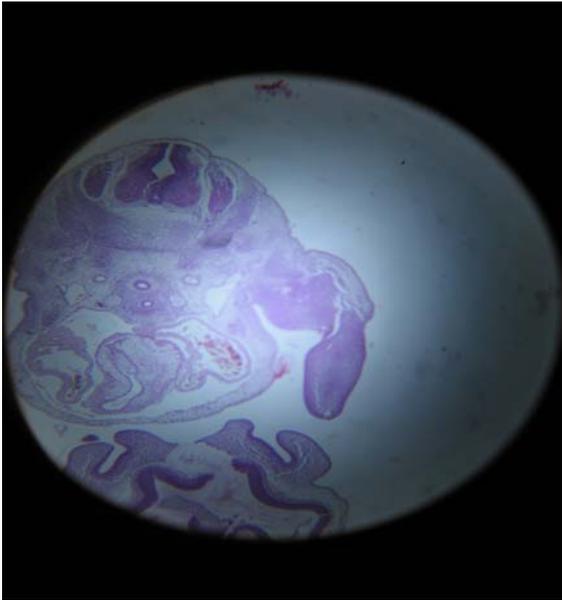
F. 15



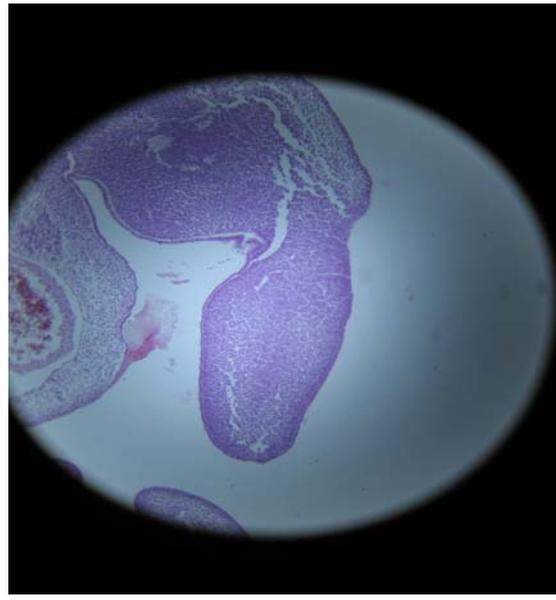
F. 16



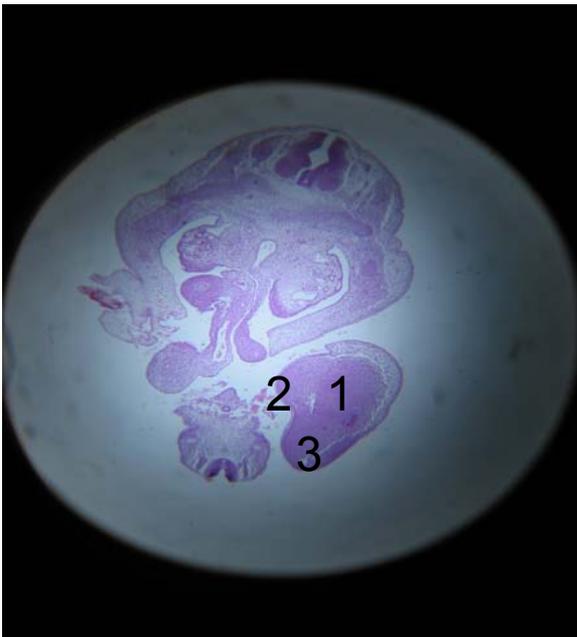
F. 17



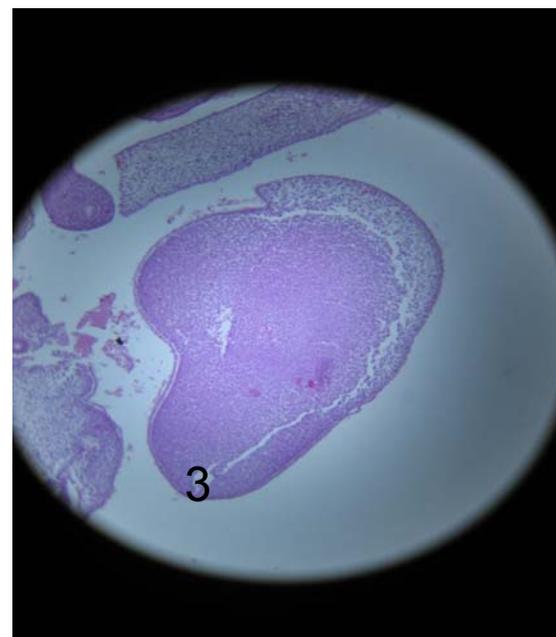
F. 18



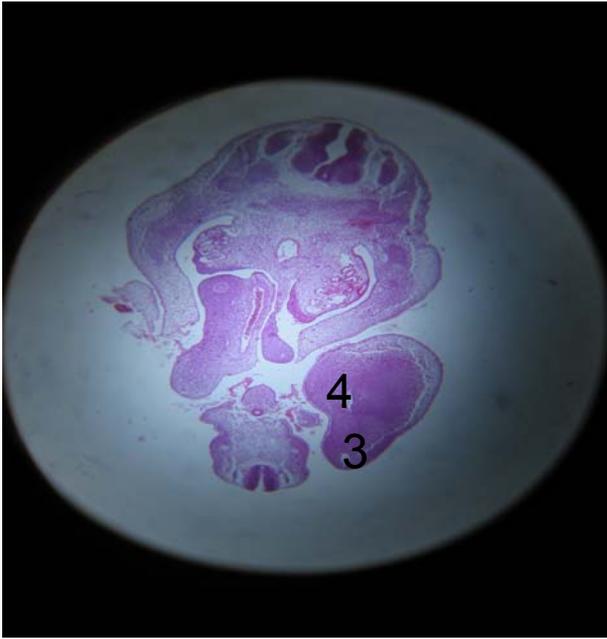
F. 19



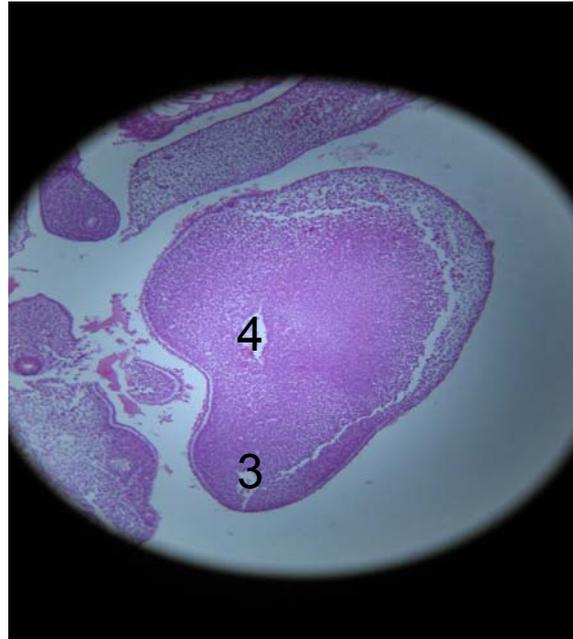
F. 20



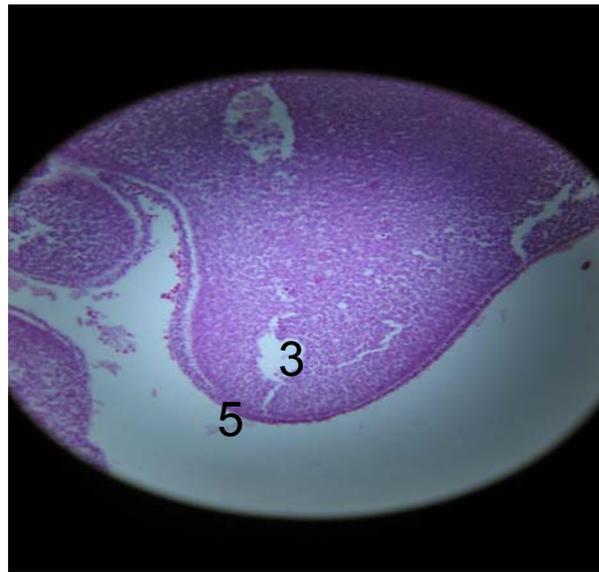
F. 21



F. 22



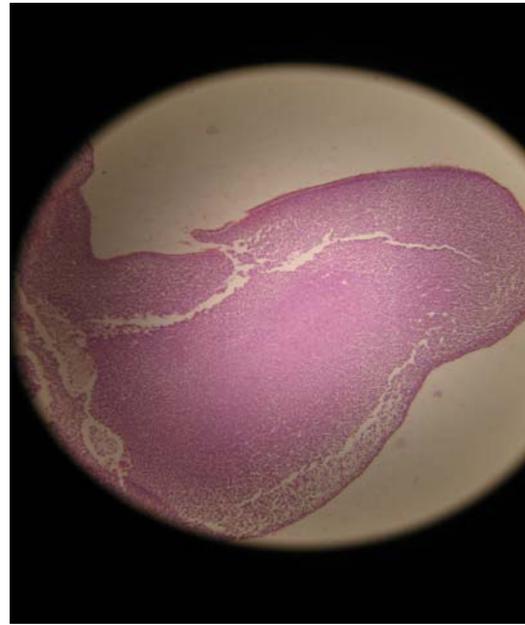
F. 23



F. 24



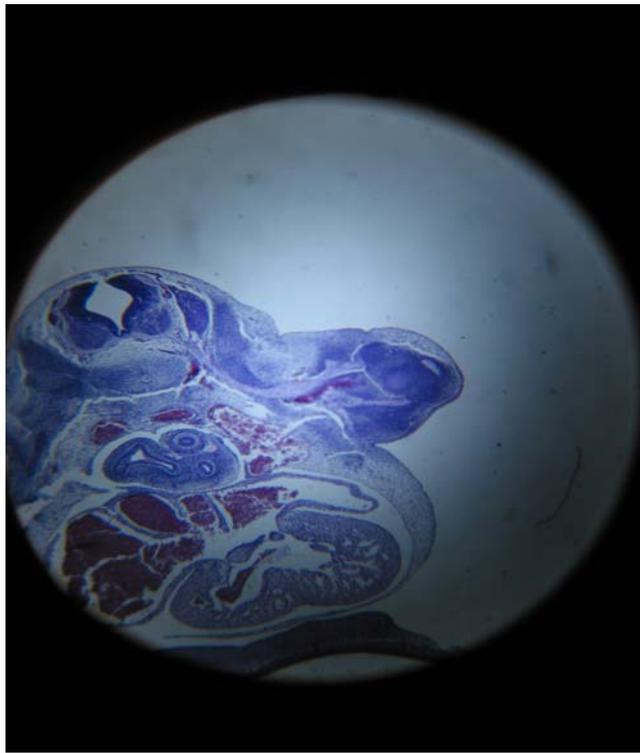
F. 25



F. 26



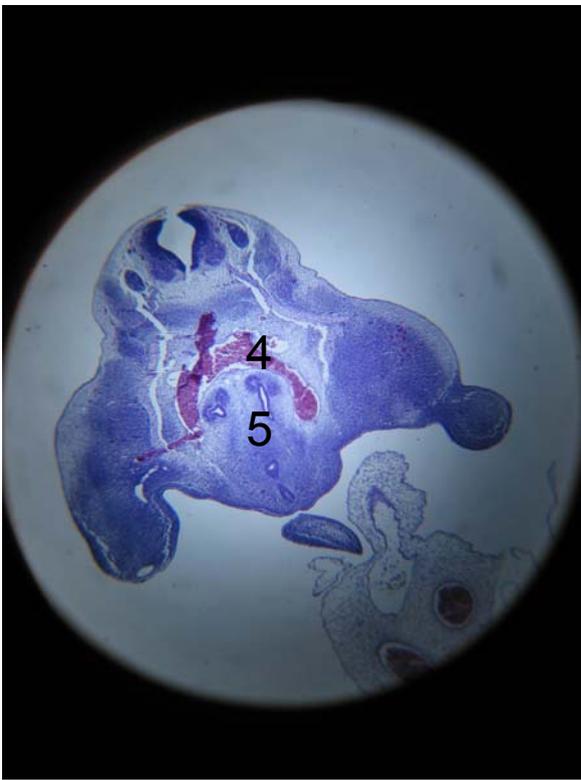
F. 27



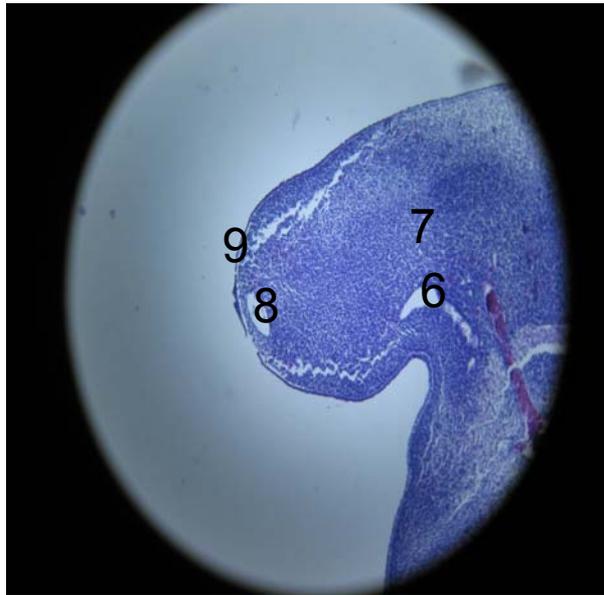
F. 28



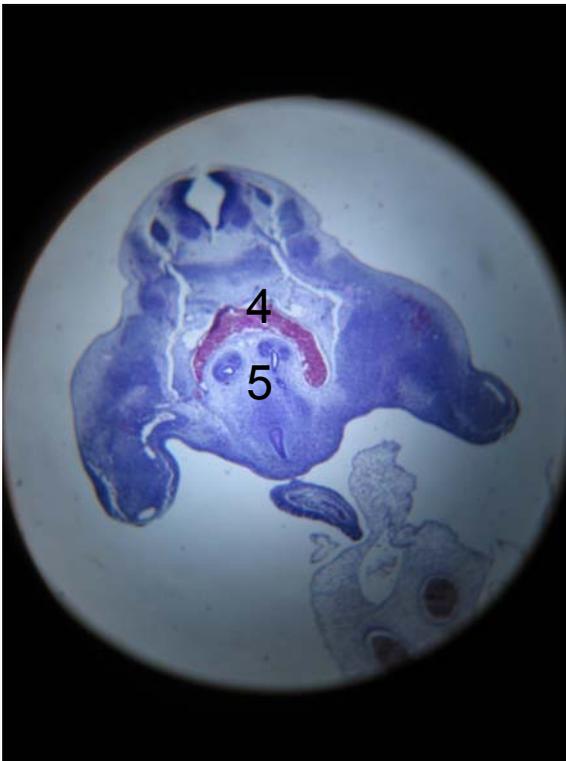
F. 29



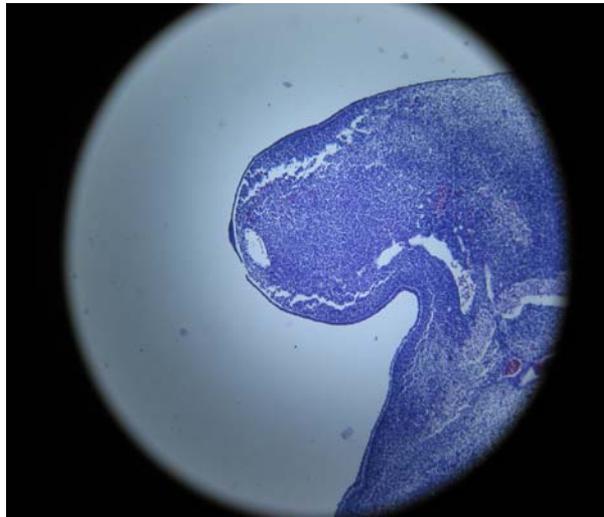
F. 30



F. 31



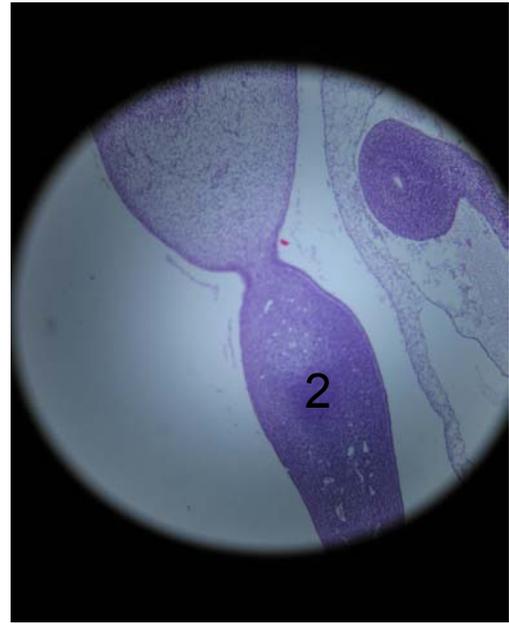
F. 32



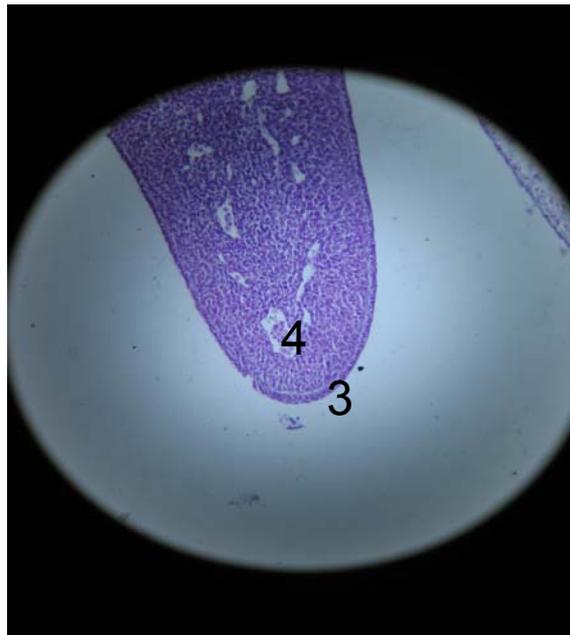
F. 33



F. 34



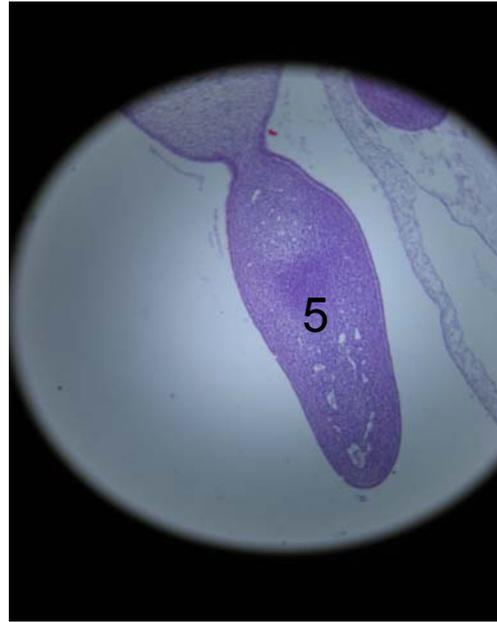
F. 35



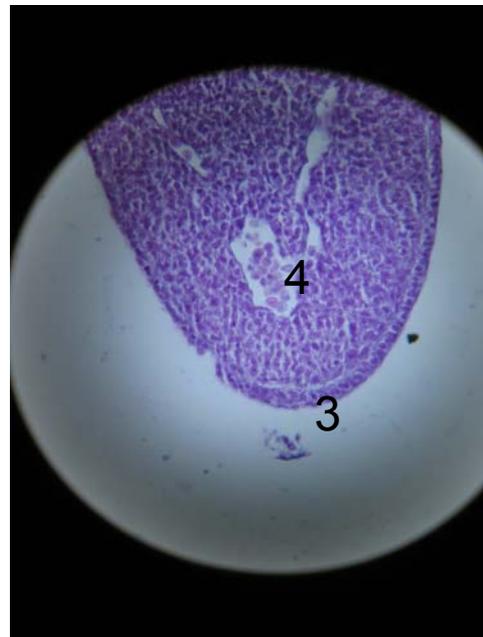
F. 36



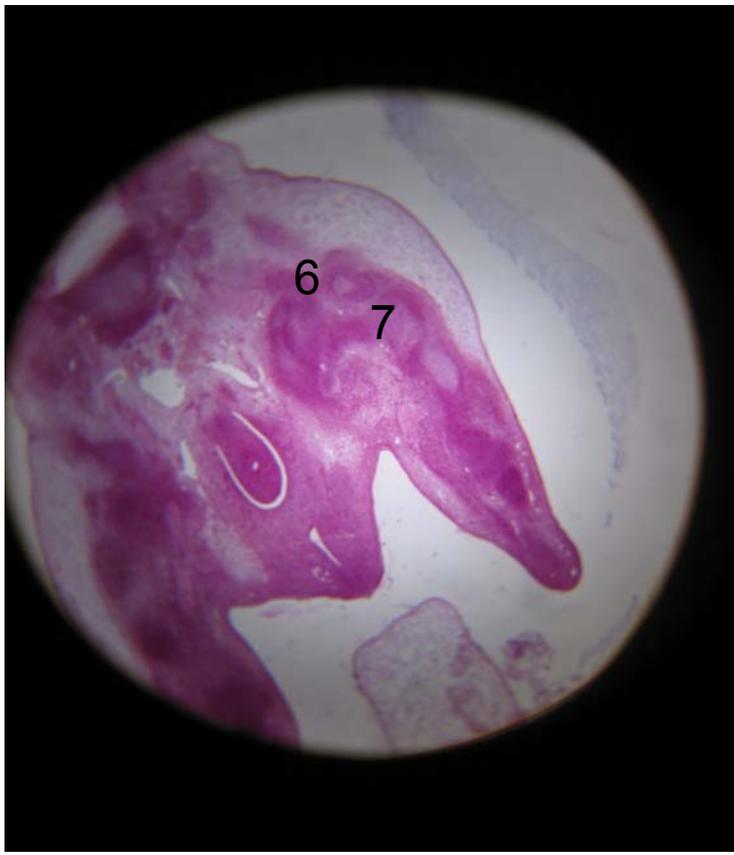
F. 37



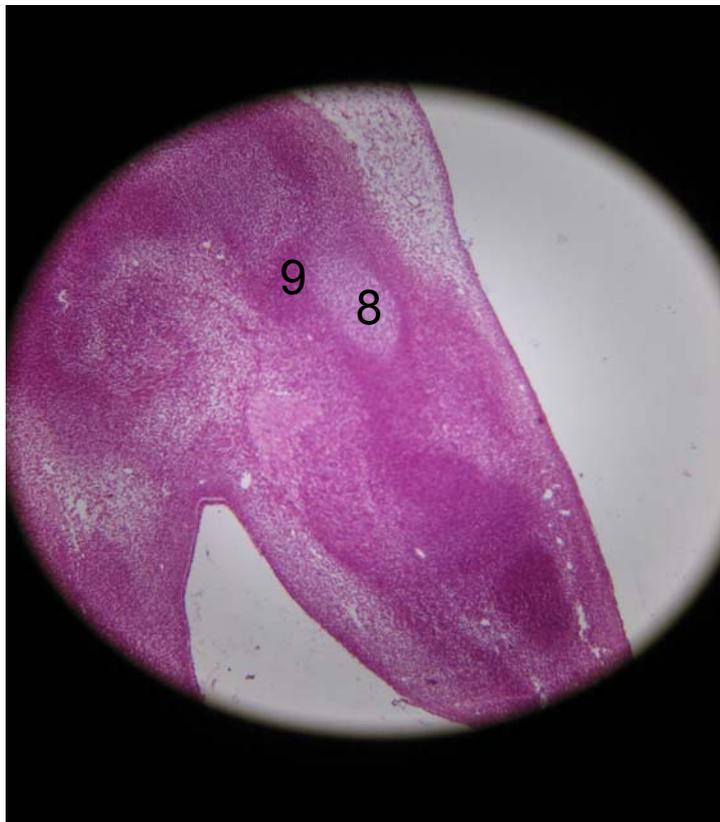
F. 38



F. 39



F. 40



F. 41



F. 42



F. 43



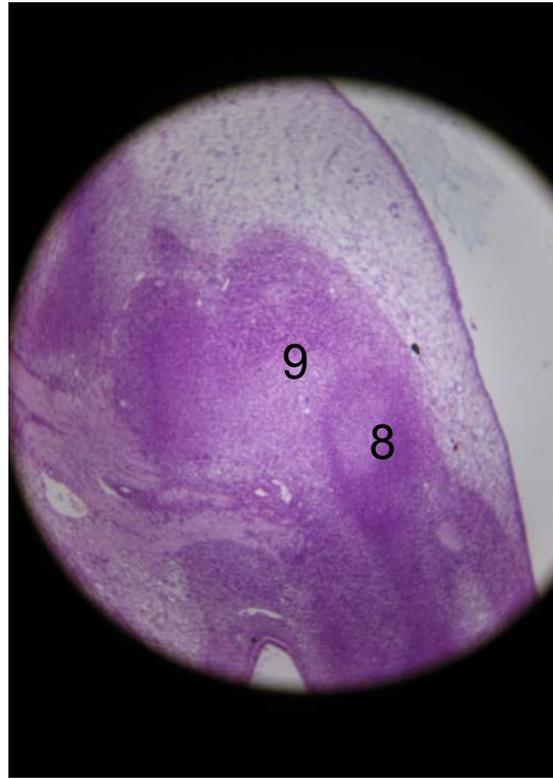
F. 44



F. 45



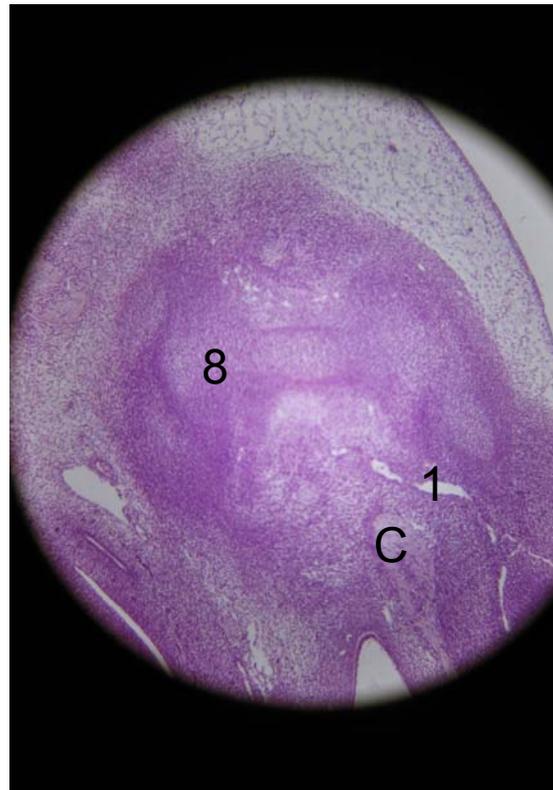
F. 46



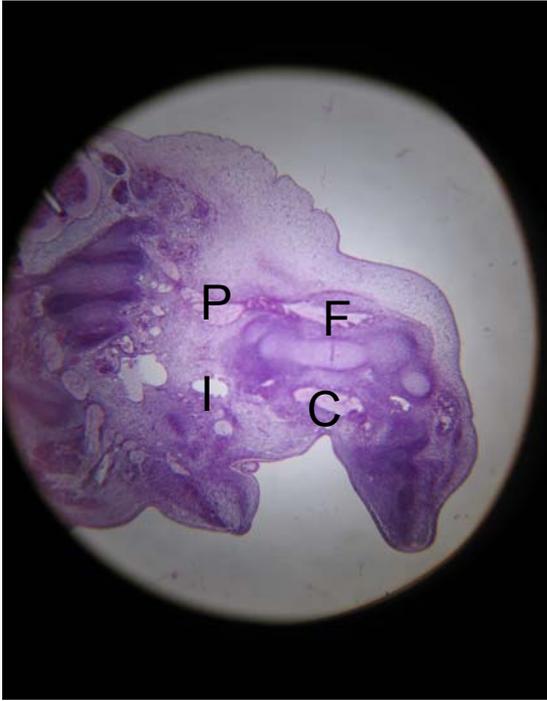
F. 47



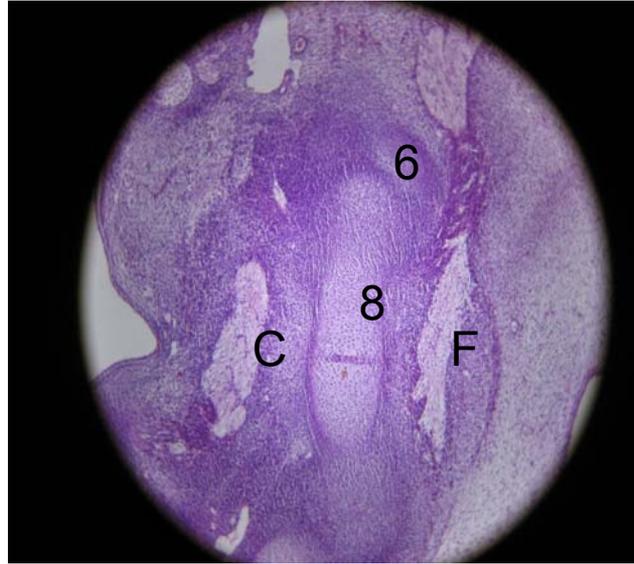
F. 48



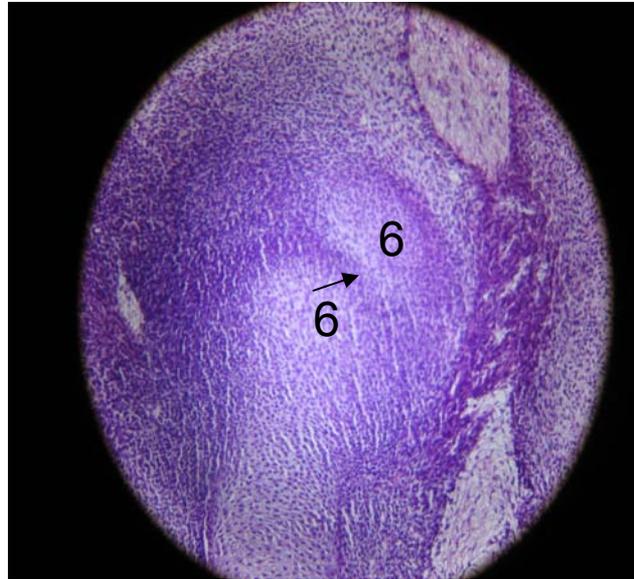
F. 49



F. 50



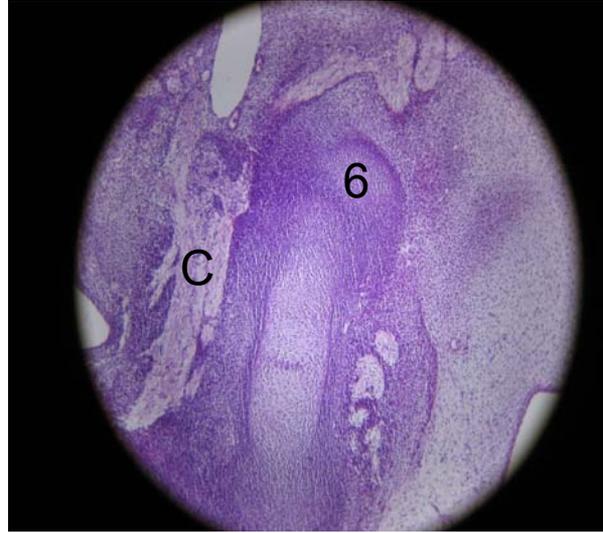
F. 51



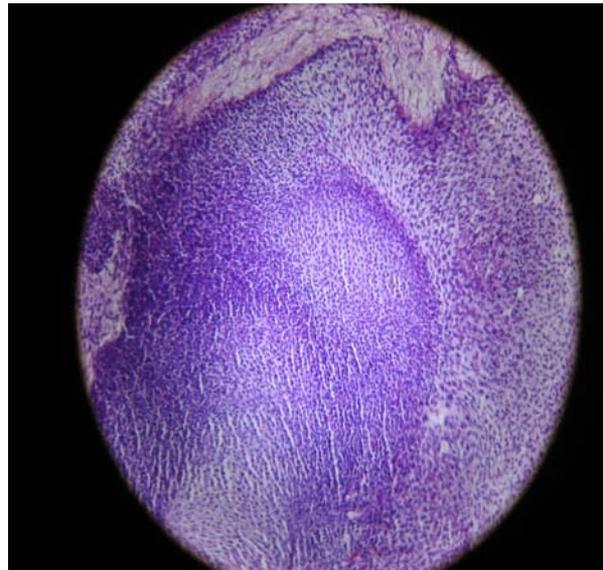
F. 52



F. 53



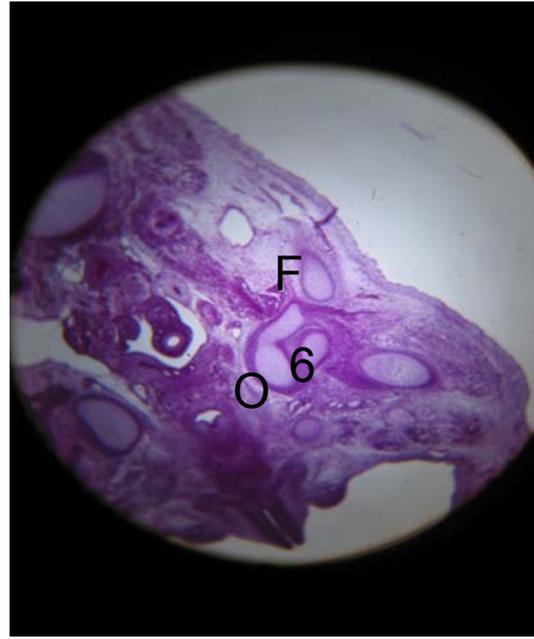
F. 54



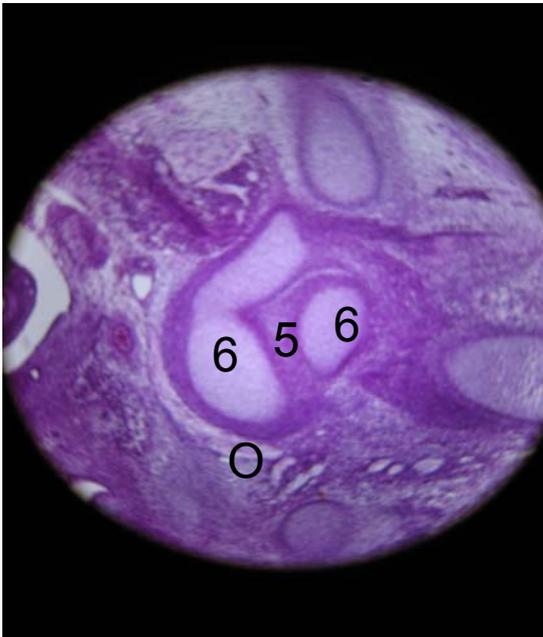
F. 55



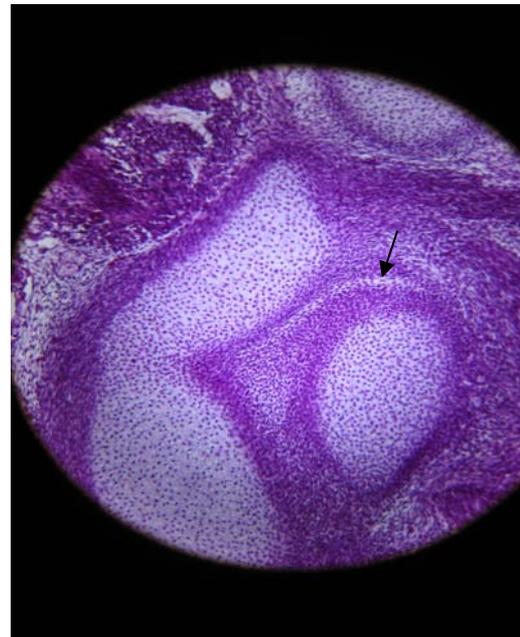
F. 56



F. 57



F. 58



F. 59



F. 60



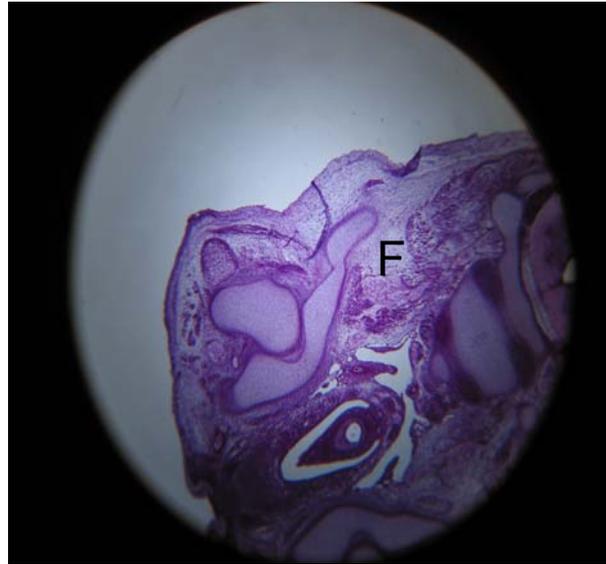
F. 61



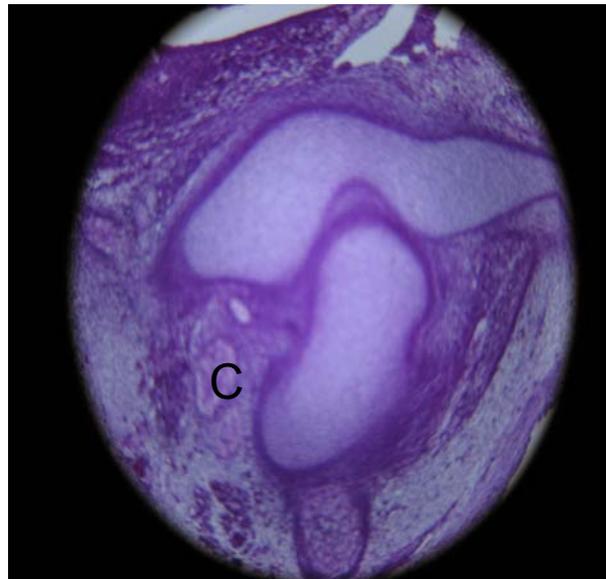
F. 62



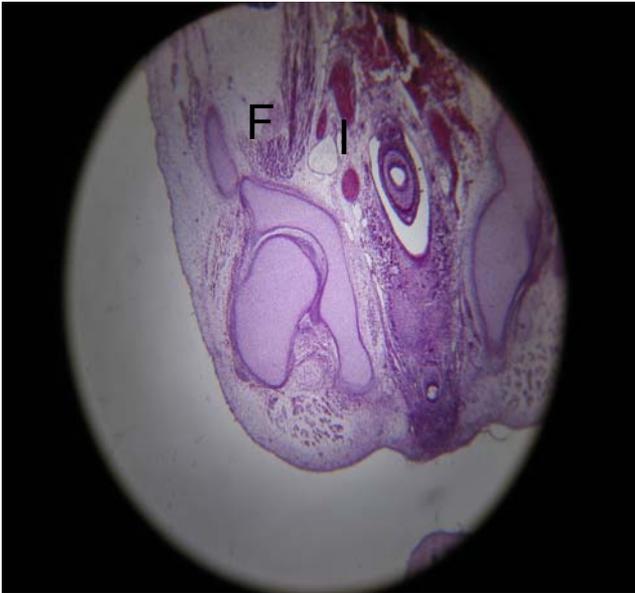
F. 63



F. 64



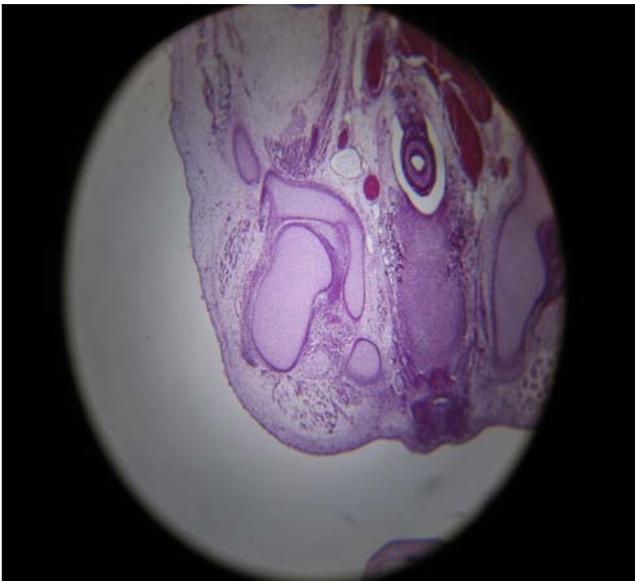
F. 65



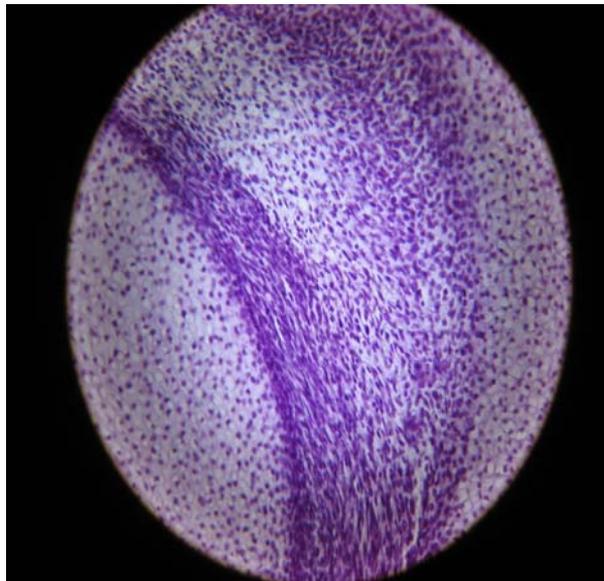
F. 66



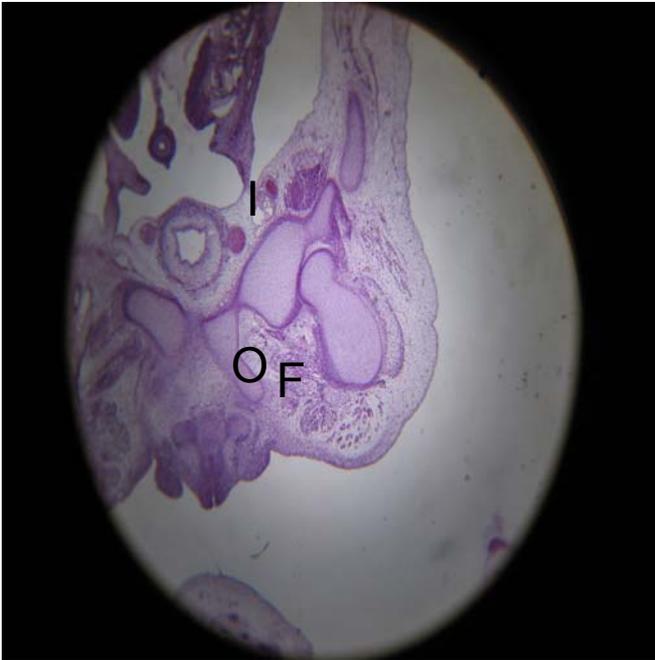
F. 67



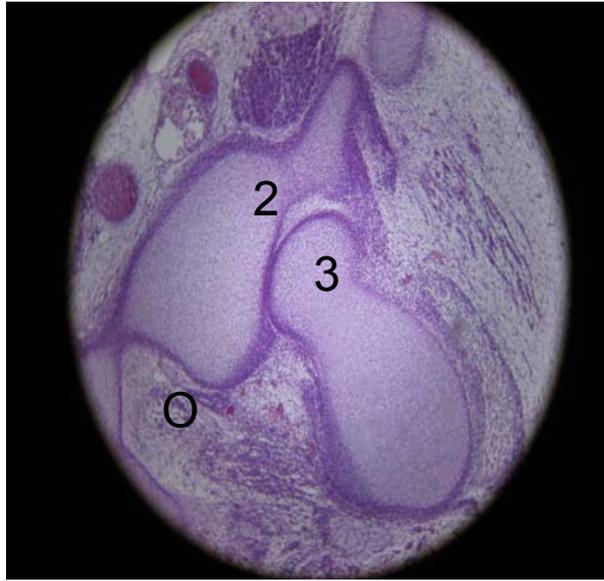
F. 68



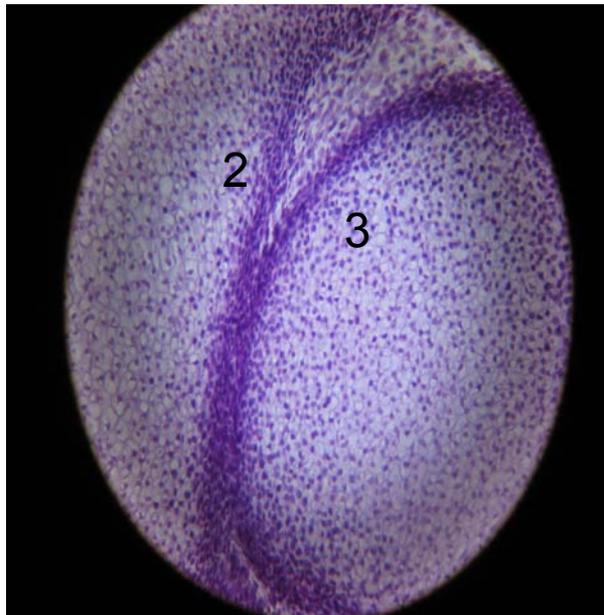
F. 69



F. 70



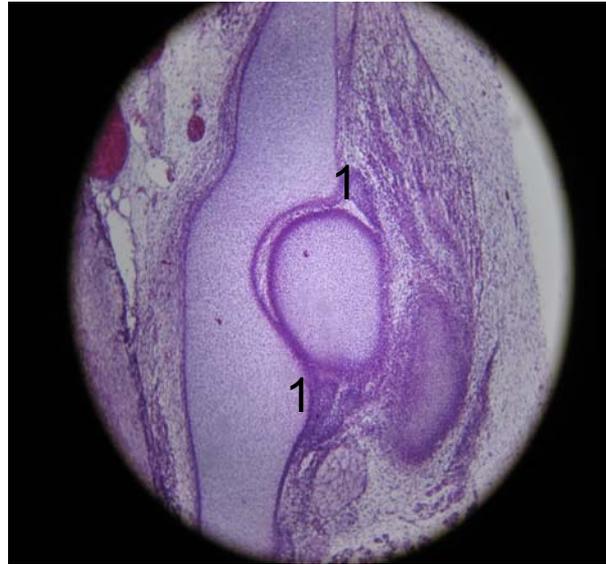
F. 71



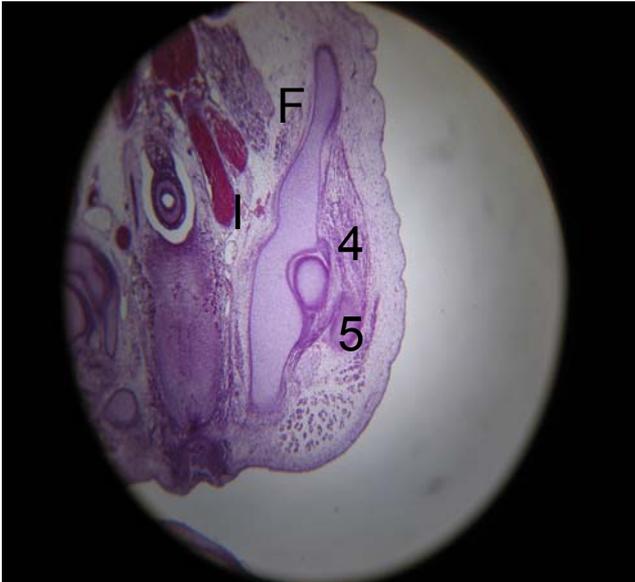
F. 72



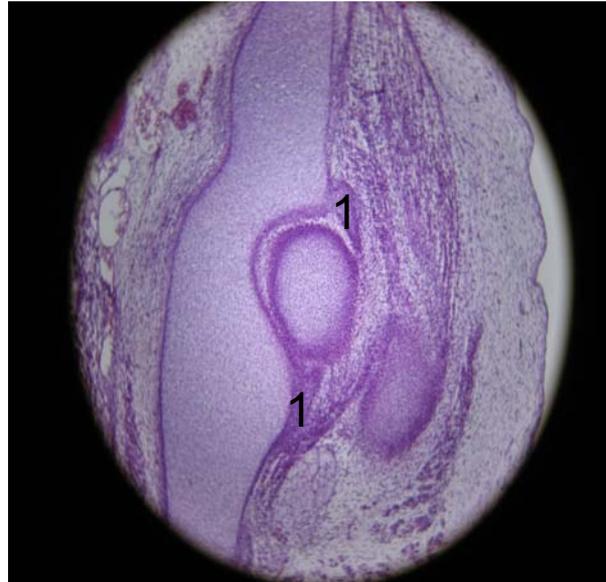
F. 73



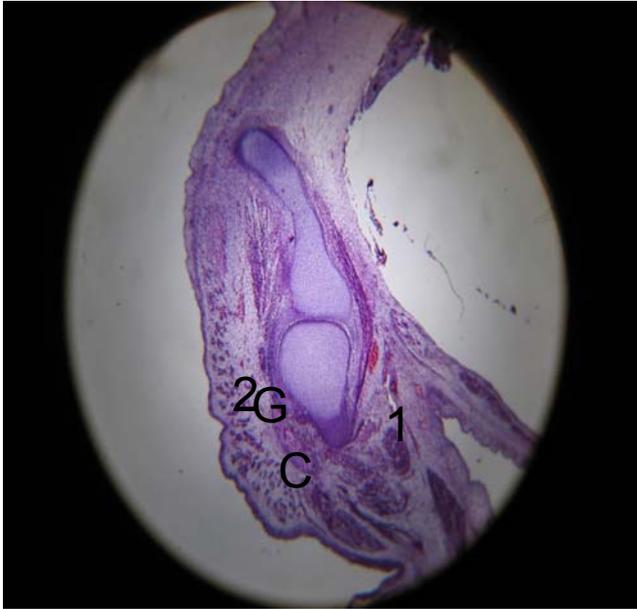
F. 74



F. 75



F. 76



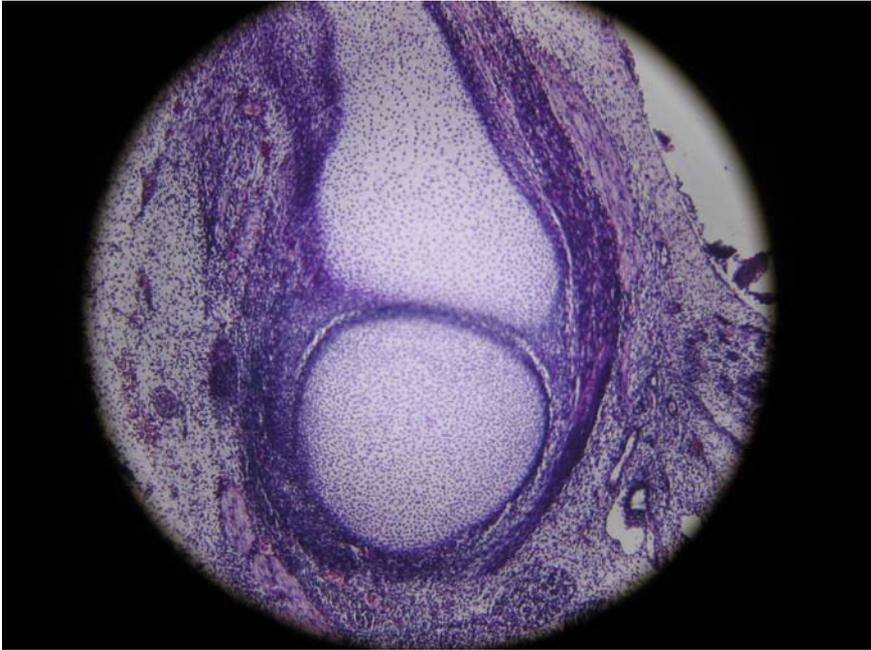
F. 77



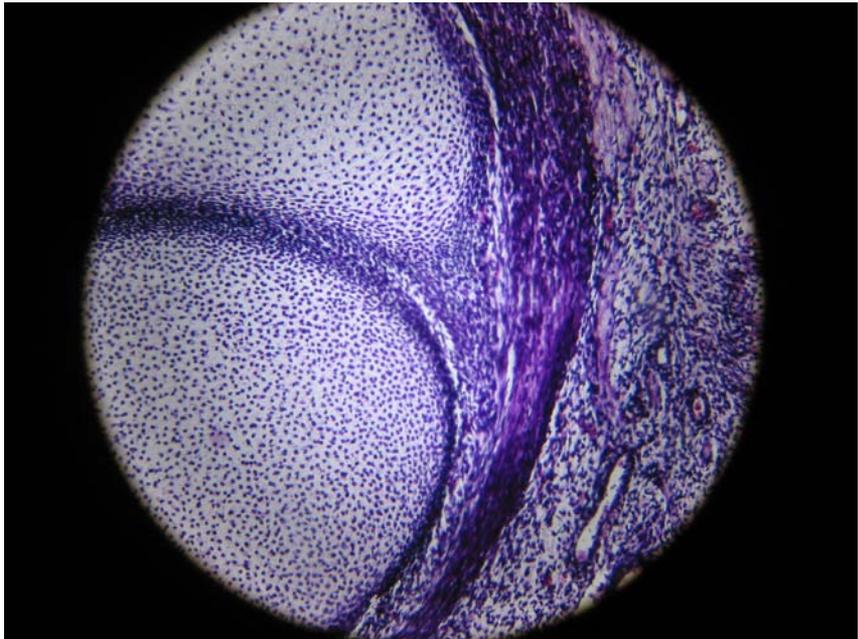
F. 78



F. 79



F. 80



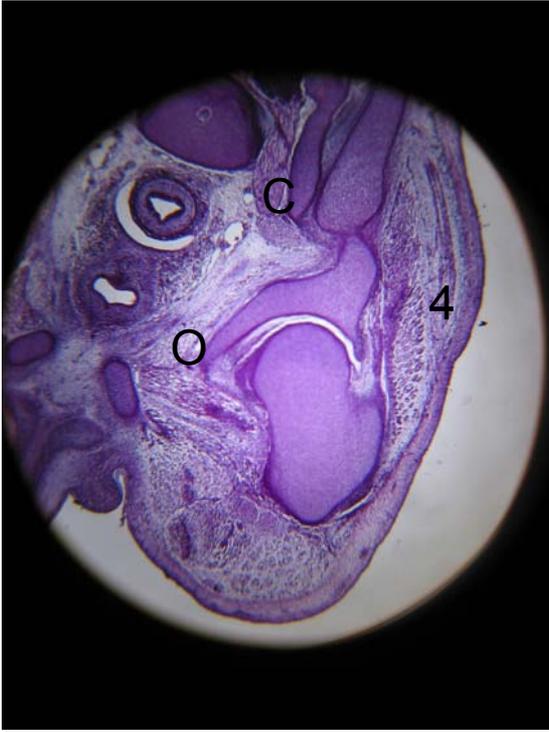
F. 81



F. 82



F. 83



F. 84



F. 85



F. 86



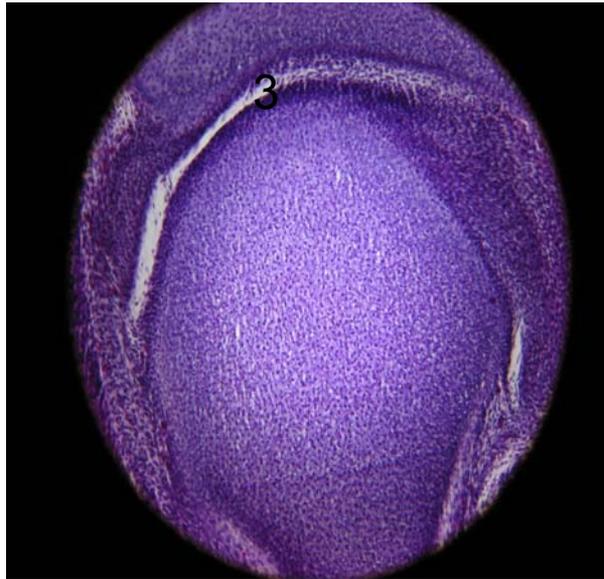
F. 87



F. 88



F. 89



F. 90



F. 91



F. 92



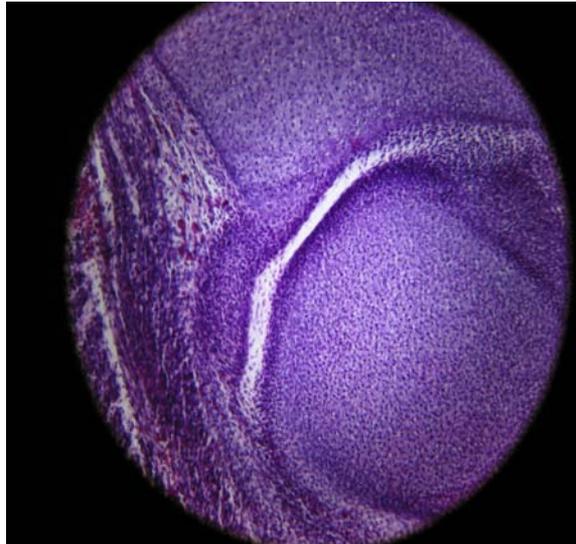
F. 93



F. 94



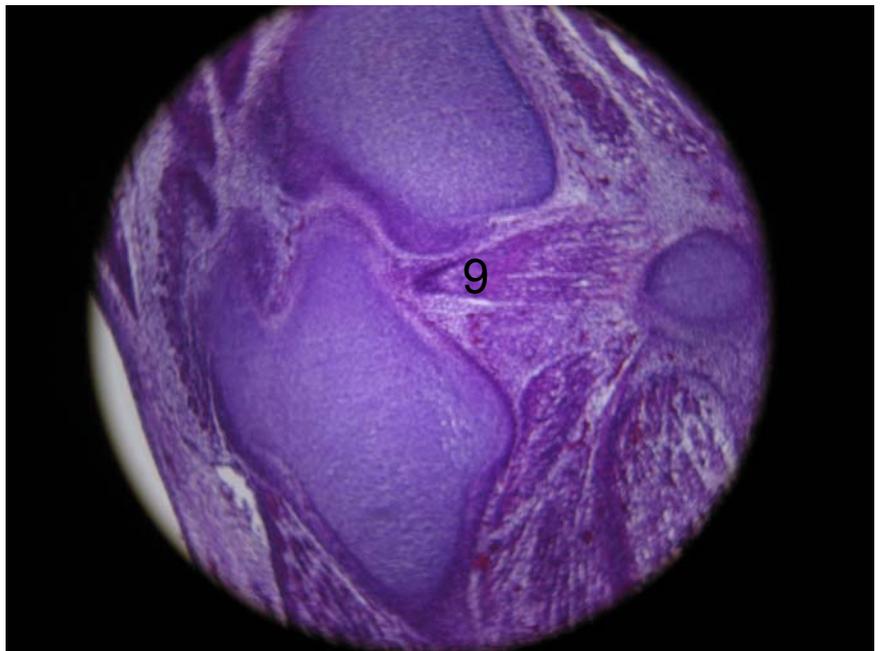
F. 95



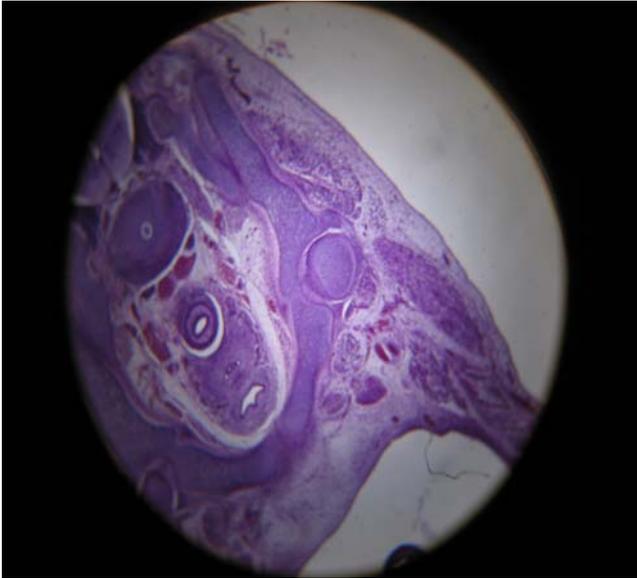
F. 96



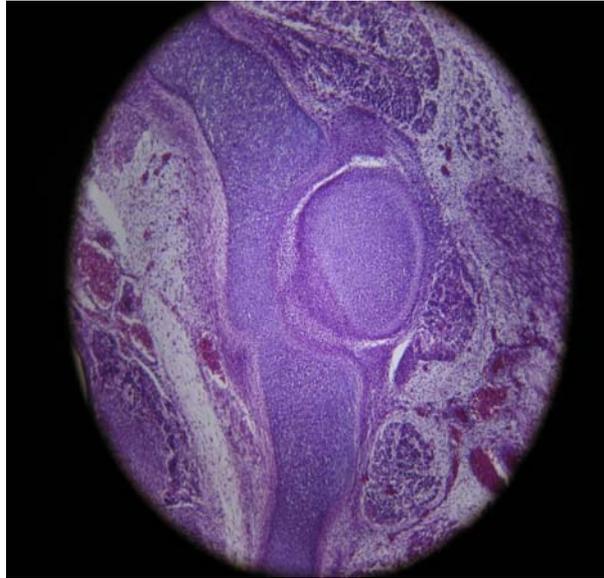
F.97



F98



F. 99



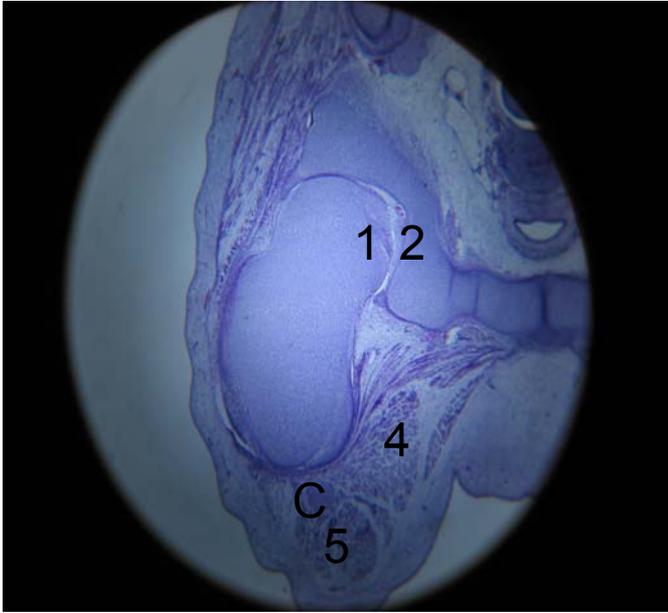
F. 100



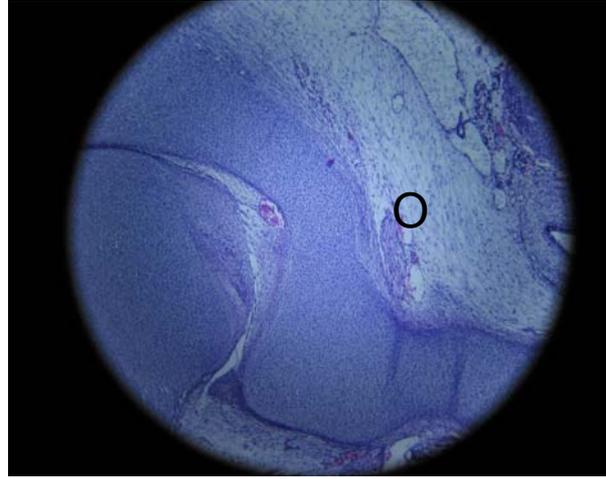
F. 101



F. 102



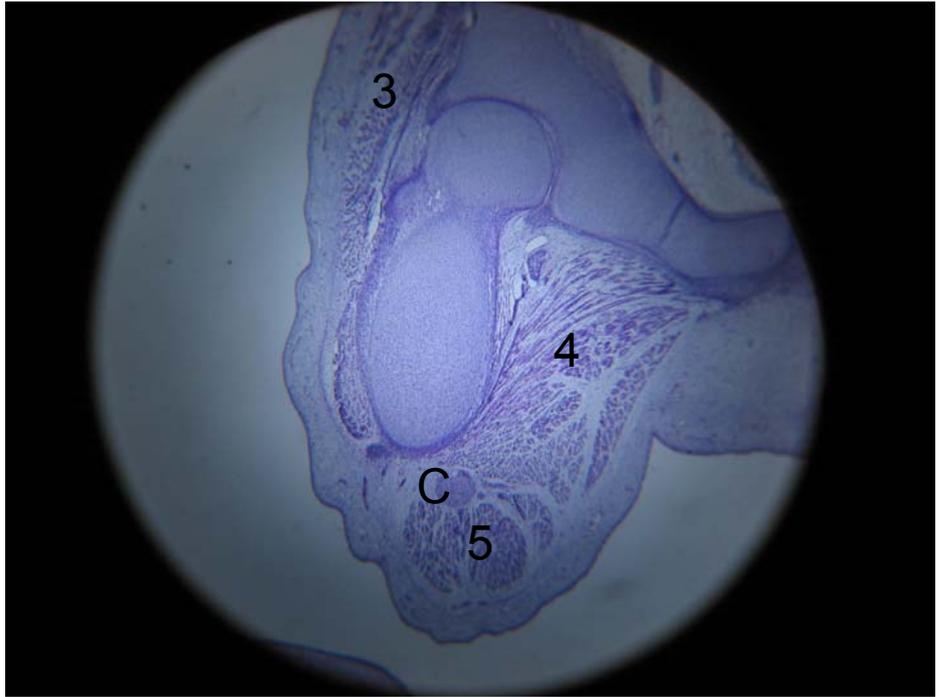
F. 103



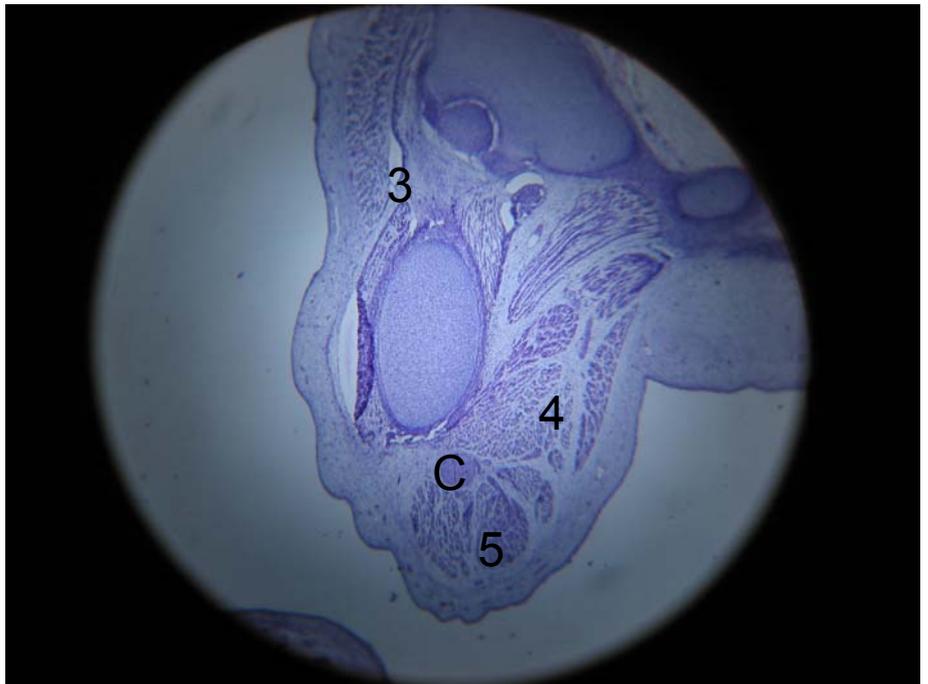
F. 104



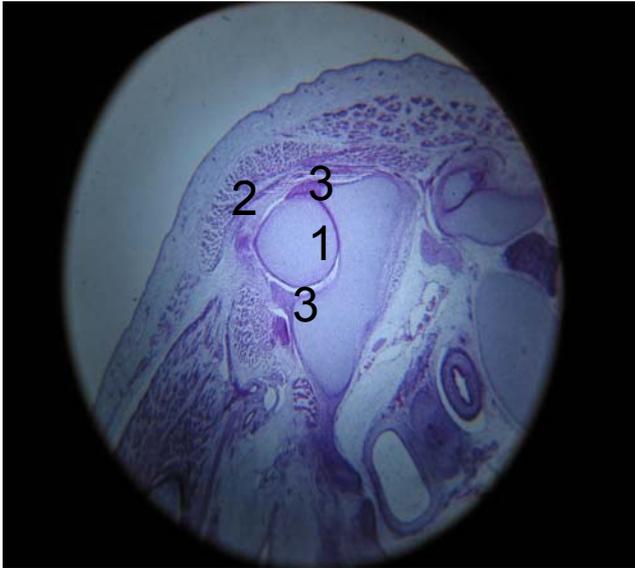
F. 105



F. 106



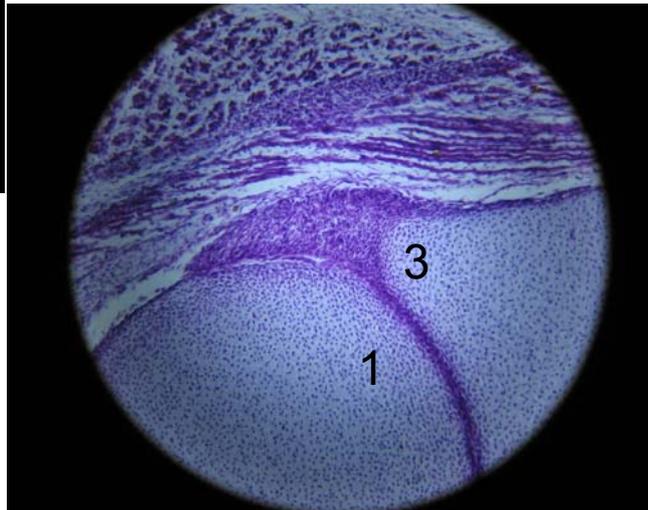
F. 107



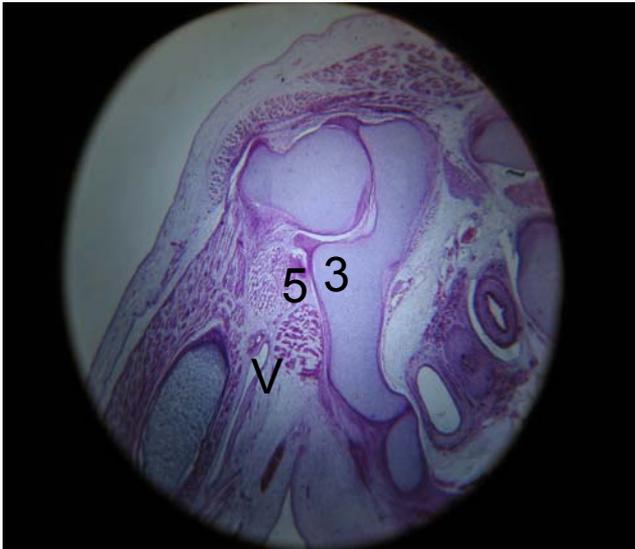
F. 108



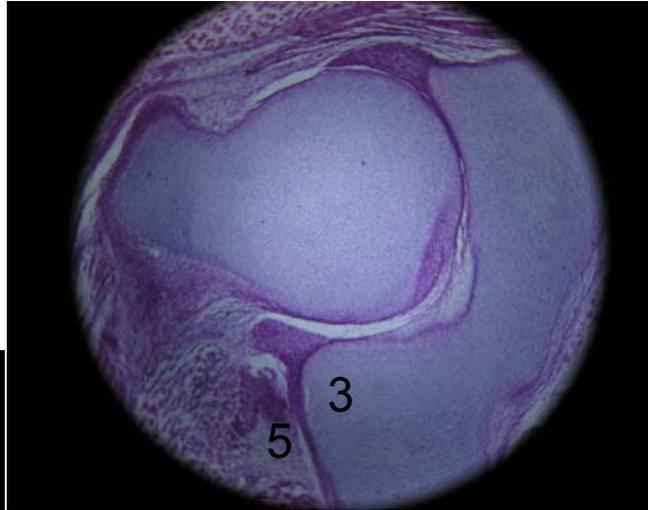
F. 109



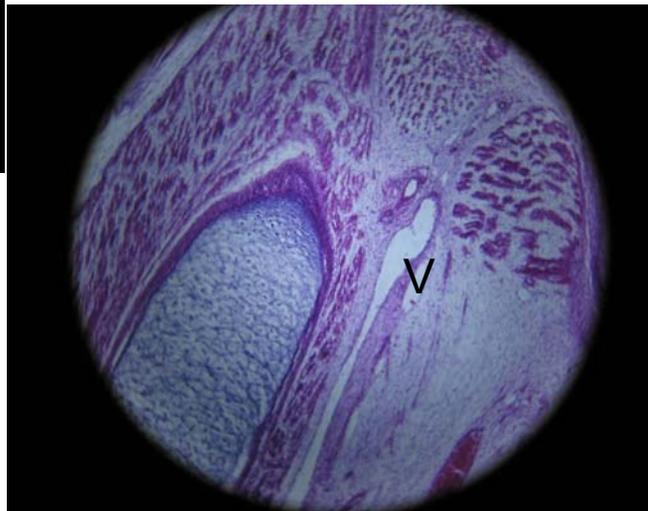
F. 110



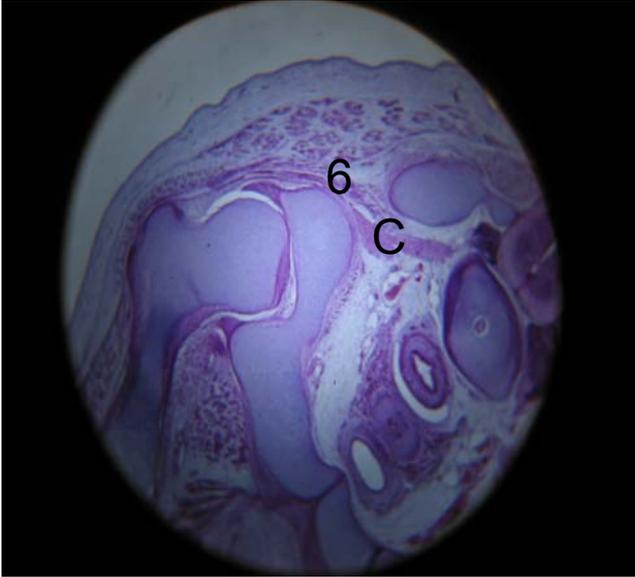
F. 111



F. 112



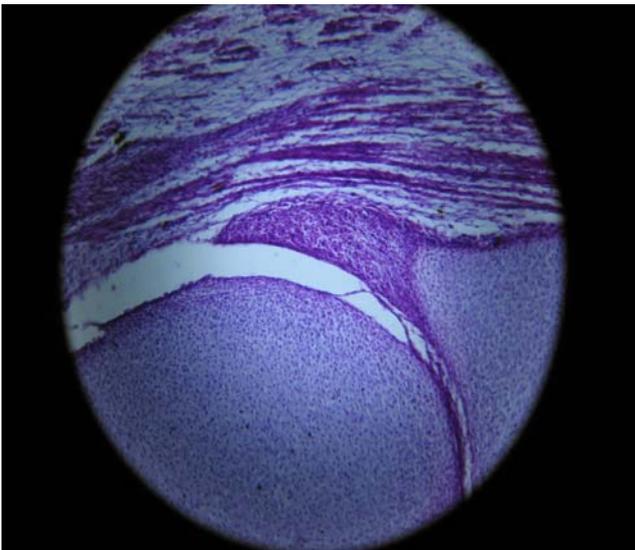
F. 113



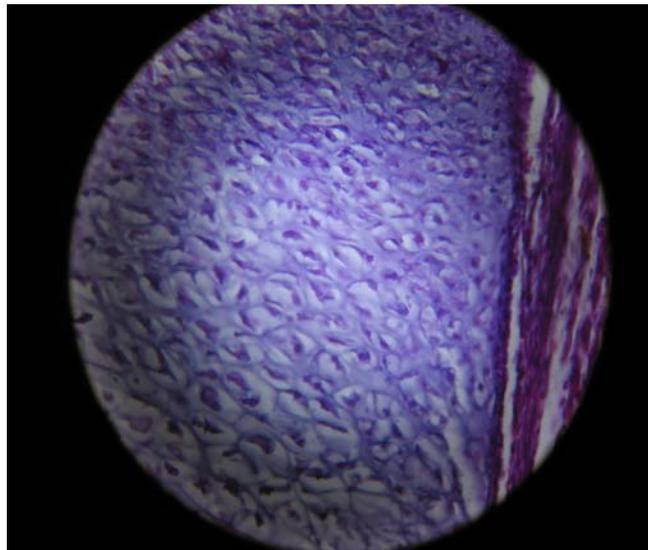
F. 114



F. 115



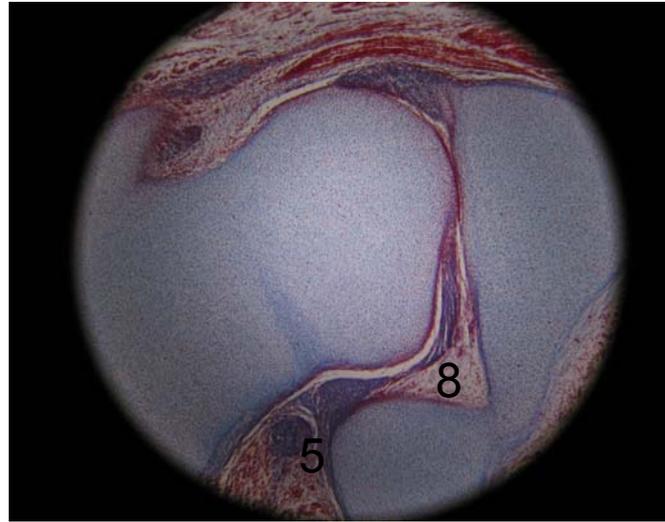
F. 116



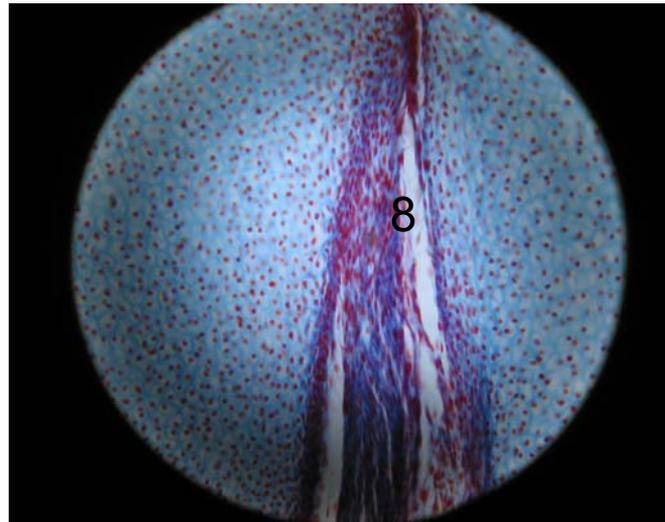
F. 117



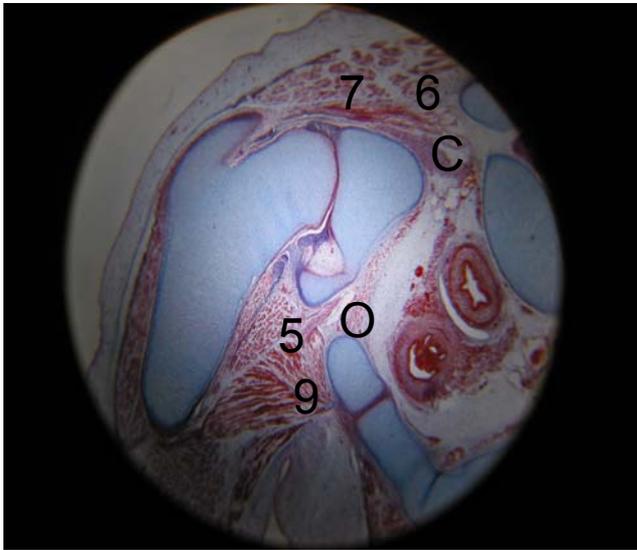
F. 118



F. 119



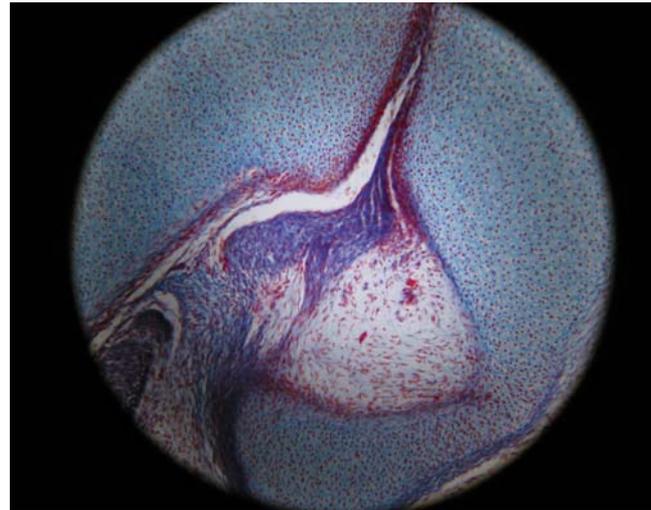
F. 120



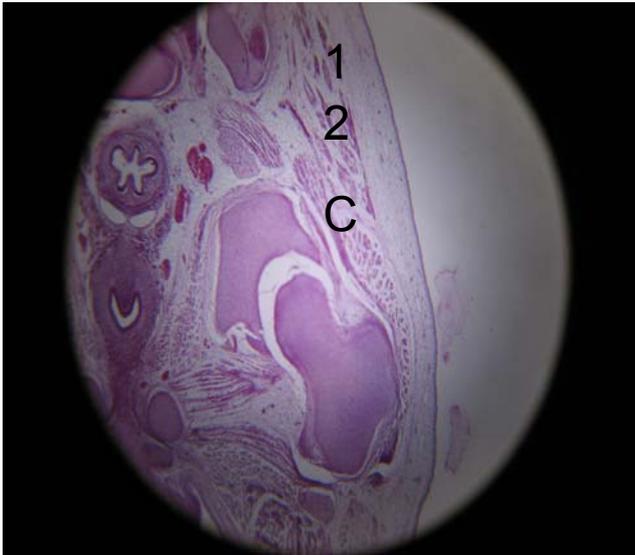
F. 121



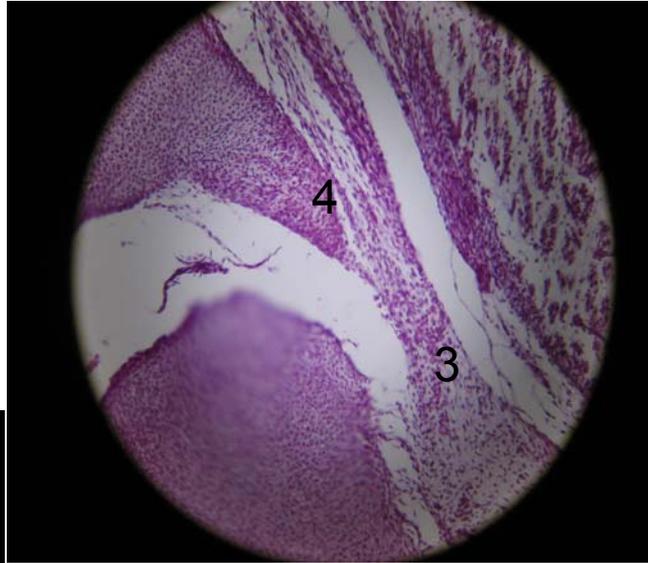
F. 122



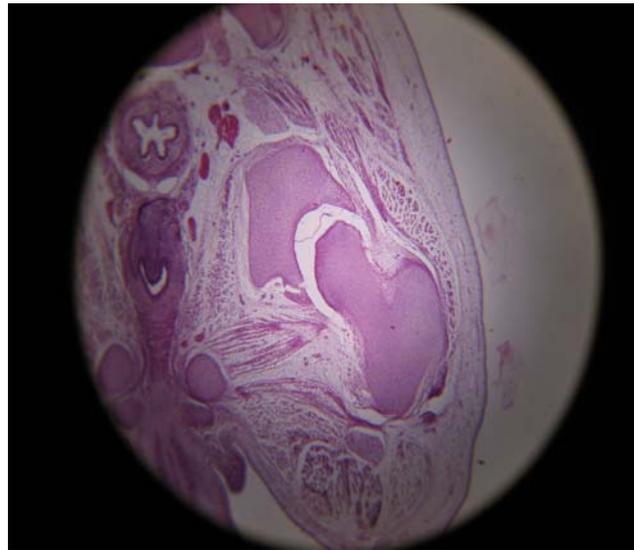
F. 123



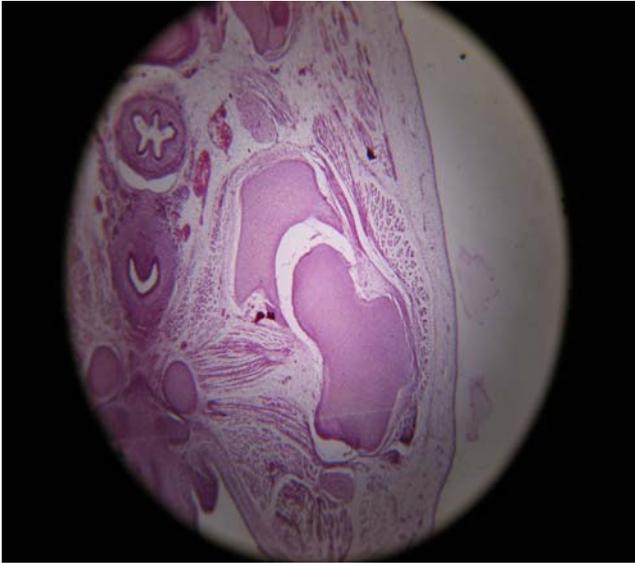
F. 124



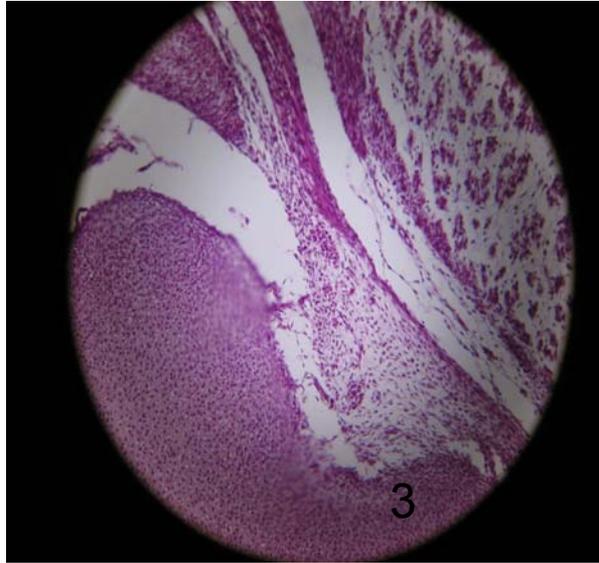
F. 125



F. 126



F. 127



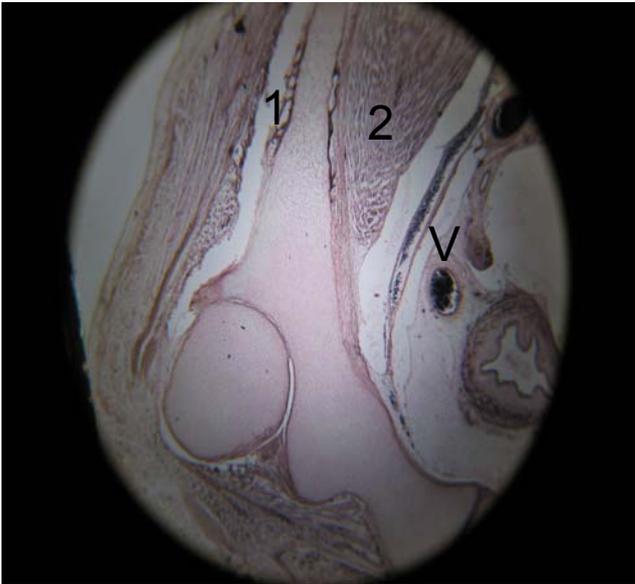
F. 128



F. 129



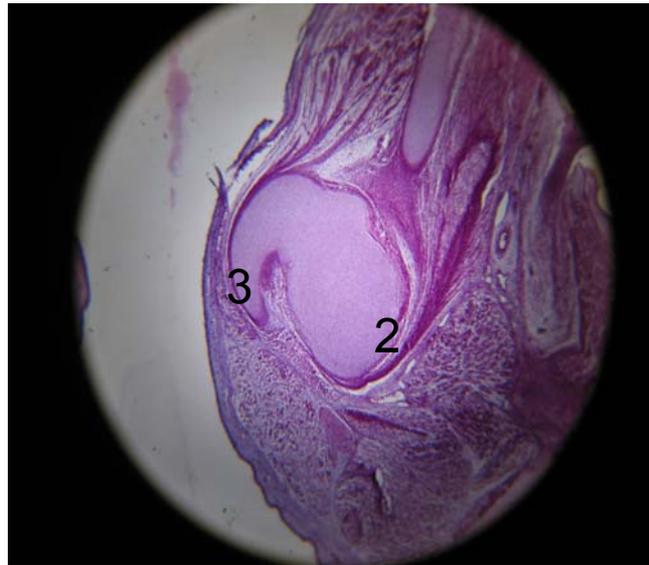
F. 130



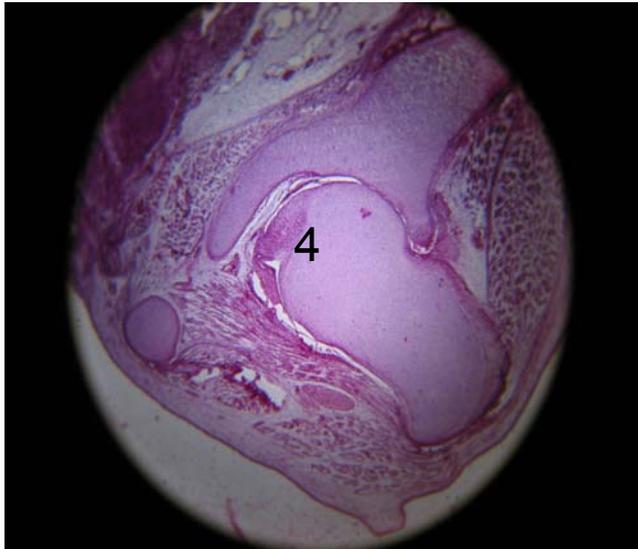
F. 131



F. 132



F. 133



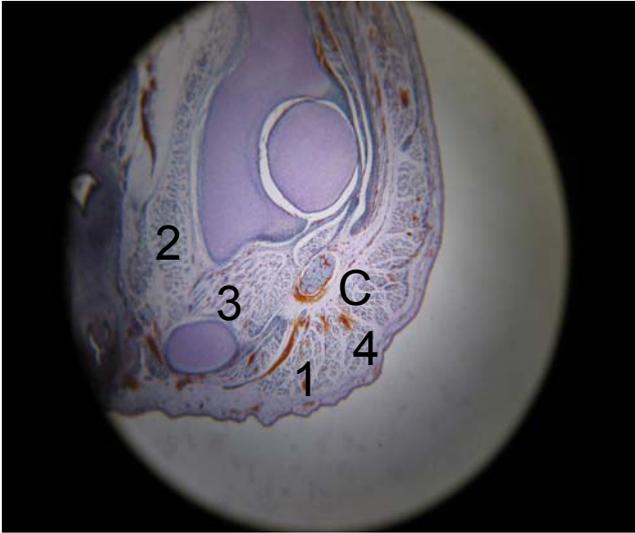
F. 134



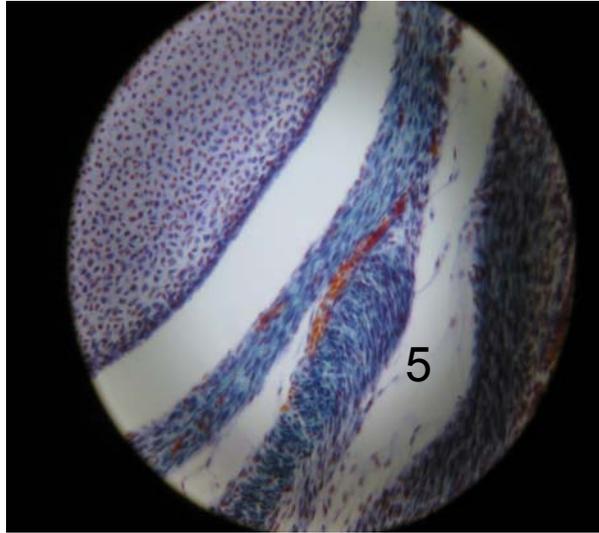
F. 135



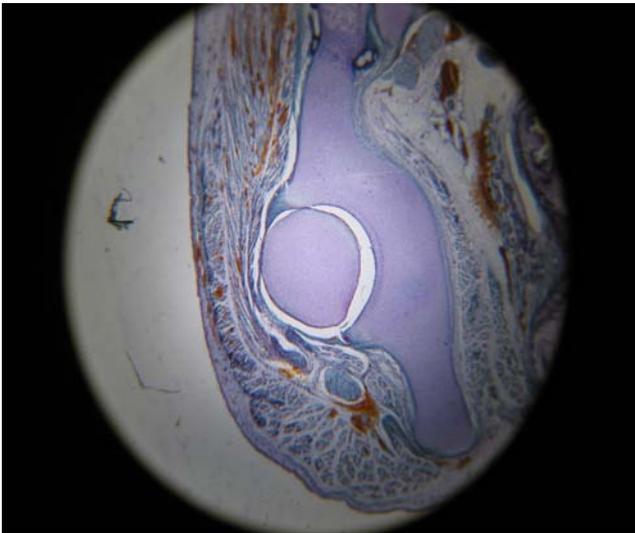
F. 136



F. 137



F. 138



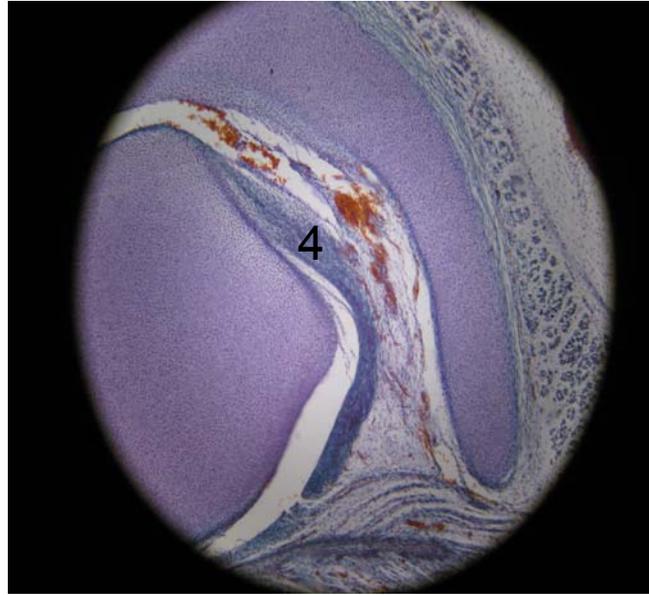
F. 139



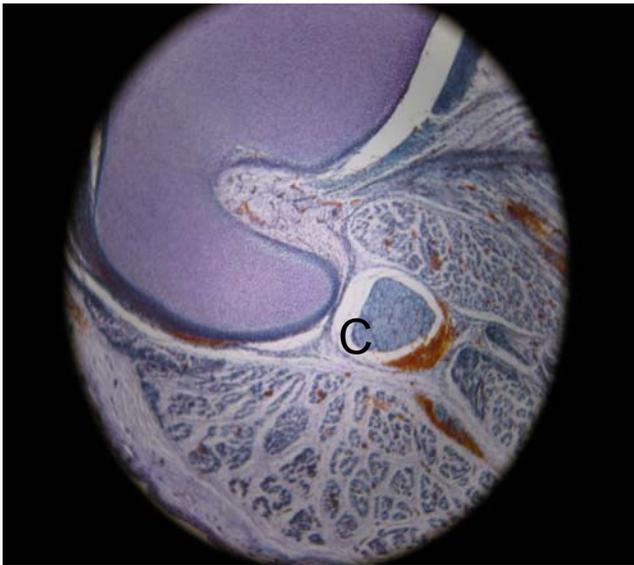
F. 140



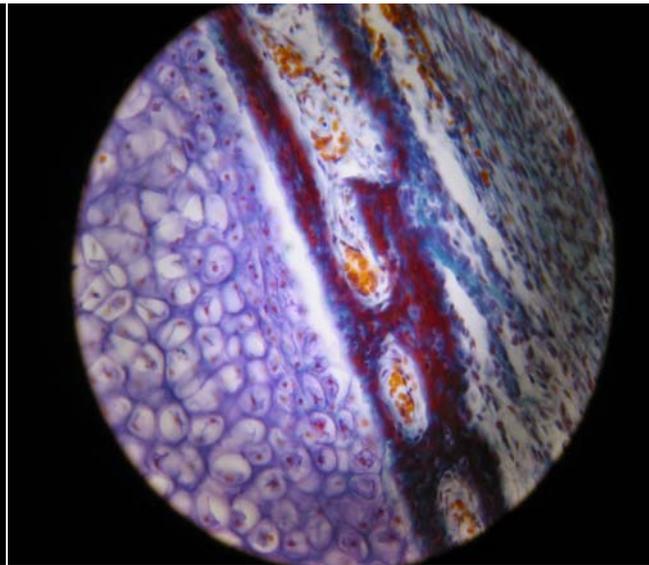
F. 141



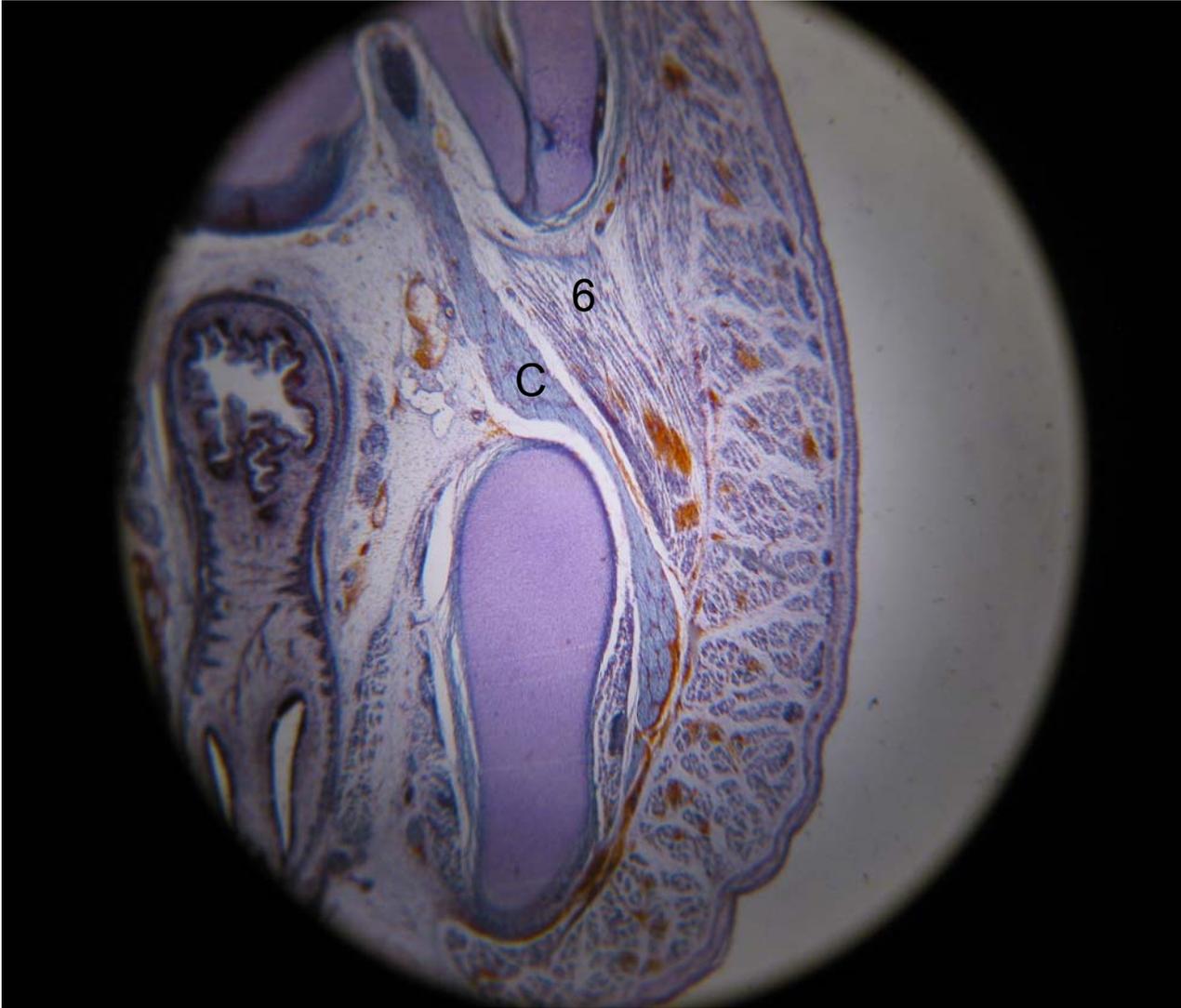
F. 142



F. 143



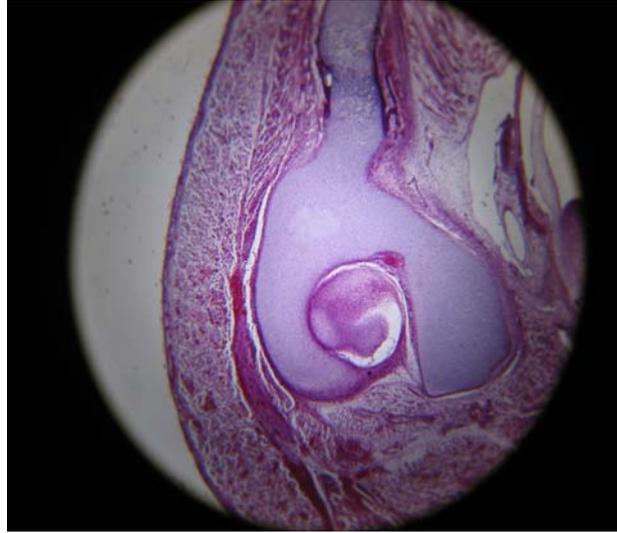
F. 144



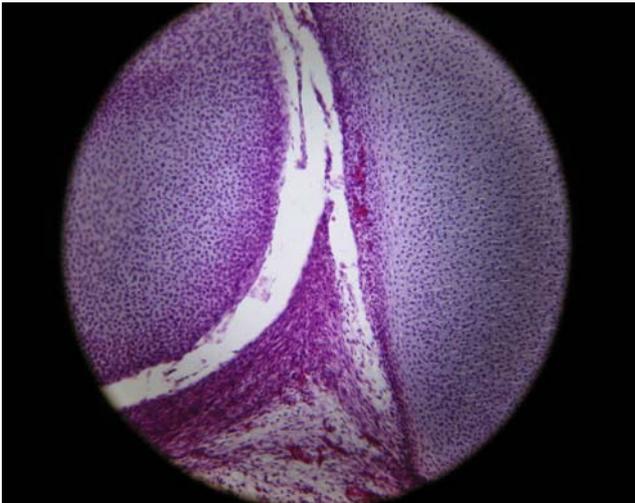
F. 145



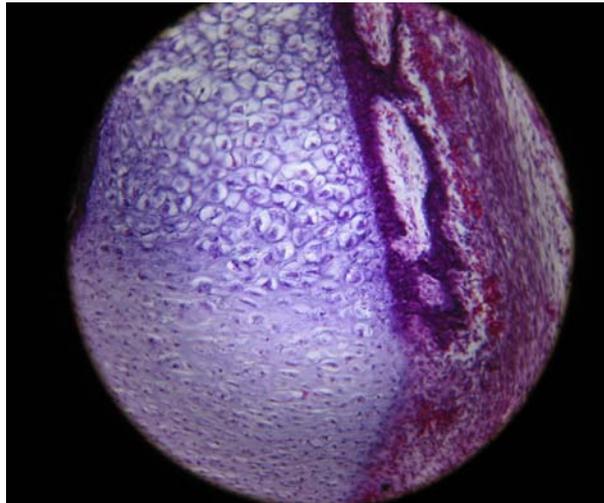
F. 146



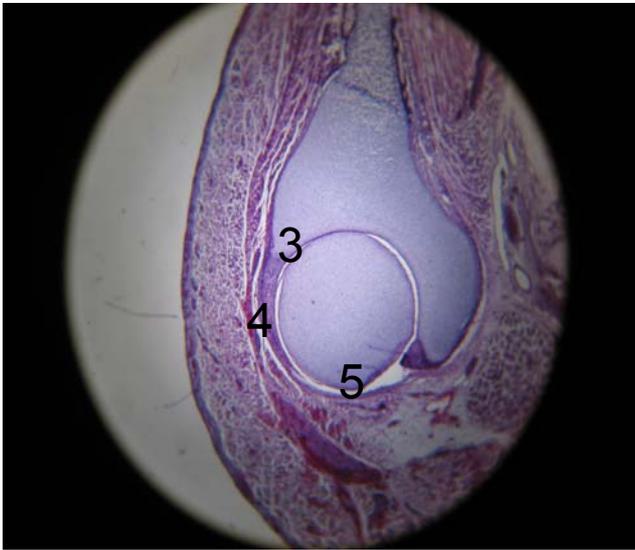
F. 147



F. 148



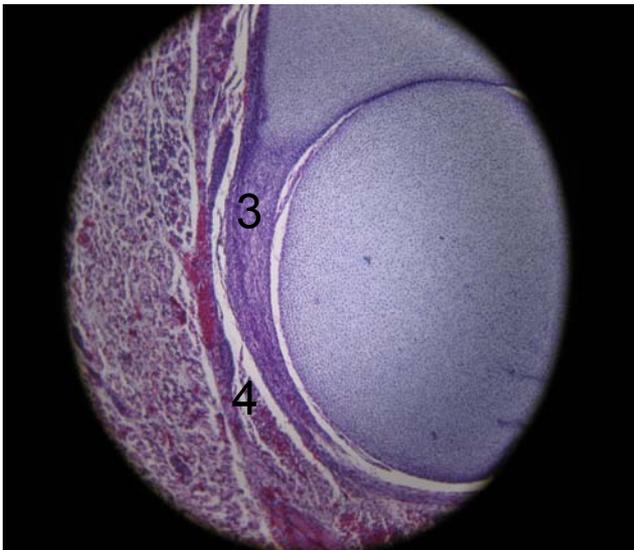
F. 149



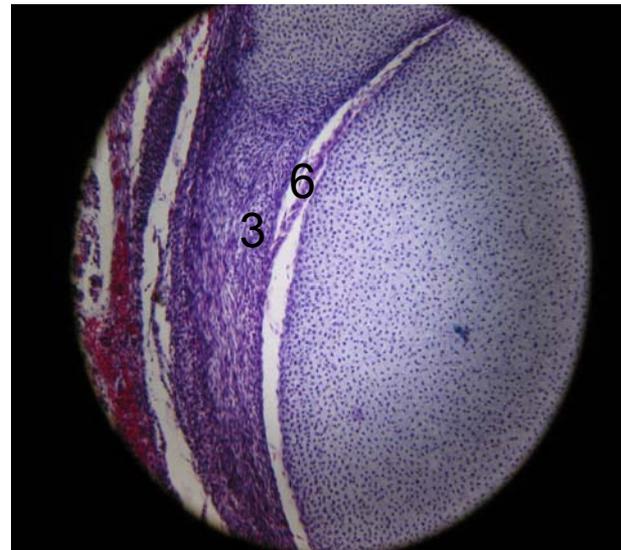
F.150



F. 151



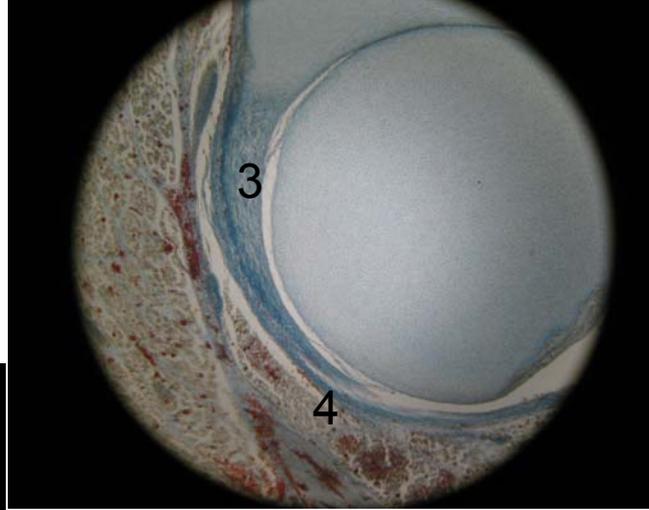
F. 152



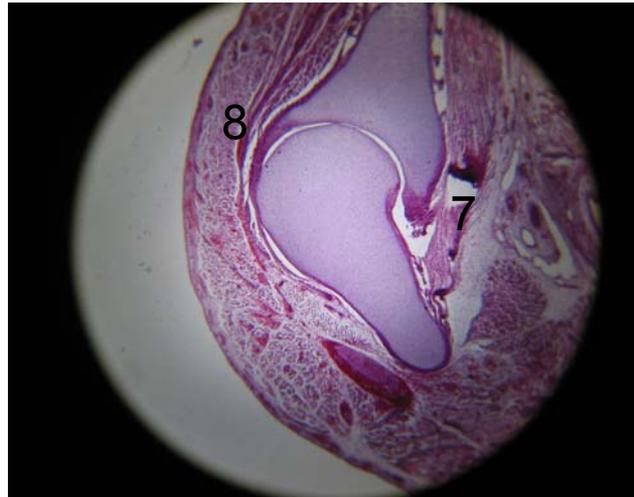
F. 153



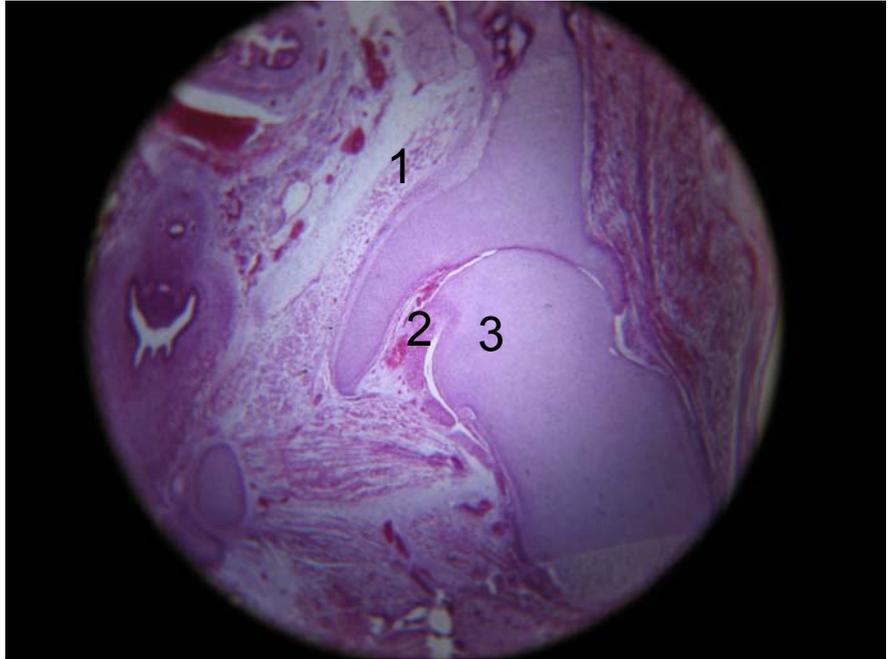
F. 154



F. 155



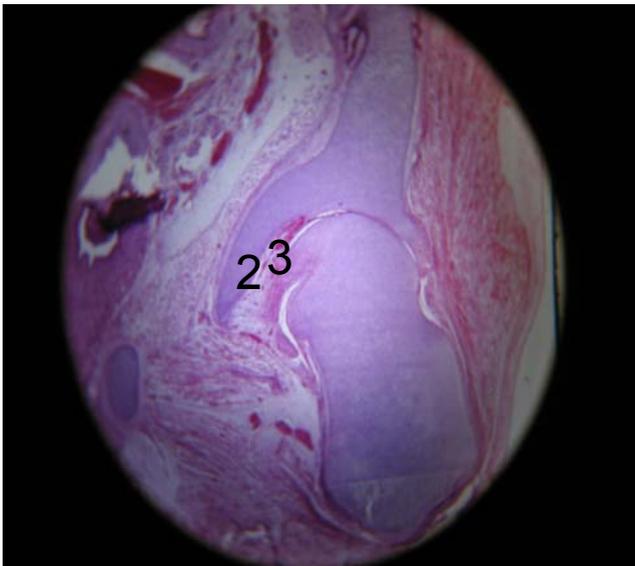
F. 156



F. 157



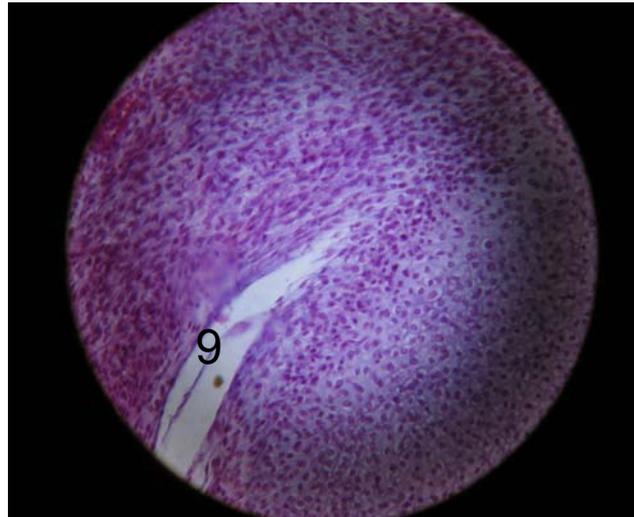
F. 158



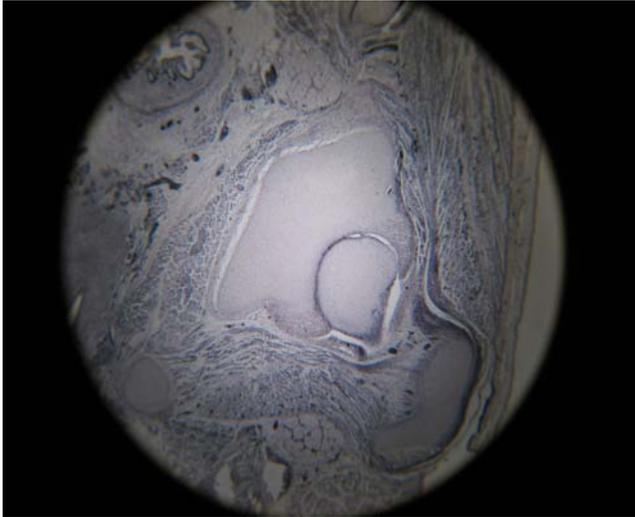
F. 159



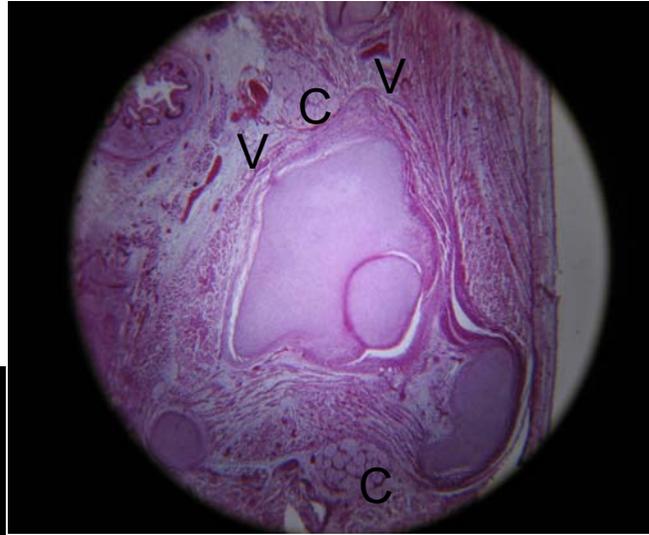
F. 160



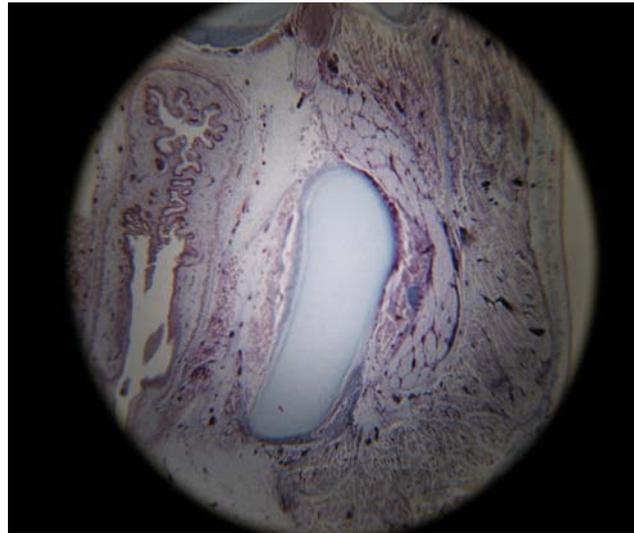
F. 161



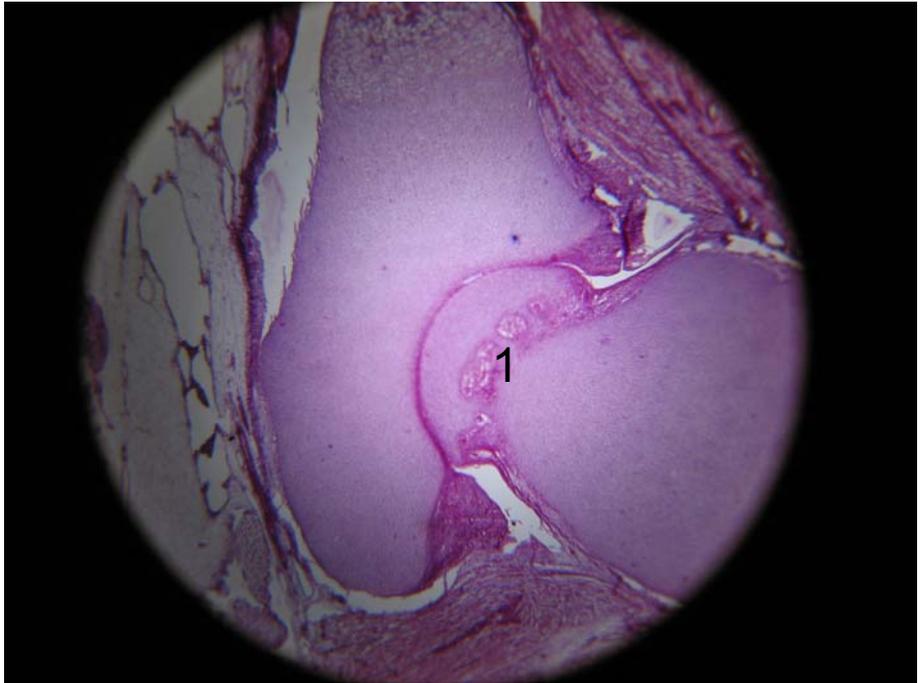
F. 162



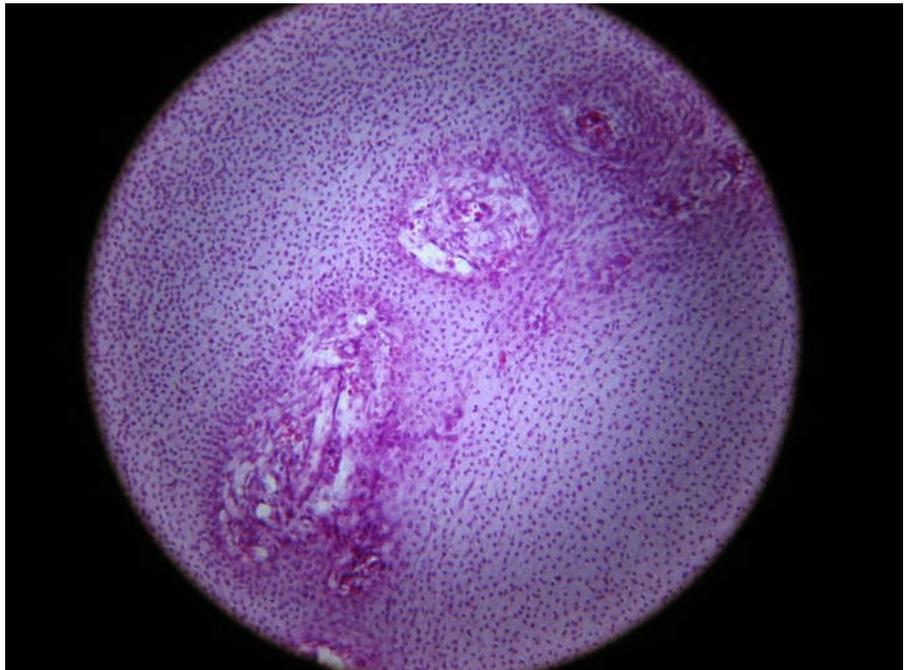
F. 163



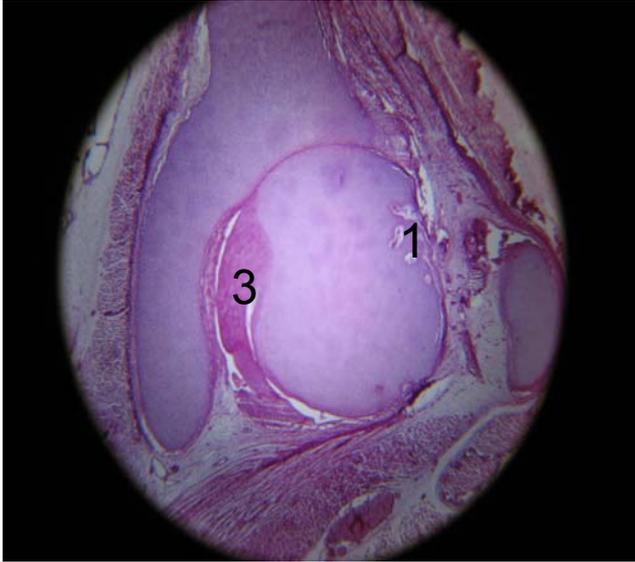
F. 164



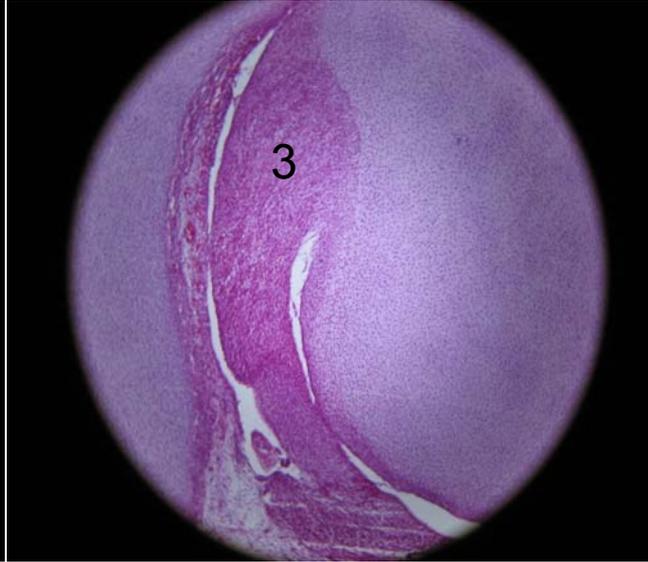
F. 165



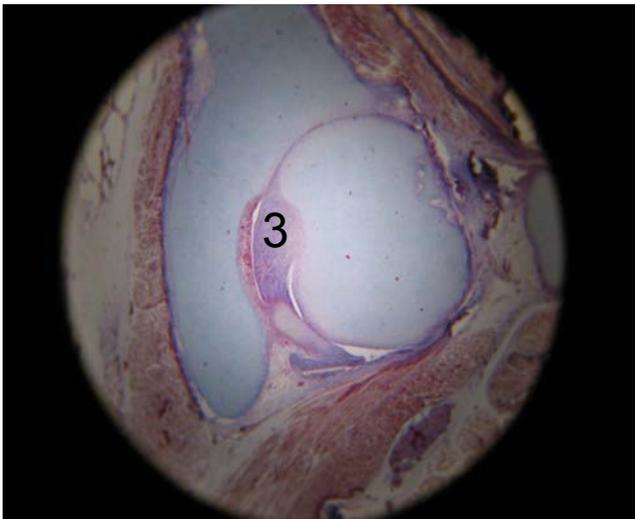
F. 166



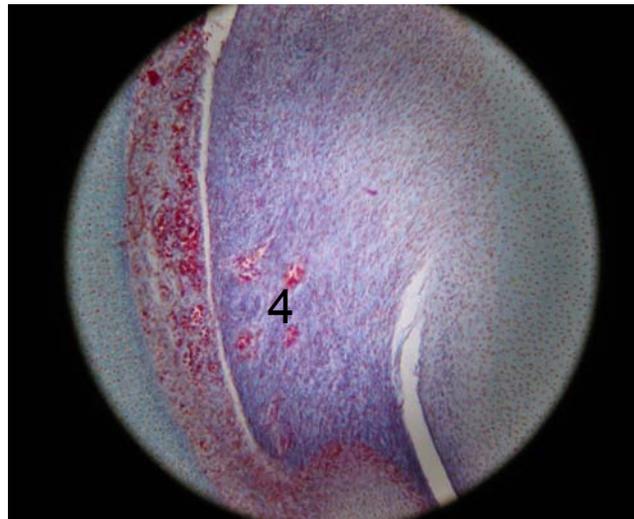
F. 167



F. 168



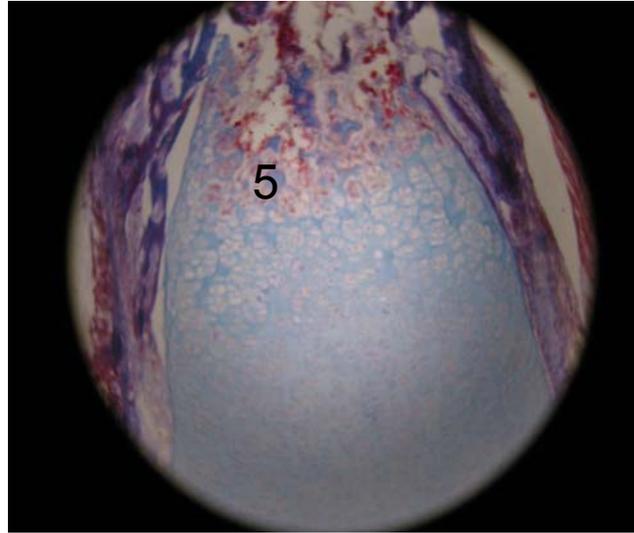
F. 169



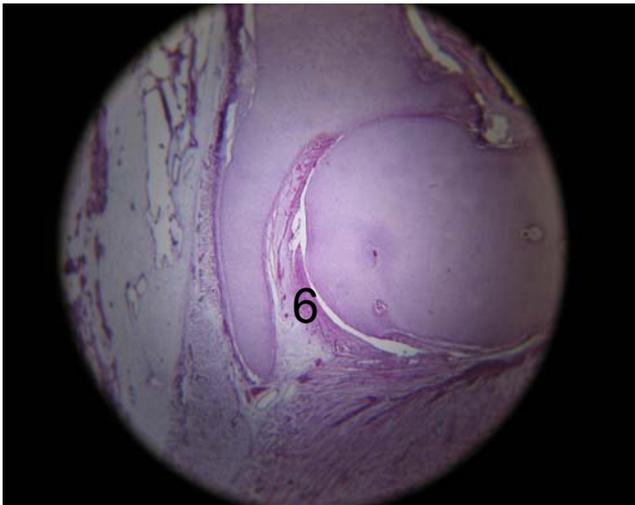
F. 170



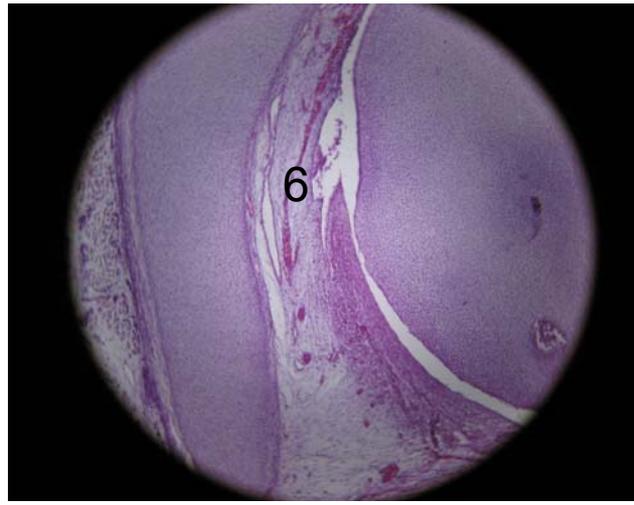
F. 171



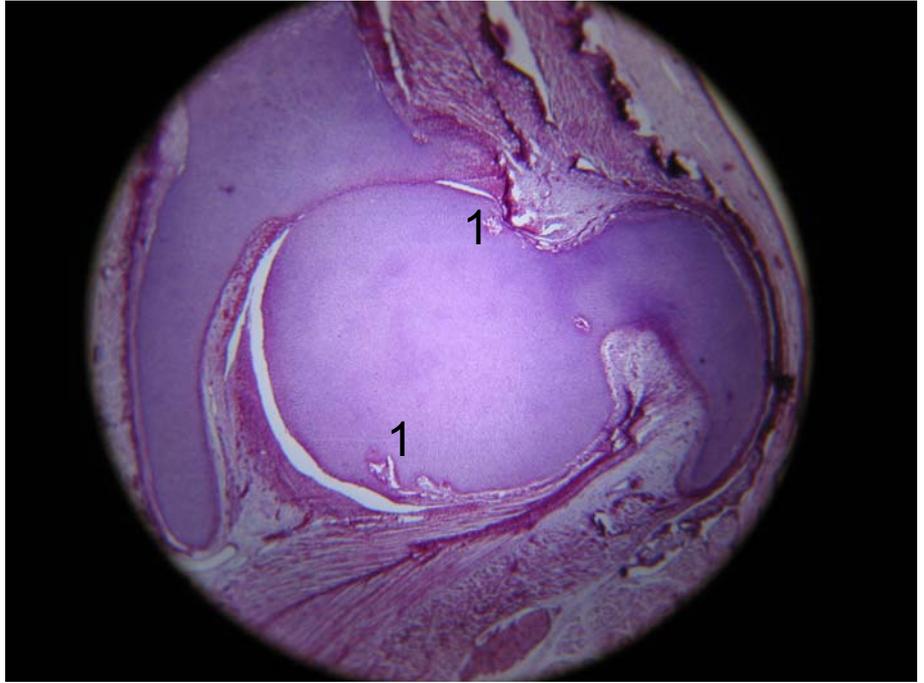
F. 172



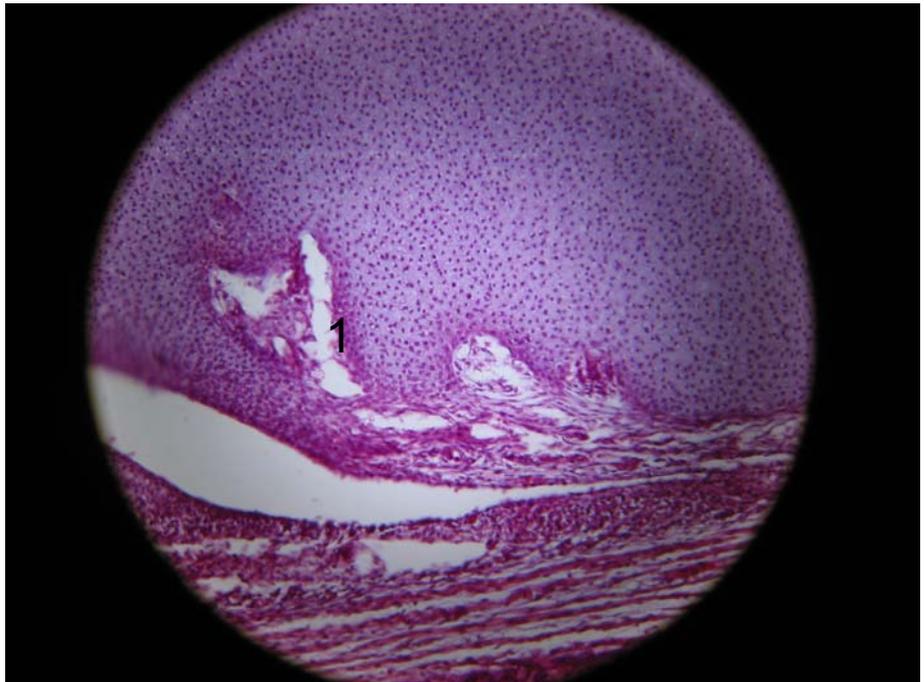
F. 173



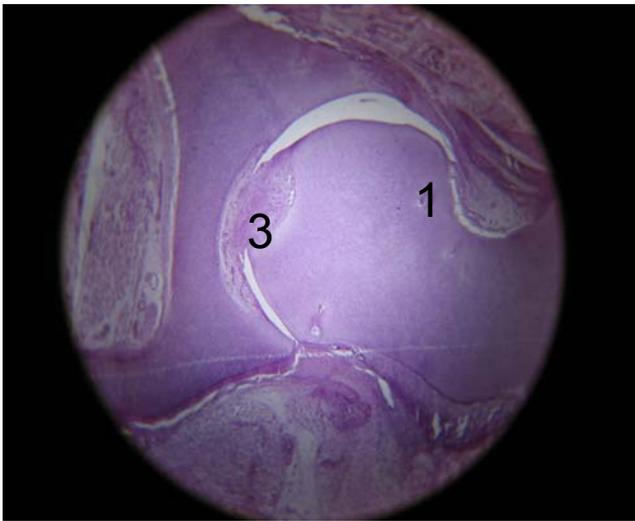
F. 174



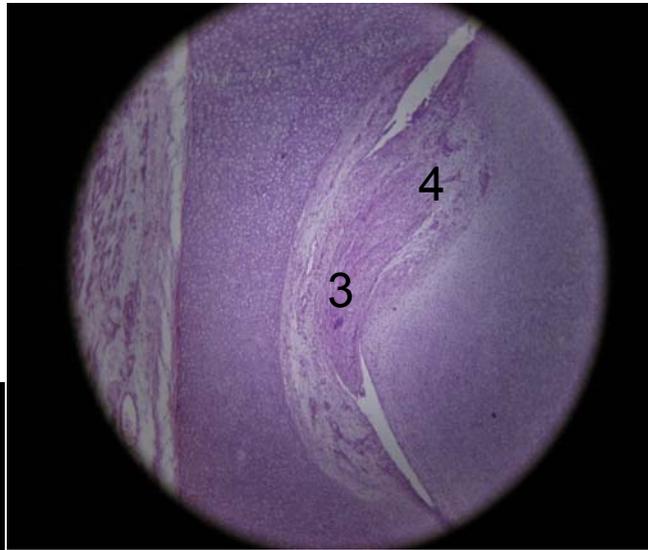
F. 175



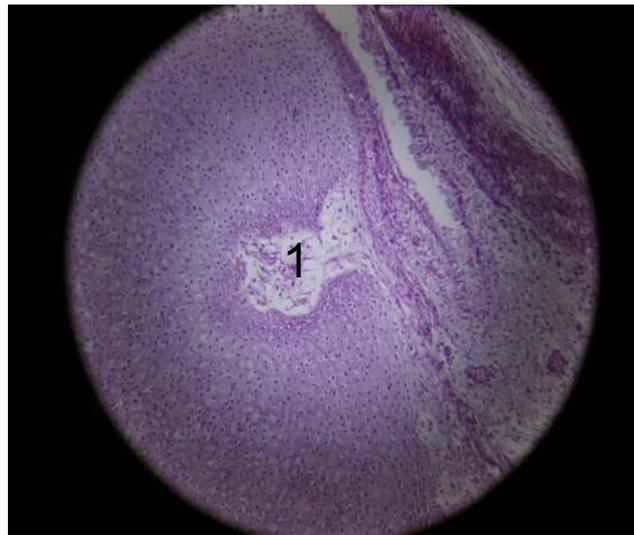
F. 176



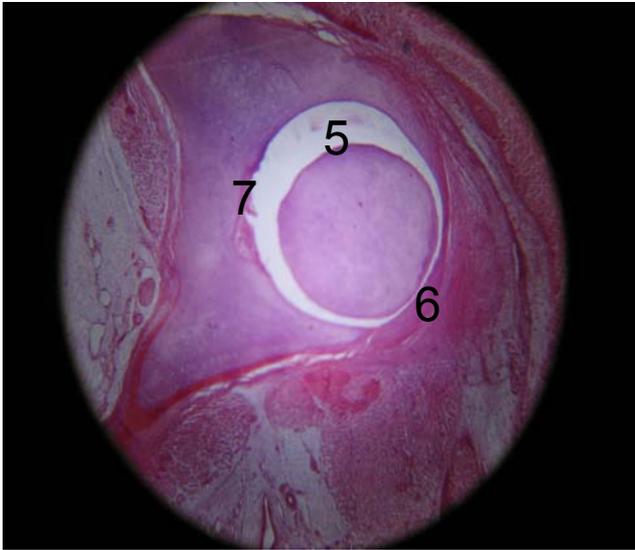
F. 177



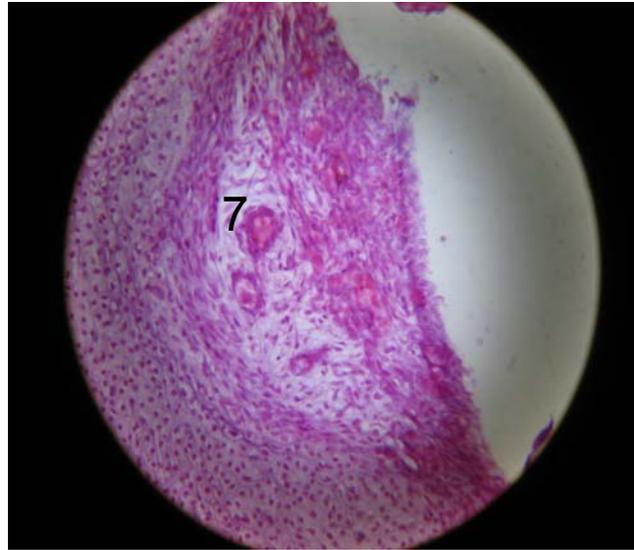
F. 178



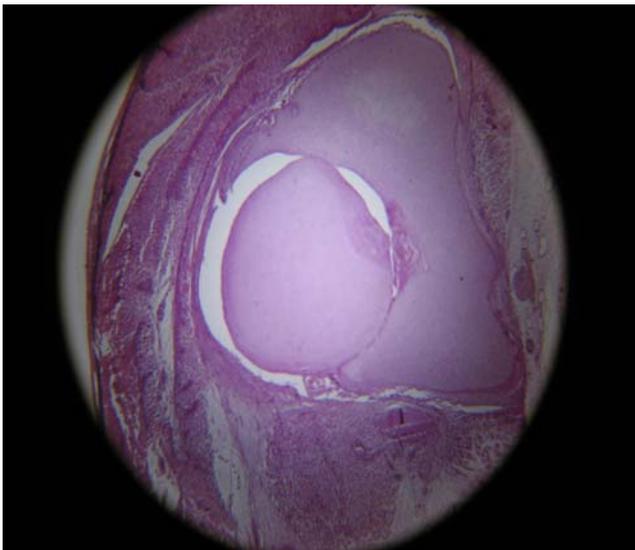
F. 179



F. 180



F. 181



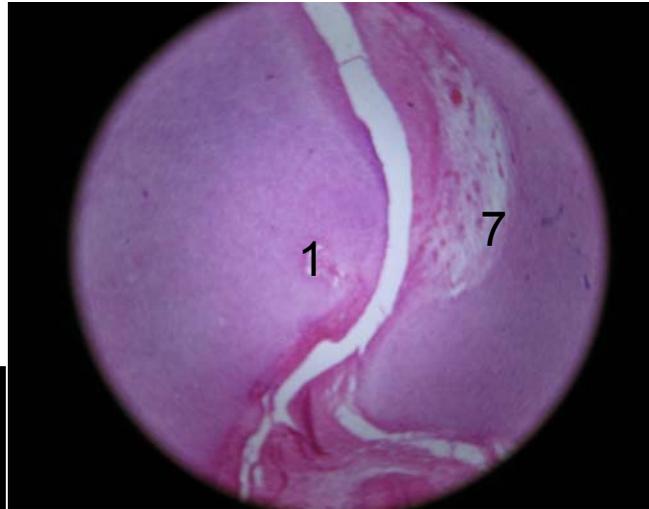
F. 182



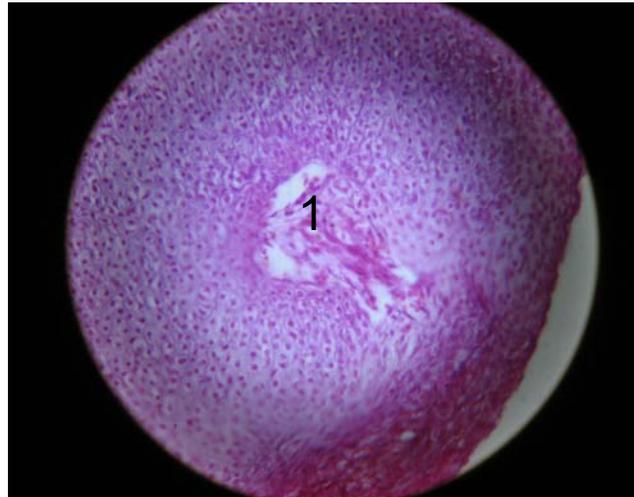
F. 183



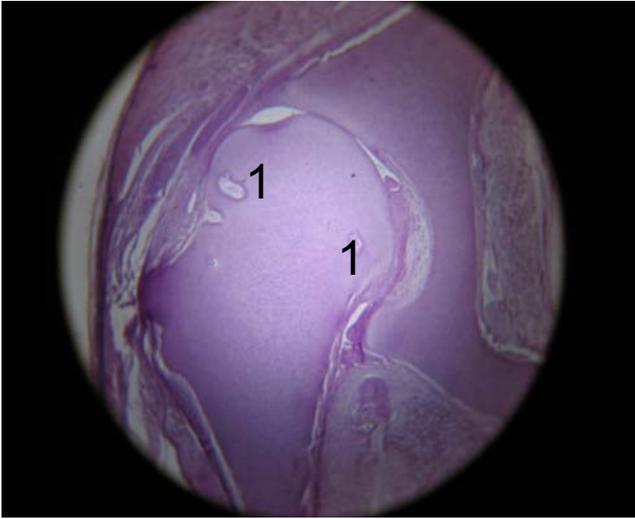
F. 184



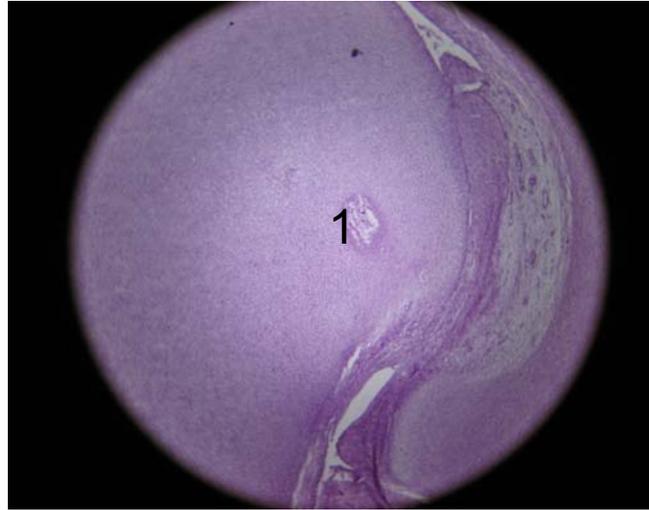
F. 185



F. 186



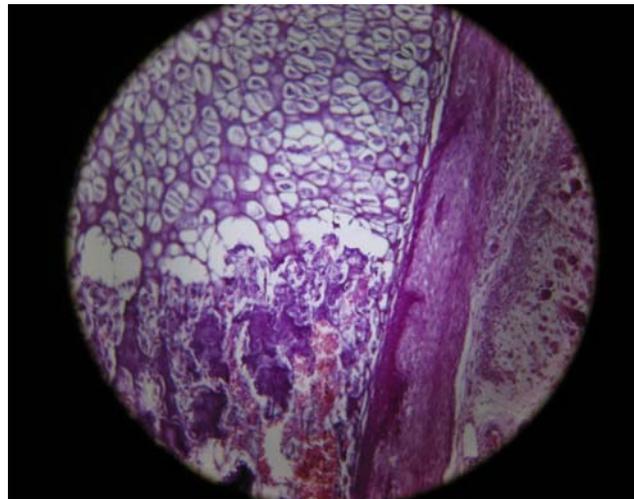
F. 187



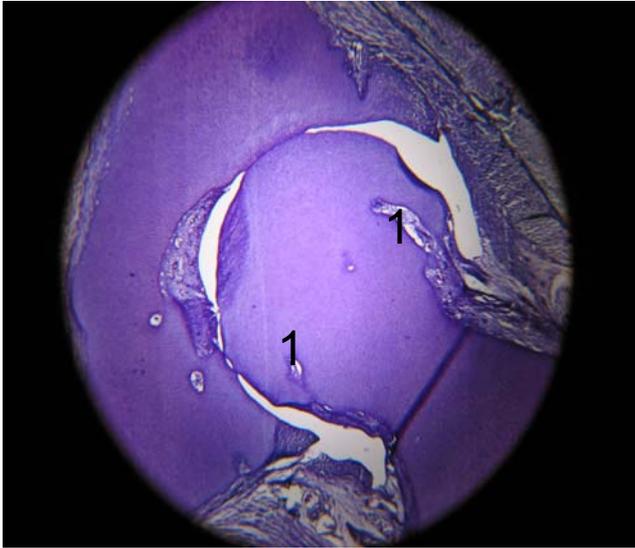
F. 188



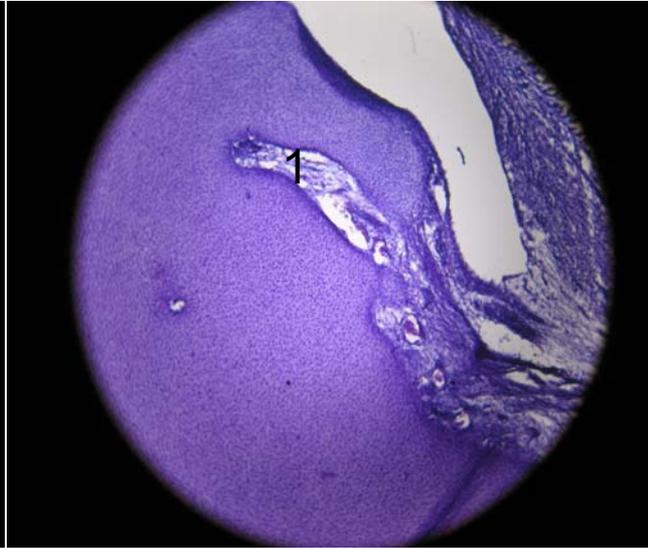
F. 189



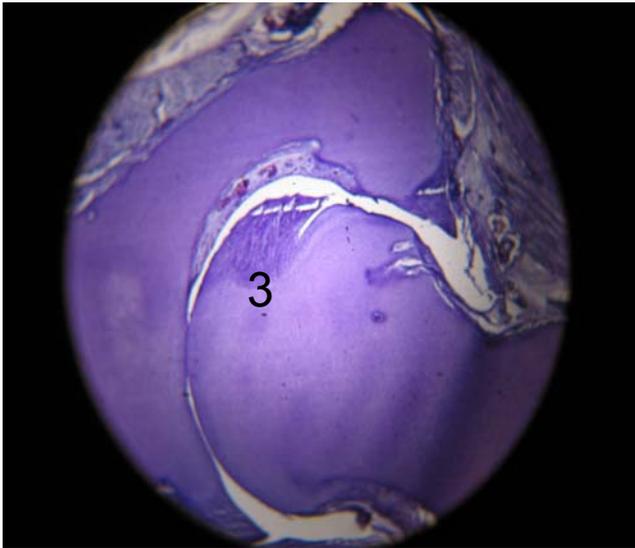
F. 190



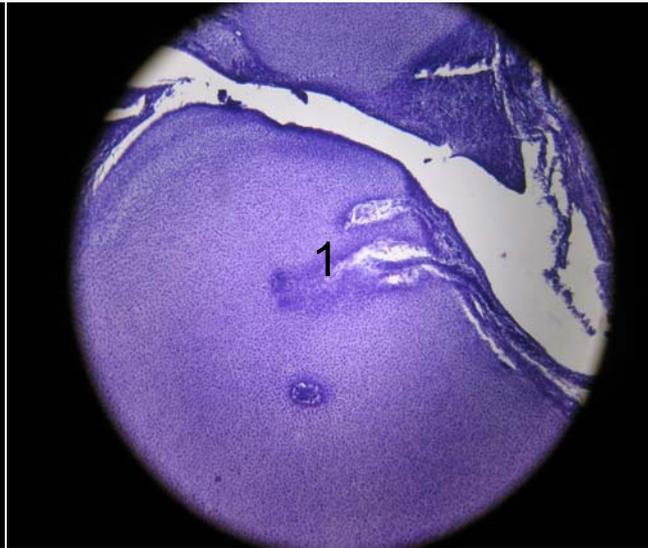
F. 191



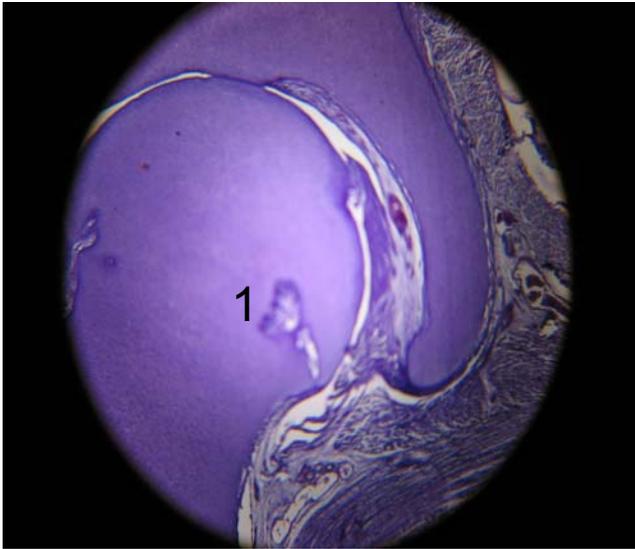
F. 192



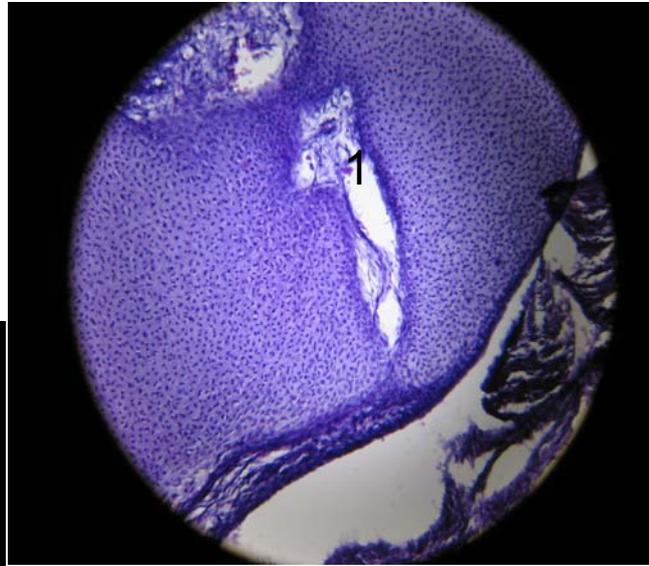
F. 193



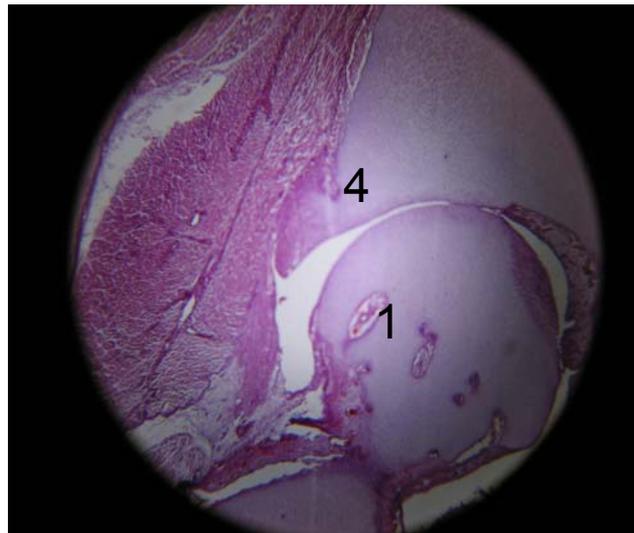
F. 194



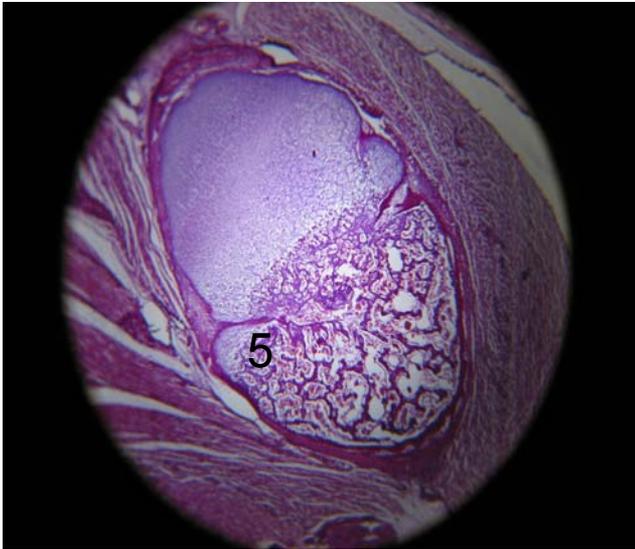
F. 195



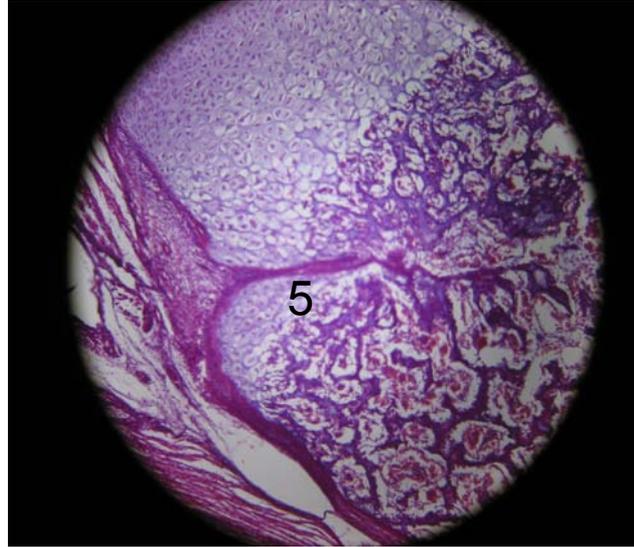
F. 196



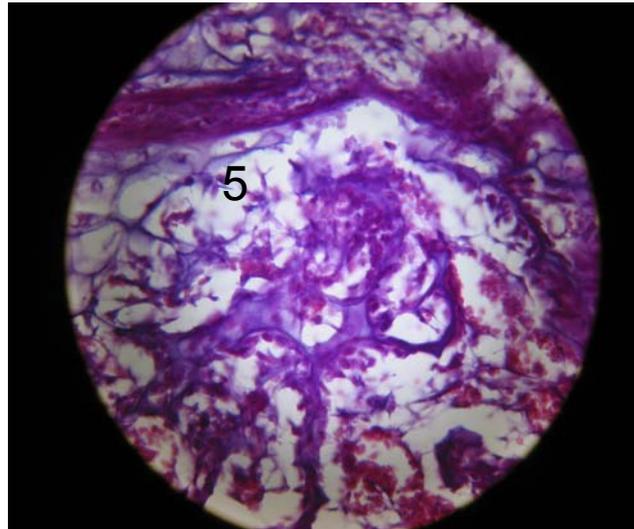
F. 197



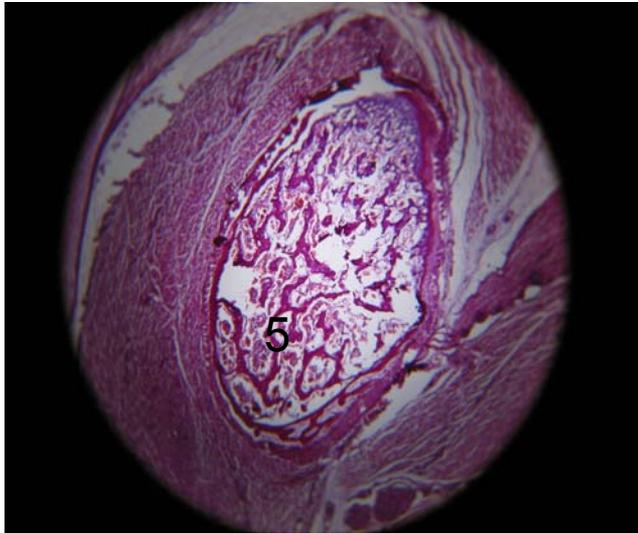
F. 198



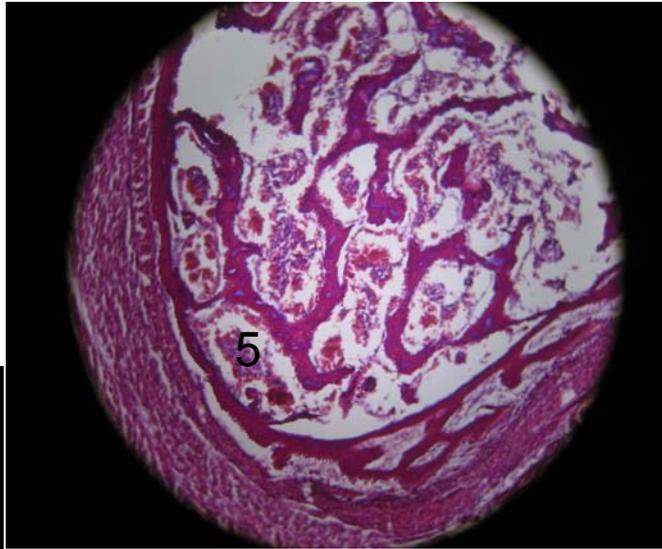
F. 199



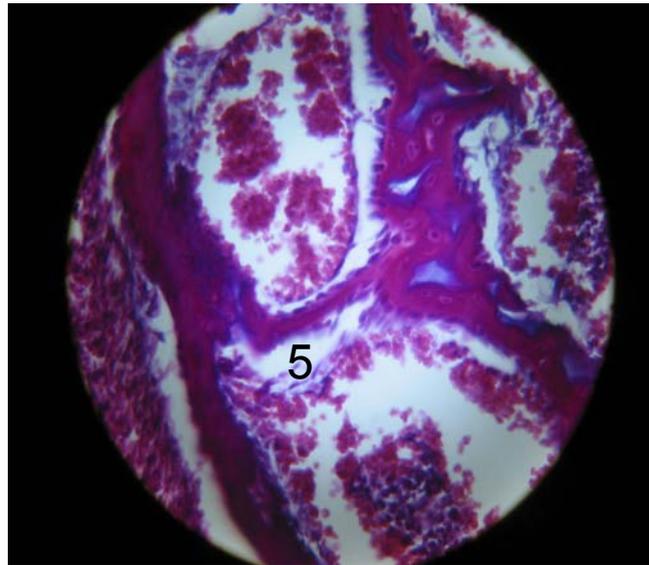
F. 200



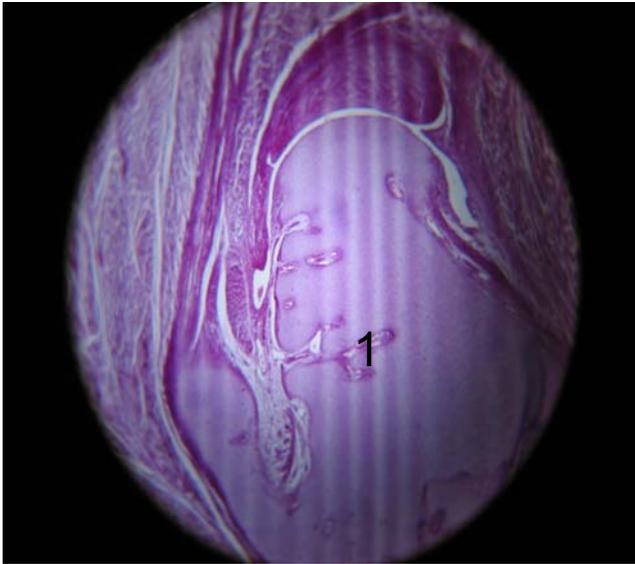
F. 201



F. 202



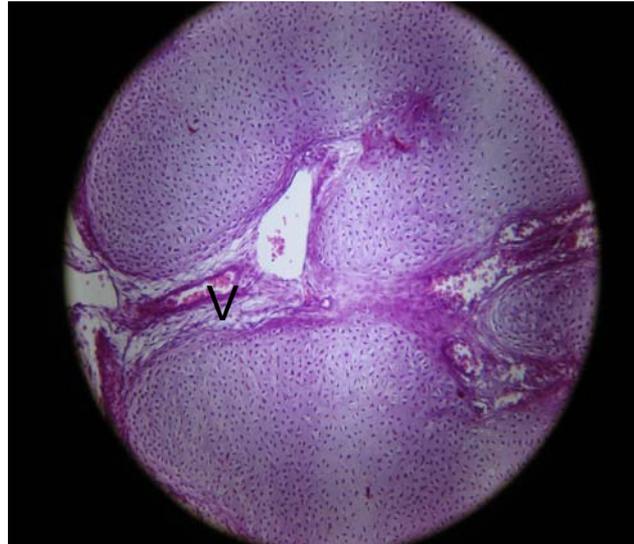
F. 203



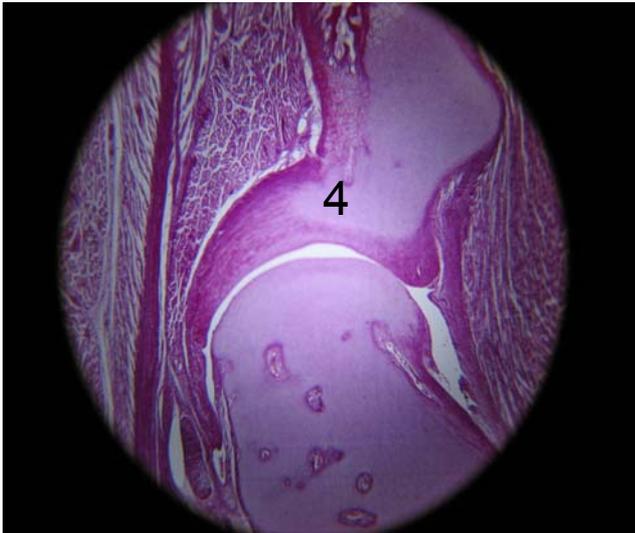
F. 204



F. 205



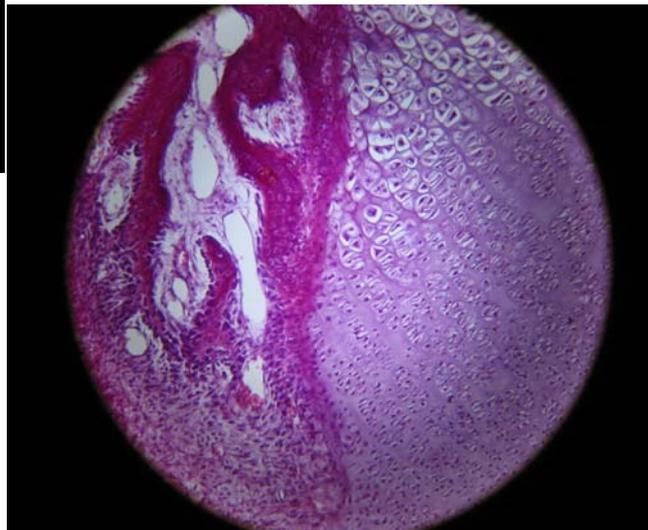
F. 206



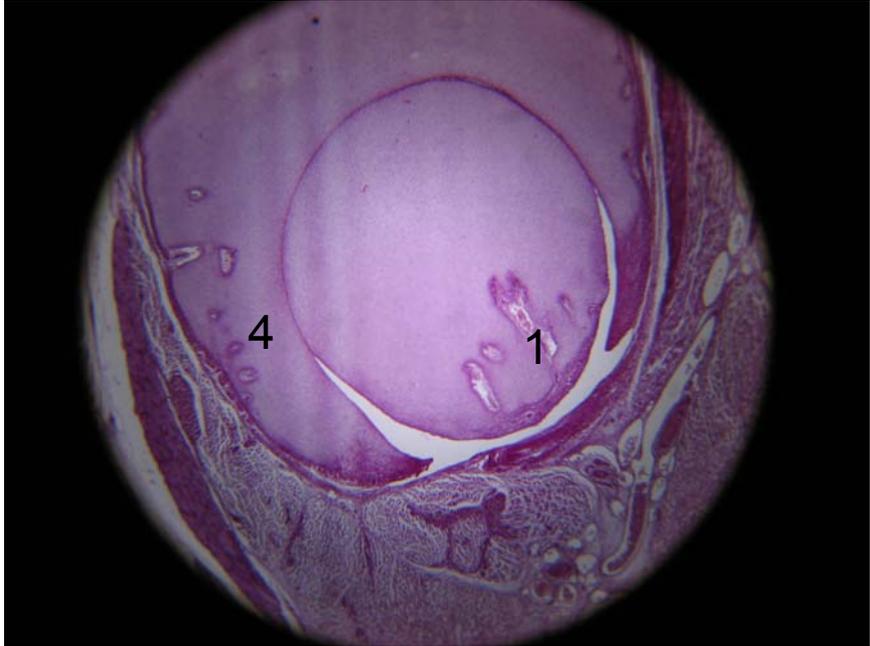
F. 207



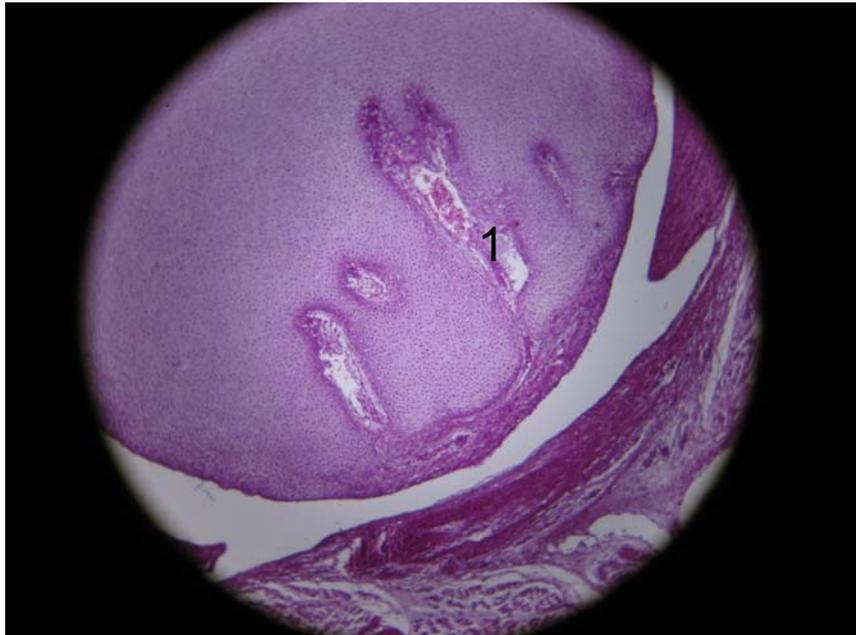
F. 208



F. 209



F. 210



F. 211

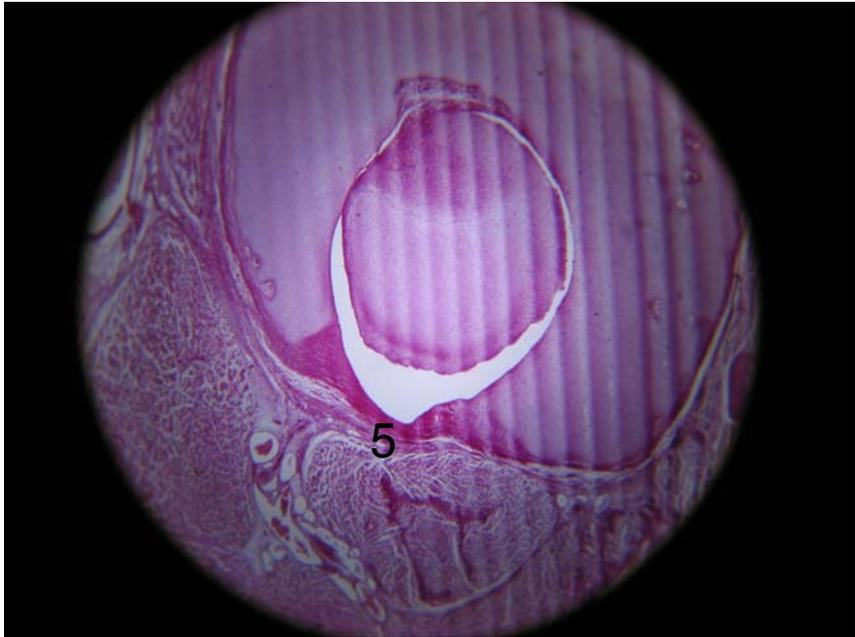


Fig. 212

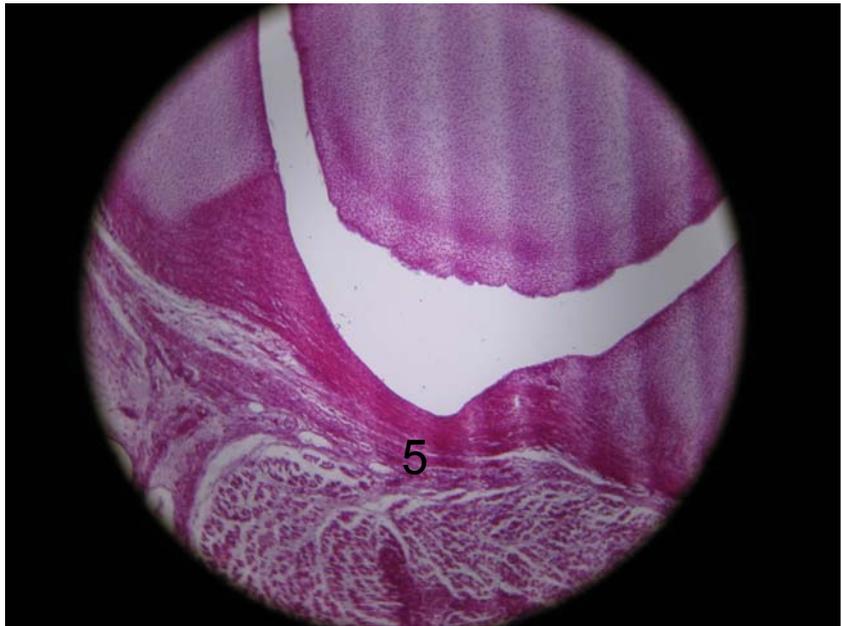


Fig. 213