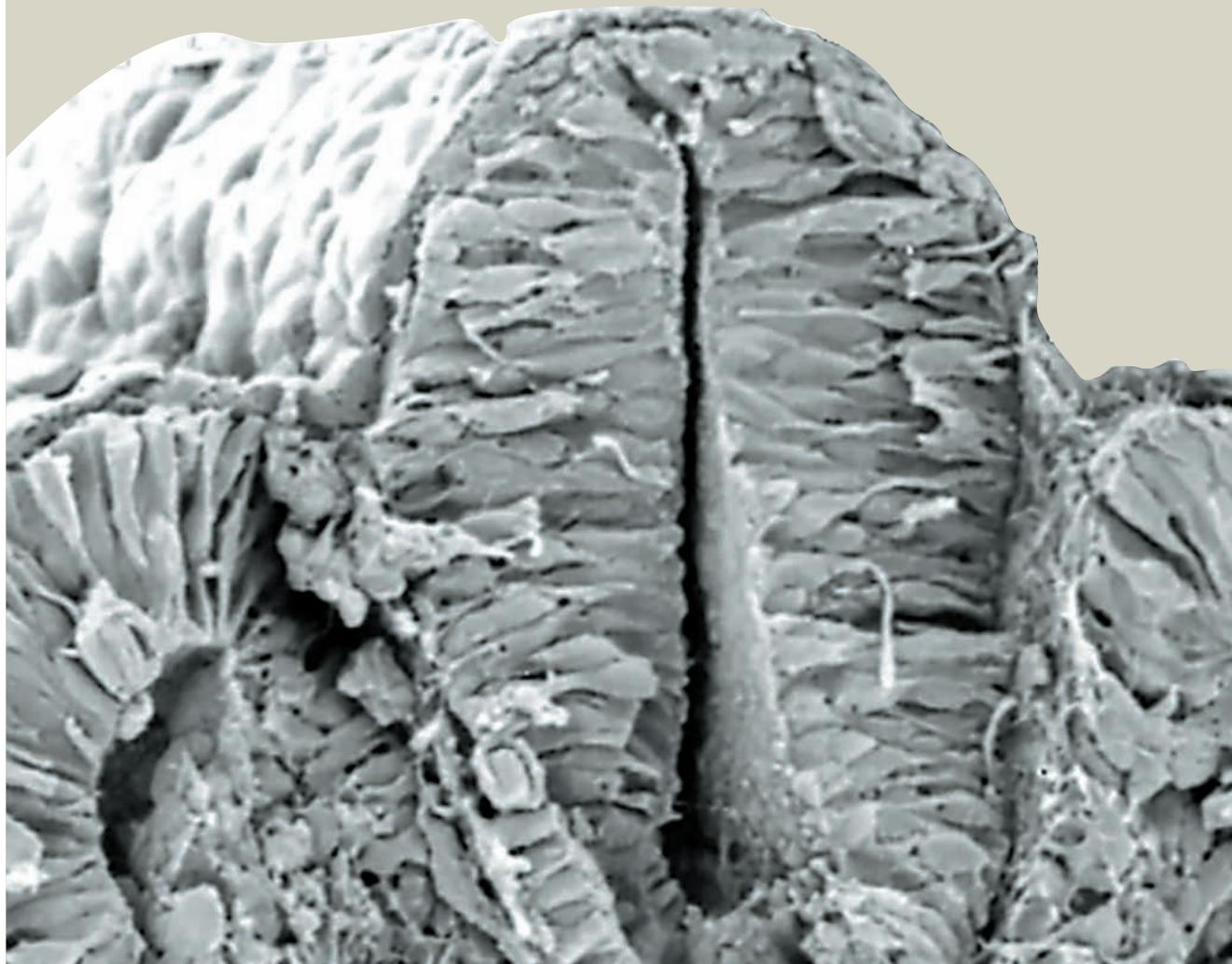


CAPÍTULO

9

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

VLADIMIR FLORES



El autor agradece la colaboración del Dr. Mario Javier Halfón en la preparación preliminar de este capítulo.

Sección 1: Desarrollo normal

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Formación de la placa neural. Plegamiento de la placa y formación del tubo neural

La determinación y diferenciación de la placa neural y su ulterior transformación en tubo neural se describen en los [Capítulos 2 a 4](#) ([CSC El papel del hipoblasto en la gastrulación y en la inducción neural](#)). Estos procesos son ilustrados en la secuencia de imágenes de la [Figura 9-1](#).

Sobre los CCD y CMD involucrados en el pliegue de la placa y el cierre del tubo neural, véase [CSC El cierre del tubo neural](#). El cierre del tubo neural no se produce simultáneamente en toda la extensión del embrión; se inicia en la región posencefálica y desde allí progresiva, en sentido cefálico y caudal, generando dos **neuroporos** (anterior y posterior) en los extremos del tubo. El neuroporo anterior se cierra desde sus dos extremos: la **zona α** (posencefálica) y la **zona β** (prosencefálica) situada en el extremo cefálico de la placa neural. Ambas zonas de cierre se desplazan una hacia la otra y se encuentran en

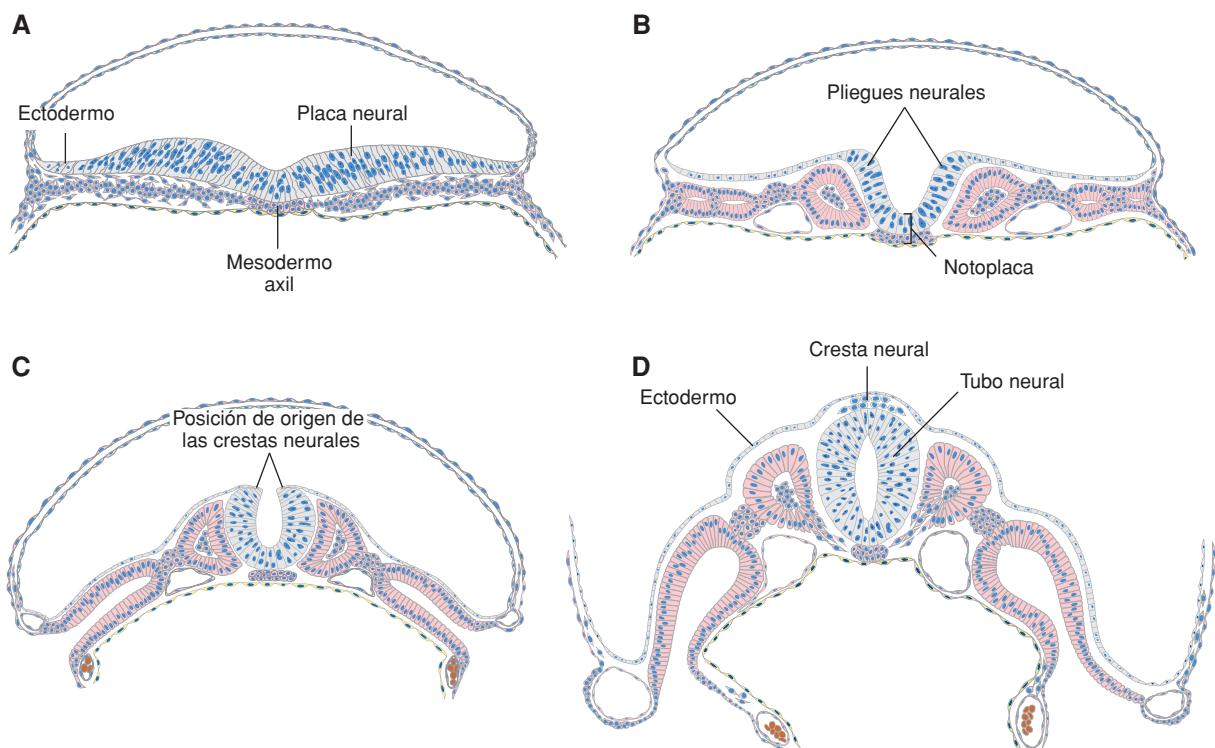


Fig. 9-1. Esquema de cortes transversales de la región media de embriones de aproximadamente 17, 19, 20 y 21 días (A, B, C, y D, respectivamente) que ilustran el cierre del tubo neural y la formación de la cresta neural. A. En la sección transversal se observan las tres capas germinativas. En la zona medial del ectodermo se observa la placa neural engrosada que ha comenzado a invaginarse, con el surco neural medial ubicado dorsalmente al mesodermo axil. B. Se observan la placa neural engrosada (epitelio cilíndrico alto), el surco neural medial adosado a la notocorda (dicha región constituye la notoplaca); allí asienta la "bisagra medial". Los bordes sobrelevados de la placa son los pliegues neurales. A ambos lados de la notocorda, el mesodermo paraxil está organizándose en somitas. El epitelio plano simple ubicado ventralmente es el endodermo embrionario. C. Ilustra el plegamiento del embrión y la formación del tubo neural. La placa neural está profundamente invaginada y limitada lateralmente por los pliegues neurales. Éstos se adhieren fuertemente al ectodermo epidérmico. D. El tubo neural se ha cerrado, los pliegues neurales se han fusionado en la línea media y la cresta neural se ubica entre el tubo neural y el ectodermo general.

la placa comisural (en la lámina terminal embrionaria), aproximadamente el día 24 (Figs. 9-2 y 9-3). La zona de cierre del neuroporo posterior se desplaza en sentido caudal y se cierra el día 26. Los fenómenos descritos hasta aquí corresponden al período denominado de **neurulación primaria**. Se extienden hasta el mielómero S2 del tubo neural definitivo.

La porción de tubo neural caudal al mielómero S2 se forma por un proceso diferente llamado **neurulación secundaria**, a partir del tejido epitelioide (símil mesenquima condensado) que ocupa la línea media de la eminencia caudal. El tubo neural se continúa como un cordón neural macizo que luego se cavita (se forman cavidades que coalescen) y se continúa con la luz del tubo neural primario. La neurulación secundaria se inicia en sentido caudal desde el sitio de cierre del neuroporo posterior (nivel vertebral S2).

Regionalización y organización segmentaria del tubo neural

El desarrollo del tubo neural procede de lo general a lo particular. Primero se definen las principales regiones, a continuación las subregiones y luego se agregan detalles a estas últimas (↳SC Poblaciones celulares organizadoras

(pcO) y la regionalización y determinación progresiva del tubo neural). Algunas descripciones de los cambios morfogenéticos asociados a este proceso de especificación creciente se hallan en los capítulos 3 y 4 (4^a SD y 5^a SD).

Aquí solo recapitularemos esquemáticamente los cambios estructurales que reflejan la organización espacial creciente del tubo neural. Analicense, a tal efecto, los esquemas conceptuales de la Figura 9-4.

A la organización ilustrada en la Figura 9-4 debe agregarse la organización segmentaria del tubo neural constituida por neurómeros (prosómeros, mesómeros, rombómeros y mielómeros o medulómeros) organizados a lo largo del eje céfalo-caudal (Fig. 9-5).

A la organización segmentaria debe agregarse que cada segmento se halla organizado a lo largo del eje dorsoventral. Ello define dos regiones separadas por el surco limitante: **a**) la región dorsal, alar o precursora de neuronas con función de asociación) y **b**) la región ventral, basal o precursora de neuronas con función motora o eferente (Fig. 9-6).

Finalmente, como detalle de la organización dorso-ventral, debe mencionarse que tanto la región alar como la basal exhiben una organización a lo largo del eje medio-lateral. Dicha organización se manifiesta en la organización columnar que exhiben ambas regiones definida por la existencia de grupos de células troncales neurales

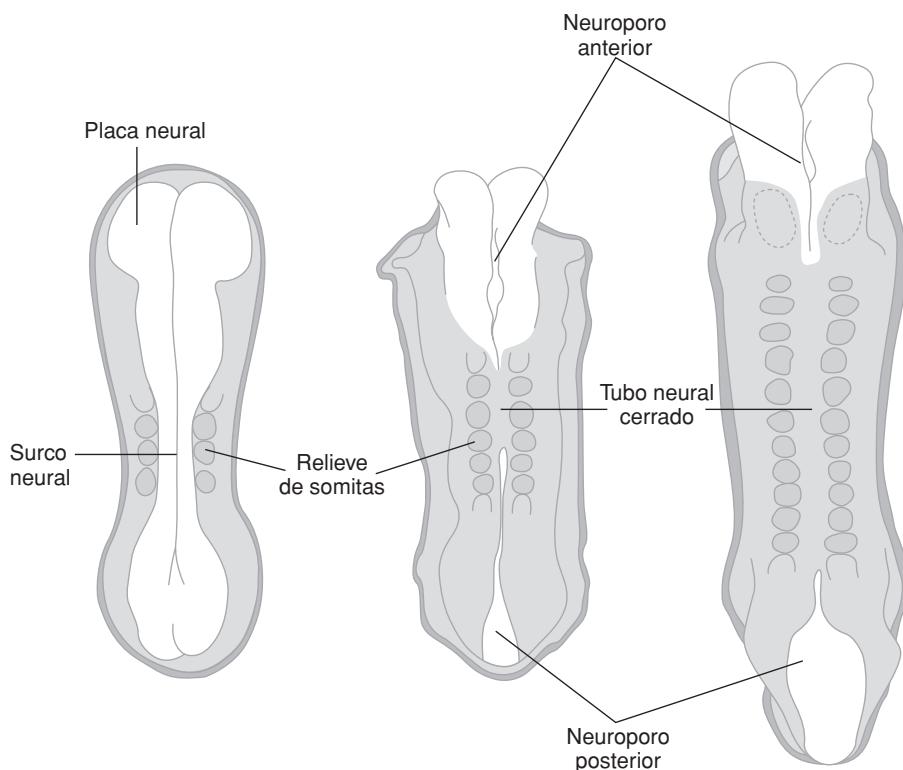


Fig. 9-2. Vista dorsal de embriones de 4, 7 y 12 somitas. Se ilustra el sitio α de cierre del tubo neural (corresponde a la futura región occipital). Desde allí, el cierre del tubo neural progresó en sentido cefálico y caudal. Las regiones del tubo neural que no se han cerrado se denominan neuroporos.

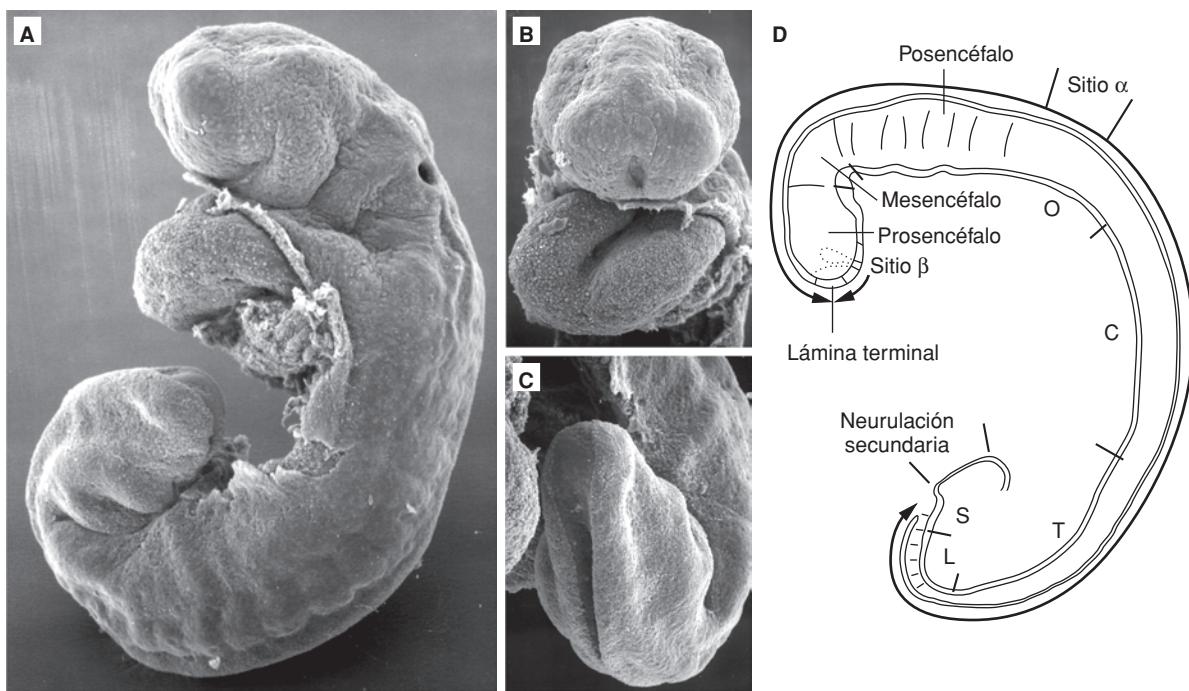


Fig. 9-3. A. Vista lateral izquierda de embrión de 4^a SD (microscopía electrónica de barrido). La somatopleura de la región torácica se ha desprendido y se observan directamente el asa cardíaca y el esbozo hepático. Los neuroporos anterior y posterior aún no se han cerrado. B y C. Vistas frontales de los neuroporos anterior y posterior. D. El esquema muestra la zona de inicio de cierre del tubo neural (sitio α) y las flechas muestran el sentido del progreso del cierre en sentido céfálico y caudal. En el extremo céfálico se ilustra la progresión del cierre desde los sitios α y β . La flecha caudal ilustra el progreso del cierre del neuroporo posterior hasta el sitio final de la neurulación primaria. El extremo caudal del tubo neural, generado a partir del apéndice caudal, es la zona de neurulación secundaria. O: segmentos occipitales; C: segmentos cervicales; T: segmentos torácicos; L: segmentos lumbaros; S: segmentos sacros o segmentos occipitales; Fotografías reproducidas con permiso de la Prof. Dra. Kathleen K. Sulik.

pluripotenciales diferentemente determinadas a lo largo del eje medio-lateral (desde las placas del techo y del piso hacia el surco limitante) ([SC Las placas alares y basales. Su función de desarrollo. Su evolución diferencial en función del espacio \[eje céfalo-caudal\]](#); **Fig. 9-7**).

Principios de histogénesis del sistema nervioso

Organización estructural y funcional básica del sistema nervioso. Tipos básicos de circuitos

El sistema nervioso posee tres categorías básicas de neuronas: **a)** las neuronas **aférentes** que se ubican en los ganglios espinales y craneales (conducen información desde los receptores periféricos al sistema nervioso central [SNC]), **b)** las neuronas con funciones de **asociación** ubicadas en las placas alares (integran, procesan y conducen información dentro del SNC) y **c)** las neuronas **eférentes** ubicadas en las placas basales (conducen información desde el SNC hasta los órganos efectores periféricos).

Otra categorización básica de tipo neuronal se relaciona con el hecho de que en el SNC, esquemáticamente, se describen **circuitos de proyección** (conducen información entre áreas funcionales distantes del SNC) y **circuitos locales** (conectan neuronas intrínsecas de un área definida y sirven al efecto de integrar y procesar información). Coherenteamente con esta organización de circuitos, se describen dos tipos de neuronas: **a)** se denominan **macroneuronas** aquellas de gran tamaño, que poseen axón largo e integran circuitos de proyección y **b)** se denominan **microneuronas** aquellas relativamente pequeñas que poseen axón corto e integran los circuitos locales. Las neuronas aferentes al SNC y eferentes del SNC también corresponden al tipo de las macroneuronas.

Fases histogenéticas básicas: fase proliferativa, migratoria, de diferenciación, de neuritogénesis y de sinaptogénesis

La organización estructural y funcional del SNC se elabora por medio de la operación temporal y espacialmente organizada de varios CCD, algunos de ellos de carácter universal y algunos específicos de la neurogénesis.

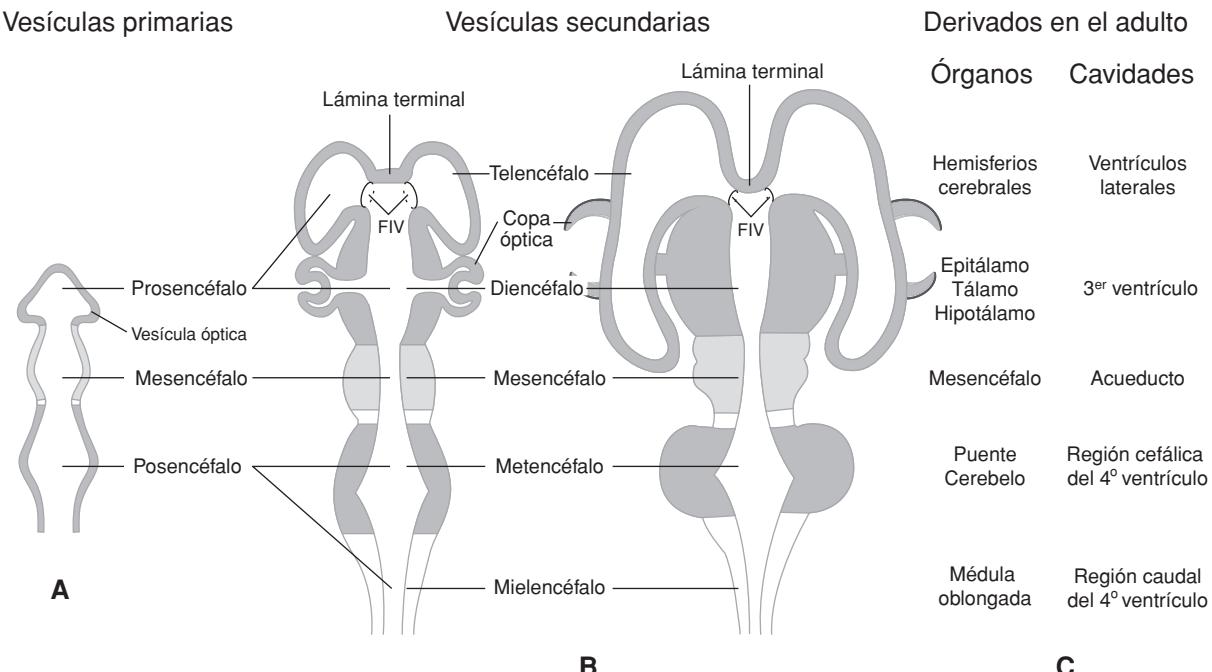


Fig. 9-4. Representación esquemática de las regiones –vesículas primarias– presentes al final del período somítico (4^a SD; A), de las vesículas secundarias que derivan de las primarias en transcurso entre la 4^a y 5^a SD (B). Se representan también los derivados de las paredes de las vesículas encefálicas secundarias y sus correspondientes cavidades ependimarias (C). Los esquemas no ilustran fielmente las características morfológicas. FIV: foramen interventricular.



El estado histogenético inicial: el neuroepitelio

El neuroepitelio que constituye la placa y, más tarde, el tubo neurales es cilíndrico simple con los núcleos ubicados a distintas alturas y, por ello, parecido a un epitelio seudoestratificado (Fig. 9-8). Posee una zona diferenciada apical, la **membrana limitante interna**, que está constituida por uniones entre prolongaciones apicales de las células neuroepiteliales y delimita la luz del tubo neural. En su extremo basal existe una diferenciación similar, la **membrana limitante externa**, que contacta con la membrana basal.

Características generales de la proliferación

El núcleo de la célula neuroepitelial realiza movimientos intercinéticos periódicos en cada ciclo celular ([Fig. 9-8 La fase proliferativa del desarrollo del SNC. Subfases y tipos de proliferación celular durante la neuronogénesis y gliogénesis](#)). En la fase S, el núcleo se acerca a la MLI y en la fase M se ubica en la zona apical o ventricular. Las células neuroepiteliales y las células denominadas “glía radial” son células troncales que realizan mitosis en la zona ventricular. Allí generan cohortes de neuronas y células gliales que se almacenan transitoriamente en una zona premigratoria y luego migran a sus sitios de diferenciación y residencia. Las células troncales neurales pluripotenciales (cTNP)

realizan diferentes tipos de proliferación por medio de los cuales se generan progenitores intermedios, macroneuronas, microneuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias.

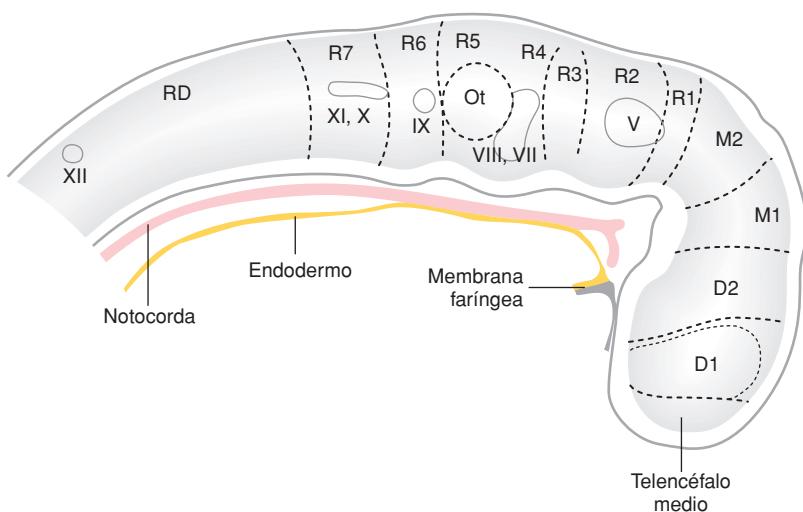
Características generales de la migración

La fase migratoria también está integrada por varias modalidades de migración que se cumplen con peculiaridades en distintas regiones del SNC. Se denomina **translocación somática** aquella en la que la neurona naciente se desprende de la zona ventricular y transloca el soma hacia la zona basal. Se denomina **tangencial** aquella en la que la migración, de tipo ameboideo, se realiza paralelamente al plano del neuroepitelio. Se denomina **radial** aquella en la que las células se desplazan a lo largo del eje radial del neuroepitelio. Para un análisis de estos desplazamientos, véase [Fig. 9-8 La fase migratoria del desarrollo del SNC I. Tipos de comportamientos migratorios. La traslocación del soma](#).

Características generales de la diferenciación neuronal y glial

El cerebro humano contiene más de 10^{11} neuronas y más de 10^{12} células gliales. Existen innumerables tipos de neuronas y dos tipos básicos de células gliales de origen neu-

Fig. 9-5. Ilustra la conceptualización clásica de la organización regional, subregional y segmentaria del tubo neural. El prosencéfalo está representado por el telencéfalo medial y por los neurómeros D1 y D2. D1 está ocupado principalmente por la vesícula óptica. El mesencéfalo está representado por los neurómeros M1 y M2. El posencéfalo está representado por rombómeros (R). R2, R4, R6, R7 y RD se asocian a ganglios de nervios craneales. Ot: otocisto. Modificado de O'Rahilly y Müller, 2006.



roepitelial. En general, tanto neuronas como células gliales concretan su diferenciación al final de sus fases migratorias, en los lugares donde residirán. Cuanto más compleja es la organización de la neurona, más complejo es el proceso de diferenciación. En general existen dos fases en el proceso de diferenciación neuronal. Una fase inicial o temprana, en la que se adquieren las características básicas del tipo celular y que depende de la programación que poseen en el momento de su nacimiento. A continuación existe una fase de maduración final, en la que se adquieren, en forma interactiva con las otras neuronas del sistema, las características definitivas (↳SC Especificación/determinación y diferenciación de tipos celulares en el sistema nervioso. Las fases de la diferenciación neuronal).

Neuritogénesis: brotación, elongación y cono de crecimiento

Genéricamente, se denomina **neuritas** a las fibras nerviosas en desarrollo que no pueden ser identificadas como dendritas o axones. Neuritogénesis es el proceso por medio del cual se generan tanto axones (axonogénesis) como dendritas (dendritogénesis). En ambos casos, el proceso global consiste en la formación de un sitio en la superficie a partir del cual se formará o brotará una neurita. A continuación, en dicho lugar se diferencia una estructura dinámica con capacidad migratoria y exploratoria denominada **cono de crecimiento**. Mientras el cono de crecimiento se aleja del soma que le dio origen (elongación), entre este y el primero se va formando una prolongación citoplasmática que quedará como fibra (axón o dendrita). El cono de crecimiento guía el crecimiento tanto de las dendritas como de los axones por medio de un proceso interactivo con componentes de la matriz extracelular y superficies celulares con las que se encuentran durante su migración (↳SC Bases celulares

y moleculares de la neuritogénesis. El comportamiento del cono de crecimiento axonal).

Sinaptogénesis. Sobreinervación y eliminación de la redundancia

Una vez que el cono de crecimiento contacta con una célula blanco potencial, entre ambas se inician interacciones que conducen a la constitución de una sinapsis transitoria (lábil o inestable). Este proceso implica tanto interacciones locales como la activación de vías de señalización que reprograman a ambas células de modo que entre ellas elaboran una presinapsis y una postsinapsis funcional. Durante este proceso que, en general, es independiente de la actividad funcional, se produce un número excesivo de contactos y de sinapsis lábiles. Cuando se inicia el funcionamiento del sistema, algunas sinapsis se estabilizan y refuerzan en tanto que otras se desestabilizan y son eliminadas. Existen dos fases típicas en las que las redes o circuitos neurales son reorganizados como consecuencia de la actividad funcional del sistema: una fase de remodelación dependiente de actividad espontánea, que ocurre antes del nacimiento, y una fase de refinamiento dependiente de la estimulación ambiental que ocurre posnatalmente (↳SC La remodelación de circuitos dependiente de actividad espontánea durante el desarrollo embrionario y el refinamiento de circuitos dependiente de estimulación ambiental posnatal).

Gliogénesis y diferenciación de las diferentes células gliales: glía radial, oligodendroglia, astrocilia. El origen de la microglía

Las células de la glía radial son células troncales progenitoras de aspecto glial que dan origen a los astrocitos

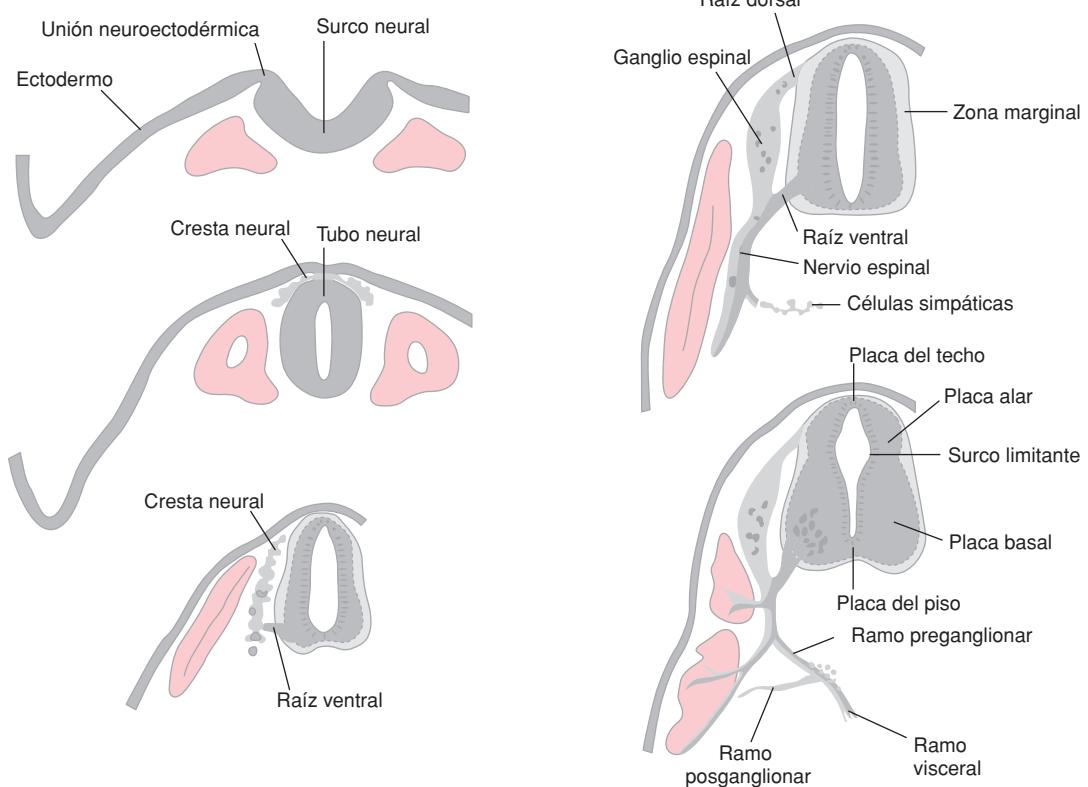


Fig. 9-6. Ilustra la secuencia de eventos que llevan al cierre del tubo neural, la formación de la cresta neural y la evolución del miotomo. Se ilustra también la organización dorsoventral de la médula espinal y la formación de los componentes centrales alar y basal y de los componentes periféricos correspondientes: ganglios y fibras sensitivas (aferentes) y fibras motoras (eferentes).



y oligodendrocitos del sistema nervioso central. La microglia está compuesta por células fagocíticas y efectoras inmunológicas residentes en el sistema nervioso. Los progenitores microgliales colonizan el sistema nervioso en los períodos embrionario y fetal, por vía extravascular y vascular. Derivan de un linaje mesodérmico de células mieloides independiente del linaje monocítico.

Evolución de la médula espinal. Derivados de las placas basales y alares

Morfogénesis

La médula limita cefálicamente con el mielencéfalo (futura médula oblongada). Desde allí se adelgaza gradualmente hasta su extremo caudal (Fig. 9-9). Al principio posee igual longitud que el raquis y llega hasta los somitas coccígeos. Desde el 3^{er} MD, el raquis crece más que la médula y su extremo sólo llega a la vértebra L3 (Figs. 9-10 y 9-11). La diferencia en longitud se acentúa en la región caudal debido a que la médula caudal al mielómero C1

involuciona. Por ello, los nervios espinales superiores emergen horizontalmente en tanto que los caudales tienen dirección cada vez más oblicua (véase Fig. 9-11). La médula posee 31 mielómeros (8 cervicales; 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo) que corresponden a los pares de nervios espinales homónimos. Caudalmente a la vértebra L3, el conducto vertebral (raquídeo) está ocupado por el **filum terminale** (porción caudal involucrada de la médula) y nervios espinales (cola de caballo). Estos elementos ocupan el espacio subaracnoideo que se extiende hasta la vértebra S2-3. Desde la 5^a SD, las paredes laterales de la médula presentan la emergencia de las raíces ventrales y la entrada de las raíces dorsales de los nervios espinales. Los ganglios sensitivos de la raíz dorsal quedan anatómicamente en el trayecto de la raíz dorsal.

Histogénesis

La organización más simple del SNC corresponde a la de la médula espinal (Fig. 9-12). Posee placas del piso y del techo mediales y placas alares (dorsales) y basales (ventrales) con representación bilateral. Al principio

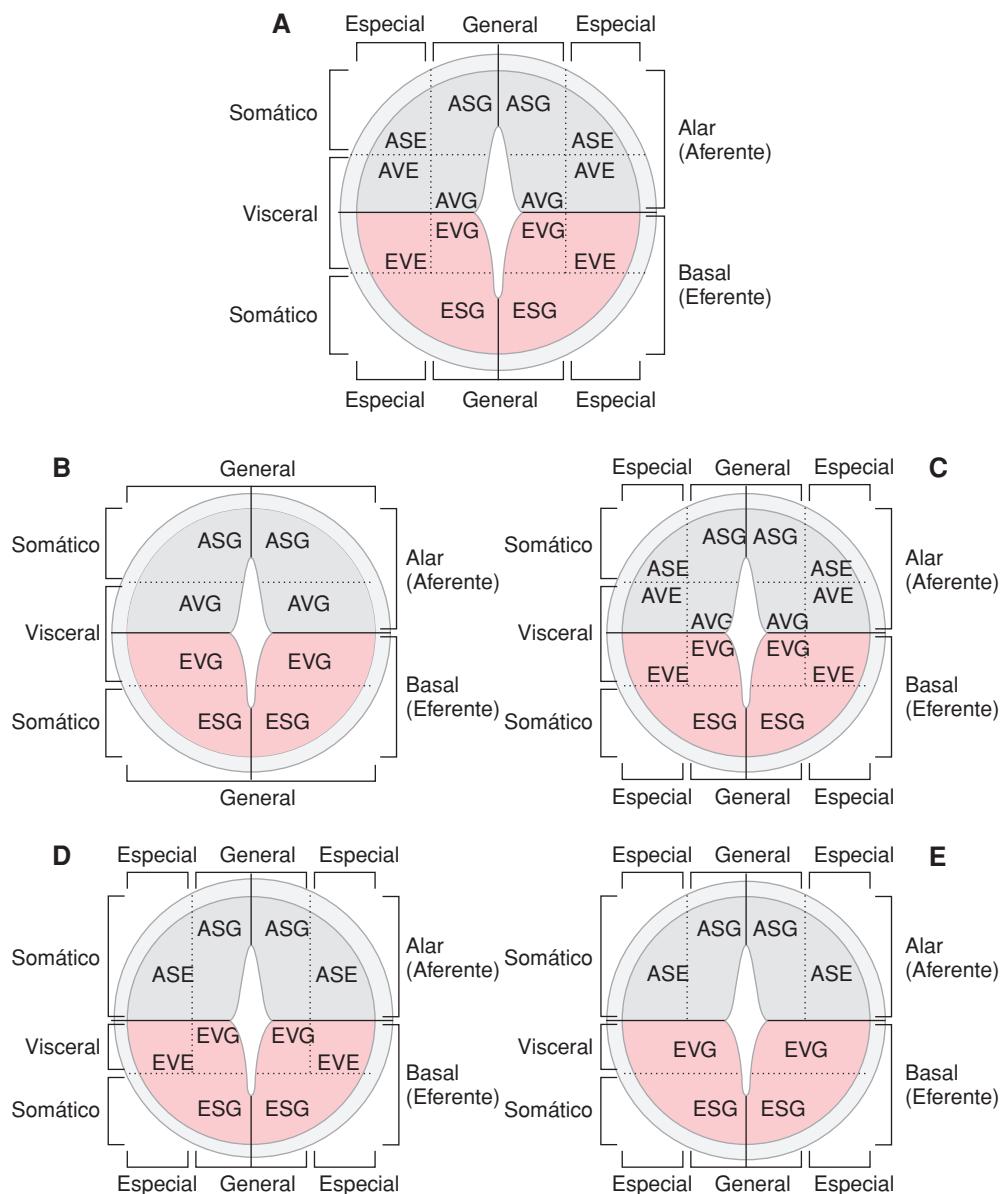


Fig. 9-7. Ilustra la organización topográfica de las columnas neuronales de las placas basales y alares. **A.** Ilustra una conceptualización básica. **B, C, D y E.** Representación esquemática de la organización de las columnas neuronales en la médula espinal, la médula oblonga, el puente y el mesencéfalo.



está formada por un epitelio cilíndrico simple de grosor aproximadamente uniforme. Durante la 4^a SD, en las placas basales, primero, y en las alares, después, se incrementa la actividad proliferativa. Debido a ello estas placas proyectan en la luz y quedan separadas por el **surco limitante** (véanse **Figs. 9-12.B y 9-17**). Las placas basales originan neuronas con función motora, entre ellas, las **macroneuronas eferentes** o **alfamotoneuronas** del asta anterior. Las placas alares originan **neuronas sensitivas secundarias y de asociación**. Las neuronas sensoriales primarias, derivadas de la cresta neural, quedan fuera del

tubo neural y forman un par de ganglios espinales por mielómero. Las placas del techo y del piso quedan más delgadas que las otras dos y originan solo células gliales y ependimarias (véase **Fig. 9-12.C**). Ambas sirven como comisuras y permiten la decusación de axones.

Durante el engrosamiento de las placas alares, sus epitelios ependimarios se fusionan en la línea media y forman luego el **tabique medial posterior** (**Figs. 9-12.D-E y 9-13**). La zona central del conducto medular persiste como conducto central de la médula espinal (ependimario) definitivo cuyo extremo caudal, dilatado, es el **ventrículo terminal**.

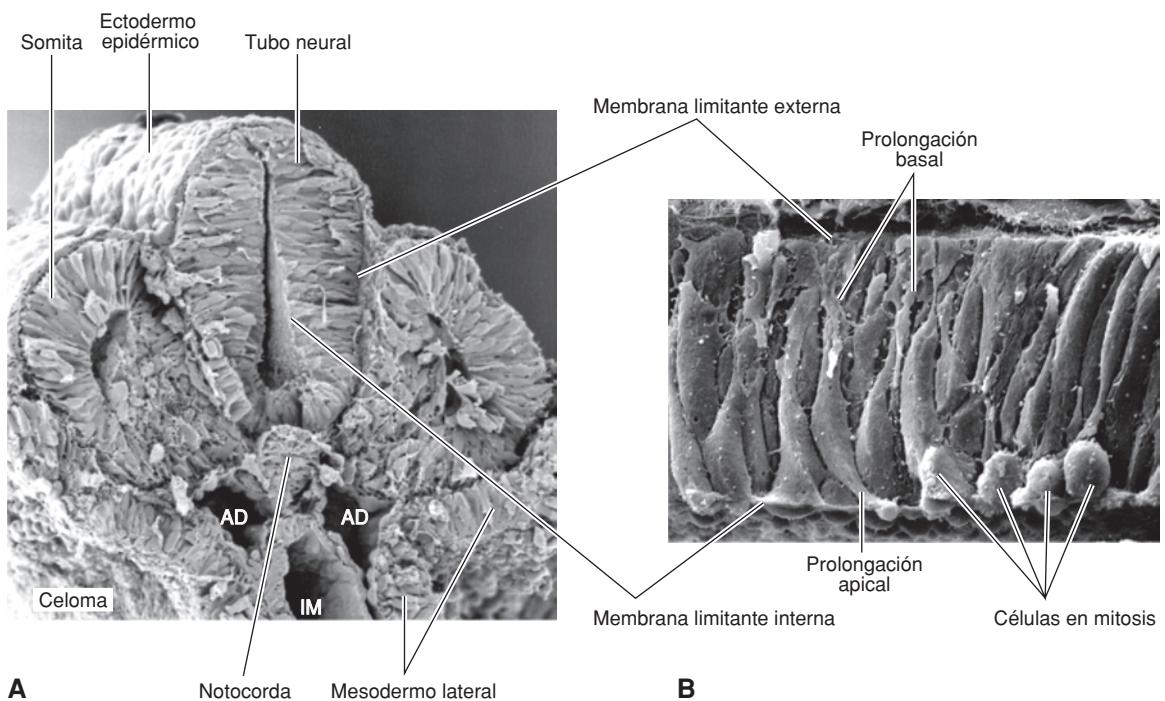


Fig. 9-8. A. Microfotografía electrónica de barrido de un corte transversal de embrión humano de 25 días (19 pares de somitas). **B.** Microfotografía electrónica de barrido corte transversal del neuroepitelio de ratón de 9 días de desarrollo (equivalente a embrión humano de 28 días). Obsérvese que las células interfásicas forman un epitelio cilíndrico simple (ocupan todo el espesor del epitelio) en tanto que las células en mitosis se redondean y apoyan sobre la membrana limitante interna. AD: aorta dorsal; IM: intestino medio. Fotografías reproducidas con permiso de la Prof. Dra. Kathleen K. Sulik.



Durante el crecimiento en grosor de las placas alares y basales, las neuronas migran radialmente de “adentro → afuera” y quedan rodeando el conducto ependimario. Los axones ascendentes y descendentes originados por estas neuronas crecen en la zona periférica o marginal de ambas placas. Ello explica la distribución “sustancia gris central-sustancia blanca periférica” típica de la médula espinal. Los axones, debido a interacciones de adhesión entre sí, con neuronas y con células neuroepiteliales, adquieren una organización espacial en **columnas dorsales, laterales y ventrales**, con posiciones típicas para cada vía ascendente o descendente. El **surco anteromediano** de la médula resulta de la acumulación de neuronas y fibras en las regiones laterales respecto de la medial (véanse **Fig. 9-12.C-E**; **Fig. 9-13.B-C**).

El número de neuronas generado en las placas alares y basales excede el número definitivo. El número final de neuronas se regula por un proceso de apoptosis cuya intensidad depende del tamaño del campo periférico (número de células blancas para inervar). En las zonas de formación de los miembros, las poblaciones de células blancas potenciales (miocitos) superan a las de otras regiones corporales; debido a ello, el número de neuronas eliminadas por apoptosis es inferior al de las otras regio-

nes. Ello lleva a la permanencia de zonas engrosadas en las regiones de nacimiento de los plexos braquial y crural que inervan los miembros correspondientes.

Evolución del posencéfalo

En la 5^a SD, el posencéfalo se regionaliza en metencéfalo (forma el puente [protuberancia] y el cerebelo) y mielencéfalo (forma la médula oblongada [bulbo raquídeo]). Estas regiones desarrollan organizaciones de sus placas alares y basales más complejas que las de la médula pues, debido al proceso de cefalización, a la organización columnar típica de la médula se agregan las columnas neuronales correspondientes a la inervación especial (blancos originados en las regiones cefálica y branquial). La mayor complejidad se debe también a la aparición de poblaciones neuronales alares suprasegmentarias con funciones jerárquicas de integración y control de segmentos. Esta organización funcional se presenta esquemáticamente en los **Cuadros 9-1 y 9-2** del sitio web. La placa del techo (techo del 4^o ventrículo) se adelgaza, se extiende lateralmente y adquiere forma romboidal (**Fig. 9-14**). La mitad cefálica forma el techo metencefálico en el que luego se formará el vermis del cerebelo y los velos medulares superior e inferior. Su

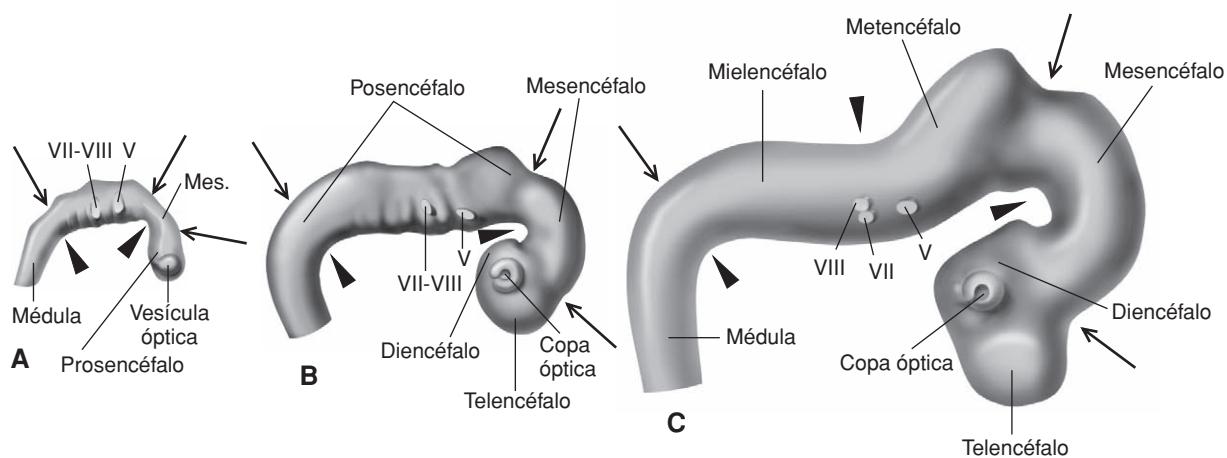


Fig. 9-9. Morfología externa. Vista lateral derecha de la región cefálica del SNC de 4^a, 5^a y 6^a SD. Las cabezas de flecha indican las curvaturas, las flechas indican los límites entre las diferentes regiones encefálicas. En la curvatura cervical se inicia la médula espinal. **A.** 4^a SD. En la superficie del prosencéfalo proyectan las vesículas ópticas. En la superficie del postencéfalo se observan los límites entre los rombómeros. Asociadas a ellas se ven las masas ganglionares trigeminal (V nervio craneal) y acústicofacial (VII y VIII nervios craneales). **B.** 5^a SD. La vesícula óptica se ha transformado en copa óptica. En el prosencéfalo proyecta el telencéfalo. La copa óptica queda en el diencéfalo. Se delimitan mejor las curvaturas mesencéfala y cervical y empieza a formarse la pontina. Se han definido mejor los límites entre regiones principales (flechas). Se observa la emergencia de los nervios craneales y los rombómeros. **C.** 6^a SD. Se han acentuado las curvaturas mesencéfala y cervical y apareció la curvatura pontina. Se han definido mejor los límites entre regiones principales (flechas). Se observa la emergencia de varios de los nervios craneales. Desaparecieron los límites entre rombómeros. Modificado de Hochstetter, 1919.



porción caudal forma el techo mielencéflico. El piso del 4º ventrículo (véase [Fig. 9-14](#); [Fig. 9-15](#)) es recorrido longitudinalmente por los surcos limitantes que separan los núcleos motores primarios (placa basal) de los núcleos receptores sensoriales (placa alar).

Evolución del mielencéfalo. Derivados de las placas basales y alares. Médula oblongada (bulbo raquídeo)

Morfogénesis

El mielencéfalo origina la médula oblongada (bulbo raquídeo), se ubica entre las curvaturas pontina y cervical; limita cefálicamente con el metencéfalo y caudalmente con la médula. Los cambios morfológicos externos que sufre el bulbo durante el desarrollo se aprecian en la serie de [Figuras 9-9, 9-16, 9-17, 9-29 y 9-30](#). Tiene forma de cono tronco de base superior; en su superficie se observan varios relieves longitudinales producidos por fibras de paso, ascendentes y descendentes, que comunican la médula con regiones cefálicas del SNC y también relieves producidos por algunos núcleos de relevo de origen alar. En sus superficies laterales se observa la prominencia de la oliva bulbar y la emergencia de los nervios hipogloso (XII), accesorio (XI), vago (X) y glosofaríngeo (IX). Su superficie ventral está recorrida por el surco medial y por

las pirámides. Su superficie dorsal corresponde a la región caudal de la tela coroidea del 4º ventrículo.

Histogénesis

Las placas alares se hallan separadas de la línea media debido a que la placa del techo se expande lateralmente. La mayor parte de las neuronas derivadas de las placas alares y basales migran radialmente, un corto trecho, y se distribuyen alrededor de la cavidad ependimaria organizándose en columnas (véase [Fig. 9-14](#)). La organización y función de las neuronas que integran las columnas bulbares se detalla en el [Cuadro 9-1](#) en el sitio web. A través de la zona marginal del bulbo transcurren numerosos fascículos ascendentes y descendentes. Los fascículos ascendentes, correspondientes a diversas vías sensoriales, ocupan las regiones laterales y dorsales (véanse textos de Anatomía). Los fascículos descendentes, en su mayoría provenientes de la corteza cerebral, transcurren a lo largo de la zona marginal de las placas basales donde proyectan como cordones longitudinales ventromediales, las **pirámides bulbares**. La zona ventral del bulbo forma, junto con el puente (metencéfalo basal) y los pedúnculos cerebrales (mesencéfalo basal), el **tronco del encéfalo**.

Una subpoblación de neuronas alares migra tangencialmente en sentido ventral y se ubica en la zona ventral mielencéfala. Las más cefálicas de esta subpoblación generan la **prolongación bulbopontina**, ascienden y pasan

Fig. 9-10. Esquemas de las diversas regiones del tubo neural de embriones humanos y su relación con la columna vertebral en distintos estados del desarrollo. 9^a SD (A), 4^o MD (B) y 5^o MD (C). Modificado de Streeter.

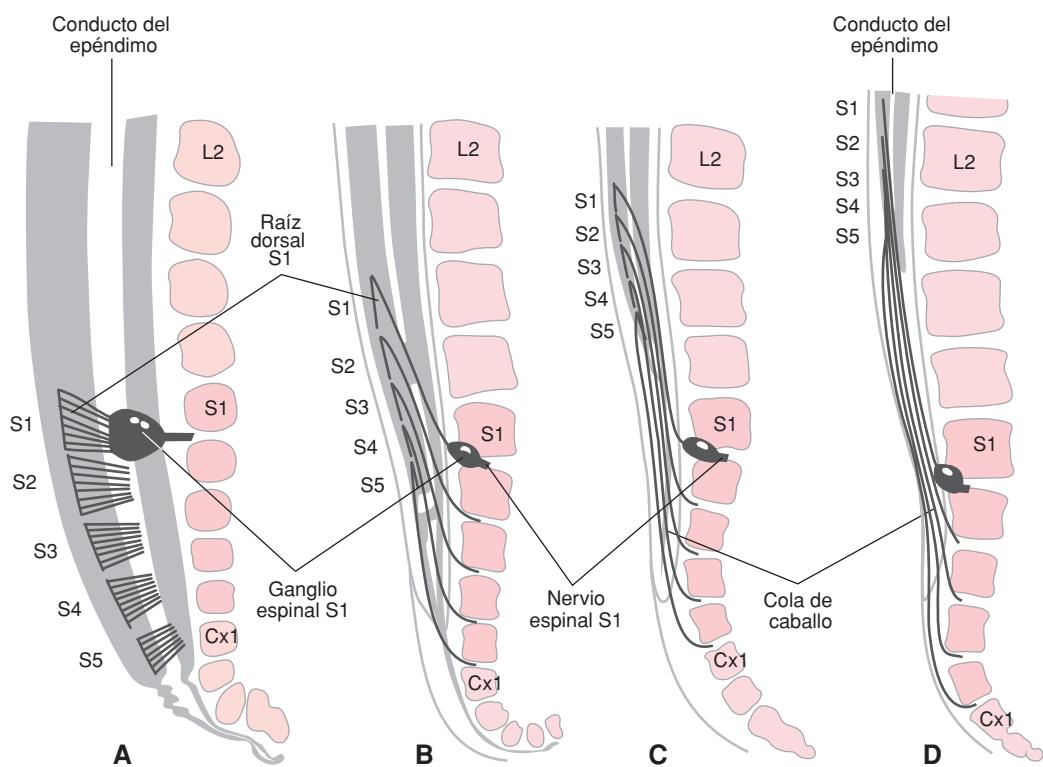
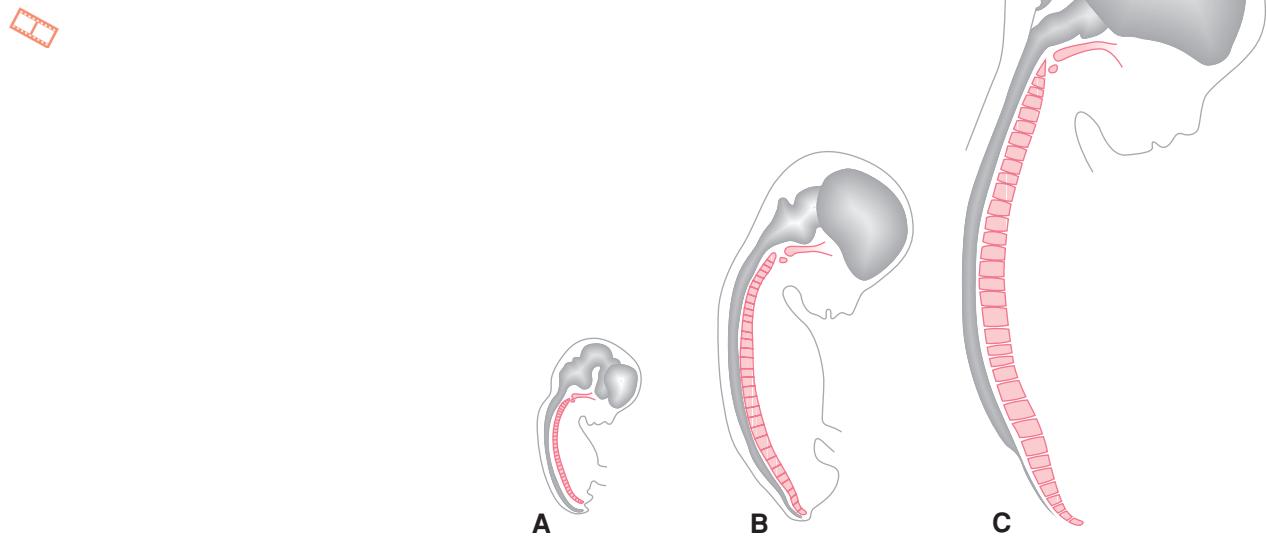


Fig. 9-11. Cambios en la relación topográfica entre los extremos caudales de la médula y del raquis. A. Tempranamente existe una correspondencia entre niveles medulares y raquídeos. Notense los tamaños relativos entre mielómeros y vértebras de S1 a S5 y la emergencia horizontal del nervio espinal S1. B-C. Ilustra el "acortamiento relativo" de la médula debido a la disminución relativa del tamaño de los mielómeros S1 a S5. Notese que caudalmente al mielómero S1 la médula involuciona y origina el *filum terminale*. Obsérvese el cambio en la dirección del nervio S1. Tamaños de los embriones: 30 mm (9^a SD), 67 mm (4^o MD), 111 mm (5^o MD) y 221 mm (7^o MD). Modificado de Streeter.

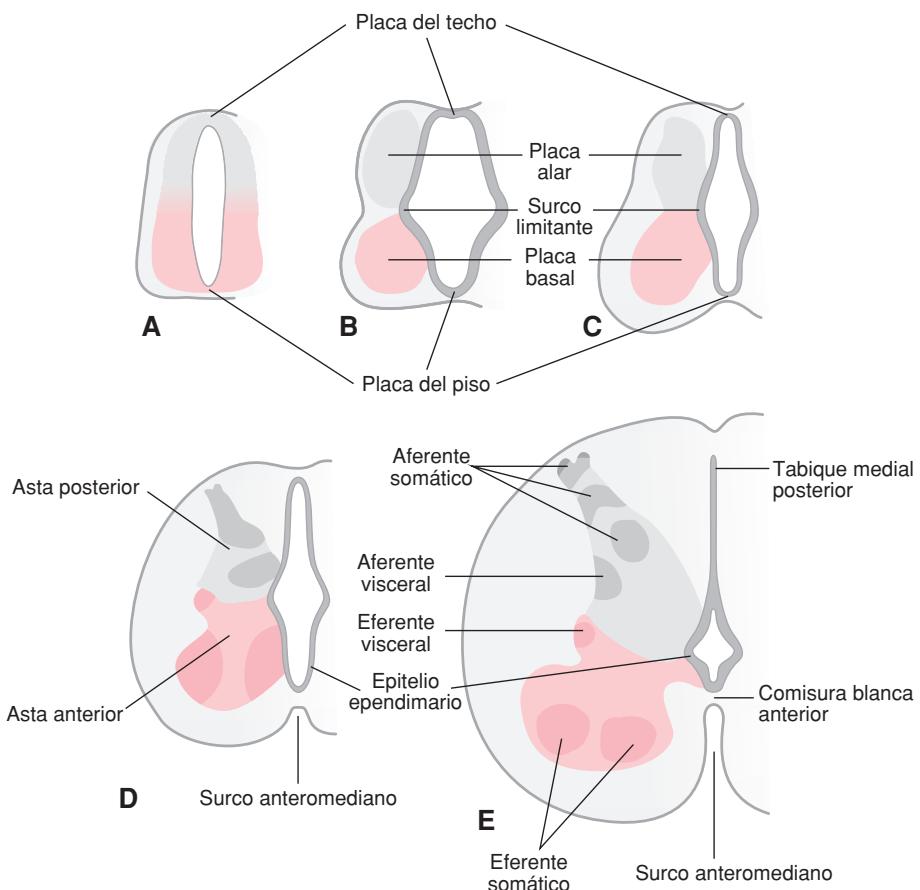


Fig. 9-12. Esquemas de sucesivos estados del desarrollo de la organización columnar de las placas alares y basales en la médula espinal. Placa alar: gris; placa basal: rosa.



al metencéfalo ventral (futuro puente) donde integran los **núcleos pontinos** (véase Fig. 9-14; Fig. 9-18). Las más caudales se dirigen a la zona marginal de la región ventral del bulbo donde forman núcleos de relevo y asociación que integran el **complejo nuclear de la oliva bulbar** (véanse Figs. 9-14 y 9-18).

Evolución del metencéfalo. Placas basales y puente (protuberancia). Placas alares y labios rómbicos: vermis y hemisferios cerebelosos

El metencéfalo es la región cefálica del posencéfalo ubicada entre el istmo mesencefálico-metencefálico y la curvatura pontina. Tempranamente exhibe la organización típica en placas alares y basales pero, durante el desarrollo, sufre cambios que dificultan ver con claridad tal organización. En el metencéfalo también se forman poblaciones neuronales “nuevas” encargadas de la inervación especial. Su placa del techo forma la tela coroidea del techo metencefálico que asociada a vasos sanguíneos forma el plexo coroideo del 4º ventrículo.

Desarrollo de la placa basal: puente (protuberancia)

Morfogénesis

El puente se origina a partir de la placa basal metencefálica; se ubica entre el istmo mesencefálico-metencefálico y la curvatura pontina (futuro **surco bulboprotuberancial**). Los cambios en su morfología externa se observan en las **figuras 9-9, 9-16, 9-17, 9-29 y 9-30**. Las prominencias que se observan en su superficie son producidas por fascículos de fibras longitudinales y transversales que corren a través de la zona marginal. De éstos, el más voluminoso corresponde a fibras transversales que forman el pedúnculo cerebeloso medio. Dorsalmente al puente se halla el cerebelo, el más importante derivado alar del metencéfalo. En su cara lateral emerge el nervio trigémino (V) y en el límite con el bulbo (surco bulboprotuberancial) emergen los nervios motor ocular externo (VI), facial (VII) y vestibulococlear (VIII). A través de la protuberancia ingresan en el, y egresan del, cerebelo aferencias y eferencias, respectivamente; también sirve de vía de paso para fibras ascendentes y descendentes que conectan segmentos medulares con centros superiores.

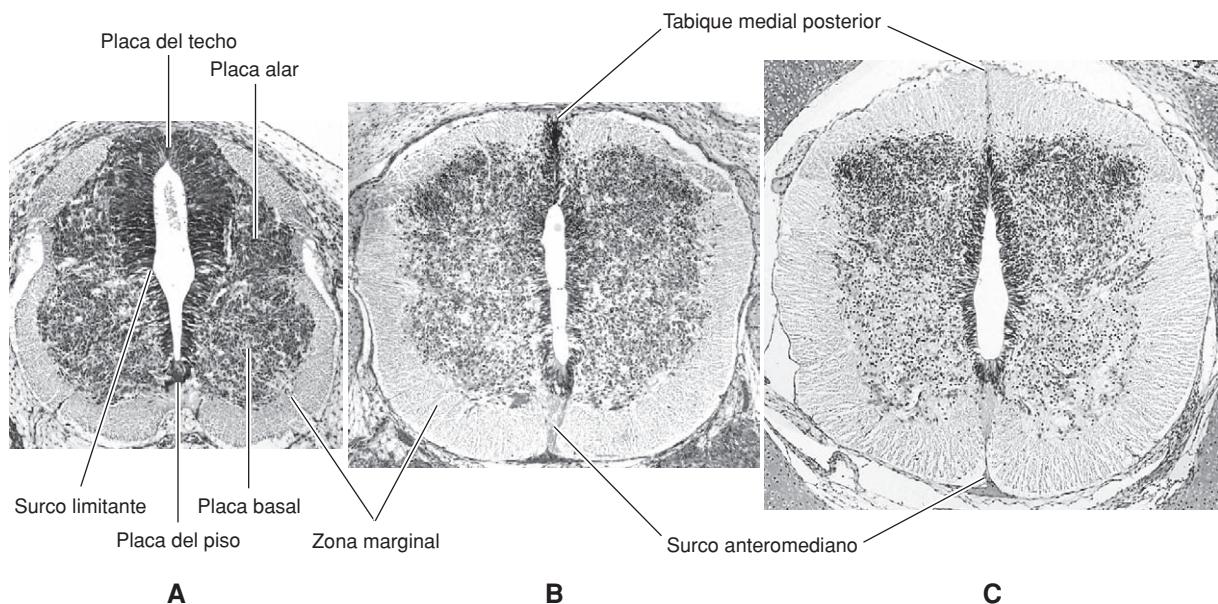


Fig. 9-13. Microfotografías de cortes transversales de médula espinal de embriones humanos de 6^a, 8^a y 14^a SD. **A.** Se observan el desarrollo de la zona ventricular, la zona migratoria y la zona marginal. Obsérvese que el desarrollo en la región basal está más avanzado que en la región alar. **By C.** El engrosamiento de la zona marginal pone de manifiesto el desarrollo de axones ascendentes y descendentes. Nótese la disminución relativa del calibre del conducto del epéndimo y la formación del tabique medial posterior y del surco medial anterior. Fotografías reproducidas con autorización de Dra. M. Rapacioli.

Histogénesis

Internamente, el puente posee dos regiones bien diferenciadas: **(a)** región dorsal, tegmento pontino o calota, ocupada por núcleos derivados de las placas alares y basales metencefálicas (véase Cuadro 9-2 en el sitio web) y **(b)** la región ventral o basilar ocupada por núcleos pontinos y fibras extrínsecas, de paso, e intrínsecas del puente, que recorren la capa marginal.

(a) Tegmento pontino o calota

Contiene núcleos motores derivados del neuroepitelio de las placas basales y sensitivos derivados de las alares (véase Cuadro 9-2 en sitio web).

Las neuronas generadas en las placas basales metencefálicas migran radialmente un corto trecho y se segregan en tres grupos o columnas neuronales. Estas quedan luego profundamente ubicadas debido al gran desarrollo de fibras en sus capas marginales.

(b) Zona basilar

Tiene un gran desarrollo debido a la gran cantidad de fibras extrínsecas e intrínsecas que crecen en su capa marginal y al hecho de que allí también se ubican varios grupos de neuronas de relevo, los **núcleos pontinos**, que se generan en las placas alares mesencefálicas y metencefálicas y migran tangencialmente a la región ventral del metencéfalo.

La capa marginal de la protuberancia sirve de puente a varios fascículos que ingresan en el, y egresan del, cerebro. Las vías ascendentes provenientes de la médula espinal ingresan a través de los **pedúnculos cerebelosos inferiores**. Los núcleos pontinos constituyen un relevo en la comunicación corticopontocerebelosa; reciben fibras de la corteza cerebral y emiten axones que crecen transversalmente en la capa marginal integrando los **pedúnculos cerebelosos medios**, se decusan en la línea media y penetran en el cerebro contralateral. A su vez, las eferencias de los núcleos cerebelosos profundos a través de los **pedúnculos cerebelosos superiores** se dirigen a los núcleos mesencefálicos y otros centros superiores.

Desarrollo de la placa alar

En la placa alar metencefálica se identifican cuatro subpoblaciones de precursores neuronales que originan diferentes poblaciones neuronales de asociación: **1)** la región laterodorsal (adyacente a la placa del techo) del istmo y de los rombómeros 1 y 2 origina la placa cerebelosa que es precursora de neuronas que integran la a) corteza cerebelosa y b) los núcleos cerebelosos profundos; **2)** la región laterodorsal y los rombómeros 3 y 4 originan neuronas que migran ventralmente y forman, junto a neuronas de la prolongación bulbopontina del mielencéfalo, los núcleos pontinos (Fig. 9-19); **3)** la región intermedia origina neuronas que integran las columnas neuronales aferentes somáticas especiales (vestibulococleares) y

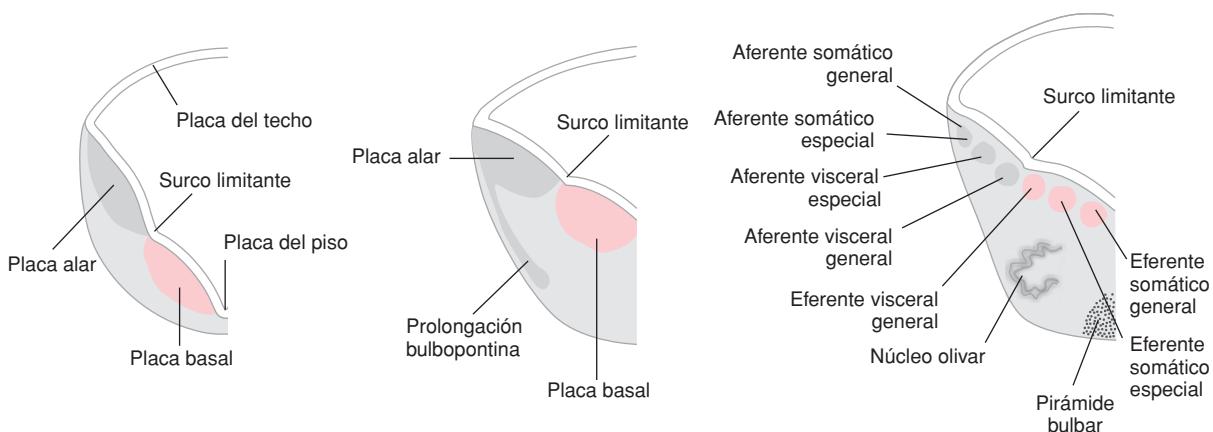


Fig. 9-14. Esquemas de la histogénesis y del desarrollo de la organización columnar de las placas alares y basales en el mielencéfalo (médula oblonga). A diferencia de la médula espinal, se observa la aparición de columnas neuronales encargadas de la inervación especial (inervación de derivados de arcos branquiales). Estas poseen una ubicación intermedia entre las poblaciones somática y visceral generales. Las neuronas de origen alar (dorsal) migran a posiciones ventrales y originan núcleos de neuronas de asociación y relevo de información, como los núcleos pontinos (del metencéfalo) y el núcleo olivar inferior.



generales (núcleo trigeminoespinal y sensitivo principal del trigémino) y 4) la región medial origina neuronas de la formación reticular (véase Cuadro 9-2 en el sitio web)

Cerebelo. Corteza cerebelosa y núcleos cerebelosos profundos

El cerebelo es la estructura suprasegmentaria más importante del cerebro posterior. Posee tres regiones con diferente estructura y función que representan sucesivas adquisiciones filogenéticas. La porción más antigua, el **arquicerebelo**, es el **lóbulo floculonodular**; recibe conexiones del aparato vestibular y participa en el sentido del equilibrio. El **paleocerebelo**, formado por el **vermis** y **lóbulo anterior**, participa en el control del tono muscular y la postura. El **neocerebelo**, representado por el **lóbulo posterior**, es la parte más nueva del cerebelo y se encarga de la coordinación de los movimientos de los miembros.

Morfogénesis

El cerebelo se origina a partir de los bordes dorsales de las placas alares metencefálicas. Estas se engruesan y forman los **labios rómbicos** (véanse Figs. 9-16 a 9-19; Fig. 9-20) que se continúan medialmente con la placa del techo. Los labios tienen una porción profunda o intraventricular (por debajo de la placa del techo) de desarrollo más temprano y una porción superficial o extraventricular (por fuera de la placa del techo) (véase Fig. 9-16). Las porciones intraventriculares derecha e izquierda crecen en sentido medial invadiendo la placa del techo y se fusionan en la línea media formando la **placa cerebelosa** o esbozo del cerebelo (véanse Figs. 9-16, 9-17, 9-19, 9-21 y 9-29). Luego

crece la porción extraventricular y el cerebelo empieza a sobresalir en la superficie, hecho descrito como “eversión” del cerebelo (véase Fig. 9-20). Hacia el final del 3^{er} MD, la zona media de la placa cerebelosa se engruesa y forma el **vermis**; las zonas laterales se expanden y forman los **hemisferios cerebelosos**.

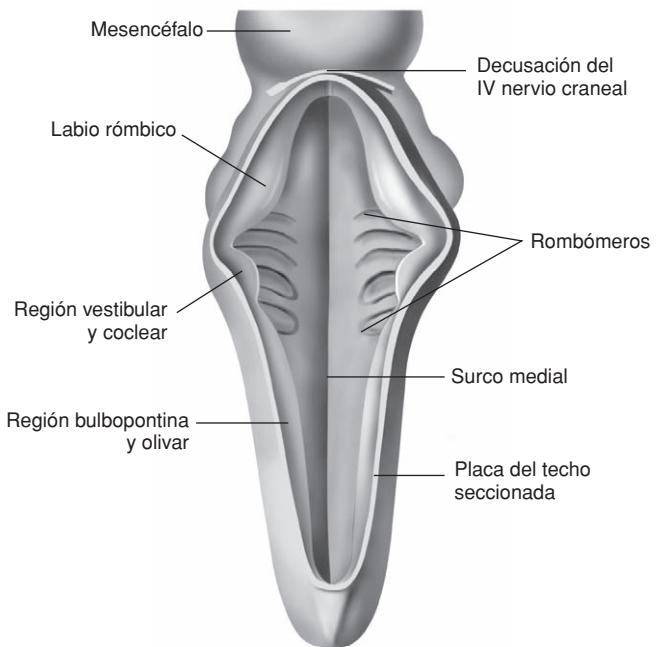
Al final del 4^o MD se forma la **fisura posterolateral**, que recorre transversalmente todo el órgano separando la porción más antigua del resto del cerebelo (separa el vermis del nódulo y el flóculo de los hemisferios) (véanse Fig. 9-20; Fig. 9-21). Más tarde aparecen en el vermis **fisuras secundarias** que luego se extienden a los hemisferios originando las diversas regiones y laminillas de la corteza cerebelosa. En el 4^o MD ya se identifican núcleos cerebelosos profundos.

Histogénesis

Durante los ciclos proliferativos tempranos, las células neuroepiteliales de los labios rómbicos generan poblaciones celulares precursoras de **macroneuronas eferentes del cerebelo**. Estas migran un corto trecho, se ubican en la zona intermedia del neuroepitelio y se segregan en dos grupos: un grupo superficial que corresponde a futuras macroneuronas de la corteza cerebelosa (**neuronas de Purkinje**) y uno profundo que corresponde a futuras macroneuronas (**neuronas magnocelulares**) de los núcleos cerebelosos profundos.

En siguientes ciclos, se generan precursores de micro-neuronas que migran radialmente; algunas de estas neuronas se ubican en la zona celular profunda y se diferencian en las microneuronas (**neuronas parvocelulares**) de los núcleos cerebelosos. Otras migran a la región marginal del neuroepitelio alar y forman una capa externa

Fig. 9-15. Vista dorsal de región postencefálica de embrión humano de 6^a SD. Se ha seccionado la placa del techo y se observa el piso del 4º ventrículo. En las placas basales se observan los rombómeros como prominencias transversales. En las placas alares se observan los relieves dorsales o labios rómnicos cerebelosos (al nivel de los rombómeros 1 y 2) y las regiones que originan neuronas de los núcleos vestibulococleares, pontinos y olivares. Modificado de Von Möllendorff, 1958.



o superficial de **progenitores intermedios amplificadores** denominada, por su aspecto, **capa granulosa externa** (Fig. 9-22). Estos progenitores intermedios originan las microneuronas de la corteza cerebelosa.

Los labios rómnicos están constituidos por las poblaciones celulares mencionadas y, dado que el proceso proliferativo se realiza con mayor intensidad en los bordes libres de las placas alares que se continúan con la placa del techo, ésta es invadida, desde las zonas laterales a la medial, por las células de los labios rómnicos. Una vez constituida la placa cerebelosa, dado que la proliferación de la capa granulosa externa excede la de la zona profunda, se produce un crecimiento diferencial que lleva a que todo el esbozo protruja dorsalmente y, a continuación, a la producción de diferentes pliegues y surcos de variada profundidad y jerarquía que llevan a la producción de la morfología surcada por cisuras y al aspecto foliado de la corteza cerebelosa (véanse Figs. 9-20 y 9-21).

La proliferación de los progenitores intermedios amplificadores de la granulosa externa se cumple en dos etapas principales. En una primera etapa, prenatal, se generan microneuronas (**neuronas grano y de Golgi**) y células gliales que migran radialmente de afuera → adentro, sobrepasan la capa de neuronas de Purkinje y se organizan como capa **granulosa interna** (Fig. 9-22.B). Durante la segunda etapa, que ocurre tardía y posnatalmente, se generan microneuronas (**neuronas en cesto y estrelladas**) y células gliales que se distribuyen superficialmente a la capa de Purkinje y forman la **capa plexiforme** o molecular. Durante la segunda fase, los progenitores realizan también divisiones simétricas terminales, la población va disminuyendo en número y desaparece como población proliferativa y como capa (Fig. 9-22.C).

Las macroneuronas y microneuronas que quedan en las regiones profundas se organizan en cuatro núcleos bilaterales (**dentado, emboliforme, fastigio y globo** **so**) que poseen poblaciones neuronales parvocelulares y magnocelulares.

Varios estudios filogenéticos sugieren que el cerebelo se originó como un centro especializado en el control del equilibrio, conectado al sistema vestibular; fue haciéndose más complejo por la recepción de estímulos adicionales provenientes de niveles segmentarios inferiores (afecciones espinales); más tarde, como consecuencia de la cefalización queda subordinado a la corteza cerebral (afecciones corticales). Las aferencias cerebelosas más precoces provienen de los núcleos vestibulares; luego se agregan fibras espinocerebelosas, de los núcleos pontinos (trigeminales) y, finalmente, recibe la vía corticopontocerebelosa que integra funcionalmente al cerebelo y la corteza cerebral.

Las neuronas de Purkinje constituyen la eferencia de la corteza cerebelosa; sus axones hacen sinapsis con neuronas de núcleos profundos. Las macroneuronas de esos núcleos, que constituyen la eferencia del cerebelo, proyectan a diversos blancos dependiendo del área de corteza cerebelosa de la cual reciben aferencias. Muchos de estos axones proyectan al mesencéfalo a través del pedúnculo cerebeloso superior.

La placa del techo posencéfálica. Formación de la tela coroidea inferior o techo del 4º ventrículo

La placa del techo del posencéfalo tiene una importante participación en la formación de plexos coroideos y en la

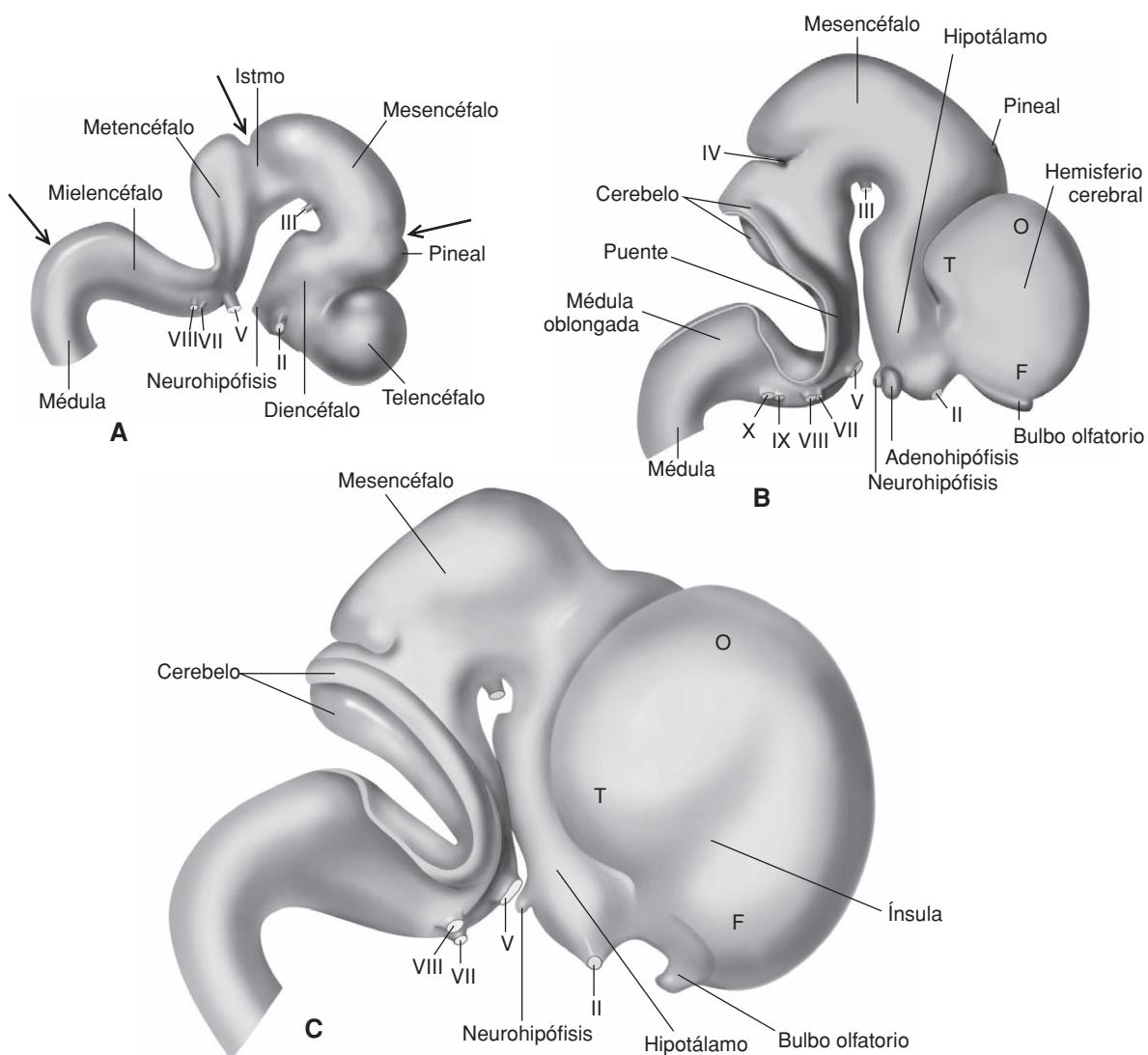


Fig. 9-16. Desarrollo de la morfología externa del encéfalo. Vista lateral derecha de la región cefálica del SNC de 6^a, 7^a y 9^a SD. **A.** Se ha acentuado la curvatura pontina y definido mejor los límites entre regiones principales (flechas). El telencéfalo crece en sentido dorsocaudal y se forma el surco hemisférico que lo separa del diencéfalo. Se está definiendo la lámina cuadrigeminal en el dorso del mesencéfalo. En el borde dorsal (alar) del metencéfalo se hallan los labios rómicos. Entre el metencéfalo y el mielencéfalo, se dilata el 4º ventrículo. La curvatura cervical marca el límite entre mielencéfalo y médula. Se observa la emergencia de varios de los nervios craneales. **B.** Se han acentuado los límites entre las diferentes regiones. El extremo caudal del telencéfalo (futuro polo del lóbulo temporal) se incurva ventralmente y cubre lateralmente al diencéfalo; en la superficie ventral de su extremo cefálico (futuro lóbulo frontal: F) aparece el rinencéfalo (bulbo olfatorio). La zona caudal de su curvatura dorsal corresponde al futuro polo occipital (O). La pineal se halla en el límite entre diencéfalo y mesencéfalo. La lámina cuadrigeminal proyecta caudalmente y forma un surco con el metencéfalo. En éste, los labios rómicos originan las porciones laterales del cerebelo. En ellos se inserta la placa del techo (seccionada). Se señala la emergencia de los nervios craneales. **C.** Se delimitan mejor las regiones del encéfalo. El telencéfalo cubre cada vez más al diencéfalo, y solo queda expuesta la región ventral o hipotálamo. El extremo caudal del telencéfalo (futuro polo del lóbulo temporal: T) se incurva en sentido ventral y cefálico. Entre éste y la región más cefálica (futuro lóbulo frontal: F) se forma una depresión, el futuro surco lateral del cerebro. El punto de máxima curvatura del dorso del telencéfalo (futuro lóbulo occipital: O) se acerca a su posición caudal. En la superficie ventral del futuro lóbulo frontal proyecta el bulbo olfatorio. Los istmos que delimitan al mesencéfalo se han acentuado. Las láminas cuadrigeminas (mesencéfalo alar) han crecido y se hallan en contacto con los labios rómicos (metencéfalo alar). En el mesencéfalo ventral se forman los pedúnculos cerebrales. En el metencéfalo, los labios rómicos se engruesan y proyectan dentro del 4º ventrículo; lateralmente se hallan cubiertos por la lámina del techo. Se señala la emergencia de los nervios craneales. Modificado de Hochstetter, 1919.

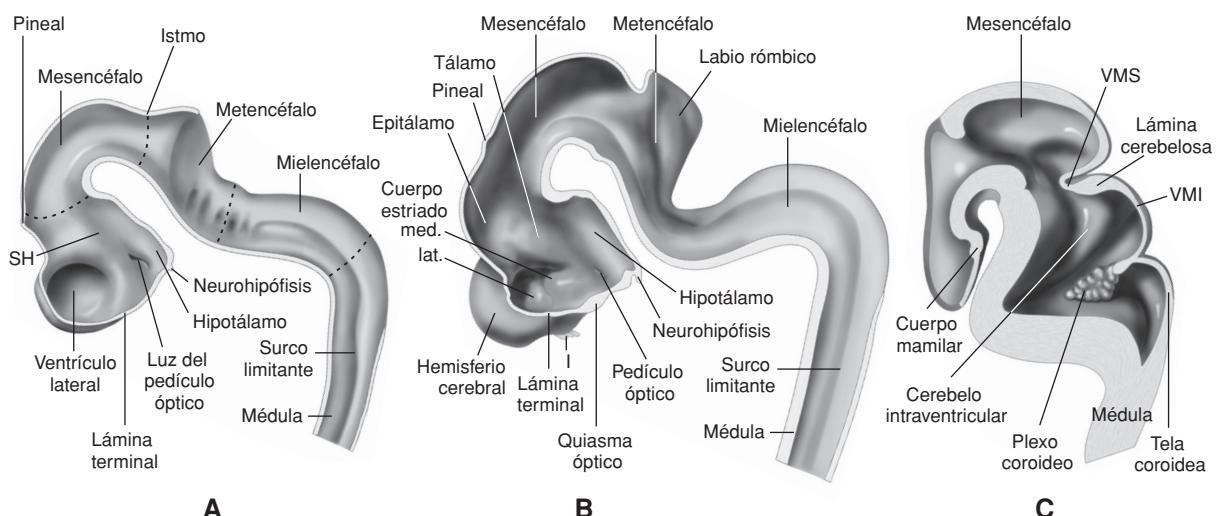


Fig. 9-17. Corte sagital del tubo neural (vista medial; lado derecho). **A.** 6^a SD. Se observa el contorno de las distintas regiones, su morfología interna y las cavidades ependimarias de cada región (límites en líneas de puntos). El surco limitante (separa las placas alares y basales) se extiende hasta el extremo cefálico del mesencéfalo; allí se continúa con el surco hipotalámico (SH). El extremo cefálico del tubo corresponde a la lámina terminal. **B.** 7^a SD. En el telencéfalo basal protruye el cuerpo estriado (caudado). En el diencéfalo se están definiendo el hipotálamo, el tálamo y el epítalamo. En el metencéfalo, el borde dorsal de su región alar forma los labios rómnicos. En el extremo cefálico del tubo la halla la lámina terminal por delante del quiasma óptico. **C.** Corte parasagital de la mitad derecha del mesencéfalo y posencéfalo de un embrión humano de 8^a SD. Se observa el contorno de la región dorsal del mesencéfalo y posencéfalo. La curvatura pontina limita el metencéfalo y el mielencéfalo. En la superficie dorsal del posencéfalo se observa la lámina cerebelosa interpuesta entre los velos medulares superior e inferior (VMS, VMI). La región intraventricular de los labios rómnicos (cerebelo intraventricular) proyectan en el 4º ventrículo. Los plexos coroideos se están formando. A y B: modificado de Hines, 1922. C: modificado de Ingvar, 1918.



formación, circulación y drenaje de líquido cerebroespinal o cefalorraquídeo (LCR) al espacio subaracnoideo.

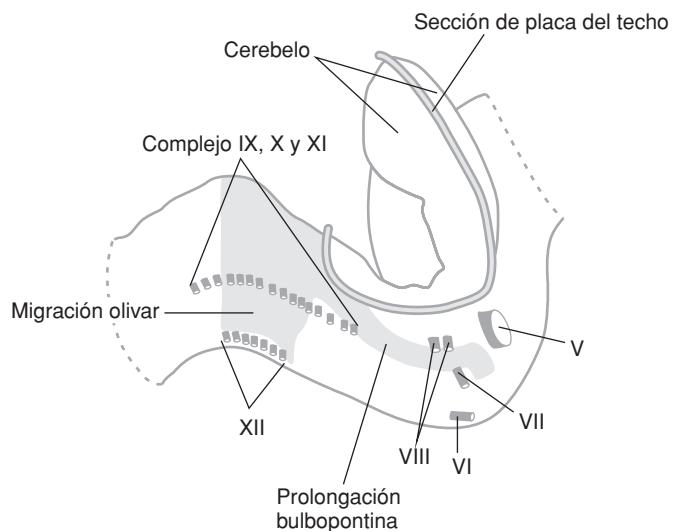
La placa del techo es inicialmente un epitelio cilíndrico simple. Durante la formación de la curvatura pontina, se expande lateralmente adquiriendo forma romboidal y se adelgaza a un epitelio plano simple, la **lámina coroidea epitelial**. Esta lámina, junto con la piamadre que la recubre externamente, forma la **tela coroidea del 4º ventrículo** (Fig. 9-23). En los ángulos laterales de la tela coroidea se denominan **recesos laterales**.

A continuación, la tela coroidea junto con capilares del plexo vascular perineurial se invaginan hacia el interior del ventrículo a lo largo de un pliegue, la **fisura coroidea del 4º ventrículo**, que surca transversalmente el techo del ventrículo (de un receso lateral al otro) (véase Fig. 9-21.B). Los capilares se ramifican profusamente dentro del pliegue de tela coroidea invaginada en la luz ventricular y se forman así los **plexos coroideos del 4º ventrículo** (véanse Figs. 9-17.C, 9-20 y 9-21). Estos, como otros plexos coroideos, tienen como función la producción de LCR que desde los capilares pasan a la luz ventricular. La porción cefálica de la tela coroidea, ubicada entre el mesencéfalo y el cerebelo, forma el **velo medular superior** (válvula de Vieussens) y la porción caudal, ubicada entre el cerebelo y la fisura coroidea, forma el **velo medular inferior** (válvula de Tarin).

Hacia el 3^{er} MD, la zona medial de la tela coroidea, situada caudalmente a la fisura coroidea, se adelgaza y forma una evaginación del ventrículo que se expande hacia el mesénquima dorsal circundante (Fig. 9-24). La tela coroidea de dicha región luego se reabsorbe y queda un orificio medial, el **orificio mediano del 4º ventrículo** (agujero de Magendie), que comunica el 4º ventrículo con el espacio subaracnoideo. Poco más tarde, la tela coroidea de los recesos laterales sufre reabsorción y se genera un orificio en cada receso, los **orificios laterales del 4º ventrículo** (agujeros de Luschka).

El mesénquima cefálico que rodea al SNC se deslamina en una endomeninge adosada a la membrana limitante interna y una capa más externa. Luego, la endomeninge se deslamina en una hoja interna, la **piamadre**, y una externa, la **aracnoides**, y entre ambas queda el **espacio subaracnoideo**. Delgadas bandas de mesénquima forman un retículo que mantiene unidas ambas láminas del espacio subaracnoideo. Este espacio se dilata, en regiones definidas de la superficie cerebral y forma un sistema intercomunicado de **cisternas subaracnoideas**. El LCR que fluye desde el 4º ventrículo hacia el exterior circula a través del espacio subaracnoideo y luego, a través de las granulaciones de Pacchioni, ingresa en el torrente circulatorio venoso.

Fig. 9-18. Vista lateral derecha de la región posencéfálica de embrión de 8^a SD (según Essick, 1907). Ilustra los sitios de emergencia de los nervios craneales; la ubicación de las porciones intraventriculares y extraventriculares del cerebelo respecto de la línea de inserción de la placa del techo. En gris se ilustran las vías de migración de las células de las regiones céfala y caudal (prolongaciones bulbopontina y olivar) de la placa alar mielencéfala. Estas prolongaciones forman los núcleos pontinos del puente y el núcleo olivar inferior de la médula oblonga.



Evolución del mesencéfalo o cerebro medio

Placas basales y pedúnculos cerebrales. Placas alares y colículos de la lámina tectal (tubérculos cuadrigéminos)

El mesencéfalo se halla ubicado entre los istmos diencéfalo-mesencefálico y el mesencéfalo-metencefálico. Posee una cavidad ependimaria amplia que luego se estrecha debido al engrosamiento de sus placas alares y basales y forma el **acueducto mesencefálico** (de Silvio). Este comunica el 3^{er} ventrículo con el 4^o. Las placas alares y basales, que se hallan al principio delimitadas por el surco limitante, generan poblaciones neuronales correspondientes a la inervación general y especial de asociación y eferentes, respectivamente. Por su ubicación, el mesencéfalo es vía de paso de numerosos fascículos ascendentes y descendentes. En su superficie dorsal se desarrolla el *tectum* mesencefálico (lámina tectal) que origina los colículos o tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores. En su superficie ventral se forman dos prominencias longitudinales, los pedúnculos cerebrales.

Morfogénesis

La morfogénesis del mesencéfalo se aprecia en la serie de **Figuras 9-9, 9-16, 9-17, 9-21, 9-25 y 9-29**. En las **Figuras 9-9, 9-16, 9-21 y 9-29** se puede observar el desarrollo de su forma externa, y en las **Figuras 9-17 y 9-25** el de su forma interna. En las **placas basales**, de ubicación ventral, se distinguen rápidamente dos zonas diferentes: **a**) una porción dorsal o profunda que bordea la cavidad ependimaria y forma el **tegmento o calota mesencefálica**, y **b**) una porción ventral o superficial correspondiente a la zona marginal donde se forman los **pedúnculos cerebrales**. El engrosamiento de la porción alar y del tegmento hace

que gradualmente la cavidad se estreche y se transforme en el **acueducto mesencefálico** (de Silvio).

Las **placas alares**, de ubicación dorsal, se engruesan y crecen en superficie formando el ***tectum* o lámina cuadrigeminal**. Ésta, debido a su expansión caudal, cubre parcialmente el dorso del metencéfalo (véanse **Figs. 9-16 y 9-25**). La placa del techo crece poco y queda como un surco medial, extendido desde la glándula pineal (diencéfalo) hasta el velo medular superior (posencéfalo), que separa el *tectum* en dos mitades (láminas cuadrigeminales derecha e izquierda). Con el tiempo, un surco transversal divide ambas láminas cuadrigeminales en una prominencia superior y una inferior que representan los futuros **colículos** (tubérculos cuadrigéminos) **superiores e inferiores**.

Histogénesis

La placa basal mesencefálica. El tegmento. **Pie del pedúnculo**

En las placas basales, en la **zona correspondiente al tegmento**, se localizan grupos de neuronas resultantes de picos proliferativos de zonas localizadas del neuroepitelio que llevan la formación de dos columnas neuronales. En la zona medial se forman las neuronas del **componente eferente somático general** representado por el núcleo del **III nervio craneal o nervio motor ocular común** (a la altura del colículo superior) y del **IV nervio craneal o patético** (a la altura del colículo inferior; **Fig. 9-26**). Estos núcleos inervan la musculatura extrínseca del ojo. Lateralmente al núcleo del nervio III se forma una columna neuronal más pequeña, el **componente eferente visceral general del nervio III o núcleo visceral** (de Edinger-Westphal). Este núcleo inerva el músculo esfínter de la pupila.

Los axones del nervio motor ocular común, junto con los del núcleo de Edinger-Westphal, emergen en la zona

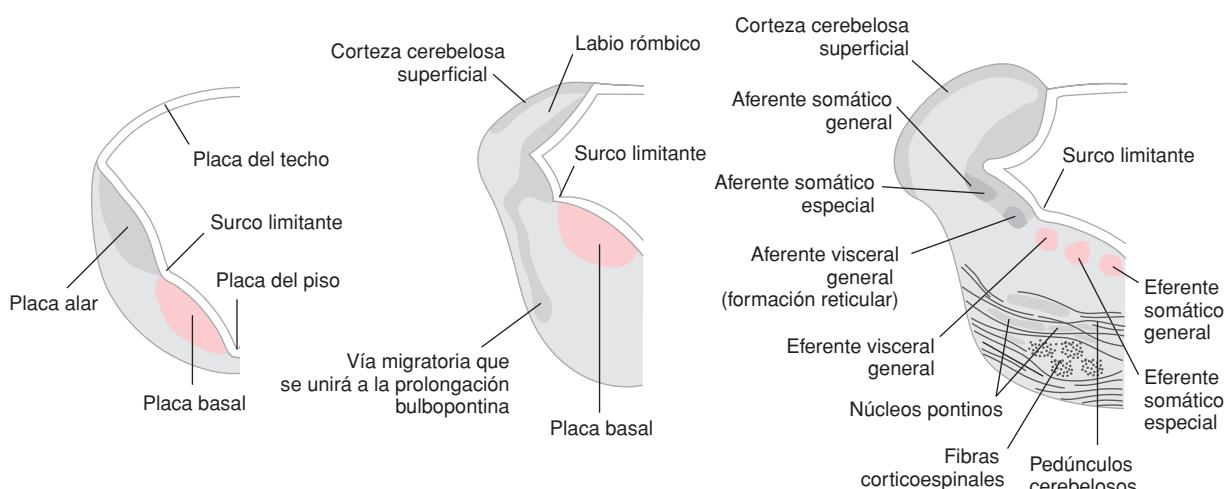


Fig. 9-19. Representación esquemática de las etapas de la histogénesis del metencéfalo (cerebelo y puente), de la organización de las columnas neuronales de origen alar y basal y de los tractos nerviosos. Las columnas neuronales especiales (inervación de derivados de arcos branquiales) poseen una ubicación intermedia entre las poblaciones somática y visceral generales. Las neuronas de origen alar (dorsal) migran a posiciones ventrales y originan núcleos de neuronas de asociación y relevo de información, como los núcleos del complejo olivar superior y los núcleos pontinos. Las placas alares también originan las neuronas de asociación de los núcleos profundos del cerebelo y la corteza cerebelosa



medial de la superficie ventral de los pedúnculos. Los axones del nervio IV nacen en la zona ventral, rodean lateralmente el acueducto, se decusan en la superficie dorsal, emergen a ambos lados de la línea media, atraviesan el velo medular superior y luego se dirigen en sentido ventral a sus blancos (musculatura ocular extrínseca). A través del tegmento transcurren también fibras de paso (axones sensitivos ascendentes del lemnisco medial [cinta de Reil] y haz espinotalámico; fibras extrapiramidales descendentes y fibras corticocerebelosas).

Los **pedúnculos cerebrales** se forman en la zona marginal de la placa basal mesencefálica. Esta zona marginal es atravesada longitudinalmente por fascículos de axones ascendentes y descendentes que crecen en forma de fascículos superpuestos que se ubican ventralmente al tegmento. La mayoría de estos axones descienden de la corteza cerebral y se dirigen a centros inferiores formando **haces de proyección corticopontino, corticobulbar y corticoespinal o piramidal**.

La placa alar mesencefálica. El tectum y los colículos (tubérculos cuadrigéminos) y los núcleos

Inicialmente placas alares y basales tienen similar actividad proliferativa. Luego la proliferación alar supera a la basal y se produce la curvatura mesencefálica; la continua expansión de las placas alares hace que cubran dorsalmente al cerebelo en formación. Al principio predomina una intensa proliferación simétrica amplificadora de células troncales neurales pluripotenciales. Luego se

inicia la proliferación asimétrica neuronogénica que, en sucesivos ciclos, genera neuronas que migran radialmente (adentro → afuera) y se distribuyen en capas concéntricas formando los colículos superiores e inferiores (véase **Fig. 9-26.B-C**). El colículo superior es un centro de integración de información visual y no visual y coordina movimientos de cabeza y ojos dirigidos a objetos de interés; el inferior es un centro auditivo reflejo.

Algunas neuronas alares migran tangencialmente en dirección ventral y medial y pasan a ocupar una posición ventral con respecto a las placas basales. Allí se organizan en grupos que forman núcleos de relevo y asociación (**núcleo rojo, sustancia negra y la formación reticular**).

Evolución del prosencéfalo o cerebro anterior

Desde la 5^a SD en adelante, la región del prosencéfalo ubicada por delante de las vesículas ópticas o extremo terminal del tubo neural (**telencéfalo**) empieza a sobresalir lateralmente. La región única y medial extendida entre el mesencéfalo y las vesículas ópticas es el **diencefalo** y la región extrema del prosencéfalo, cefálica a las vesículas ópticas, es el **telencéfalo**. Este tiene dos regiones, el **telencéfalo medial** (región cefálica y medial del prosencéfalo original) y dos evaginaciones laterales, el **telencéfalo lateral o vesículas cerebrales**. El telencéfalo medial originará la porción anterior del

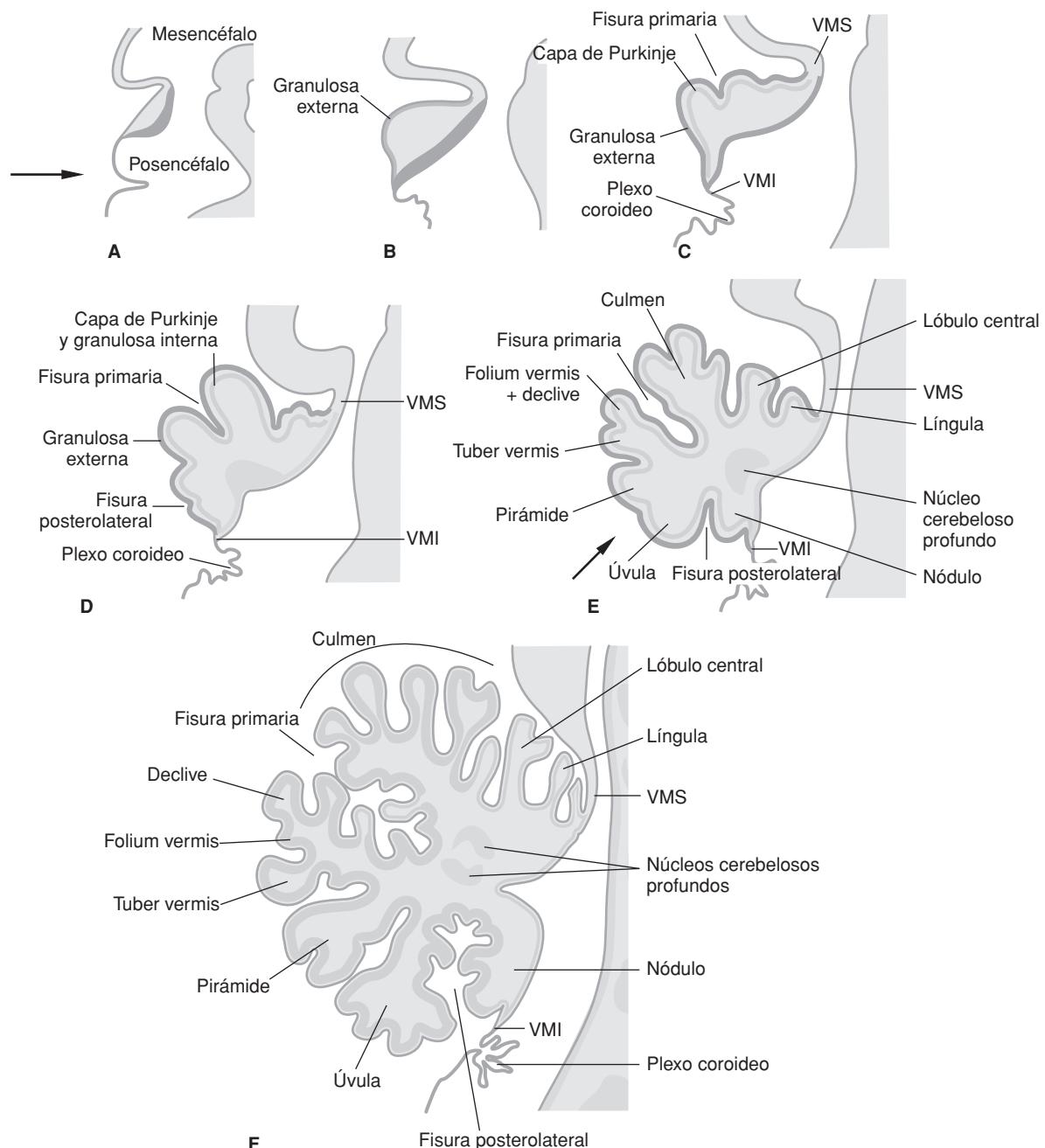


Fig. 9-20. Esquemas de cortes sagitales del cerebelo en distintos estados de desarrollo. **A.** 8^a SD. Los labios rómbicos se fusionan en la línea media y forman la placa cerebelosa entre los velos medulares superior e inferior (VMS, VMI). La flecha indica la perspectiva desde la cual se observa el cerebelo en la figura 9-21A. **B.** 10^a SD. Etapa de eversión de la placa cerebelosa y formación de la capa granulosa externa. **C.** 12^a SD. Se forma la capa de células de Purkinje y se forman los primeros surcos de la corteza cerebelosa. **D, E y F.** 14^a, 15^a y 18^a SD. Continúa el proceso de formación de surcos de diversa jerarquía hasta llegar a la formación de folios. Se forman los núcleos cerebelosos profundos. La flecha de la figura E indica la perspectiva desde la cual se observa el cerebelo en la figura 9-21B. De A a F el surco de la tela coroidea, caudal al velo medular inferior, representa la formación del surco y plexo coroideo del 4^o ventrículo. Modificado de Larsell, 1947.

hipotálamo y las comisuras intercerebrales; las vesículas cerebrales originarán los hemisferios cerebrales (véanse **Figs. 9-9, 9-16, 9-17, 9-25, 9-27 y 9-29 a 9-33**).

Las cavidades de las vesículas cerebrales, los **ventrículos laterales**, comunican ampliamente con el **ventrículo medio** o **3^{er} ventrículo** por medio de un orificio, el **fo-**

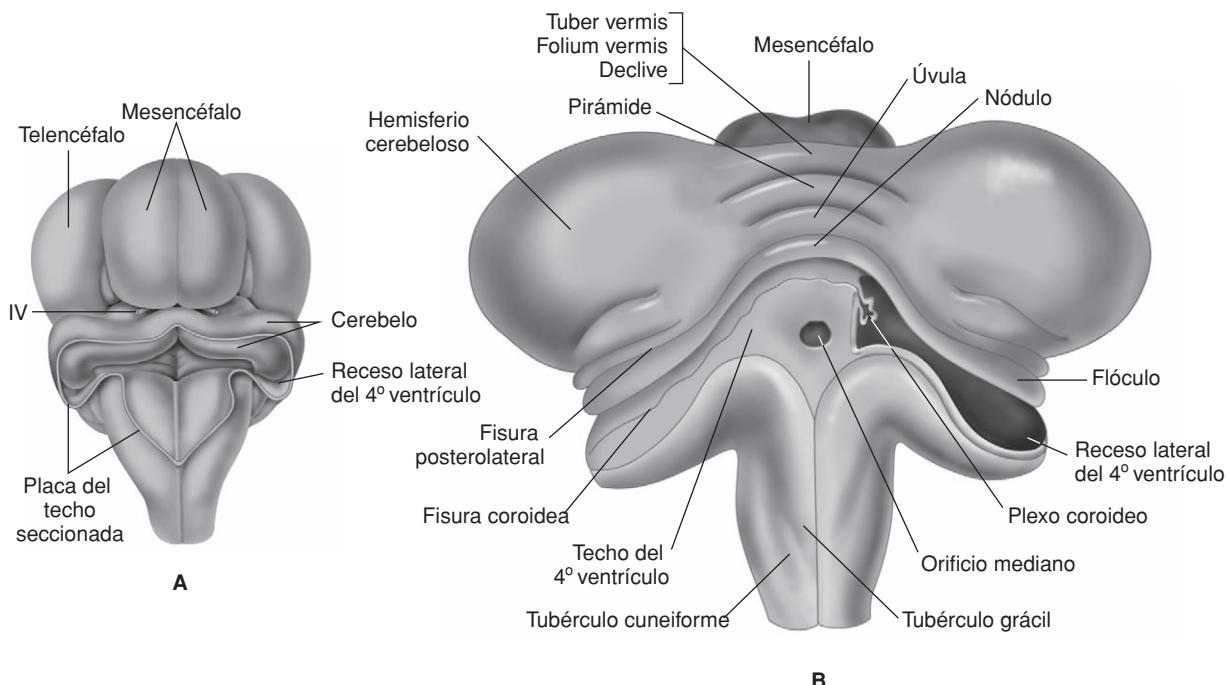


Fig. 9-21. Vista dorsal de la región pontocerebelosa que ilustra la formación del cerebelo. A. 8^a SD. Se observan las porciones intraventricular y extraventricular del cerebelo respecto de la inserción de la placa del techo. Modificado de Hochstetter, 1969. B. 15^a SD. Se han formado los principales folios. El surco posterolateral separa el arquicerebelo (lóbulo floculonodular) del neocerebelo (lóbulo posterior). Modificado de Hamilton, 1975.



ramen interventricular (de Monro). La región medial del telencéfalo (zona de cierre del neuroporo anterior) se denomina **lámina terminal**; está delante de los pedículos ópticos y es la región donde se formarán el quiasma óptico y las comisuras que conectan los derivados de las vesículas cerebrales derecha e izquierda. En el piso del diencéfalo se produce una pequeña evaginación, el **infundíbulo** (esbozo de la neurohipófisis) en tanto que en su techo se forma otra evaginación, el esbozo de la **glándula pineal**. Las paredes laterales del diencéfalo están hendidas por surcos que parecen ser la continuación del surco limitante del mesencéfalo (véase Fig. 9-27). Clásicamente se considera que la placa del piso y las placas basales solo se extienden hasta el extremo cefálico del mesencéfalo. En esta visión, el prosencéfalo está compuesto solo por las placas alares y la placa del techo.

Evolución del diencéfalo. Tálamo e hipotálamo.

Placa del techo y epífisis. Infundíbulo y neurohipófisis, su asociación a la bolsa de Rathke y adenohipófisis

Morfogénesis

El diencéfalo origina estructuras neurales, neurosecretores, glandulares y, además, es el paso de todas las vías,

ascendentes y descendentes, que conectan los hemisferios cerebrales con el resto del SNC (véanse Figs. 9-17 y 9-27). Está formado por una placa del techo y dos placas alares. Las placas alares originan (a) el epítálogo, (b) el tálamo y (c) el hipotálamo que se hallan separados por los **surcos epítálmico y subtalámico**.

(a) Epítálogo

Deriva de la zona dorsal de la placa alar. Crece poco y queda reducido a dos bandas fibrosas dorsales, que forman las **estrías medulares** que bordean la placa del techo y llegan a los trígonos habenulares; en éstos se localizan los núcleos de la habénula que a través del **haz habénulo-interpeduncular** conectan con núcleos interpedunculares. Los trígonos habenulares se forman lateralmente al esbozo de la **epífisis o pineal** (véase Fig. 9-25.B). La **epífisis o glándula pineal** se origina, como un engrosamiento medial del epitelio de la placa del techo, en la región caudal del epítálogo, cercana al **orificio** del acueducto mesencefálico. Crece como un tubo que luego se ramifica y transforma en una glándula maciza. Participa en la regulación del sueño-vigilia. En la placa del techo de esta región se desarrollan las **comisuras habenular y posterior** (véase Fig. 9-33) por delante y por detrás de la pineal, respectivamente.

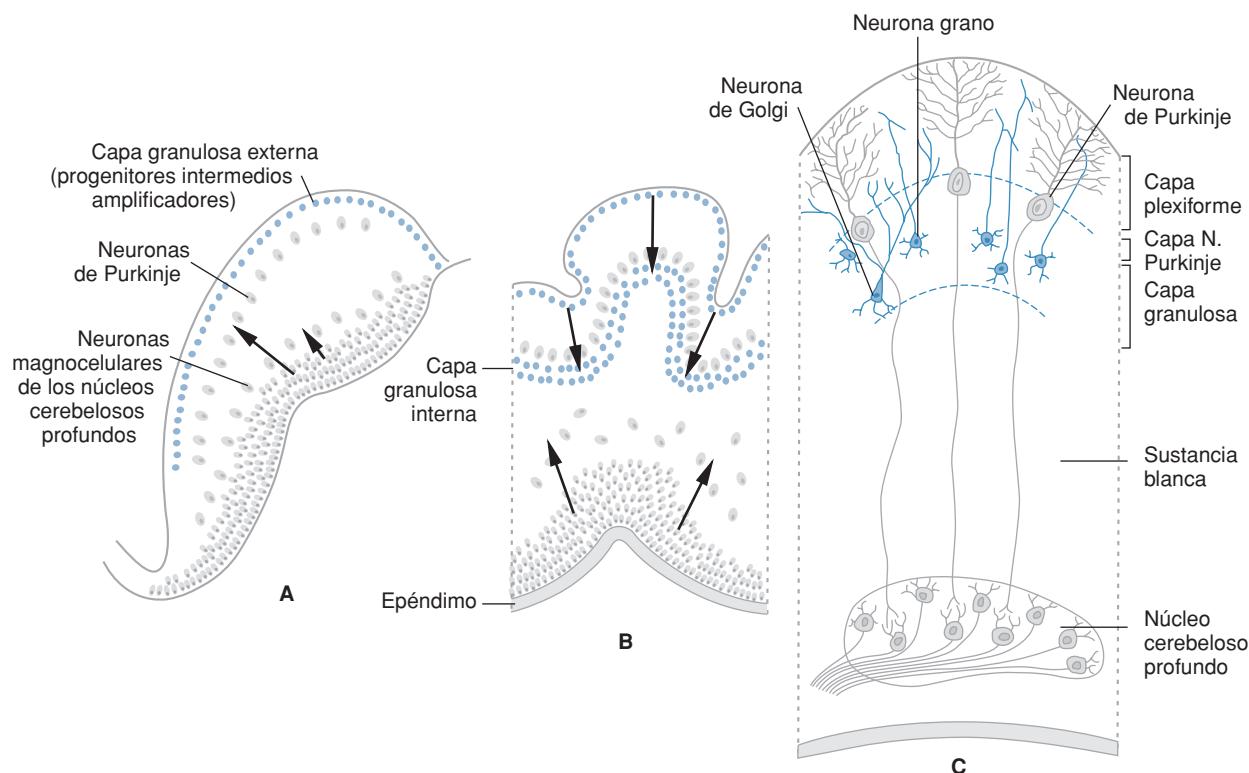


Fig. 9-22. Histogénesis cerebelosa. **A.** Formación y migración de macroneuronas (de Purkinje y magnocelulares de los núcleos cerebelosos profundos) y formación de la capa granulosa externa. **B.** Migración afuera → adentro y formación de la capa granulosa interna. **C.** Fase de diferenciación y neuritogénesis.



(b) Tálamo

Se forma en la zona intermedia de las placas alares que limita por adelante con el borde del foramen interventricular y, dorsal y ventralmente, con los surcos epitalámico y subtalámico. Dicha zona del neuroepitelio genera una gran cantidad de núcleos con funciones sensoriales. Durante su desarrollo crece mucho y sobresale lateralmente hasta contactar con el núcleo caudado del mismo lado. La región caudal-lateral del tálamo (donde se forman los núcleos geniculados y pulvinar) protruye en la superficie externa del diencéfalo pero queda cubierta por los hemisferios cerebrales. Los tálamos también protruyen, medialmente, en el 3^{er} ventrículo; contactan entre sí y forman la **comisura gris intertalámica**.

(c) Hipotálamo

Se forma en la región ventral de las placas alares que, fusionadas en la línea media, quedan como piso del 3^{er} ventrículo. Una evaginación medial tubular del neuroepitelio de dicho piso forma el **infundíbulo**, que se asocia íntimamente a la fosa hipofisaria o bolsa de Rathke. El infundíbulo originará el tallo hipofisario y la neurohipófisis en tanto que la fosa hipofisaria origina la adenohipófisis.

Histogénesis

(a) Epítálogo

Forma la **estría medular** y los **núcleos de la habénula** ya descritos. Entre dichos núcleos se forma el esbozo de la epífisis o glándula pineal como un engrosamiento neuroepitelial que luego da origen a un tubo que se ramifica repetidas veces. Después las ramas confluyen y forman una estructura maciza. Las células neuroepiteliales se diferencian en glandulares o **pinealocitos** secretantes de melatonina, **neuronas** y **células gliales**. La pineal cumple un papel central en la regulación de las funciones con ritmo circadiano. La información de las variaciones diarias de luz y oscuridad llegan a la pineal a través de la vía retina → núcleo supraquiasmático → ganglio simpático cervical → pineal. La inervación simpática llega a la pineal a través de los nervios pineales (conarios).

(b) Tálamo

El neuroepitelio de la región talámica origina varios grupos de neuronas de asociación. Estas neuronas se distribuyen en grupos que, al generar fibras intrín-

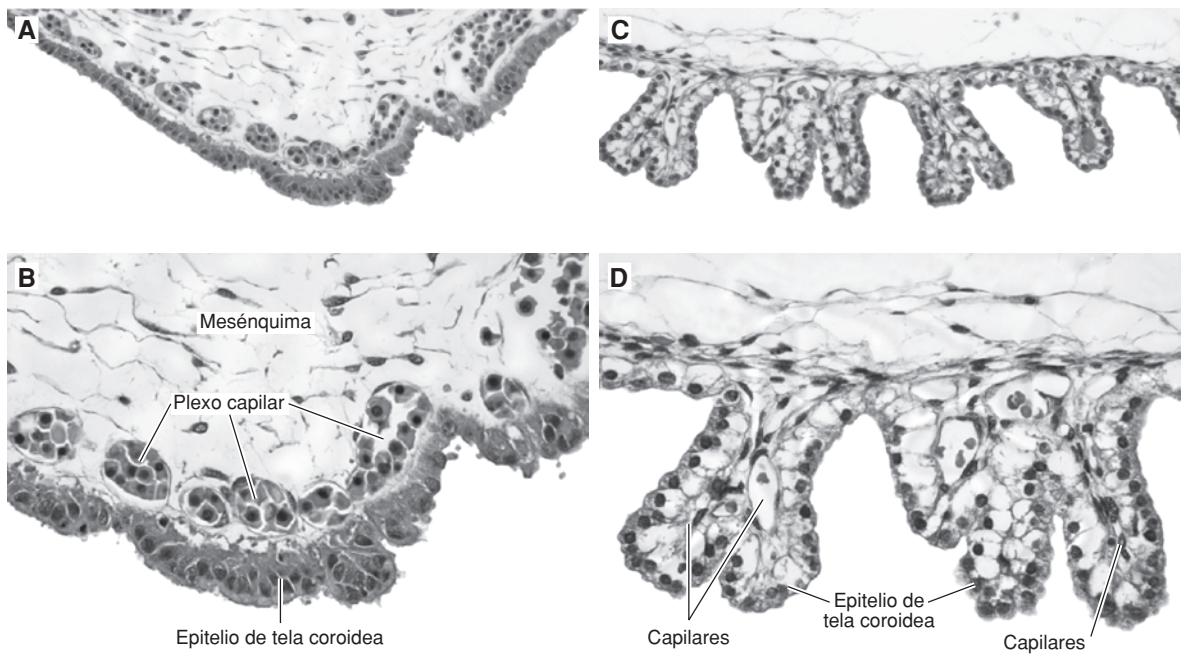


Fig. 9.23. Histogénesis del plexo coroideo del 4º ventrículo. **A y B.** Etapa de formación del surco coroideo. El epitelio de la tela coroidea se engruesa y se inicia la formación de pliegues. El mesénquima subepitelial es invadido por un plexo capilar denso. **B y C.** La tela coroidea ha formado pliegues profundos en los que quedan alojados los capilares. El epitelio se ha diferenciado en un epitelio cúbico simple de células con citoplasma muy pálido y núcleos desplazados hacia la superficie apical. Fotografías reproducidas con autorización de Dra. M. Rapacioli.

secas y recibir fibras extrínsecas, quedan separados por láminas de axones que los separan en núcleos que cumplen diferentes funciones de relevo y asociación de aferencias sensitivas y sensoriales no olfatorias. Estos núcleos proyectan sus axones a diversas áreas primarias corticales correspondientes a diversas funciones sensoriales (áreas visual, auditiva, táctil, etc.). Entre los principales se hallan los núcleos talámicos anterior, ventral (medial y lateral) y de los cuerpos geniculados (medial y lateral).

(c) Hipotálamo

El neuroepitelio de la región ventral al surco subtalámico da origen a grupos de neuronas que se organizan en núcleos en el piso del 3º ventrículo. Estos núcleos regulan funciones básicas (sueño y vigilia, hambre, sed, temperatura corporal, diversos parámetros del medio interno) y tienen importante influencia en la conducta emocional. También cumplen una función importante en la integración neuroendocrina a través de la interacción hipotálamo-neurohipófisis-adenohipófisis-glándulas endocrinas. En la frontera entre tálamo e hipotálamo se forman también los núcleos subtalámicos **de Luys**, el **núcleo de la zona incerta** y, en la región ventral, se forman los **cuerpos mamílares**. Las células neuroepiteliales del

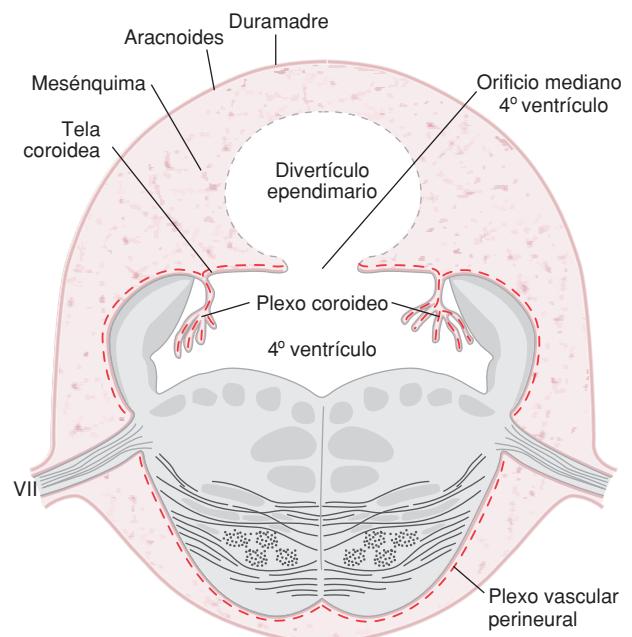


Fig. 9.24. Esquema de un corte transversal del 4º ventrículo (feto humano del 5º MD; 129 mm). La zona media de la tela coroidea del 4º ventrículo se adelgaza y protruye como una cavidad que se excava en el mesénquima (divertículo ependimario). El orificio de comunicación se transforma luego en el orificio medio (de Magendie) y el divertículo se convierte en espacio subaracnoideo.

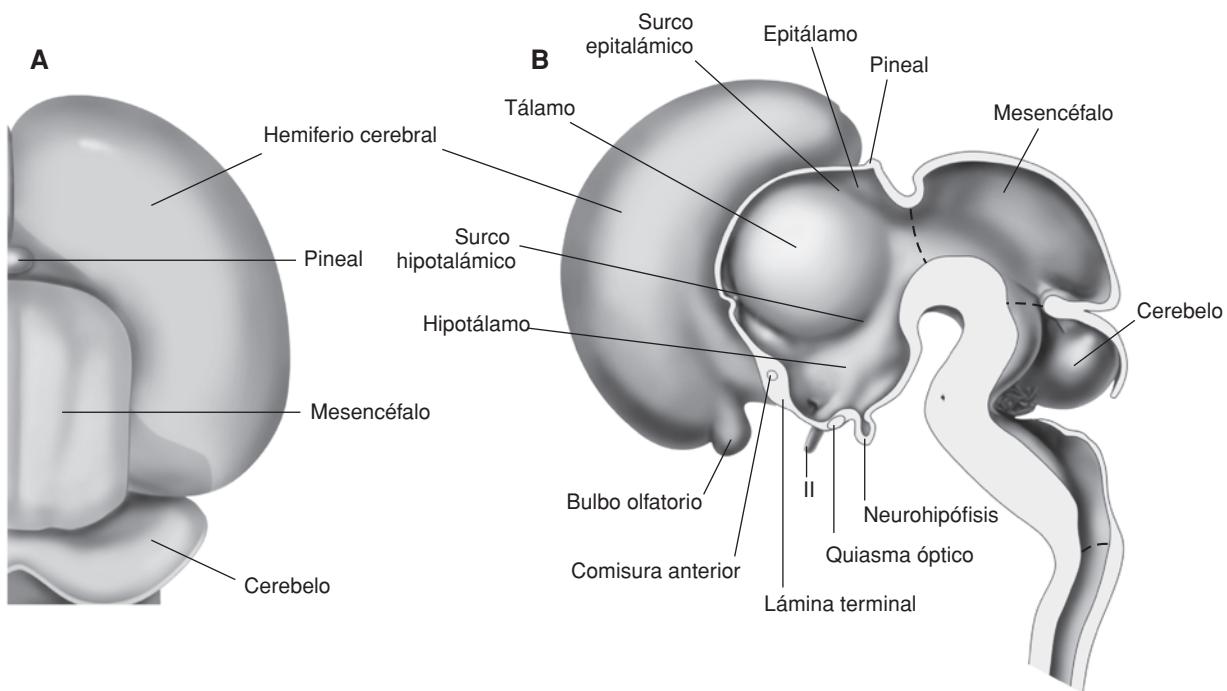


Fig. 9-25. A. Vista dorsal del encéfalo (feto humano de 3º MD; 38 mm). Se observan los hemisferios cerebrales enmarcando las estructuras mediales. Del techo del diencéfalo sólo se ve la epífisis o pineal. En el *tectum* (lámina cuadrigeminal) del mesencéfalo se observa una prominencia longitudinal. Un surco transversal originará los colículos superior e inferior. Caudalmente se halla la porción extraventricular del cerebelo (metencéfalo alar). Modificado de Hochstetter, 1969. B. Corte sagital del tubo neural (feto humano de 3º MD; 43 mm). Vista medial del lado derecho. Se observa el contorno de las diferentes regiones, la superficie interna de éstas y las cavidades ependimarias (límites en líneas de puntos). El telencéfalo no está seccionado, se observa la cara medial del hemisferio cerebral derecho. En la línea media se observa que la lámina terminal ha quedado formando parte de la pared anterior del diencéfalo y que a través de ella (lámina comisural) cruzan axones de un lado al otro (comisuras). En el diencéfalo se han delimitado mejor el hipotálamo, el tálamo y el epítalamo. La lámina cuadrigeminal (mesencéfalo alar) ha crecido hacia el dorso. En el metencéfalo alar, los labios rómicos han formado la porción intraventricular del cerebelo. Las regiones basales correspondientes al tronco del encéfalo se han engrosado debido al crecimiento de axones a través de su zona marginal. Modificado de Hines, 1922.

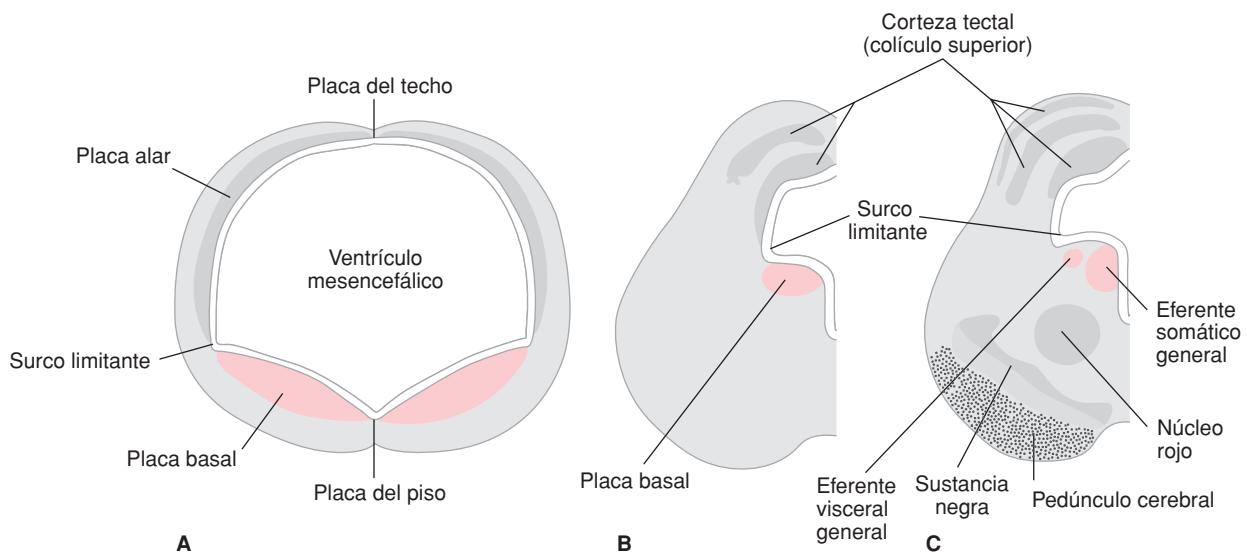


Fig. 9-26. Representación esquemática de las etapas de la histogénesis del mesencéfalo y de la organización espacial de las neuronas de origen alar y basal. Las neuronas de origen alar (dorsal) migran a posiciones ventrales y originan núcleos de asociación y relevo de información, como el núcleo rojo y la sustancia negra. Las placas alares forman los colículos superior e inferior.



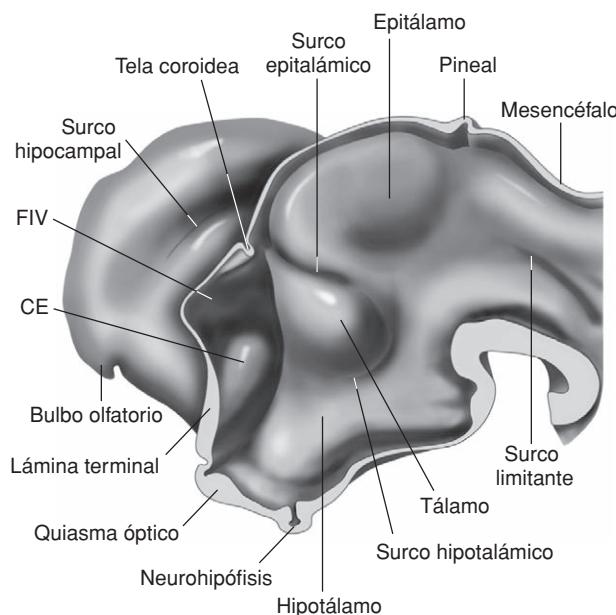


Fig. 9-27. Corte sagital de la región cefálica del tubo neural (embrión humano de 8^a SD, 19 mm). Vista medial del lado derecho. Se observa el contorno de las diferentes regiones, la superficie interna de éstas y las cavidades ependimarias de cada región. El telencéfalo no está seccionado, se observa la cara medial del hemisferio cerebral derecho. Se observa la lámina terminal (lámina comisural), dorsal al quiasma óptico y, entre ambos, la formación del recesso supraóptico. En el telencéfalo basal se formó el cuerpo estriado (cabeza del núcleo caudado). En el diencéfalo se delimitan el hipotálamo, el tálamo y el epítalamo. En el techo (lámina coroidea) se formaron el plexo coroideo y, caudalmente, la epífisis. En el mesencéfalo, el surco limitante separa las láminas alares y basales. CE: cuerpo estriado; FIV: foramen interventricular. Modificado de Hines, 1922.



infundíbulo dan origen a células de tipo glial o **pituicitos**. Estas generan el ambiente en el que los axones de los núcleos hipotalámicos migran hacia la adenohipófisis y forman la neurohipófisis. La actividad neurosecretora de los núcleos hipotalámicos se inicia en la vida fetal. El hipotálamo influye sobre la secreción hipofisaria ya durante la vida intrauterina. Algunas neuronas hipotalámicas sintetizan gránulos de secreción desde la 20^a SD.

La placa del techo del diencéfalo. La tela coroidea y el plexo coroideo

La placa del techo del diencéfalo se adelgaza, se asocia a la piamadre y juntas forman la **tela coroidea superior o del 3^{er} ventrículo** (véase Fig. 9-27; Fig. 9-28). Esta tela se invagina a ambos lados de la línea media y se proyecta al interior del ventrículo. Las invaginaciones contienen gran cantidad de vasos capilares que quedan incluidos en numerosos repliegues epiteliales. Los capilares se adosan a la placa del techo y a través de sus paredes producen LCR que ingresa en el ventrículo.

Los plexos coroideos del 3^{er} ventrículo se continúan con los de los ventrículos laterales a través de los forámenes interventriculares.

Evolución del telencéfalo. Hemisferios cerebrales. Corteza cerebral: arquipalio, paleopalio y neopalio. Estructuras subcorticales: núcleos caudado, putamen, globo pálido. Formación de las comisuras interhemisféricas

Morfogénesis general

Las regiones ventral y dorsal de las vesículas cerebrales crecen diferentemente. La región ventral (**región basal o estriada**), que formará el **cuerpo estriado o ganglios de la base**, se engruesa y queda maciza. La porción dorsal (**región supraestriada, palio o corteza**), que formará la **corteza cerebral**, se expande y adelgaza por lo cual el ventrículo lateral se amplía y el foramen interventricular se reduce relativamente (véase Fig. 9-28). Durante su crecimiento, el palio sobrepasa cefálica, dorsal y caudalmente al estriado y también al diencéfalo (véanse Figs. 9-9, 9-16, 9-17, 9-25, 9-27; Figs. 9-29 a 9-31). Debido a ello las paredes mediales de ambos hemisferios se enfrentan y entre ellas sólo queda una capa de mesénquima que originará la **hoz del cerebro**. Llegado este estado, el estriado queda como piso del ventrículo en tanto que el palio configura una especie de cúpula irregular formando las paredes medial, lateral, cefálica, caudal y dorsal del ventrículo.

Todas las estructuras superficiales o internas de los hemisferios cerebrales originadas a partir del estriado medial (núcleo caudado) y del palio (ventrículos laterales, fisuras coroideas, plexos coroides, hipocampo) que crecen mientras los hemisferios cerebrales se van desarrollando reproducen el patrón de crecimiento circunferencial alrededor del diencéfalo que caracteriza los hemisferios cerebrales (Figs. 9-32 y 9-33). Los ventrículos laterales poseen, además, dos prolongaciones, una expansión frontal y una occipital que se forman mientras estos lóbulos crecen como proyecciones craneal y occipital de cada hemisferio.

Placa del techo del telencéfalo. La tela coroidea y el plexo coroideo

La pared medial del palio se continúa con la pared lateral del diencéfalo a lo largo del borde posterior del orificio interventricular. A lo largo de la línea de unión paliodiencefálica, el neuroepitelio se adelgaza y, con el mesénquima adyacente, forma una delgada **tela coroidea** que, junto con vasos en crecimiento, se invagina en la luz del ventrículo lateral. Esta invaginación da origen

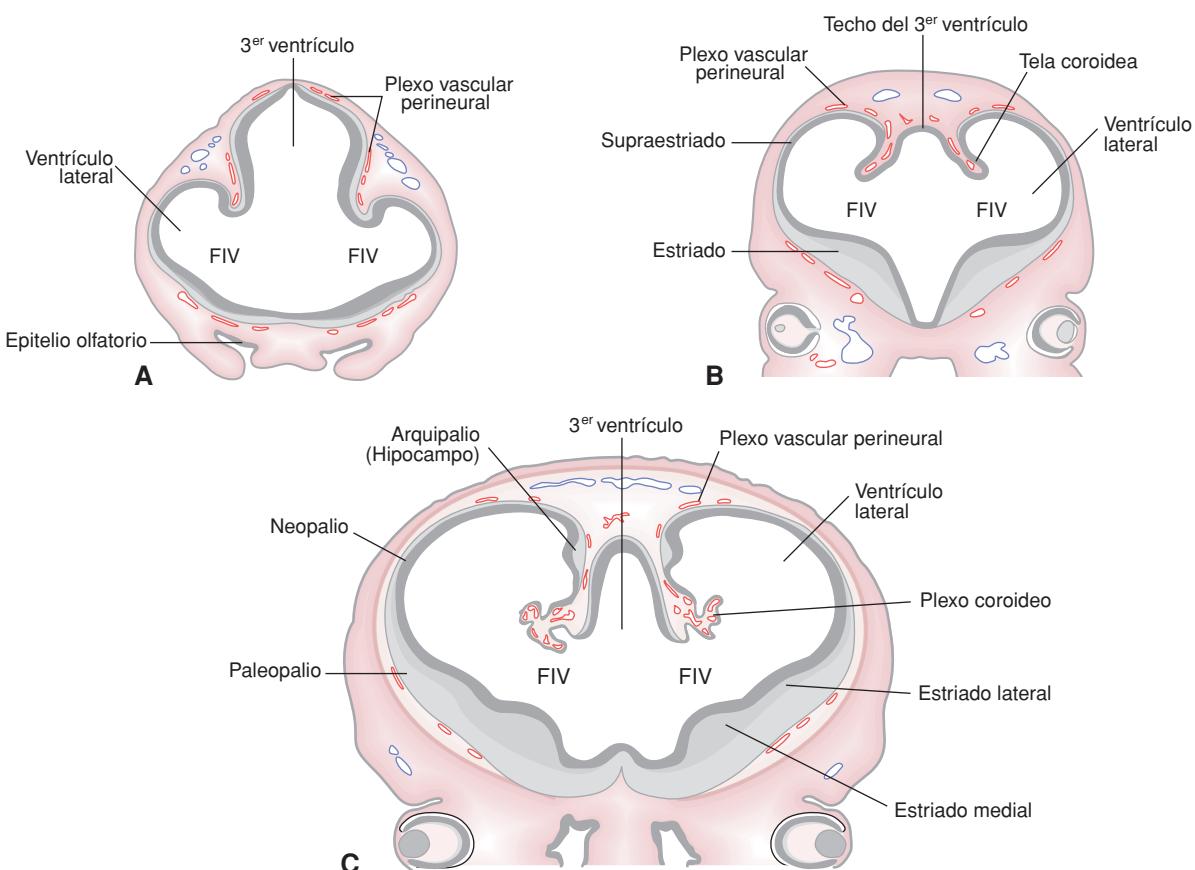


Fig. 9-28. Esquemas de cortes frontales de prosencéfalo (embriones humanos). **A.** 6^a SD, 13 mm. Se observan el contorno del diencéfalo y telencéfalo unidos a través del surco telencéfalo-diencefálico. Ambos se hallan comunicados por el foramen interventricular (FIV). Ventralmente al telencéfalo ventral (futuro rinencéfalo) se observan las fosas olfatorias. **B.** 7^a SD, 15 mm. En el telencéfalo, el estriado aparece como una prominencia ventral. La porción dorsal (supraestriado) se adelaga y está desarrollando el palio o corteza. **C.** 8^a SD, 17 mm. En el corte se observan las dos porciones del estriado (medial y lateral). Se están formando los plexos coroideos del ventrículo lateral. La sección pasa por el foramen interventricular.

a los **plexos coroideos** del ventrículo lateral. El surco a lo largo del cual se invagina la tela coroidea es la **fisura coroidea**. Durante el crecimiento del palio, la fisura y el plexo coroideo se extienden, desde el borde posterior del foramen interventricular, a lo largo de la pared medial del telencéfalo.

Rodeando concéntricamente la fisura coroidea la pared del palio se engruesa y forma el **hipocampo** (véanse **Figs. 9-27, 9-28**). El hipocampo está separado del resto del palio por un surco, el **surco del hipocampo**, que también es concéntrico a la fisura coroidea.

Cuerpo estriado

Morfogénesis

Aparece como un engrosamiento del piso de la vesícula cortical, en la zona del foramen interventricular (véanse

Figs. 9-17, 9-27 y 9-28), por delante del tálamo (pared lateral del diencéfalo). El cuerpo estriado pronto se regionaliza en un **estriado medial** (futuro núcleo caudado) y un **estriado lateral** (futuro núcleo lenticular). El **cuerpo estriado medial** crece en longitud según el patrón de expansión “envolvente” que caracteriza a los hemisferios. Este patrón es evidente al observar su crecimiento respecto del tálamo. El cuerpo estriado medial va ocupando, sucesivamente, regiones cefálica, dorsal, caudal y luego ventral con respecto al diencéfalo. Debido a ello, el estriado medial protruye en el piso de la región frontal del ventrículo, se ubica en la región anterior de la encrucijada (parte descendente) del ventrículo y se ubica en el techo de la prolongación temporal (véase **Fig. 9-32**). Esta relación se debe al hecho de que el cuerpo estriado crece en longitud a medida que las vesículas cerebrales se modelan y, en consecuencia, reproduce la forma del hemisferio cerebral (véase **Fig. 9-32**).

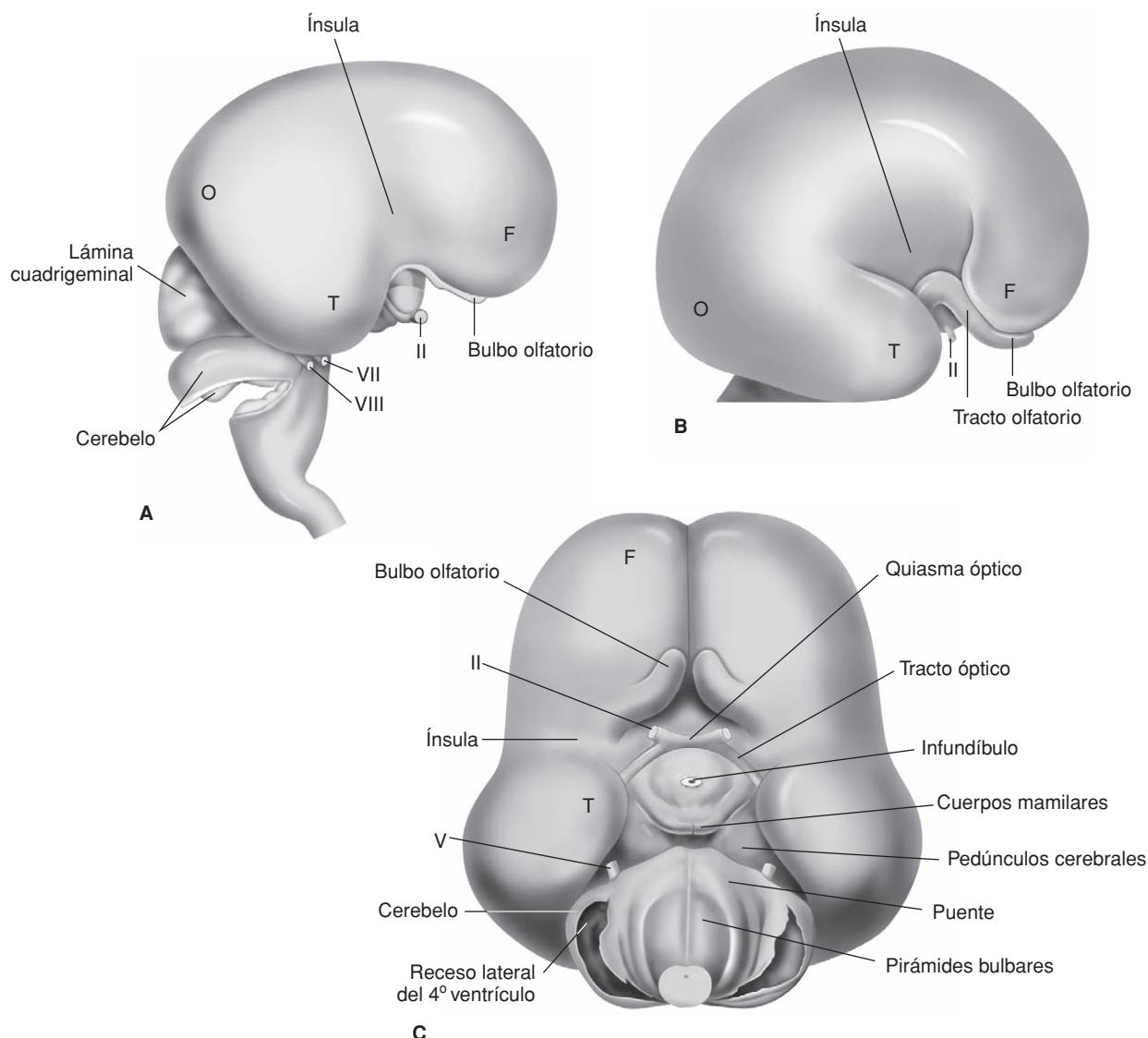


Fig. 9-29. A. Morfología externa de regióncefálica del SNC (feto humano de 3º MD, 53 mm). Vista lateral derecha. Los puntos de máxima curvatura del mesencéfalo (lóbulos frontal, occipital y temporal) se desplazan hacia sus posiciones definitivas; debido a ello se nota mejor la depresión que formará la cisura lateral del cerebro (de Silvio) entre los futuros lóbulos frontal y temporal. El telencéfalo (hemisferio cerebral) ha cubierto totalmente el diencéfalo y parte del mesencéfalo. Sólo queda descubierta la lámina cuadrigeminal. Dada la gran flexión global del encéfalo, el sitio de origen de varios nervios ya no se observa en una vista lateral. Modificado de Hochstetter, 1969. **B.** Morfología externa de regióncefálica del SNC (feto humano de 4º MD). Vista lateral derecha. Los hemisferios cerebrales cubren la superficie lateral de las restantes regiones encefálicas, salvo parte del cerebelo y el piso del diencéfalo donde emerge el nervio óptico. Entre los lóbulos frontal y temporal se está profundizando el surco lateral del cerebro, en cuyo fondo empieza a protruir el lóbulo de la ínsula. Modificado de Kollmann, 1907. **C.** Vista ventral del encéfalo (feto humano de 4º MD, 68 mm). Se observan los lóbulos frontales y, a ambos lados del surco interhemisférico, los bulbos olfatorios. En el piso del diencéfalo se ven: los nervios, el quiasma y los tractos ópticos. Más atrás, en el hipotálamo, se hallan el infundíbulo de la neurohipófisis y los cuerpos mamillares. Caudalmente se observan las estructuras que forman el tronco del encéfalo: pedúnculos cerebrales (mesencéfalo basal), puente (metencéfalo basal) y pirámides bulbares (mielencéfalo basal). Modificado de Hochstetter, 1969.



El crecimiento del núcleo caudado (estriado medial) y del tálamo hace que ambos se acerquen. La porción del cuerpo del caudado que “envuelve” al tálamo contacta con éste a lo largo de un surco, **surco optoestriado o terminal**. El **estriado lateral** (núcleo lenticular), sin embargo, queda separado del tálamo por fibras ascen-

dentes y descendentes que forman la cápsula interna. La zona de contacto entre telencéfalo y diencéfalo también se extiende hacia atrás por debajo del tálamo. A través de esta zona, las fibras corticales ingresan en la región subtalámica y pasan a los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo.

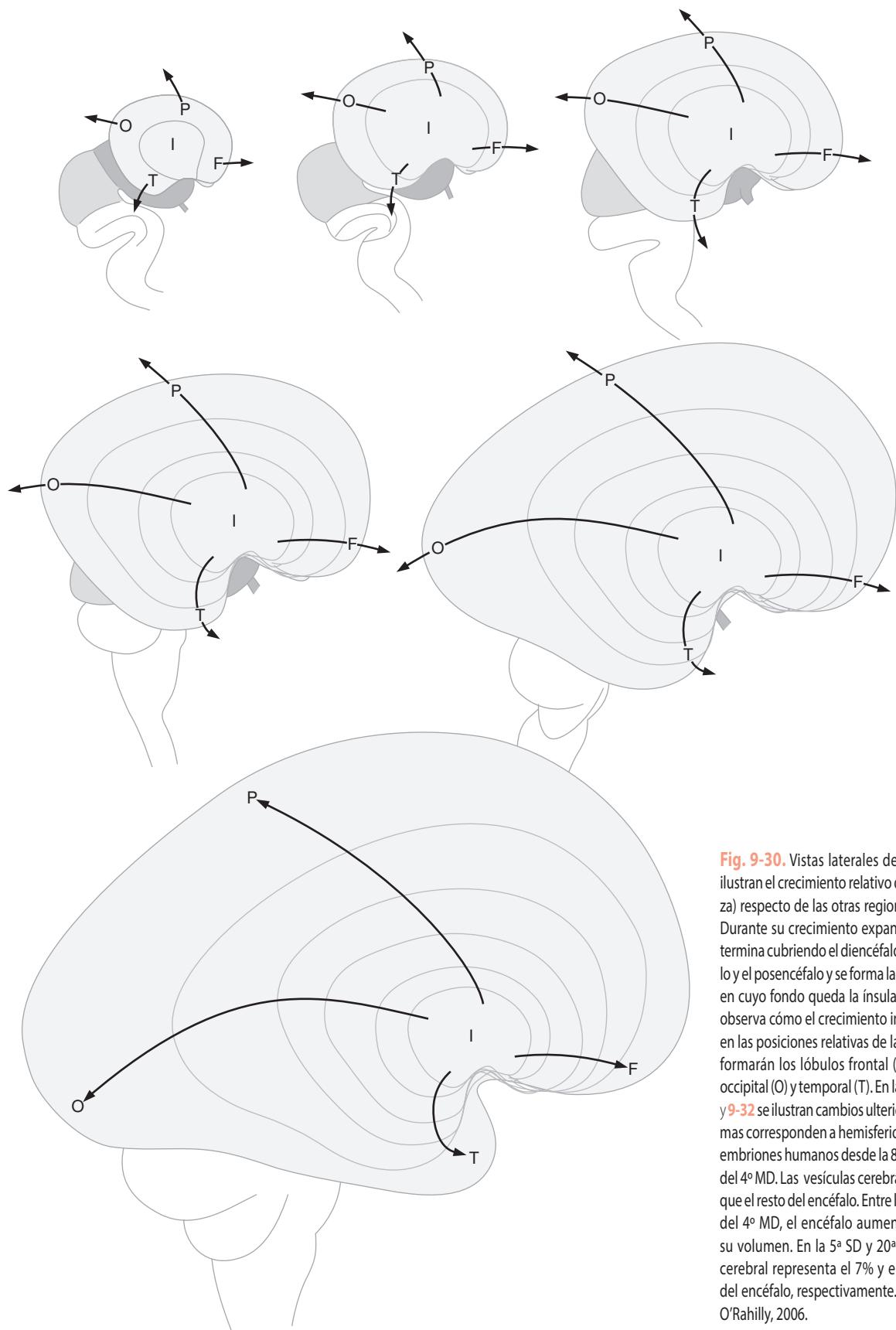


Fig. 9-30. Vistas laterales del encéfalo que ilustran el crecimiento relativo del palio (corteza) respecto de las otras regiones encefálicas. Durante su crecimiento expansivo, la corteza termina cubriendo el diencéfalo, el mesencéfalo y el posencéfalo y se forma la cisura de Silvio, en cuyo fondo queda la insula (I). También se observa cómo el crecimiento implica cambios en las posiciones relativas de las regiones que formarán los lóbulos frontal (F), parietal (P), occipital (O) y temporal (T). En las [Figuras 9-31](#) y [9-32](#) se ilustran cambios ulteriores. Los esquemas corresponden a hemisferios cerebrales de embriones humanos desde la 8^a SD hasta fines del 4^o MD. Las vesículas cerebrales crecen más que el resto del encéfalo. Entre la 5^a SD y el final del 4^o MD, el encéfalo aumenta 3.000 veces su volumen. En la 5^a SD y 20^a SD, la vesícula cerebral representa el 7% y el 20% del peso del encéfalo, respectivamente. Modificado de O'Rahilly, 2006.



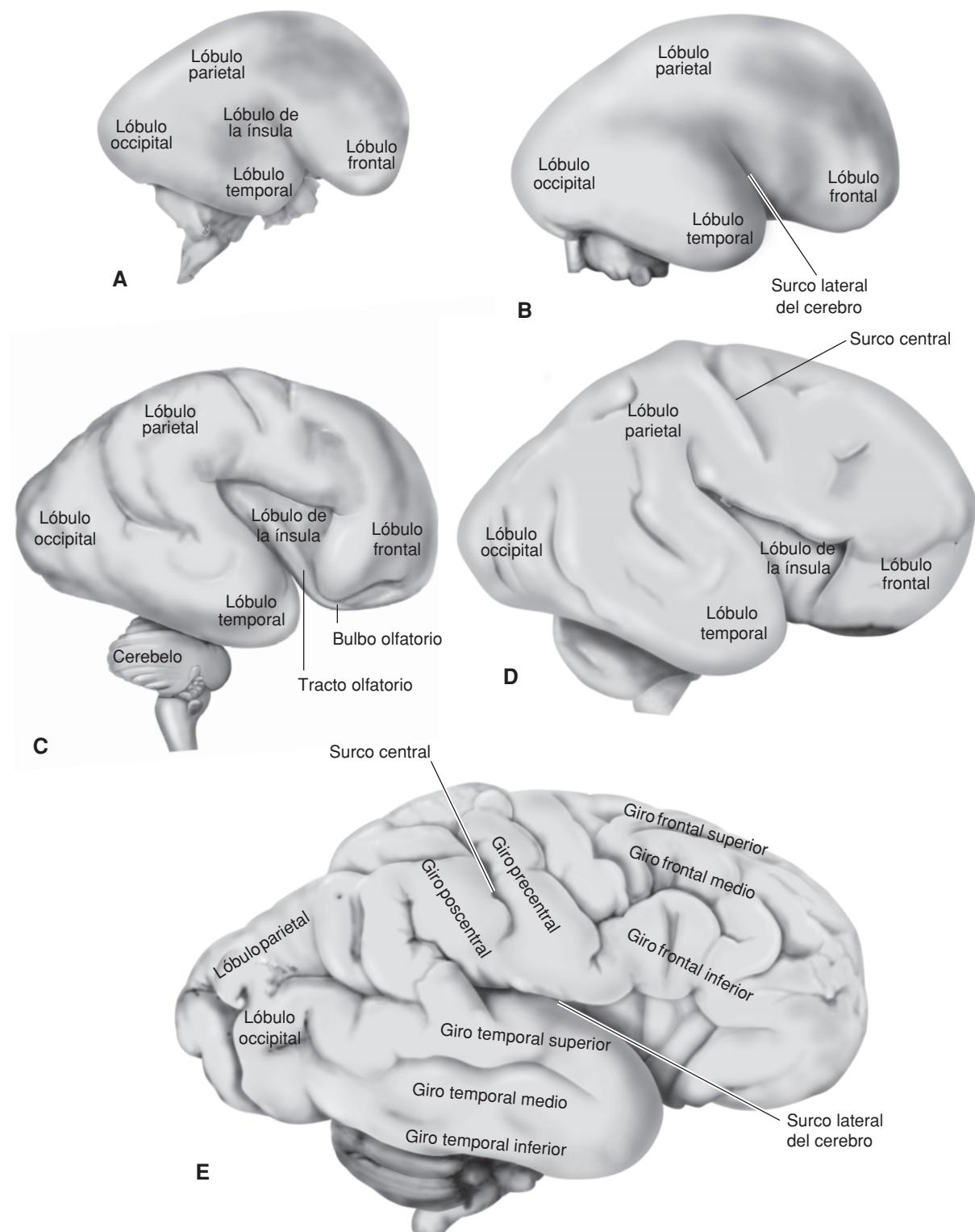


Fig. 9-31. Vista lateral derecha de hemisferios cerebrales de fetos humanos de 4^o MD (A), 5^o MD (B), 6^o MD (C), 7^o MD (D) y al final del desarrollo (E). Modificado de Hamilton, 1975.



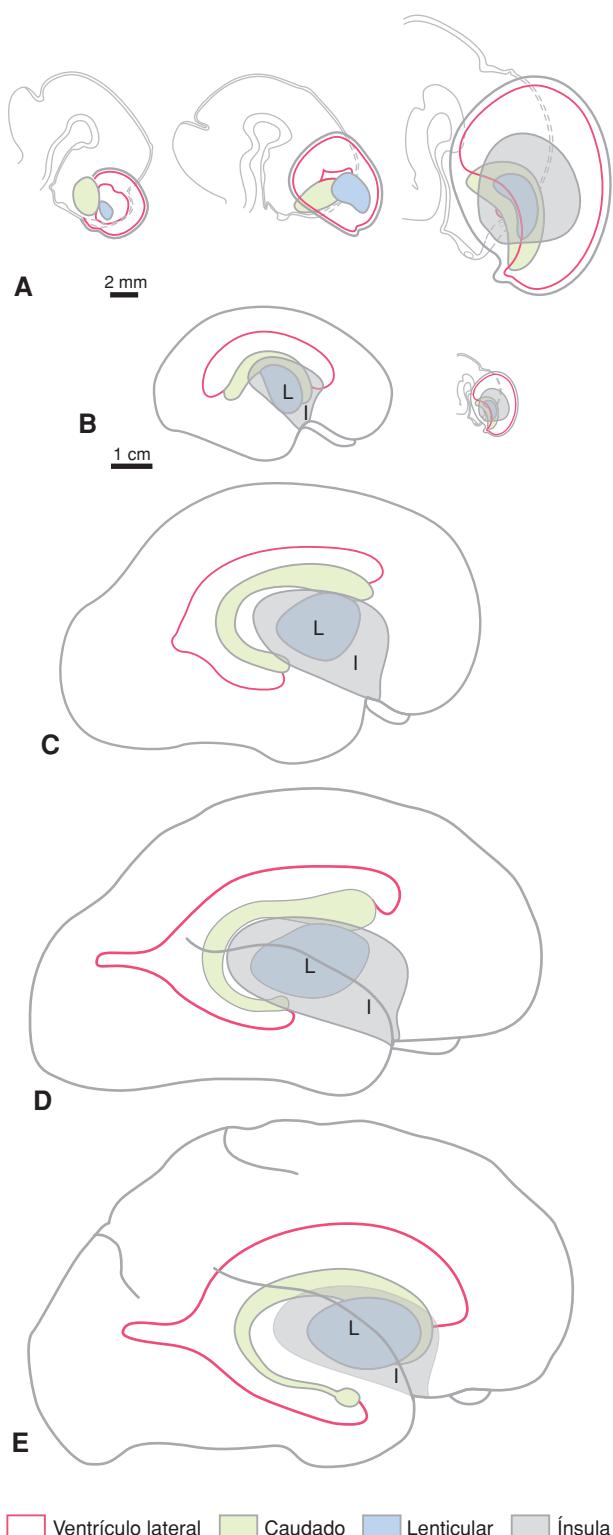


Fig. 9-32. Vistas laterales de hemisferios cerebrales que ilustran el crecimiento “envolvente” de la corteza, el caudado y los ventrículos laterales respecto del núcleo lenticular (L) y el lóbulo de la ínsula (I). **A.** Vistas laterales de encéfalo de embriones de 6^a, 7^a y 8^a SD. **B-E.** Hemisferios cerebrales de fetos humanos de **B:** 100 mm, 5^o MD; **C:** 200 mm, 6^o MD; **D:** 300 mm, 8^o MD; **E:** 400 mm, 9^o MD.

Histogénesis

Durante el crecimiento del cuerpo estriado, se va formando también la corteza. Los fascículos de axones que ascienden hacia, o descenden desde, la corteza atraviesan el cuerpo estriado y separan la prominencia estriada medial primitiva (precursor del **núcleo caudado**) de la prominencia lateral (precursora del **núcleo lenticular**). El núcleo caudado sigue protruyendo en el ventrículo en tanto que el lenticular queda cubierto por los haces de fibras mencionados; estos haces forman una gruesa lámina fibrosa, la **cápsula interna**, entre ambos núcleos. A continuación, nuevos haces de fibras en desarrollo subregionalizan el núcleo lenticular en una porción lateral, el **putamen**, densa en neuronas, y una porción medial, el **globo pálido o pálido** de menor densidad neuronal. Se ha propuesto que las neuronas del pálido podrían migrar desde el diencéfalo. Un grupo de neuronas, de ubicación más lateral, quedan separadas del putamen por un fascículo más profundo, la **cápsula externa**. Este grupo de neuronas origina el núcleo **claustrum o antemuro** que queda recubierto lateralmente por otro fascículo de fibras, la **cápsula extrema**, que crecen entre éste y la corteza del lóbulo de la ínsula.

Corteza cerebral

La corteza cerebral o palio se origina a partir de la porción supraestriada de las vesículas corticales. Posee tres regiones que representan diferentes formas de organización logradas a lo largo de la evolución. La región más antigua, el **arquipalio**, corresponde al hipocampo. A continuación se desarrolló el **paleopalio**, formado principalmente por la corteza piriforme y la región anteroventral de la ínsula. Finalmente evolucionó el **neopalio** o neocortex, que exhibe la organización más elaborada de todo el encéfalo, el **isocortex**. El arquicortex y el paleocortex, genéricamente denominados **allocortex**, poseen organización más simple. Las zonas con organización de transición entre allocortex y el isocortex forman el **mesocortex**. En general, el desarrollo de todas las regiones pasa por fases similares de desarrollo (*patterning*, proliferación, migración, diferenciación del pericarion, neuritogénesis, sinaptogénesis y remodelación y refinamiento de circuitos) y sus diferencias resultan del modo como los comportamientos celulares de desarrollo son organizados en tiempo y espacio y de la intensidad con que operan. De esas diferencias de desarrollo depende que el isocortex posea más capas que las otras y, además, posea una composición de tipos neuronales, patrones de conexiones aferentes y eferentes, circuitos locales y sistemas de neurotransmisión diferentes.

También existen diferencias estructurales entre distintas regiones del isocortex que se asocian a sus

diferencias funcionales: las áreas que son esencialmente receptoras tiene abundancia de células grano pequeñas que reciben las aferencias a la corteza, en tanto que las denominadas motoras tienen mayor abundancia de neuronas piramidales cuyos axones son eferencias de la corteza. Existen muchas otras diferencias estructurales más sutiles.

El neocórtex desarrolla las redes neurales más complejas de la naturaleza sofisticada y es asiento de las más elaboradas funciones mentales cognitivas. Estas funciones incluyen analizar e interpretar la información proveniente de la naturaleza y de sí mismo con alto grado de simbolización; algunos ejemplos son la toma de conciencia, el

raciocinio, la reflexión, la interpretación moral, el derecho, la concepción y defensa de ideales, el pudor, la indignación, la sensibilidad estética, la imaginación, la creatividad artística implícita en el arte, etcétera.

Arquipalio: hipocampo

Morfogénesis

El arquipalio o **hipocampo** es la región cortical que más tempranamente se diferencia. Aparece como un engrosamiento curvo y concéntrico respecto de la fisura coroidea a lo largo de la región dorsomedial de la pared del hemisferio

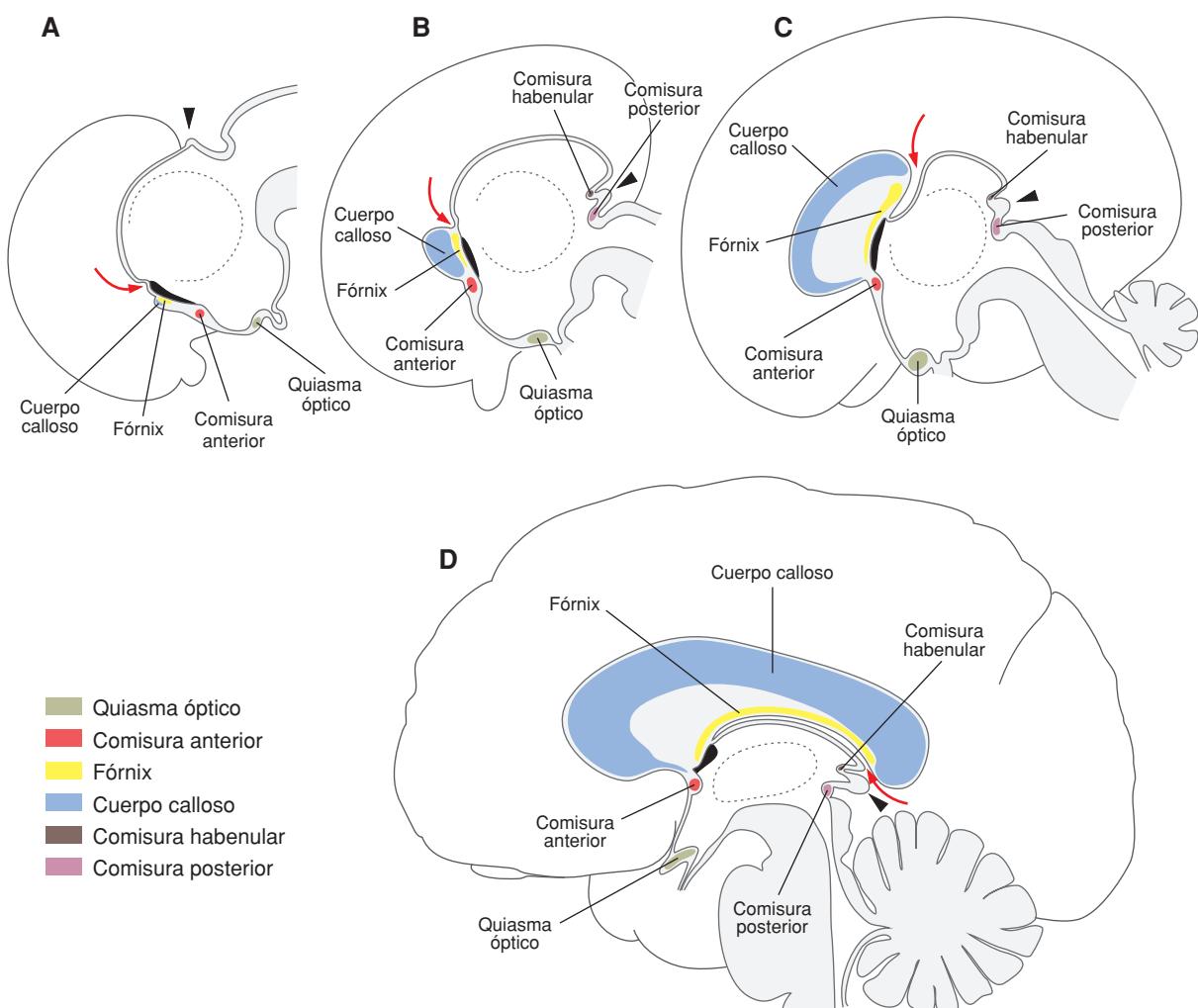


Fig. 9-33. Formación de las comisuras interhemisféricas. **A.** En la lámina terminal se forma la placa comisural (zona de ingreso de fibras de las comisuras anterior, del hipocampo (fornix) y del neocórtex (cuerpo calloso). La cabeza de flecha indica el esbozo de la epífisis. **B.** Engrosamiento y crecimiento en sentido caudal de la placa comisural acompañando el ingreso de más axones del hipocampo (fornix) y del neocórtex (cuerpo calloso). Entre la placa comisural y el techo del tercer ventrículo, se insinúa el pliegue (flecha) que formará el *velum interpositum* (surco hemisférico). Por delante y detrás del pedúlculo de la epífisis (cabeza de flecha) aparecen las comisuras habenular y posterior. **C.** Ilustra el crecimiento en sentido caudal del fornix y cuerpo calloso, la formación del *septum lucidum* y el surco hemisférico. **D.** Posición definitiva de las comisuras. Vistas mediales de fetos humanos: **A.** 11^a SD. **B.** 13^a SD. **C.** 15^a SD. **D.** Diferenciación terminal.

(véanse [Figs. 9-27 y 9-28](#)). Está separado del neocórtex por la **fisura del hipocampo**, que describe un arco concéntrico respecto de la fisura coroidea. El hipocampo sigue el patrón de crecimiento de los hemisferios por lo cual también tiene una disposición “envolvente” respecto del diencéfalo, recorriendo la superficie medial de los hemisferios. Dado su crecimiento en grosor, sobresale en la pared medial del ventrículo, especialmente en la prolongación temporal de este (véase [Fig. 9-28](#)). Los hipocampos derecho e izquierdo desde temprano se conectan por fibras comisurales que atraviesan la región dorsal de la lámina terminal formando el **lecho o región comisural**. Estas fibras son el inicio de la formación de la **comisura del hipocampo, fórnix o trígono cerebral** (véase [Fig. 9-33](#)). Dado que el hipocampo crece siguiendo la curvatura de los hemisferios, el fórnix también reproduce dicha forma; de ahí la disposición curva del fórnix y sus pilares al final del desarrollo.

Histogénesis

El neuroepitelio de la región del hipocampo prolifera tempranamente originando las neuronas de la región. Éstas migran radialmente y se disponen en forma de 3 capas concéntricas. La región que más tempranamente se forma, la que rodea al cuerpo calloso, luego crece menos, sufre una regresión y queda como el **rudimento del hipocampo o indusium griseum**. Sus porciones caudal e inferior siguen desarrollándose y forman el **hipocampo**, que incluye el **giro dentado**. A partir de éste parten las fibras de proyección del hipocampo que forman la **fimbria** que se dirige hacia atrás y continúa como **pilar posterior del fórnix**. Los pilares de ambos lados se unen por debajo del cuerpo calloso y forman el **cuerpo del fórnix**. Al llegar al *septum lucidum*, los dos componentes del fórnix se separan, forman los pilares anteriores que bordean por delante los forámenes interventriculares e ingresan en el hipotálamo, especialmente en el **cuerpo mamilar**.

Pese a que el hipocampo es una formación filogenéticamente antigua, ha sufrido modificaciones evolutivas recientes. Debido a ello, parte importante de su desarrollo se realiza tardíamente durante el desarrollo embrionario e incluso posnatalmente. Se sabe que varios procesos de desarrollo, entre ellos la neuronogénesis, migración neuronal, neurito y sinaptogénesis se producen después del nacimiento y están vinculados con la adquisición de memorias relacionadas con experiencias que ocurren a lo largo de la vida.

Paleopalio: corteza piriforme e ínsula anteroventral

Morfogénesis

Durante el desarrollo temprano, la corteza piriforme y la corteza de la ínsula anteroventral son contiguas y ocupan

la región lateral de la vesícula cerebral adyacente a la porción estriada. Estas regiones crecen poco y se mantienen unidas por el limen insular. El neocórtex adyacente crece mucho y termina cubriéndolas por completo de modo que no aparecen en la superficie lateral.

La **corteza piriforme** queda finalmente localizada en la superficie dorsomedial del lóbulo temporal. En el feto a término, la corteza piriforme forma el **gancho del hipocampo o uncus** y el **giro parahipocampal** y está separada del neopalio del lóbulo temporal por el surco rinal. Este surco es el límite entre la **corteza piriforme (paleopalio)** olfatoria y la neocorteza (neopalio) no olfatoria.

El **lóbulo de la ínsula** crece poco respecto del resto del palio por lo cual queda como una región central y lateral bordeada de las áreas precursoras de los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal (véanse [Figs. 9-29 a 9-31](#)). Dado el gran desarrollo de los lóbulos frontal y temporal que lo limitan por arriba y abajo, el lóbulo de la ínsula termina quedando en el fondo del **surco lateral del cerebro** (de Silvio). Debido a ello, el lóbulo de la ínsula no es visible en la superficie de la corteza cerebral, salvo separando los bordes del surco mencionado. En etapas posteriores, el límite entre el lóbulo de la ínsula y el neocórtex queda marcado por el **surco circular de la ínsula**. Al final del desarrollo, el lóbulo de la ínsula cubre lateralmente el cuerpo estriado del cual lo separa la capa fibrosa denominada cápsula extrema.

Histogénesis

La **corteza piriforme** es la segunda región en diferenciarse. La región es inicialmente un neuroepitelio delgado. La neuronogénesis es seguida de una etapa de migración radial de neuronas generadas localmente. Recibe también un aporte de neuronas generadas en la región estriada que migran tangencialmente hasta la región, se asocian a neuronas de origen local y conjuntamente originan la corteza piriforme. A continuación, ambas poblaciones neuronales invaden radialmente la zona marginal donde forman una capa neuronal delgada que divide a la marginal en tres capas: **a**) una **capa externa fibrosa** que queda como marginal definitiva; **b**) una **capa media**, con alta densidad de somas y **c**) una **capa interna**, con baja densidad celular, la **zona intermedia**, que separa la corteza de las estructuras subyacentes.

Casi simultáneamente comienza el desarrollo de la corteza del lóbulo de la **ínsula**. En su región anteroventral desarrolla una corteza de tres capas (ínsula agranular), en su región intermedia una mesocorteza de 4-5 capas (ínsula disgranular) y, en su región dorsocaudal, una isocorteza de 6 capas (ínsula granular). La región anteroventral agranular recibe aferencias de las neuronas olfatorias secundarias del bulbo olfatorio, comunica con la corteza entorinal, con el cíngulo y con la corteza periamigdalina y cumple función olfatoria, gustativa y víscero-autonómica.

El neocórtex o neopalio

Morfogénesis

Luego de la formación del esbozo de la ínsula de Reil, la porción supraestriada se expande y origina las diversas regiones que se diferencian en neocórtex. Como se ha señalado, la forma global de los hemisferios cerebrales depende del modo como en el neocórtex la vesícula cerebral crece en forma “envolvente” en derrededor del diencéfalo (véase Fig. 9-32). Este crecimiento también “envuelve” el lóbulo de la ínsula, que finalmente queda oculto en el fondo del surco lateral del cerebro.

De aquí en más, la evolución de la forma general de los hemisferios, la de varias estructuras que se generan en su interior y también la de los ventrículos depende del modo como el palio crece en relación con el estriado y el diencéfalo. El palio realiza un crecimiento “envolvente” (con forma de “C”) respecto del estriado y el diencéfalo que quedan en la concavidad de la “C”. Primero se expande por adelante, luego dorsalmente, a continuación los bordea por atrás y, finalmente, crece hacia adelante. Así se van generando las regiones precursoras de los lóbulos corticales (frontal, parietal, occipital y temporal; véanse Figs. 9-29 a 9-31). La plena demarcación de los lóbulos frontal, occipital y temporal se realiza un poco después por la formación de tres zonas de expansión: una anterior o frontal, una posterior u occipital y otra ventral o temporal. Esta última crece hacia adelante, pero por debajo del nivel del diencéfalo (véase Fig. 9-30). Debido a ello, el ventrículo lateral tiene la forma de una “C” con prolongaciones frontal, occipital y temporal. El crecimiento descrito se realiza también en derredor del **lóbulo de la ínsula** que crece menos, es cubierta gradualmente por las zonas que la bordean y queda completamente cubierta por las regiones frontal y temporal, en el fondo del **surco lateral del hemisferio** (véase Fig. 9-31).

Al principio la superficie cortical es lisa. Con el tiempo, debido a la proliferación celular diferencial y al crecimiento diferencial entre la superficie pial y la ventricular, van apareciendo surcos (cisuras) y giros o circunvoluciones. Algunos surcos son profundos y limitan lóbulos; otros son más pequeños y delimitan giros o circunvoluciones dentro de los lóbulos (véase Figs. 9-31).

Histogénesis del neocórtex

La diferenciación del neocórtex se inicia en la región lateral, futura corteza parietal, y desde allí se propaga en sentido dorsal y, luego, medial. Esta región es también la zona que más tempranamente recibe aferencias talámicas. Hacia el 3^{er} MD, el inicio de la corticogénesis se ha extendido a todo el neopalio. Las áreas que más tarde se diferencian son las cortezas occipital y prefrontal. En ésta asientan los

fenómenos cognitivos más elaborados; debido a ello realiza un **refinamiento posnatal dependiente de la estimulación ambiental** que insume varios años de vida posnatal.

La **fase de patterning** de la corteza (especificación de regiones y subregiones) depende de la acción sucesiva o simultánea de diferentes centros organizadores o señalizadores secundarios.

La **fase proliferativa** inicial, durante la expansión tangencial del palio, es **simétrica y amplificadora de cTNP**. A continuación se producen ciclos de **proliferación asimétrica neuronogénica directa** que producen la mayor parte de las **macroneuronas** eferentes de la corteza. Esta es seguida por varios ciclos de **proliferación asimétrica neuronogénica indirecta**, vale decir, con **progenitores intermedios amplificadores neuronogénicos**. Durante esta fase, se genera la mayor parte de las **microneuronas de asociación** que integran los circuitos locales de la corteza, los principales elementos integradores y procesadores de información de la corteza.

Durante la **fase migratoria** también existen subfases. Primero se producen procesos de **migración radial por translocación del soma**; estos son seguidos por procesos de **migración radial gliofílica** (por contacto con filamentos basales de las células de la glía radial).

Durante la migración radial se va produciendo la **estratificación en capas concéntricas**. Las neuronas que nacen y migran tempranamente ocupan las regiones más profundas y las que nacen y migran más tarde ocupan capas gradualmente más superficiales. Vale decir, el ordenamiento espacial “temprano → tarde” de las fechas de nacimiento se traduce en una organización espacial “profundo → superficial” a lo largo del eje radial. La disposición radial de las células del neuroepitelio tiene un papel central en el proceso de migración radial y se considera, al menos en parte, que es responsable de la organización de los módulos funcionales de la corteza que tienen una organización columnar coincidente con el eje radial.

Una vez en sus sitios de residencia definitivos (zona posmigratoria), las neuronas inician su **diferenciación**. Este proceso involucra varias fases cuya importancia varía en relación con el tipo neuronal. En general, la diferenciación del soma y de las prolongaciones posee mayor complejidad en las macroneuronas que en las microneuronas. Las macroneuronas de la corteza en general poseen una **fase temprana de diferenciación** del soma seguida de una **fase tardía de modelación terminal** más duradera.

Un proceso similar ocurre con el proceso de **neuritogénesis (axonogénesis y dendritogénesis)**. Durante la dendritogénesis, primero se producen las ramas gruesas proximales, luego se producen las ramificaciones de estas y, finalmente, una adaptación terminal global del árbol dendrítico a los requerimientos de integración y procesamiento de información particulares de cada región cortical. Un fenómeno similar ocurre con las ramificaciones terminales o

telodendrón de los axones en sus sitios blanco. Estos últimos fenómenos de **remodelación de fibras** y, en consecuencia, **remodelación de circuitos**, ocurren sólo luego del establecimiento de los contactos sinápticos y del inicio de **actividad neural espontánea** en el SNC. La **remodelación prenatal de circuitos** dependiente de actividad espontánea es seguida después del nacimiento por fenómenos, más delicados aún, de adaptación del funcionamiento de los circuitos neurales a las particularidades de la estimulación ambiental en relación con cada uno de los diferentes tipos de recepción sensorial. Estos procesos de adaptación de los circuitos dependientes de la estimulación ambiental se denominan **refinamiento posnatal de circuitos**.

La capacidad del sistema nervioso central y periférico de modificar finamente su organización estructural y funcional adaptándolas a las características de la estimulación ambiental se denomina genéricamente **plasticidad neural**. El período de máxima capacidad plástica se denomina **período crítico o sensible**. Aunque, en general se acepta que la capacidad plástica es máxima durante la vida posnatal temprana, no existe un único período crítico definible para el sistema nervioso central como totalidad. Diversos circuitos, diferentes tipos neuronales e incluso diferentes tipos de sinapsis poseen diferentes períodos críticos.

Comisuras cerebrales

Se denominan **decusaciones** las zonas de pasaje de axones de un lado a otro del sistema nervioso que conectan zonas contralaterales no homólogas, y se denominan **comisuras** las zonas de pasaje de axones que comunican regiones contralaterales correspondientes u homólogas.

Los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo se hallan especializados con respecto varias funciones cognitivas; debido a ello, el funcionamiento integral del cerebro requiere la conexión entre ambos. Existen comisuras interhemisféricas que sirven a tal efecto. La mayor parte de ellas pasan a través de la **lámina terminal** (telencéfalo medial) cuyas regiones ventral y dorsal se continúan con el piso del diencéfalo y la placa del techo del ventrículo medio, respectivamente.

Inicialmente la lámina terminal tiene estructura neuroepitelial; a medida que es invadida por fibras de ambos lados se engruesa y forma la **placa comisural**. Las primeras fibras comisurales corresponden a la **comisura anterior** (véase Fig. 9-33) formada por axones que conectan regiones olfatorias de ambos hemisferios cerebrales (bulbos olfatorios, cortezas piriformes, núcleo amigdaloides) y, más tarde, cortezas del polo temporal.

A continuación atraviesan la lámina terminal las fibras de la **comisura del hipocampo o fórnix** (véase Fig. 9-33). Más tarde, dorsalmente a éstas, ingresan las fibras provenientes del **neocórtex**. Éstas forman el **cuerpo calloso**, la comisura más voluminosa del encéfalo humano. Esta comisura es al principio un fascículo delgado. A medida

que el neocórtex crece y genera nuevas neuronas, las fibras comisurales aumentan en número y el cuerpo calloso se expande en la misma forma que el neocórtex; primero se extiende hacia adelante, luego se dirige hacia atrás describiendo un recorrido curvo de convexidad dorsal por encima del fórnix y del techo del diencéfalo. En la región caudal realiza otra curva marcada, el *splenium* del cuerpo calloso. Entre el cuerpo calloso y el fórnix queda un delgado tabique sagital hueco, el **septum lucidum**, como vestigio de la original lámina terminal (véase Fig. 9-33).

La expansión hacia atrás de la lámina comisural (durante la formación del trígono y del cuerpo calloso terminal) se realiza dorsalmente al techo del ventrículo medio. Por ello, entre lámina comisural y techo del ventrículo, se forma un gran surco ocupado por un pliegue de las meninges y vasos sanguíneos, el **velum interpositum**.

La **comisura habenular** (superior) está constituida por fibras que comunican entre sí regiones del epítalamo. Estas fibras pasan la línea media a través de la placa del techo del diencéfalo por delante del tallo de la pineal (véase Fig. 9-33). La **comisura posterior** está formada por fibras de ambos haces longitudinales mediales que pasan la línea media por detrás de la glándula pineal, en la zona donde la placa del techo diencefálica se continúa con el **tectum** mesencefálico.

El **quiasma óptico** está formado por axones de células ganglionares de la mitad nasal de la retina. Estas fibras salen de la retina como nervios ópticos, se decusan en el quiasma que ocupa la zona medial de la porción ventral de la lámina terminal, luego continúan por los tractos ópticos y terminan en el núcleo geniculado lateral del tálamo y el tubérculo cuadrigémino superior del lado opuesto. Estas fibras se proyectan al centro junto con los axones de las células ganglionares de la mitad temporal de la retina contralateral con la cual comparten el campo visual.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Morfogénesis

La formación de la cresta neural. Segmentación. Organización topográfica. Crestas neurales cefálicas y del tronco

La cresta neural se forma a partir de la zona de transición o frontera ectodermo neural-ectodermo general (SC Origen y formación de la cresta neural. Determinación y migración temprana). Estas células ectodérmicas sufren una transición epitelio-mesenquimática, pasan al compartimento mesenquimático y se ubican como una

cresta dorsal (de ahí su nombre) longitudinal entre el tubo neural y el ectodermo que lo cubre. Luego, las células de la cresta neural migran lateralmente y se separan en dos grupos, uno derecho y otro izquierdo (**Fig. 9-34**). Durante esta migración lateral también sufren una segmentación.

A lo largo del eje céfalo-caudal de la cresta neural se identifican varias regiones. La regionalización más genérica considera una región craneal y una troncal. Cada una de ellas, sin embargo, posee varias subregiones cuyos límites, significado biológico y derivados varían dependiendo de los criterios de clasificación que se utilicen. Para un análisis de tales criterios y de las subregiones resultantes, remitimos al lector a la [Fig. 9-35. Regionalización de la cresta neural](#).

Por otro lado, desde el punto de vista de su participación en el sistema nervioso autónomo (SNA) se describen dos subpoblaciones: la correspondiente al sistema craneosacro o parasimpático y la correspondiente al sistema simpático o cervicotoracolumbar.

Evolución en sentido neural de la cresta neural.

Ganglios espinales. Ganglios simpáticos. Plexos del sistema parasimpático

La cresta neural origina poblaciones neuronales y gliales que forman el sistema nervioso periférico (SNP) tanto de la vida de relación como de la vida vegetativa o autónomo.

Desde el punto de vista de su participación en el desarrollo del SNP de la vida de relación, la cresta neural posee subpoblaciones correspondientes a las mismas regiones que exhibe el SNC: una región cefálica subregionalizada en las vesículas encefálicas y una región troncal o medular subregionalizada en regiones occipital, cervical, torácica, lumbar y sacra. Por otro lado, cada una de estas regiones y subregiones posee también una organización metamérica similar a la que exhibe el SNC ya que para cada segmento del tubo neural hay un segmento correspondiente en la cresta neural. Así, los rombómeros del postencéfalo tienen ganglios sensoriales craneales asociados y cada mielómero tiene un ganglio espinal de la raíz dorsal asociado (**Figs. 9-35**).

Cada uno de estos ganglios posee una población de neuronas sensoriales primarias que recibe la información aferente de una región definida del cuerpo y un conjunto de células gliales que integran tanto el ganglio como los nervios periféricos.

Las neuronas sensitivas poseen una prolongación periférica (dendrita) que inerva diferentes tipos de receptores periféricos y una prolongación central (axón) que ingresa en el SNC y establece sinapsis con neuronas de asociación de las placas alares de la médula o regiones suprasegmentarias.

La cresta neural que participa en el desarrollo del SNA tiene dos subpoblaciones: **a)** una población corresponde al **sistema simpático** que origina los ganglios de la cadena simpática laterovertebral o cervicotoracolumbar, los ganglios preaórticos (celíacos y mesentéricos) y que dan

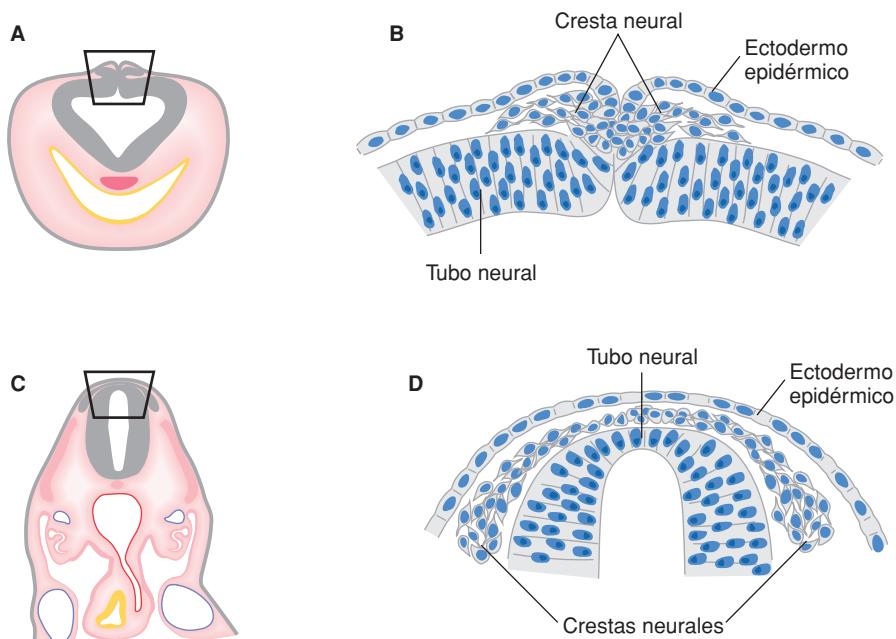


Fig. 9-34. Formación de la cresta neural. **A, B.** En cortes transversales se ilustra cómo durante el cierre del tubo neural se forma la cresta neural. **C, D.** Más tarde las células de la cresta neural migran lateralmente, se segmentan y forman pares de cúmulos celulares macizos a ambos lados del dorso del tubo neural. Desde allí seguirán luego diversas vías de migración que se asocian a diferentes destinos celulares (véase **Fig. 9-36**).



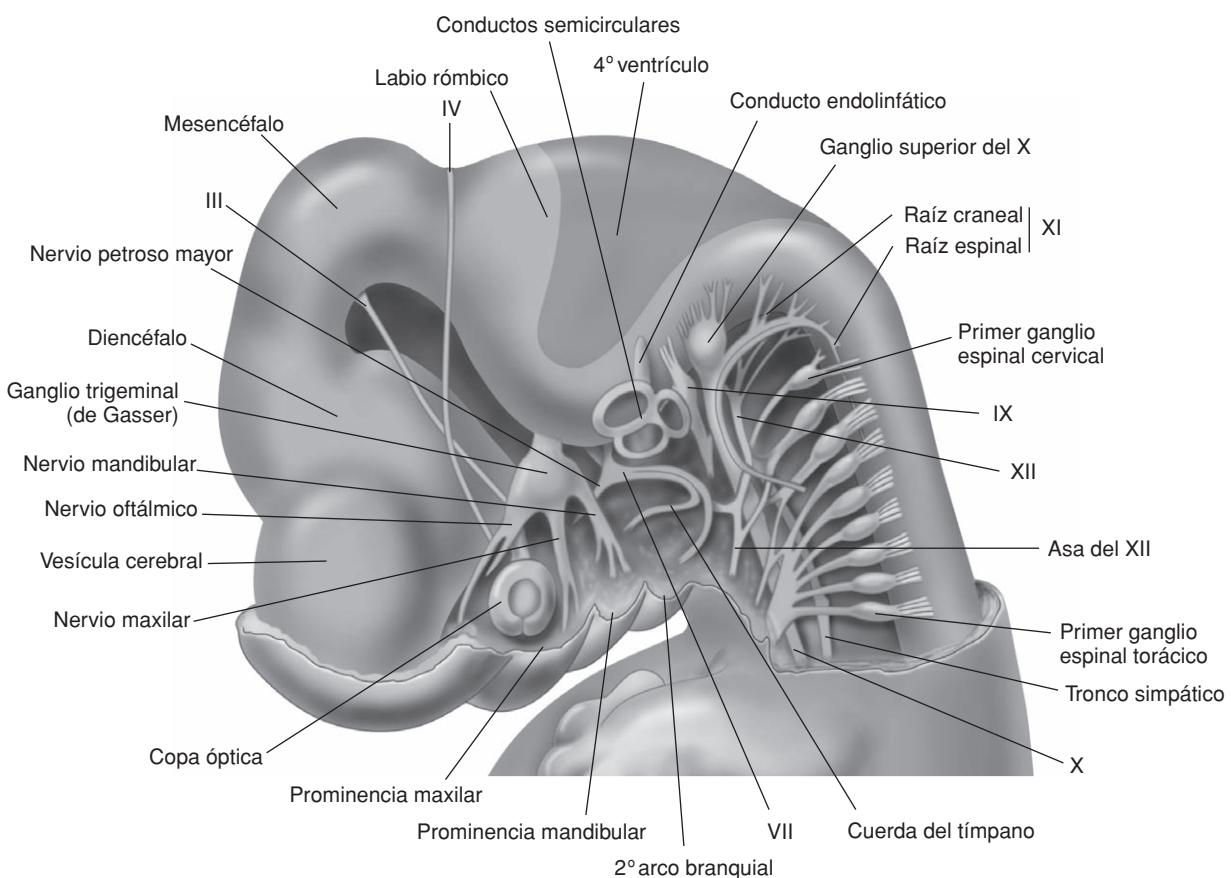


Fig. 9-35. Esquema de la emergencia (origen aparente) de los nervios craneales y de los espinales cervicales y de la ubicación de los ganglios sensoriales asociados. El nervio olfatorio (I) se halla tapado por el ectodermo de la región nasal. El motor ocular externo (VI) emerge cerca de la línea media y el ganglio acusticovestíbular se halla cubierto por los derivados del otocisto.



origen a las fibras que integran los plexos viscerales simpáticos del corazón, pulmones y aparato gastrointestinal; **b)** otra población corresponde al **sistema parasimpático** o craneosacro que origina los plexos parasimpáticos murales (mientérico y submucoso) y los extramurales que regulan el funcionamiento del intestino. Aparte de estos derivados neurales, la cresta neural origina una gran variedad de tipos celulares (Fig. 9-36).

Histogénesis

La organización de los ganglios sensoriales y los ganglios del sistema nervioso autónomo. Neuronas y células satélites

SNP de la vida de relación

Está compuesto por **a)** neuronas sensoriales primarias (afferentes) ubicadas en los ganglios espinales de la raíz dorsal de la médula, **b)** sus prolongaciones periféricas y **c)** los axones (eferentes) de las alfa-motoneuronas loca-

lizadas en el asta anterior de la médula espinal. Las fibras aferentes y eferentes mencionadas forman las raíces dorsal y ventral de la médula que al unirse forman los nervios raquídeos o espinales (véase Fig. 9-36). Luego de su emergencia del conducto raquídeo, los nervios generan plexos en regiones corporales típicas como los plexos cervical, braquial, lumbar y lumbosacro.

Las neuronas sensoriales primarias derivan de una subpoblación de células de la cresta neural. Sus prolongaciones periféricas (dendritas) se conectan con diversos tipos de receptores periféricos y sus prolongaciones centrales (axones) ingresan en la médula donde realizan sinapsis con neuronas de la placa alar (asta dorsal de la médula).

SNP autónomo

En 5^a SD, células de la cresta neural troncal migran a ambos lados de la médula espinal a la zona de la aorta dorsal, formando dos cadenas de ganglios simpáticos paravertebrales conectados entre sí. Otras células migran ventralmente a la aorta dorsal generando los ganglios

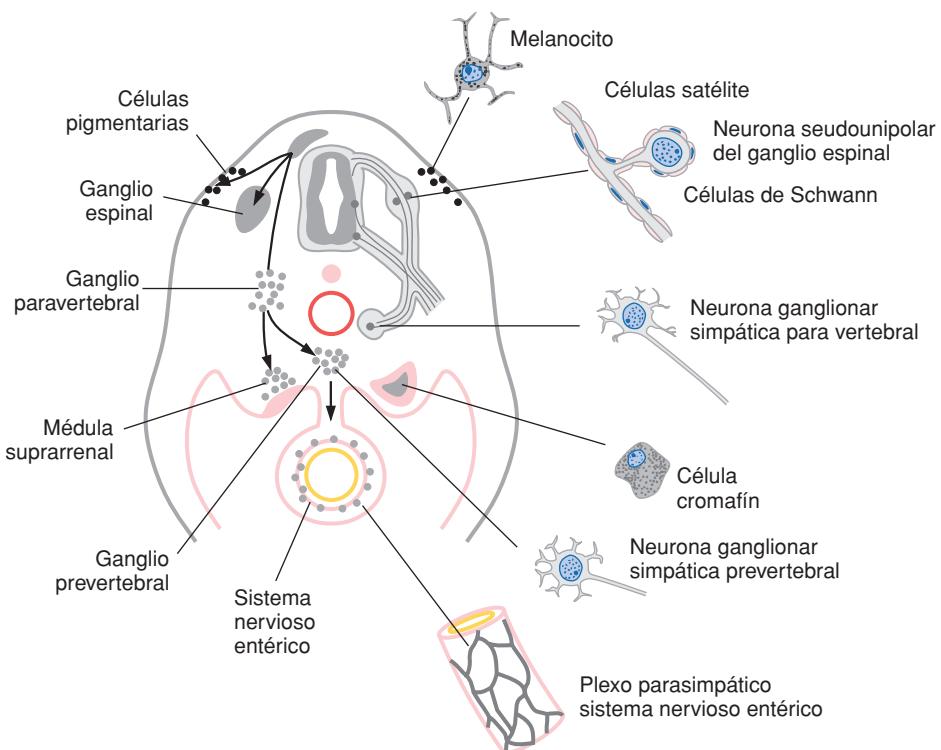


Fig. 9-36. Esquema de las diferentes vías de migración de las células de la cresta neural y de los diversos tipos celulares que originan.



simpáticos prevertebrales, como los ganglios celíacos y mesentéricos. Otras poblaciones migran al corazón, pulmones y aparato gastrointestinal para originar los plexos viscerales parasimpáticos.

Las neuronas periféricas del SN simpático mencionadas reciben inervación central desde núcleos centrales localizados en el asta intermedia (eferente visceral) de la médula espinal. Estos axones que desde la médula van a los ganglios se denominan fibras preganglionares y forman los ramos comunicantes blancos o mielinizados. En los ganglios se originan las fibras posganglionares amielínicas que se dirigen a diferentes blancos periféricos (corazón, pulmones y tracto gastrointestinal) y también se unen a los nervios espinales (ramos comunicantes grises) y a través de ellos llegan a los vasos sanguíneos periféricos y a la piel.

Organización de los nervios y plexos. Las células de Schwann y la mielinización

La existencia de plexos a nivel cervical y lumbosacro se relaciona con la presencia de los miembros. La extirpación de un miembro evita su formación homolateral y el injerto de un miembro induce la aparición de un plexo a ese nivel.

Las células de Schwann se originan de la cresta neural troncal y acompañan a las neuritas del sistema nervioso periférico durante su crecimiento, forman la vaina de mielina que los recubre desde su segmento inicial hasta las terminales sinápticas. Estas células son indispensables para la integridad estructural y funcional de la neurita.

Las fibras de mayor diámetro secretan sustancias como la neurorregulina-1 que regulan el proceso de formación de la vaina de mielina. En las fibras mielinicas, cada célula de Schwann rodea un solo axón y su vaina de mielina se ubica vecina al axón y el resto de su citoplasma en la zona externa. Entre las sucesivas células de Schwann existen zonas sin mielina llamadas nodos de Ranvier.

La mielina está compuesta por capas de membrana de la célula de Schwann que se disponen en espiral durante el proceso de mielinización. Este proceso comienza con la invaginación de un axón en la superficie de la célula de Schwann, de manera que el axón se adosa estrechamente a la célula de Schwann y así las membranas de la célula de Schwann que se enfrentan alrededor del axón se pueden unir. Luego se produce un crecimiento en espiral del citoplasma de la célula de Schwann generando un enorme complejo envolvente de membrana, la vaina de mielina.



AUTEOVALUACIONES

Sección 2: Alteraciones del desarrollo del sistema nervioso

Defectos en la formación del rafe dorsal (disrafias)

Los defectos en la formación del rafe dorsal o disrafias incluyen alteraciones del cierre del tubo neural (neurulación) y/o defectos en la formación de las cubiertas óseas cefálicas (cráneo), troncales (vertebras) o combinaciones de ambas.

Defectos del raquis

Mielosquisis (raquisquisis)

Los defectos en la neurulación incluyen la mielosquisis o mielocele. En la **mielosquisis**, la placa neural no se cierra y, en consecuencia, tampoco se forman los planos anatómicos que cubren el sistema nervioso central. El tubo neural se halla expuesto y se observa tejido neural en degeneración. Puede diagnosticarse prenatalmente a través de la determinación de los niveles de α -fetoproteína en sangre materna y en el líquido amniótico, o a través de la ecografía. La etiología es multifactorial: existen factores genéticos predisponentes y también se asocia a hipertermia, al uso de medicación antiepileptica (ácido valproico) y a hipervitaminosis A. La administración preventiva de ácido fólico, desde dos meses antes del embarazo, reduce un 70% la incidencia de defectos del cierre del tubo neural.

Espina bífida

Las espinas bífidas son defectos del conducto raquídeo (defecto óseo del arco vertebral posterior) que puede tener asociadas alteraciones de las meninges o del propio tubo neural. Se deberían principalmente a alteraciones en la migración, la proliferación o la diferenciación del mesodermo local perineural (principalmente el esclerotomo), o en la formación y cierre del tubo neural a ese nivel. Su frecuencia, variable, se aproxima a 1/1.000 nacimientos.

La **espina bífida quística** es un defecto vertebral grave que puede afectar las meninges e incluso el tubo neural; una o ambos pueden protruir a través del defecto óseo y sobreelevar la piel produciendo un quiste. Se ubica habitualmente en la región lumbosacra y produce un déficit neurológico motor y de control esfinteriano.

Si sólo sobresalen las meninges a través del defecto se llama **meningocele** y si incluye tejido nervioso se denomina **mielomeningocele**. El líquido cefalorraquídeo se acumula en el espacio subaracnoideo ventral al tejido neural generando la masa quística. El mielomeningocele puede iniciarse como una mielosquisis, pero luego la placa neural expuesta se cubre de un epitelio escamoso antes del nacimiento.

En ocasiones, en el sitio de la lesión, la médula espinal queda unida a la columna vertebral y, cuando ésta crece, la médula es arrastrada hacia el extremo caudal. El tronco del encéfalo y cerebelo son, entonces, traccionados hacia el foramen magno (agujero occipital) lo que comprime las cavidades ependimarias, se reduce el flujo de líquido cefalorraquídeo y, en consecuencia, se produce una **hidrocefalia (malformación de Arnold-Chiari tipo 2)** que acompaña a la espina bífida quística.

La **espina bífida oculta** es un defecto óseo vertebral, sin alteración de la médula, que se halla cubierta por los planos cutáneos. Se ubica de preferencia en la región lumbosacra, y la piel presenta un penacho de pelos en la zona afectada. Puede acompañarse de división longitudinal parcial de la columna en dos mitades (diastematomielia) y se halla, aproximadamente, hasta en un 10% de la población.

Defectos craneales: menigocele craneal, meningoencefalocele, meningohidroencefalocele, anencefalia

Son fallas en el desarrollo del cráneo que pueden estar acompañadas por alteraciones de las meninges y el encéfalo. Tienen una frecuencia aproximada de 1/2.000 nacimientos. El hueso más frecuentemente afectado es el occipital y, luego, el frontal. Dependiendo del tamaño del defecto óseo pueden protruir las meninges (**menigocele**), parte del cerebro (**meningoencefalocele** o **encefalocele**) y parte del ventrículo lateral (**meningohidroencefalocele**). Se acompaña frecuentemente de hidrocefalia. Se puede asociar a riñones poliquísticos y polidactilia constituyendo el síndrome de Meckel.

Anencefalia

La anencefalia es la disrafia más severa. Consiste en la falta de desarrollo de la calota craneal acompañada

de ausencia parcial del encéfalo. Tiene una incidencia de 1/1.000 nacimientos y es cuatro veces más frecuente en mujeres que en varones. Afecta el prosencéfalo, el mesencéfalo y el posencéfalo rostral que, debido a la falta de cráneo y al contacto con el líquido cefalorraquídeo, se degenera transformándose en un tejido friable y vascular llamado "cerebrovasculosa". En general mueren prenatalmente; en algunos casos, sobreviven horas o días. Se puede combinar con un defecto espinal adyacente (craneorraquisis). Los ojos y los nervios ópticos (diencéfalo) y los nervios oculomotores (mesencéfalo) se hallan presentes. La adenohipófisis suele ser anormal y genera hipoplasia suprarrenal por falta de corteza fetal. Al no haber reflejo deglutorio se produce hidramnios.

Se ha propuesto que se debe a una incorrecta fusión de los pliegues neurales en el neuroporo anterior y a una falla en el desarrollo del mesénquima cefálico que deriva en un defecto craneal. En el caso de la anencefalia experimental (ratas con hipervitaminosis A) se describen tres etapas: a) falla en el cierre de la parte cefálica del neuroporo anterior (encefalosquisis); b) protrusión del cerebro (exencefalia) seguida de c) degeneración de las partes expuestas, por acción deletérea del líquido amniótico, lo que conduce a la típica anencefalia. En seres humanos las dos primeras etapas ocurrirían en el período embrionario y la tercera fase se produciría desde fines del período embrionario y durante el período fetal.

Hidrocefalia

Consiste en el aumento del volumen del líquido cefalorraquídeo en los ventrículos del SNC o, menos frecuentemente, en el espacio subaracnoideo. Desde el punto de vista patogénico y anatómico se distinguen una forma obstructiva y una comunicante. Dependiendo del momento de aparición del cuadro se distinguen una forma congénita y una neonatal.

La hidrocefalia obstructiva se caracteriza por un bloqueo del flujo, y acumulación de LCR, dentro del sistema ventricular. La forma comunicante se caracteriza por acumulación fuera de las cavidades ependimarias. Suele deberse a déficit de reabsorción de LCR y se corrige espontáneamente con la edad.

La hidrocefalia congénita se manifiesta durante los primeros días de vida extrauterina pero generalmente es identificada mediante ecografía y resonancia magnética durante el embarazo. Se debe a alteraciones morfogenéticas de causa genética o ambiental (fundamentalmente infecciones virales o toxoplasmosis). Algunas se producen tempranamente, entre la 6^a y la 10^a SD cuando se están desarrollando los plexos coroideos, el orificio medio del 4^o ventrículo y el espacio subaracnoideo. Las

que se producen entre la 15^a y 17^a SD, momento en que ocurren la elongación y el estrechamiento relativo del acueducto mesencefálico, suelen causar una hidrocefalia obstructiva. Las que se producen durante el período fetal tardío generalmente se deben a inflamación ependimaria o aracnoidea por infecciones virales o a toxoplasmosis y llevan a alteraciones en la circulación o el drenaje de LCR.

La hidrocefalia neonatal es común en recién nacidos prematuros que sufren hemorragias intraventriculares con coágulos que conducen a obstrucciones o alteraciones del drenaje del LCR.

Se manifiesta clínicamente con macrocefalia, debido al ensanchamiento de las suturas no cerradas a causa del incremento de la presión endocraneana. Presentan aumento de tensión de la fontanela anterior, diastasis de suturas, adelgazamiento de la piel del cuero cabelludo y circulación venosa colateral. La presencia de signos neurológicos depende de la gravedad de la afección.

Holoprosencefalia

Es un espectro de defectos faciales y cerebrales de la línea media de distinta severidad, que va desde la presencia de un único incisivo superior y medial hasta la de un único ojo medial (ciclopía). El telencéfalo también es único o sólo parcialmente dividido en hemisferios, con ausencia de paleopalio o corteza olfatoria (arrinencefalia) y el diencéfalo (falta de quiasma óptico y de neurohipófisis). Se forma una única vesícula óptica (ciclopía) o los ojos están fusionados (sinoftalmía). Se postula que obedece a un defecto del mesodermo precordal. Se vincula a alteraciones de la proteína señal Shh que regula la formación ventromedial del tubo neural, al abuso de alcohol y a cromosomopatías (trisomía 13).

Malformación de Chiari

Existen dos tipos de malformaciones caracterizadas por herniación del SNC a través del foramen occipital. La malformación **Tipo 1** consiste en la herniación de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital por anomalías en la base de cráneo y columna cervical. Se puede acompañar de una dilatación central de la médula espinal llamada siringomielia. Puede ser asintomática o causar severos dolores de cabeza y cuello, trastornos sensitivos y motores en los miembros superiores e inestabilidad. En la malformación **Tipo 2** se hernian el vermis cerebeloso y la médula oblongada y se asocia a espina bifida quística (mielomeningocele) e hidrocefalia, como resultado de la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo. La prevalencia en la población es de 1/1.000.

Alteraciones histogenéticas

Fallas en la organización y/o migración neuronal cortical

Las fallas en la organización y migración neuronal cortical pueden provocar **lisencefalia** o **agiria** y una forma más leve llamada **paquigiria**. En la lisencefalia, la formación de giros o circunvoluciones es deficiente; si el déficit es severo, la superficie cerebral es lisa. La corteza es muy gruesa y está formada por 4 capas. En la paquigiria, las circunvoluciones son amplias y escasas.

Entre las causas de la **lisencefalia** se incluyen las alteraciones en las proteínas LIS1 y DCX en los hombres (influyen en el ensamblado de los microtúbulos del citoesqueleto) y la proteína reelin (componente de la matriz extracelular). Las mutaciones en estas proteínas provocan lisencefalia con hipoplasia cerebelosa. Se transmiten como herencia autosómica recesiva. También pueden producir microcefalia, retraso mental y epilepsia refractaria al tratamiento.

Otra alteración en la organización cortical es la **polimicrogiria**, consistente en circunvoluciones numerosas y pequeñas. Se asocia a retraso mental y epilepsia refractaria.

Déficits en el número de neuronas

El déficit severo en la neuronogénesis puede producir hipoplasia cerebral y esta acompañarse de formación de un cráneo pequeño o **microcefalia**. Algunas reconocen causa **genética** como las mutaciones en genes codificantes de las proteínas microcefalina (participa en la reparación del DNA) o la Aspm (participa en la integridad del centro organizador microtubular del centrosoma), que pueden producir una microcefalia primaria autosómica recesiva; otras se deben a alteraciones **cromosómicas** (trisomía 21) o a teratógenos **ambientales** (lesiones prenatales por toxoplasmosis, rayos X o anoxia perinatal). Un porcentaje elevado presenta retraso mental.

Alteraciones en la posición de las neuronas

Las fallas en la migración neuronal pueden provocar **heterotopías nodulares** periventriculares, subependimarias o subcorticales, y una doble corteza o heterotopía en banda subcortical; se asocian a epilepsia de difícil manejo. La **heterotopía periventricular bilateral** es causada por la falla en el inicio de la migración neuronal. Se forman nódulos en las paredes de los ventrículos laterales. Esto se debe a una alteración de la proteína filamina 1 (su gen se localiza en el cromosoma X) que

participa en la organización de los filamentos de actina. Frecuentemente afecta a mujeres heterocigotas. La **doble corteza** se debe a una alteración que se presenta en las mujeres a causa de una alteración en la proteína doblecortina (producto del gen *DCX*); en varones produce lisencefalia.

Alteraciones en neuronas y circuitos del sistema nervioso debidas a privación de estímulos posnatales

La privación de estímulos durante períodos críticos o sensibles causa alteraciones estructurales y funcionales en diversas áreas corticales. Suele producirse una disminución del volumen cortical debido a un déficit en el desarrollo de circuitos locales, que se acompaña de alteraciones en el patrón de ramificaciones dendríticas y ausencia de regresión de la inervación redundante con mantenimiento de conexiones redundantes transitorias que en condiciones normales no se hubieran estabilizado. Este fenómeno resulta de una competencia desventajosa o desigual entre vías aferentes alteradas (privadas) y no alteradas. Dichas alteraciones se constatan en individuos con alteraciones sensoriales (ceguera, sordera). Existen también períodos críticos para el aprendizaje de actividades complejas como, por ejemplo, el lenguaje y el establecimiento de vínculos o relaciones sociales que requieren para su desarrollo el funcionamiento normal de un conjunto amplio de circuitos de diferentes jerarquías o niveles de integración que son diversamente modelados por los estímulos.

Alteraciones debidas a desnutrición

Los efectos de la desnutrición sobre el desarrollo del SNC pueden llevar a déficits permanentes de aprendizaje y otras funciones cognitivas. Los efectos pueden ser directos, debido a insuficiente aporte de nutrientes al propio SNC, o indirectos, debido a falta de factores tróficos, factores de crecimiento y hormonas necesarias para el desarrollo normal generadas en otros órganos también afectados por la desnutrición. Una alteración concomitante suele ser la anemia que lleva a un déficit de oxigenación.

Diversas regiones del SNC en desarrollo poseen diferentes períodos sensibles; debido a ello, la desnutrición puede producir distintos efectos dependiendo del momento en que se instala. Las consecuencias no suelen ser reconocibles tempranamente; al contrario, pueden permanecer ocultas o manifestarse levemente hasta que se producen situaciones que ponen de manifiesto los déficits funcionales del SNC. Las causas más frecuentes de desnutrición prenatal son la desnutrición materna y la insuficiencia placentaria.

La desnutrición posnatal durante los primeros 18 meses de vida también produce defectos graves ya que parte importante del desarrollo, sobre todo el refinamiento de circuitos y la formación y mielinización de vías, se produce después del nacimiento. Pueden llevar a déficits permanentes en funciones emocionales, cognitivas e intelectuales. Los episodios agudos de desnutrición neonatal también pueden producir alteraciones permanentes.

Las principales alteraciones citogenéticas e histogenéticas observadas en la desnutrición son reducción en el número y disfunción de células gliales, retraso en el crecimiento dendrítico, déficits en la sinaptogénesis y la mielinización defectuosa. Estas alteraciones pueden ser revertidas en buena medida si se implementa un tratamiento nutricional y enriquecimiento de interacciones sociales antes de los dos años de vida posnatal. El éxito en la recuperación disminuye drásticamente con el retraso en el inicio del tratamiento.

Los efectos de la desnutrición posnatal son casi imposibles de separar de los que resultan de factores que habitualmente acompañan a la desnutrición como la falta de estimulación y privaciones socioeconómicas. Juntas, estas condiciones generan un síndrome denominado síndrome de retraso y disfunción mental y física. Los niños presentan problemas de aprendizaje y dificultades escolares que luego repercuten en edades mayores. Presentan déficits en la integración de estímulos sensoriales (p. ej., integración auditiva y visual), retraso en el desarrollo del lenguaje y dificultades en la lectura, la escritura y la aritmética. Estos factores contribuyen a que los individuos que padecieron desnutrición durante la infancia sufran ulteriormente desventajas sociales y económicas.

Hipotiroidismo congénito

El efecto del déficit de hormona tiroidea depende del momento en el que el déficit se instala. Durante la primera mitad de la gestación, el desarrollo del sistema nervioso depende de T4 de origen materno. Éste influye en la migración neuronal, en el crecimiento y diferenciación de neuritas y de células gliales. En animales, el déficit de T4 altera la neuronogénesis posnatal que ocurre en la zona subventricular del bulbo olfatorio y en la zona subgranular del giro dentado.

Durante la corticogénesis, el déficit de T4 deriva en una corteza con capas mal definidas a causa de alteraciones en la migración neuronal. Ello se debería a que regula la expresión de las proteínas reelin, producto del gen *Reelin*, en las células de Cajal-Retzius (capa I) y de la enzima prostaglandina D2 sintasa (producto del gen *Ptgds*). Aun leves déficits hormonales producen alteraciones de la migración, generando ectopias que pueden llevar a la epilepsia. El hipotiroidismo produce también

retardo en la diferenciación de los oligodendrocitos y en la mielinización.

El hipotiroidismo produce varios defectos en el sistema nervioso: déficit del desarrollo del neuropilo, disminución de la neuronogénesis posnatal; disminución del número de interneuronas gabaérgicas en el cerebelo con acumulación de precursores intermedios neuronales; disminución del número de neuronas en la corteza cerebral y alteraciones en el crecimiento y la maduración de neuritas. Aun en el estado adulto, el hipotiroidismo da lugar a déficits en el número de espinas dendríticas corticales y del hipocampo; estas alteraciones se revierten con el tratamiento.

Las causas más frecuentes de déficit de hormonas tiroideas durante el desarrollo son el déficit de yodo, alteraciones tiroideas congénitas e hipotiroidismo materno. Algunas alteraciones poco frecuentes son las mutaciones en el gen que codifica el transportador de la hormona tiroidea MCT8 y mutaciones de los receptores de la hormona.

El **hipotiroidismo endémico (cretinismo)** debido a deficiencia de yodo en la dieta posee dos modos de presentación, el modo neurológico y el mixedematoso. El **cretinismo neurológico** es consecuencia de un déficit grave de yodo en la dieta materna durante la primera mitad de la gestación (etapa sensible a la carencia de T4 materna). Se caracteriza por alteraciones estriatales y corticales que causan retraso mental severo, sordera y un trastorno estriado-palidal caracterizado por paraplejía de miembros inferiores. El **cretinismo mixedematoso** se debe a alteraciones en la tiroideas fetal durante el último trimestre de la gestación y durante el período posnatal a causa de la destrucción glandular por deficiencia de yodo; se caracteriza por hipotiroidismo, estatura corta, desarrollo sexual pobre y anomalías craneofaciales. El retraso mental no es tan severo.

El **hipotiroidismo congénito no endémico** ocurre en 0,25-0,30/1.000 nacidos vivos. Se debe a agenesias o disgenesias tiroideas y/o alteraciones en la síntesis de hormonas tiroideas. Se trata de patologías multifactoriales; se han descrito casos con patrón de herencia mendeliano. La pesquisa neonatal mediante la determinación de la concentración plasmática de TSH permite la detección y el tratamiento tempranos. Pese a que la implementación inmediata del tratamiento evita el retraso mental, los individuos afectados pueden presentar daño cerebral leve que lleva a alteraciones del aprendizaje y defectos en la coordinación motora.

Alteraciones de la mielinización

- Las leucodistrofias son enfermedades desmielinizantes que afectan primaria y predominante al sistema nervioso central. Se deben a déficits enzimáticos

de causa genética. Las leucodistrofias incluyen:

Leucodistrofia metacromática. Enfermedad lisosomal, autosómica recesiva, causada por déficit de la enzima arilsulfatasa A que produce acumulación de cerebrósido sulfato en el sistema nervioso; ocurre en 1:40.000 nacimientos.

- **Adrenoleucodistrofia ligada al X.** Enfermedad peroxisomal por déficit de la proteína de membrana peroxisomal ABCD1, transportadora de ácidos grasos perteneciente a la superfamilia de transportadores ABC; se acumulan ácidos grasos de cadena muy larga en el sistema nervioso, en las glándulas suprarrenales y en los testículos.
- **Adrenomieloneuropatía.** Variante de adrenoleucodistrofia en varones adultos.
- **Enfermedad de Krabbe.** Enfermedad lisosomal, autosómica recesiva (mutación 14q31), causada por déficit de la enzima galactocerebrosidasa que lleva a la acumulación de galactocerebrósido.
- **Enfermedad de Canavan.** Enfermedad autosómica recesiva por déficit de la **enzima** asparto-amilasa que lleva a la acumulación de ácido-N-acetilaspartato en el cerebro.

Estas alteraciones presentan una sintomatología básica similar. La severidad depende de la edad de inicio. Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. En el lactante predomina la detención e involución del desarrollo psicomotor, con irritabilidad, dificultad de alimentación y posturas anormales. Son frecuentes la atrofia óptica y la ceguera. Desde el primer año, se evidencia la alteración de la marcha. A partir de los cinco años comienzan los problemas de comportamiento, déficits de atención, aprendizaje y lenguaje. Posteriormente se desarrolla parálisis progresiva, movimientos anormales y espas-

mos musculares, evolucionando a una demencia y por último la muerte.

Neurocristopatías

Son alteraciones del desarrollo debidas a fallas en diversas conductas del desarrollo (proliferación o migración) de las células derivadas de la cresta neural. La mayor parte de ellas producen alteraciones en el desarrollo de la cara, el cuello y de órganos contenidos en él, y son tratadas en sus respectivos capítulos.

Alteraciones en tractos y nervios

La alteración más frecuente es la **agenesia del cuerpo calloso** que puede ser parcial o total y suele ser un hallazgo accidental ya que los síntomas neurológicos pueden pasar inadvertidos. Se asocia a un tercer ventrículo dilatado y se debe a una falta de desarrollo de la placa comisural y/o una falla en el cruce de las fibras interhemisféricas. Si no tiene otras patologías asociadas es esencialmente asintomática. Solo se pone de manifiesto ante pruebas diagnósticas específicas que implican la utilización de conexiones interhemisféricas. Se asocia a hipertelorismo y puente nasal ancho. La etiología es heterogénea; se asocia a infecciones prenatales, exposición a alcohol durante la gestación, diabetes materna, déficit de vitaminas y exposición a radiaciones. Se asocia a alteraciones en varias proteínas (codificadas por unos 30 genes) entre las que se cuentan factores de transcripción, componentes de la matriz extracelular, señales intracelulares y factores de crecimiento. En seres humanos se han observado casos con patrón de herencia mendeliana. La prevalencia es difícil de evaluar debido a que se trata de una patología asintomática, oscila entre 5-30/1.000 nacidos vivos.



AUTOEVALUACIÓN

Sección 3: Bases celulares y moleculares del desarrollo del sistema nervioso

Síntesis Conceptuales relacionadas con el desarrollo del sistema nervioso disponibles en el **sitio web**. Pueden ser utilizadas como material de lectura para resolver las actividades de aprendizaje de este capítulo u otras diseñadas e implementadas por el docente.

↳SC El papel del hipoblasto en la gastrulación y en la inducción neural

- ↳SC El cierre del tubo neural
- ↳SC Poblaciones celulares organizadoras (pcO) y la regionalización y determinación progresiva del tubo neural
- ↳SC La metamerización del SNC
 - ↳SC Las placas alares y basales. Su función de desarrollo. Su evolución diferencial en función del espacio (eje céfalo-caudal)
 - ↳SC La fase proliferativa del desarrollo del SNC. Subfases y tipos de proliferación celular durante la neuronogénesis y gliogénesis
 - ↳SC La fase migratoria del desarrollo del SNC I. Tipos de comportamientos migratorios. La traslocación del soma
 - ↳SC Especificación/determinación y diferenciación de tipos celulares en el sistema nervioso. Las fases de la diferenciación neuronal
 - ↳SC Bases celulares y moleculares de la neuritogénesis. El comportamiento del cono de crecimiento axonal
 - ↳SC La remodelación de circuitos dependiente de actividad espontánea durante el desarrollo embrionario y el refinamiento de circuitos dependiente de estimulación ambiental posnatal
 - ↳SC Origen y formación de la cresta neural. Determinación y migración temprana
 - ↳SC Regionalización de la cresta neural

Sección 4: Actividades de aprendizaje

INTEGRACIÓN HORIZONTAL

La médula espinal posee dos engrosamientos (uno cervical y uno lumbar) y en relación con ellos se generan los plexos braquial y crural. La extirpación experimental del esbozo de miembro disminuye o hace desaparecer los engrosamientos medulares y sus plexos asociados.

Consignas

- Describa cómo se forman los engrosamientos mencionados.
- Explique qué CCD están involucrados en su formación.
- Describa cómo participan las neuronas sensoriales primarias y las alfa-motoneuronas en la formación de los nervios espinales.
- Elabore hipótesis explicativas acerca de cómo los nervios se organizan en plexos.
- Elabore hipótesis explicativas acerca de cómo la remoción experimental de los esbozos de miembros puede modificar el desarrollo de la médula espinal y los plexos mencionados.

Material de lectura

- ↳SC La fase proliferativa del desarrollo del SNC. Subfases y tipos de proliferación celular durante la neuronogénesis y gliogénesis

↳SC Bases celulares y moleculares de la neuritogénesis. El comportamiento del cono de crecimiento axonal

↳SC La remodelación de circuitos dependiente de actividad espontánea durante el desarrollo embrionario y el refinamiento de circuitos dependiente de estimulación ambiental posnatal

Fases histogenéticas básicas: fase proliferativa, migratoria, de diferenciación, de neuritogénesis y de sinaptogénesis

INTEGRACIÓN VERTICAL

La mielosquisis (raquisquisis) constituye un defecto de cierre del tubo neural a nivel medular. Puede deberse a fallas en la convergencia y elongación de las células del neuroepitelio (polaridad planar), proliferación epitelial a lo largo del eje céfalo-caudal o fallas en las fuerzas extrínsecas participantes.

Consignas

- Defina el papel que poseen la convergencia y la elongación del neuroepitelio en el cierre del tubo neural.
- Defina el papel de la proliferación celular en el cierre del tubo neural.
- Defina el papel de la adhesividad celular en el cierre del tubo neural.
- Postule hipótesis acerca de cómo fallas en los mecanismos mencionados podrían contribuir al desarrollo de fallas en el cierre del tubo neural.

Material de lectura

↳SC El cierre del tubo neural



CASO CLÍNICO

Una pareja concurre a la consulta pediátrica con su hijo, Erik A., lactante de 3 meses, derivada desde una sala médica de la zona rural de la provincia donde le dijeron que el bebé podría tener algún problema “de nacimiento” en el cerebro. Probablemente “agua en el cerebro”. Al principio no lo trajeron porque pensaban que el bebé era normal pero ahora, en el último mes, Erik llora repentinamente como un “chillido”, y se lo ve “muy molesto” (irritabilidad); ha tenido vómitos y “le cuesta levantar la cabeza”.

Durante el interrogatorio refiere que la “partera” les había dicho que ya en el momento del nacimiento tenía los huesos de la cabeza (cráneo) separados y el espacio entre ellos (fontanela) era “abombado” y tenso. También les dio una hoja donde decía la velocidad a la que crece la cabeza. Le midieron la cabeza (perímetro cefálico) y les parecía que crecía más rápido que lo que decía la tablita de la hoja.

En el examen físico, Erik se halla irritable, con las fontanelas abombadas y tensas y posee un perímetro cefálico mayor que lo normal.

Se le realiza un estudio ecográfico y se observa un significativo aumento de las cavidades ventriculares.



HOJA DE TRABAJO PARA EL CASO CLÍNICO