

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Análisis de la influencia del proceso de odontogénesis en el desarrollo esquelético medio-facial en el feto humano y en distintas especies murinas

Egilea /Autora:

Natalia Val Funcia

Zuzendaria / Directora:

Ana Salomé Sánchez del Rey

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. FORMACIÓN DE LOS ARCOS BRANQUIALES, Y SUS DERIVADOS	1
1.2. MORFOGÉNESIS FACIAL DE SUPERFICIE	2
1.3. FORMACIÓN DE LAS FOSAS NAALES	2
1.4. FORMACIÓN DEL PALADAR	3
1.5. TIPOS DE OSIFICACIÓN	3
1.6. ODONTOGÉNESIS	3
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3.1. MATERIAL	5
3.1.1. Material humano	5
3.1.2. Material murino	6
3.2. MÉTODOS	6
3.2.1. Preparación del material para estudio histológico	6
3.2.1.1. Material humano	6
3.2.1.2. Material murino	7
3.2.2. Descripción de los parámetros morfométricos estudiados	7
3.2.2.1. Diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario	7
3.2.2.2. Diámetro anteroposterior máximo del germen dentario	8
3.2.2.3. Diámetro lateromedial máximo del germen dentario	8
3.2.2.4. Área del germen dentario	9
3.2.3. Obtención de microfotografías	9

3.2.4. Tratamiento asistido por ordenador de las microfotografías	10
3.2.5. Selección de microfotografías	10
4. HALLAZGOS EN EL HOMBRE	14
4.1. ESTUDIO MORFODESCRIPTIVO	14
4.1.1. Feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas de desarrollo)	14
4.1.2. Feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas de desarrollo)	14
4.1.3. Feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas de desarrollo)	15
4.1.4. Feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas de desarrollo)	16
4.2. ESTUDIO MORFOMÉTRICO	33
5. HALLAZGOS EN MURINOS	35
5.1. ESTUDIO MORFODESCRIPTIVO	35
5.1.1. Rata Wag de 60 días de vida postnatal	35
5.1.2. Embrión de rata blanca Webster de 20 días	35
5.1.3. Ratón suizo de 1 día de vida postnatal	35
5.1.4. Ratón suizo de 15 días de vida postnatal	36
5.1.5. Rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal	36
5.2. ESTUDIO MORFOMÉTRICO	42
6. DISCUSIÓN	43
6.1. DESARROLLO DE LA CARA	43
6.2. REGULACIÓN DEL DESARROLLO FACIAL	43
6.2.1. Cerebro y cresta neural	44

6.2.2. La interacción entre el epitelio germinativo oral y el mesénquima facial	44
6.3. HALLAZGOS DEL PRESENTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN	44
7. CONCLUSIONES	47
8. AMPLIACIÓN DEL ESTUDIO	48
8.1. MATERIAL HUMANO	48
8.2. MATERIAL MURINO	48
9. AGRADECIMIENTOS	49
10. BIBLIOGRAFÍA	49

1. INTRODUCCIÓN

El proceso de osteogénesis de la base craneal ha despertado un extraordinario interés científico-investigativo y didáctico en la Cátedra de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco, dando esto lugar a numerosas y relevantes publicaciones, de entre las que destacan: *Cranial base ossification in human and rats*^[1], *Morphologic and morphometric study on human Scarpa ganglion development*^[2], y *A comparative morphologic and morphometric study about geniculate ganglio development in man and in rat*^[3]. Este interés ha servido de punto de partida en la concepción y desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado.

Para comprender mejor los procesos embrionarios que originan el desarrollo normal del macizo facial en el embrión humano, y de su interrelación con la odontogénesis, haremos a continuación una descripción de la formación de los mismos.

Esta introducción ha sido elaborada a partir de los siguientes libros de texto: *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental* de Gómez de Ferraris^[4], *Embriología médica* de Moore^[5], *Embriología médica* de Langman^[6] y *Embriología humana* de Flores^[7].

1.1. FORMACIÓN DE LOS ARCOS BRANQUIALES, Y SUS DERIVADOS

Son estructuras que juegan un papel fundamental en el desarrollo de toda la región del macizo óseo de la cara. Los arcos branquiales son núcleos de tejido mesenquimatoso, derivado del mesodermo. Éstos se encuentran recubiertos externamente por ectodermo de superficie e internamente por tejido epitelial de origen endodérmico. Cada arco branquial contiene, además del tejido mesenquimatoso, células de la cresta neural que formarán el componente esquelético de la cara, un componente arterial y un componente nervioso. En la **Figura 1** se ilustra una sección transversal de los arcos branquiales y sus componentes. En la **Tabla 1** se recogen las estructuras arteriales, nerviosas, musculares y esqueléticas que derivan de cada arco branquial.

Tabla 1. Estructuras arteriales, nerviosas, musculares y esqueléticas que derivan de los arcos branquiales.

Tabla modificada del libro de texto *Embriología médica* de Langman^[6].

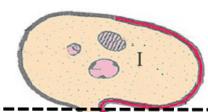
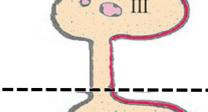
Arco branquial	Arco aórtico	Par craneal	Derivados Musculares	Derivados esqueléticos
	I (Art. Maxilar)	Trigémino, V par	Músculos de la masticación, tensor del tímpano, milohioideo, tensor del velo del paladar, vientre anterior del digástrico	Premaxilar, maxilar superior, hueso cigomático, parte del hueso temporal, maxilar inferior, cartilago de Meckel, maxilar inferior, martillo, yunque, ligamento del martillo, ligamento esfenomandibular
	II (Art. tiroidea, estapedia)	Facial, VII par	Músculos de la mímica, estapedio, estilohioideo, vientre posterior del digástrico	Estribo, apófisis estiloides, ligamento estilohioideo, asta menor y porción superior del cuerpo del hueso hioides
	III (Art. carótida interna)	Glosofaríngeo, IX par	Estilofaríngeo	Asta mayor y porción inferior del cuerpo del hioides
	IV (Arteria subclavia derecha y aorta)	Vago, X par	Musculatura laríngea y faríngea	Cartilagos de la laringe

Figura 1. Sección transversal a nivel de los arcos branquiales en un embrión humano. La imagen ha sido tomada y modificada del libro de texto *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental* de Gómez de Ferraris^[4].

1.2. MORFOGÉNESIS FACIAL DE SUPERFICIE

La morfogénesis facial de superficie comienza en la cuarta semana del desarrollo intrauterino, alrededor del estomodeo, que supone la boca primitiva. Las cinco prominencias faciales que aparecen alrededor del estomodeo, son: una prominencia frontonasal, dos prominencias maxilares y dos prominencias mandibulares.

1.3. FORMACIÓN DE LAS FOSAS NASALES

Hacia el final de la cuarta semana, aparecen en las partes inferolaterales de la prominencia frontonasal dos engrosamientos ovales del ectodermo de superficie, denominadas plácodas nasales. Inicialmente, éstas son convexas, pero más adelante se estiran y aparece una depresión plana. El tejido mesenquimal de los bordes de las plácodas prolifera, dando lugar a la aparición de unas elevaciones con forma de herradura, que corresponden a las prominencias nasales mediales y laterales. Las prominencias del borde exterior de las fosas son las prominencias nasales laterales y las del borde interior son las prominencias nasales mediales. Como consecuencia, las plácodas nasales se sitúan en zonas de depresión denominadas fosas nasales. La

progresiva profundización en el mesénquima subyacente de las fosas nasales da lugar a la formación de los sacos nasales primitivos. En un primer momento, los sacos nasales están separados de la cavidad oral por la membrana oronasal. Esta membrana se rompe al final de la sexta semana del desarrollo intrauterino, comunicándose así, la cavidad nasal con la oral.

1.4. FORMACIÓN DEL PALADAR

Como resultado de la proliferación, y por ello, crecimiento de las prominencias maxilares, las porciones mediales de las prominencias nasales convergen, constituyendo el segmento intermaxilar, que formará parte del maxilar superior con los 4 incisivos y el paladar primario.

En cuanto al paladar secundario, éste se forma por la convergencia y fusión en la línea media de las crestas palatinas de los maxilares superiores. Además, las crestas palatinas se fusionan anteriormente con el paladar primario. Mientras, el tabique nasal crece hacia abajo, uniéndose con la cara cefálica del paladar recién formado.

1.5. TIPOS DE OSIFICACIÓN

Se pueden distinguir dos tipos de osificación: la osificación membranosa y la osificación endocondral.

En la osificación membranosa se forma hueso a partir de condensaciones del tejido conjuntivo mesenquimal embrionario. Las células mesenquimatosas del tejido conjuntivo embrionario, al ser estimuladas por distintos factores, se diferencian en osteoblastos, constituyendo así un centro de osificación primario. Mediante osificación membranosa se forman los huesos del esqueleto facial.

En la osificación endocondral se forma hueso a partir del tejido cartilaginoso previo, es decir, sobre un molde cartilaginoso previo.

1.6. ODONTOGÉNESIS

En el desarrollo de los dientes intervienen dos capas germinativas embrionarias, que son: el epitelio ectodérmico que tapiza la cavidad bucal primitiva, y el ectomesénquima subyacente, provisto de células mesenquimatosas entremezcladas con células procedentes de la cresta neural.

En la sexta semana del desarrollo intrauterino, el ectomesénquima subyacente induce la proliferación de las células de la capa basal del epitelio que tapiza los procesos maxilares de la cavidad bucal primitiva, en los sitios predeterminados genéticamente. Como resultado de esta actividad proliferativa, se produce el engrosamiento del mencionado epitelio, que penetra en profundidad, para formar lo que se conoce como lámina dental. Según avanzan y proliferan las células del epitelio de la lámina dental, se origina un engrosamiento de aspecto redondeado, del extremo más profundo, que conforma la yema dental. Al mismo tiempo, las células del ectomesénquima que rodean esta estructura se condensan.

Debido a la continua proliferación desigual de las células de la cara lateral de la yema dental, el germen en desarrollo va adquiriendo una morfología de casquete, en el que se observa: un epitelio dental periférico dispuesto en la convexidad del germen, un epitelio dental interno dispuesto en la concavidad y un núcleo central denominado retículo estrellado. El tejido mesénquimal localizado en el interior de la concavidad conforma la papila dental.

Al crecer el germen dentario adquiere el aspecto de una campana; en este estadio se hace evidente una nueva capa en la estructura dentaria, el estrato intermedio, formada por varias capas de células planas entre el epitelio dental interno y el retículo estrellado. Mientras, las células mesenquimatosas de la papila dental adyacente al epitelio dental interno del germen dentario se diferencian en odontoblastos, que más adelante, serán los responsables de la formación de dentina. En cambio, las células epiteliales del epitelio dental inferior se diferencian en ameloblastos, especializados en la formación del esmalte.

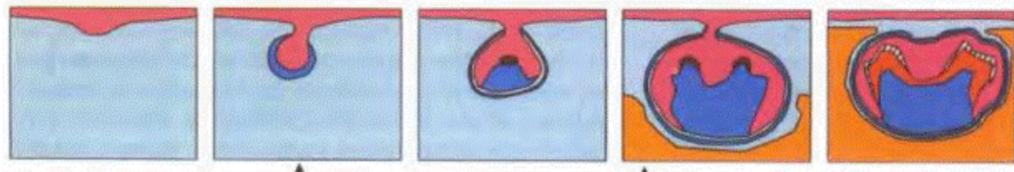


Figura 2. Formación del diente en distintas fases del desarrollo. Se muestran los diferentes estadios del germen dental. Imagen tomada de *Internet*.

2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1** Estudiar el desarrollo del macizo óseo de la cara, tanto en el feto humano como en distintas especies murinas.
- 2** Analizar la posible influencia del epitelio germinativo oral y de los gérmenes dentales en el proceso de osificación del macizo óseo de la cara, tanto en el feto humano como en distintas especies murinas.
- 3** Estudiar el proceso de odontogénesis en fetos humanos de diferentes edades. Estudio morfodescriptivo y morfométrico de gérmenes dentales de fetos humanos de diferentes edades.
- 4** Estudiar el proceso de odontogénesis en distintas especies murinas. Estudio morfodescriptivo y morfométrico de gérmenes dentales de distintas especies murinas.
- 5** Comparar el proceso de odontogénesis en el hombre y en murinos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

Para la realización de este trabajo de investigación se ha utilizado material humano y material murino.

3.1.1. Material humano

El material humano que se ha empleado procedía de abortos espontáneos registrados en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Basurto de Bilbao durante los años 1974 y 1982. El informe ginecológico indicaba que todos los fetos humanos eran macroscópicamente normales. La edad de los fetos humanos se estimó a partir de la longitud céfalo-caudal de los mismos. Las longitudes céfalo-caudales de los especímenes estudiados han sido de 45mm, 74mm, 90mm y 134mm, que se corresponden con una edad fetal de 9, 13, 14, y 17 semanas de gestación, respectivamente.

3.1.2. Material murino

El material murino que se ha empleado ha sido un embrión de rata blanca Webster de 20 días de gestación, una rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal, una rata Wag de 60 días de vida postnatales, un ratón suizo de 1 día de vida postnatal, un ratón suizo de 3 días de vida postnatales y un ratón suizo de 15 días de vida postnatales, todos los cuales procedían del animalario de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco. La edad del embrión de rata blanca Webster fue valorada según la técnica del frotis vaginal, considerándose como primer día de gestación el día de aparición del flujo mucoide en la hembra de rata preñada.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Preparación del material para estudio histológico

3.2.1.1. Material humano

Los fetos humanos de 45mm, 74mm, 90mm y 134mm de longitud céfalo-caudal fueron decapitados. El intervalo de tiempo entre el momento del aborto y la decapitación y fijación en líquido de Bouin de las cabezas osciló entre 8 y 12 horas. El líquido de Bouin actuó como agente fijador, así como agente decalcificante. Para comprobar el estado de dureza de las piezas, se pincharon diariamente con un estilete las zonas más periféricas de éstas. Una vez la pieza alcanzó el grado correcto de ablandamiento, se procedió a su deshidratación mediante pases sucesivos en soluciones de alcohol a concentración creciente, y finalmente en benzoato de metilo. Después, se procedió a la inclusión de todo este material en parafina.

Con posterioridad, se seccionaron en diferentes planos, con un espesor de alrededor de 10 a 15 μm . Los planos de corte utilizados fueron: plano axial para el feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal; plano sagital para los fetos humanos de 74 y 90mm de longitud céfalo-caudal; y plano coronal para el feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal.

Las secciones correspondientes al feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal fueron teñidas con hematoxilina-eosina. Las secciones correspondientes al feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal fueron teñidas con hematoxilina-eosina,

ácido peryódico de Schiff (PAS) y tricrómico de Masson. Las secciones correspondientes al feto humano de 90mm y 134mm de longitud céfalo-caudal fueron teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson.

3.2.1.2. Material murino

El embrión de rata blanca Webster fue extraído mediante cesárea de la hembra de rata preñada a los 20 días de gestación, y después fue decapitado. La rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal y los ratones suizos de 1, 3 y 15 días de vida postnatales fueron decapitados en las edades mencionadas. Las cabezas fueron inmediatamente introducidas en líquido de Bouin. El procesamiento del material murino fue similar al del material humano. La rata Wag de 60 días de vida postnatales no fue procesada.

Con posterioridad, se seccionaron en diferentes planos, con un espesor que oscilaba entre 5 a 15 μm . Los planos de corte utilizados fueron: plano axial para el embrión de rata blanca Webster de 20 días de gestación; plano sagital para los ratones suizos de 1, 3 y 15 días de vida postnatales; y plano coronal y plano axial para la rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal.

Las secciones correspondientes al embrión de rata blanca Webster de 20 días de gestación y rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal fueron teñidas con hematoxilina-eosina. Las secciones correspondientes a los ratones suizos de 1, 3 y 15 días de vida postnatales fueron teñidas con hematoxilina eosina y tricrómico de Masson.

3.2.2. Descripción de los parámetros morfométricos estudiados

3.2.2.1. Diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario

Es la máxima distancia entre el vértice del epitelio dental externo y la base de la papila dental del germen dentario. Para hallar el diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario, se marca con un punto el vértice del epitelio dental externo y con otro la base de la papila dental. A partir de dichos puntos, el programa *NIS-Elements Basic Research*[®] traza automáticamente una línea continua que los une y mide. Se utiliza como unidad de medida la micra (μm) (**Figuras 3, 4 y 5**).

Este diámetro coincide con el eje largo máximo de los gérmenes dentarios de los fetos humanos de 74mm y 90mm de longitud céfalo-caudal (**Figura 3**), así como de los ratones suizos de 1 día, 3 días y 15 días de vidas postnatales (**Figura 4**), todos los cuales han sido seccionados en el plano sagital. Asimismo, este diámetro coincide con el eje largo máximo de los gérmenes dentarios del feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal, el cual ha sido seccionado en el plano coronal (**Figura 5**).

El diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario se midió varias veces, seleccionándose aquella medida que ofrecía el valor mayor. Todas las mediciones del diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario se realizaron por el mismo observador.

3.2.2.2. Diámetro anteroposterior máximo del germen dentario

Es la máxima distancia entre el epitelio dental externo localizado más anteriormente y el epitelio dental externo localizado en la parte más posterior del germen dentario. Para hallar el diámetro anteroposterior máximo del germen dentario, se marca con un punto el sitio más anterior del epitelio dental externo y con otro el sitio más posterior. A partir de dichos puntos, el programa *NIS-Elements Basic Research*[®] traza automáticamente una línea continua que los une y mide. Se utiliza como unidad de medida la micra (μm) (**Figuras 3 y 4**).

Este diámetro coincide con el ancho máximo de los gérmenes dentarios de los fetos humanos de 74mm y 90mm de longitud céfalo-caudal (**Figura 3**), así como de los ratones suizos de 1 día, 3 días y 15 días de vidas postnatales (**Figura 4**), todos los cuales han sido seccionados en el plano sagital.

El diámetro anteroposterior máximo del germen dentario se midió varias veces, seleccionándose aquella medida que ofrecía el valor mayor. Todas las mediciones del diámetro anteroposterior máximo se realizaron por el mismo observador.

3.2.2.3. Diámetro lateromedial máximo del germen dentario

Es la máxima distancia entre el epitelio dental externo localizado más medialmente y el epitelio dental externo más lateral del germen dentario. Para hallar el diámetro lateromedial máximo del germen dentario, se marca con un punto el sitio del epitelio dental externo más medial y con otro el sitio más lateral. A partir de dichos puntos, el

programa *NIS-Elements Basic Research*[®] traza automáticamente una línea continua que los une y mide. Se utiliza como unidad de medida la micra (μm) (**Figura 5**).

Este diámetro coincide con el ancho máximo de los gérmenes dentarios del feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (**Figura 5**), el cual ha sido cortado en el plano coronal.

El diámetro lateromedial máximo del germen dentario se midió varias veces, seleccionándose aquella medida que ofrecía el valor mayor. Todas las mediciones del diámetro lateromedial máximo se realizaron por el mismo observador.

3.2.2.4. Área del germen dentario

Es la superficie acotada de la porción del plano que ocupa el germen dentario. Para hallar el área del germen dentario se delimita los límites anatómicos del mismo con puntos. El programa *NIS-Elements Basic Research*[®] une dichos puntos con un trazo continuo y calcula el área automáticamente. Se utiliza como unidad de medida la micra al cuadrado (μm^2) (**Figuras 6, 7, 8 y 9**).

El área del germen dentario se midió varias veces, seleccionándose aquella medida que ofrecía el valor mayor. Todas las mediciones se realizaron por el mismo observador.

3.2.3. Obtención de microfotografías

Las preparaciones han sido observadas y estudiadas minuciosamente a través de un microscopio óptico convencional marca Nikon[®] modelo Eclipse 50i, con una magnificación de aumento microscópico de 2X, 4X, 10X y 20X, propiedad del departamento de Dermatología, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco. El sistema elegido para la captura y digitalización de las microfotografías ha consistido en una cámara Nikon[®] DS-Fi1 acoplada al microscopio y conectada al ordenador mediante el *software* de análisis de imágenes *NIS-Elements Basic Research*[®] 3.0.

Se han observado todas las preparaciones de un mismo espécimen con una magnificación de aumento microscópico de 2X. De cada espécimen se han seleccionado para ser fotografiadas aquellas preparaciones que mejor estado de

conservación y tinción presentaban, y aquellas con hallazgos de interés para el presente estudio. Con objeto de favorecer la interpretación de los territorios embriológicos, se ha decidido elaborar imágenes que contengan una vista panorámica general de los mismos mediante reconstrucciones. Para ellos realizamos microfotografías de manera secuencial, de tal manera que las imágenes adyacentes guardaban un cierto solape entre ellas (**Figura 10A**).

3.2.4. Tratamiento asistido por ordenador de las microfotografías

Cada una de las microfotografías obtenidas han sido procesadas y editadas con la ayuda de los programas de edición digital de imágenes *Adobe® Photoshop®* y *PhotoScape®*. Es preciso señalar que las microfotografías no han sido manipuladas: ni se han modificado, ni añadido, ni quitado estructuras que no estuvieran originalmente en las preparaciones. Para obtener microfotografías de mejor calidad técnica, se ha procedido a su optimización mediante la ejecución de la secuencia *Imagen/Ajustar/Niveles automáticos* en el programa *Adobe® Photoshop®*. Las reconstrucciones se realizaron mediante el empleo de la serie *Archivo/Automatizar/Photomerge* en el programa *Adobe® Photoshop®* (**Figura 10B**). Para favorecer la identificación de las estructuras y detalles anatómicos más relevantes en cada una de las microfotografías, se insertaron letras, números y símbolos utilizando el programa *PhotoScape®*.

3.2.5. Selección de microfotografías

Una vez las microfotografías han sido tratadas digitalmente, han sido cuidadosamente seleccionadas aquellas que han resultado ser más representativas y que ilustran de la mejor manera posible el objeto de este trabajo de investigación. Se ha intentado obviar la inclusión de microfotografías casi-duplicadas, para evitar una saturación repetitiva de contenidos.

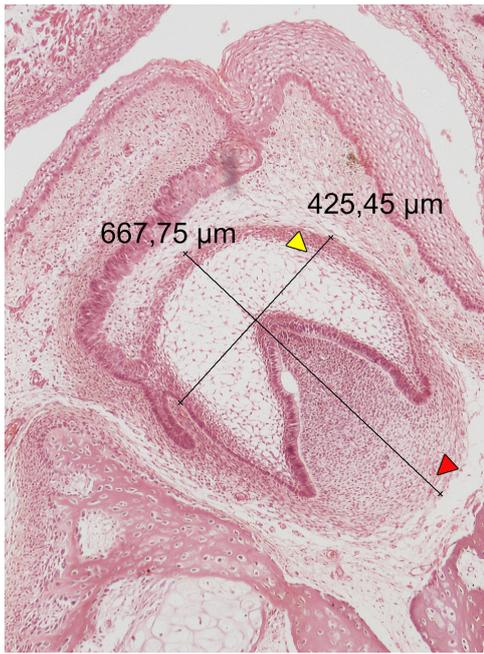


Figura 3. Ejemplo de medición del diámetro céfalo-caudal máximo y del diámetro anteroposterior máximo de un germen dentario. Se muestra un corte histológico en el plano sagital de un germen dentario del maxilar inferior de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). La punta de flecha roja (▲) señala la medición del diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario, mientras que la punta de flecha amarilla (▲) señala la medición del diámetro anteroposterior máximo del mismo. Las mediciones se han realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra, µm. Hematoxilina-Eosina, 10X.

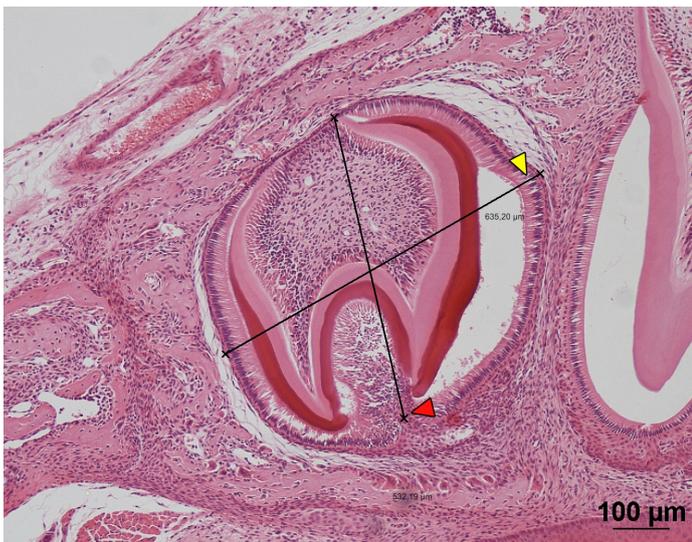


Figura 4. Ejemplo de medición del diámetro céfalo-caudal máximo y del diámetro anteroposterior máximo de un germen dentario, molar. Se muestra un corte histológico en el plano sagital de un germen dentario que corresponde al molar más posterior del maxilar superior de un ratón suizo de 15 días de vida postnatales. La punta de flecha roja (▲) señala la medición del diámetro céfalo-caudal máximo del germen dentario, mientras que la punta de flecha amarilla (▲) señala la medición del diámetro anteroposterior máximo del mismo. Las mediciones se han realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra, µm. H-E, 10X.

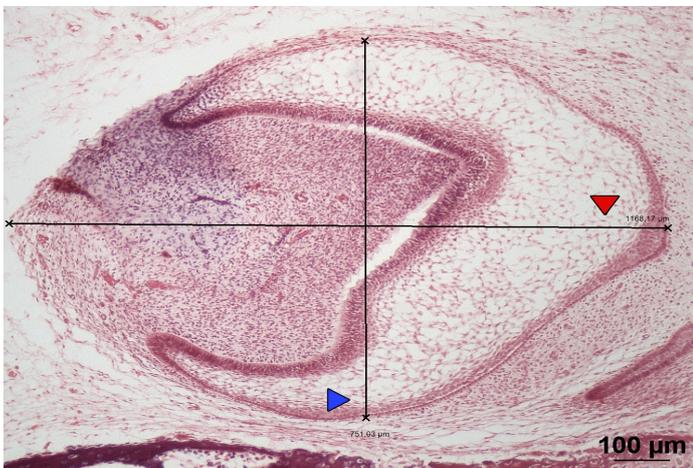


Figura 5. Ejemplo de medición del diámetro lateromedial máximo y del diámetro céfalo-caudal máximo de un germen dentario. Corte histológico en el plano coronal de un germen dentario del maxilar superior de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). La punta de flecha azul (▲) señala la medición del diámetro lateromedial máximo del germen dentario, mientras que la punta de flecha roja (▲) señala la medición del diámetro céfalo-caudal máximo del mismo. Las mediciones se han realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra, µm. H-E, 10X.



Figura 6. Ejemplo de medición del área de un germen dentario del maxilar superior. Corte histológico en el plano sagital del germen dentario más anterior del maxilar superior de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). La medición se ha realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra al cuadrado, μm^2 . Ácido peryódico de Schiff, 10X.



Figura 7. Ejemplo de medición del área de un germen dentario del maxilar superior. Corte histológico en el plano sagital del germen dentario intermedio del maxilar superior de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). La medición se ha realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra al cuadrado, μm^2 . Ácido peryódico de Schiff, 10X.

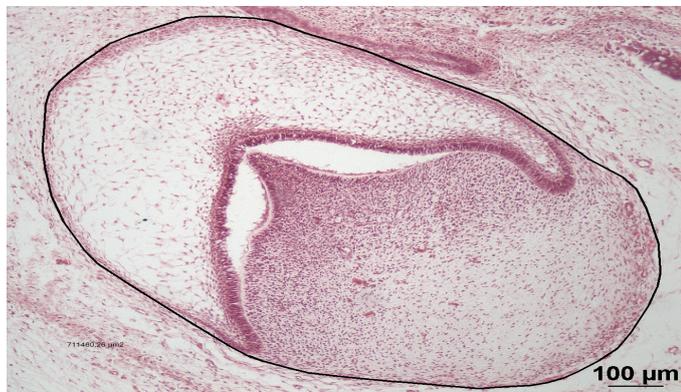


Figura 8. Ejemplo de medición del área de un germen dentario del maxilar inferior. Se muestra un corte histológico en el plano coronal de un germen dentario del maxilar inferior de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). La medición se ha realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra al cuadrado, μm^2 . Hematoxilina-Eosina, 10X.



Figura 9. Ejemplo de medición del área de un germen dentario, que corresponde al molar más anterior del maxilar inferior. Se muestra un corte histológico en el plano sagital de la región maxilar inferior de un ratón suizo de 15 días de vida postnatales. La medición se ha realizado empleando el programa *NIS-Elements Basic Research*® 3.0. Se utiliza como unidad de medida la micra al cuadrado, μm^2 . Hematoxilina-Eosina, 4X.

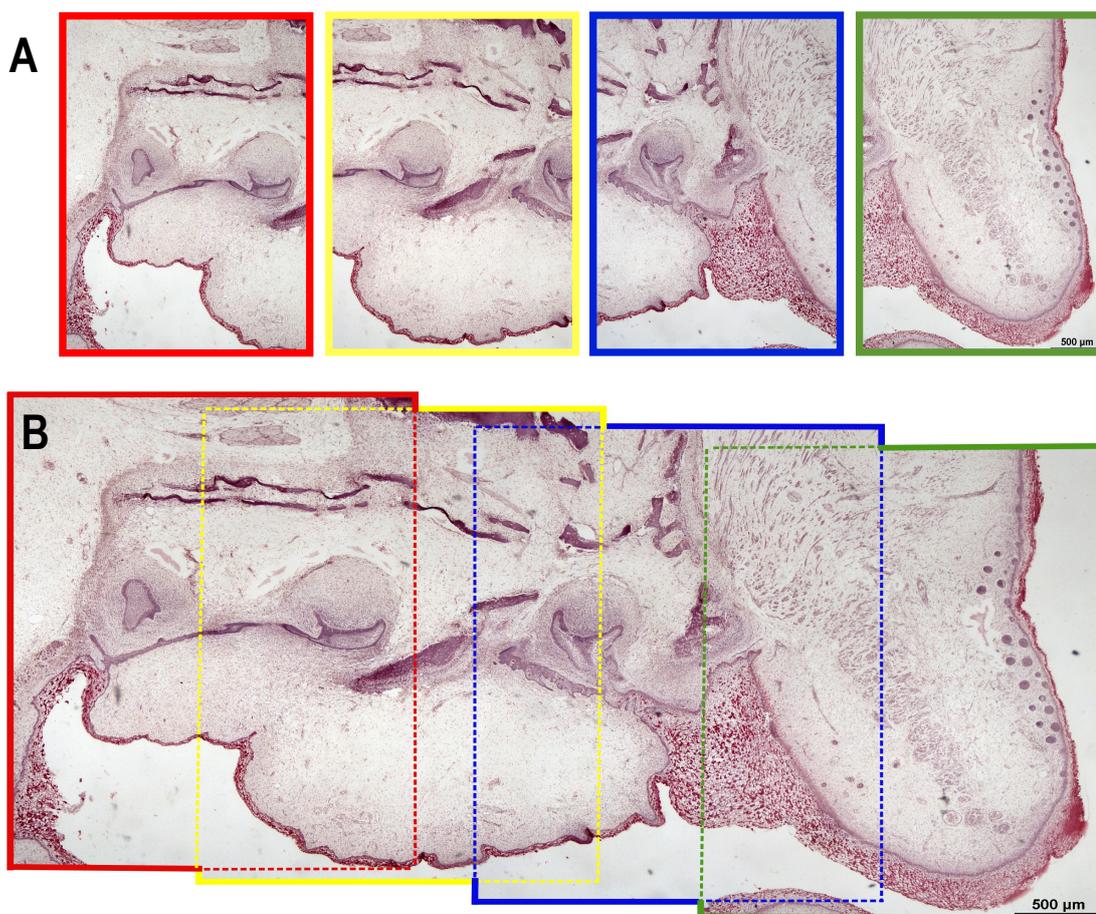


Figura 10. Ejemplo de reconstrucción a partir de cuatro microfotografías de la región maxilar y labio superior de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). **(A)** Se muestran las cuatro microfotografías empleadas para este ejemplo de reconstrucción. **(B)** Reconstrucción final que permite visualizar entera la región facial de interés. Las microfotografías, al contener fragmentos comunes (áreas entre las líneas discontinuas), permiten la superposición entre sí. La reconstrucción se ha elaborado con el programa de edición digital de imágenes *Adobe® Photoshop®*. Ácido peryódico de Schiff, 4X.

4. HALLAZGOS EN EL HOMBRE

4.1. ESTUDIO MORFODESCRIPTIVO

4.1.1. Feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas de desarrollo)

En el feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal, seccionado axialmente, la cápsula nasal resulta difícil de identificar del tejido mesenquimal circundante. Por el contrario, son fácilmente reconocibles, entre otras, estructuras como: el cartílago cordal, las fosas nasales, separadas éstas entre sí en la línea media por el cartílago del septo nasal, el arco anterior del atlas, el primordio de la apófisis estiloides del hueso temporal, el cartílago de Meckel, así como algunas delgadas líneas de osificación membranosa del mesénquima cefálico, las cuales discurren dentro del mesénquima facial de atrás hacia adelante, laterales y paralelas respecto a las estructuras nasales y el cartílago de Meckel. También son visibles las glándulas submandibulares, las cavidades orbitarias, la base de la lengua, los músculos geniohioideos, los músculos estiloglosos, los músculos estilofaríngeos y unas invaginaciones de la mucosa de las paredes laterales de las fosas nasales, correspondientes a los senos maxilares en desarrollo (**Figuras 11, 12, 13, 14 y 15**). No se documenta la presencia de gérmenes dentarios.

También se observa en este espécimen el órgano de Jacobson, que aparece como unas pequeñas formaciones ovaladas, situadas a ambos lados del área más inferior del cartílago del septo nasal, por debajo de la mucosa respiratoria nasal. Está recubierto por un epitelio de tipo cilíndrico ciliado (**Figura 16**).

4.1.2. Feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas de desarrollo)

En el feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal, seccionado sagitalmente, se identifica claramente definida en estructura y límites la cápsula nasal del tejido mesenquimal vecino (**Figura 17**).

En la cara del feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal se distinguen las siguientes zonas anatómicas (**Figuras 18 y 19**): 1°. Área superior o techo facial, en relación con el endocráneo. 2°. Área inferior o suelo facial, limita con la cavidad oral.

Se reconocen en el tejido mesenquimatoso unas delgadas líneas de osificación membranosa, que se extienden de atrás hacia delante, hasta la proximidad del labio superior. Por debajo de dichas líneas de osificación, se observa como el epitelio germinativo oral, en cuyos estratos intercelulares existen numerosos gránulos intensamente positivos al ácido peryódico de Schiff (PAS +), introduce diversas placas germinativas dentales dentro del mesénquima, que se identifican por su morfología epitelial y por la mayor densidad del mesénquima vecino que las rodea. Esta etapa del desarrollo dental se conoce con el nombre de “Estadio sombrero o gorra – *Cap Stage*” (**Figuras 20 y 21**).

En otras secciones, el espacio premaxilar está ocupado solamente por mesénquima, en el que se introduce la yema germinal dental (**Figura 18**).

Además, se observa como unas líneas de osificación membranosa ascienden por delante de la cápsula nasal (**Figura 18**).

En lo que a la mandíbula se refiere, se observa una extensa área de osificación membranosa dispuesta entorno a la mayor parte de la superficie del cartílago de Meckel, constituida por unos estratos de osificación longitudinales y otros perpendiculares a los primeros. En su zona más rostral parece circunscribir un espacio alveolar que aloja un epitelio rodeado de un área mesenquimal de gran densidad, correspondiente a un germen dental en la fase inicial de maduración “estadio sombrero o gorra – *Cap Stage*” (**Figuras 22A, 23, 24 y 25**).

4.1.3. Feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas de desarrollo)

En el feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal, seccionado sagitalmente, se continúa identificando claramente definida en estructura y límites la cápsula nasal del tejido mesenquimal vecino (**Figuras 26, 27, 28 y 29**).

En la cara del feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal se distinguen las siguientes zonas anatómicas (**Figura 30**): 1°. Área superior o techo facial, en relación con el endocráneo. Alrededor del mesénquima del techo nasal que envuelve la cápsula nasal, y cercano al orificio nasal externo, surge una osificación membranosa que origina los huesos propios de la nariz y el hueso frontal (**Figuras 28 y 29**). 2°. Área inferior o suelo facial, limita con la cavidad oral.

En el suelo facial a nivel premaxilar, unas líneas de osificación membranosa se extienden desde la premaxila hacia la parte anterior de la cápsula nasal. Otras líneas de osificación avanzan desde el paladar hacia la parte posterior de la cápsula nasal. Como resultado de ambas acciones se consigue un crecimiento osteogénico ascendente que envuelve a la cápsula nasal (**Figuras 26, 27 y 32**).

Se observa una prolongación de osificación membranosa correspondiente a la apófisis pterigoides del hueso esfenoides, permaneciendo en estadio cartilaginosa aún el cartílago cordal (**Figura 33**).

A nivel mandibular, se ve como la osificación membranosa se extiende progresivamente de atrás hacia delante, partiendo del cartílago de Meckel (**Figuras 34, 35 y 36**). Asimismo, también es visible un espacio alveolar, con sus límites óseos perfectamente definidos, y penetrando dentro de su mesénquima la yema de la lámina germinal dental, sin que hubiera todavía originado el germen dentario (**Figura 35**).

Un hallazgo importante es la presencia del nervio mandibular (tercera división del nervio trigémino) entrando en la mandíbula y cercano a áreas ya osificadas (**Figuras 36 y 37**).

4.1.4. Feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas de desarrollo)

El feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal se encuentra seccionado en cortes coronales.

El techo nasal lo constituye el segmento anterior de la cápsula nasal, de la cual también forman parte el segmento anterior del cartílago septal, así como el cornete nasal superior y el cartílago del ala nasal (**Figuras 38 y 39**).

En la parte anterior y superior de la cara, a cada lado de la línea media, e inmediatamente por delante de las paredes externas de la cápsula nasal, hemos observado dos centros de osificación membranosa de concavidad posterior separados entre sí por tejido mesenquimatoso, los cuales corresponden a los huesos nasales o propios de la nariz (**Figura 40**). Exteriormente se hallan tapizados por la piel.

Las fosas nasales se encuentran separadas entre sí por el cartílago septal y rodeadas externamente por la cápsula nasal, tal y como referimos en apartados previos. Se observa en el mesénquima que está inmediatamente por fuera de la cápsula nasal el avance de la osificación membranosa ascendente procedente del suelo nasal, que progresa rodeando la cápsula cartilaginosa nasal en dirección anterior (**Figuras 38, 41 y 42**).

La osificación membranosa de los procesos palatinos laterales del hueso maxilar superior avanza desde fuera hacia la línea media, localizándose muy próximos entre sí, pero sin llegar a contactar, ya que todavía existe tejido mesenquimatoso interpuesto entre ambos (**Figura 41**).

En el espesor de la osificación membranosa de la premaxila se identifica un trayecto intraóseo bien definido, que se dirige de atrás adelante y de dentro afuera, hasta alcanzar la cara anterior del hueso. Se corresponden con el recorrido del conducto infraorbitario y su desembocadura como agujero infraorbitario, respectivamente. Además, en el interior del trayecto intraóseo hemos reconocido la presencia de fibras nerviosas pertenecientes al nervio infraorbitario, continuación de la división maxilar superior del nervio trigémino (**Figura 43**).

A nivel mandibular, en íntima relación al cartílago de Meckel, surge un importante frente de osificación membranosa, que avanza de atrás hacia delante y en situación lateral a éste. Se advierte una bifurcación anterior en dos ramas de la osificación membranosa, que delimitan unos amplios espacios, los futuros espacios alveolares, y centran la entrada del epitelio germinativo oral, que penetra dentro del mesénquima formando distintos gérmenes dentarios. Todos los gérmenes dentarios a nivel mandibular se encuentran en estadio de campana. Además, entre ambas ramas también reconocemos un cordón compacto de fibras nerviosas, el nervio dentario inferior (**Figuras 44, 45 y 46**).

El órgano de Jacobson se encuentra en su localización habitual, es decir, submucosamente, a ambos lados del segmento anteroinferior del cartílago del tabique nasal (**Figura 42**). El epitelio de revestimiento es cilíndrico ciliado con células caliciformes, las cuales originan una secreción mucosa que es vertida hacia interior del mismo (**Figura 47**).

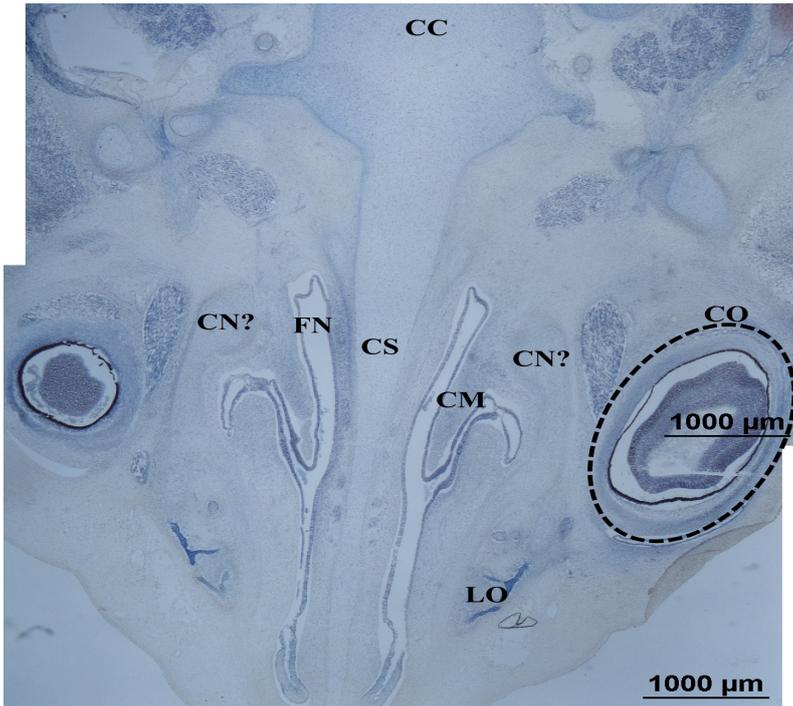


Figura 11. Reconstrucción de un corte histológico en el plano axial de la región cefálica de un feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas). Las siglas corresponden a: CC (Cartilago cordal); CNM (Cornete nasal medio); CN? (¿Cápsula nasal?); CO (Cavidad orbitaria); CS (Cartilago septal); FN (Fosa nasal); LO (Líneas de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 2X.

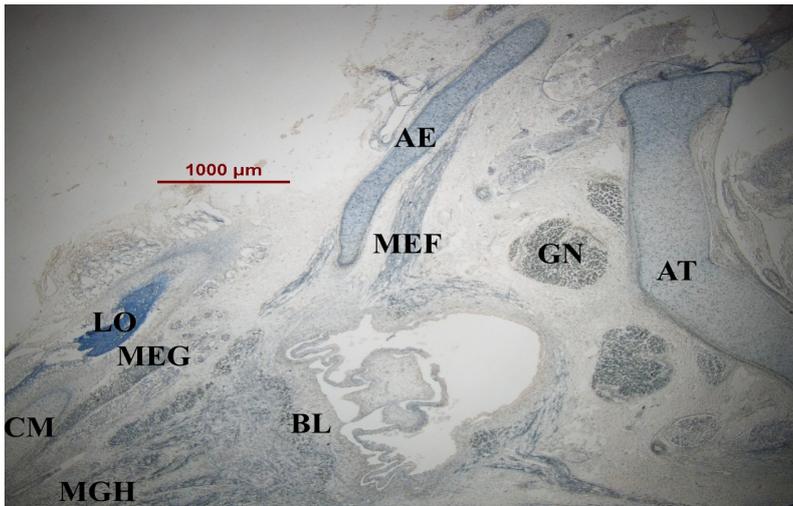


Figura 12. Corte histológico en el plano axial a nivel del arco anterior del atlas y base lingual de un feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas). AE (Apófisis estiloides); AT (Arco anterior del atlas); BL (Base lingual); CM (Cartilago de Meckel); GN (Ganglio nodoso); LO (líneas de osificación memb.); MEF (Músculo estilofaríngeo); MEG (Músculo estilogloso); MGH (Músculo geniohioideo). Hematoxilina-Eosina, 2X.

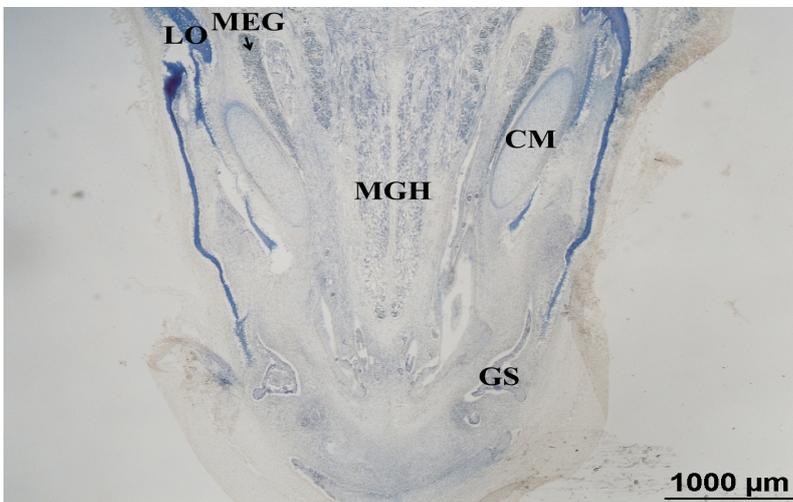


Figura 13. Corte histológico en el plano axial a nivel del suelo de la boca de un feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas). Las siglas corresponden a: CM (Cartilago de Meckel); GS (Glándula submandibular); LO (Líneas de osificación membranosa); MEG (Músculo estilogloso); MGH (Músculo geniohioideo). Hematoxilina-Eosina, 2X.

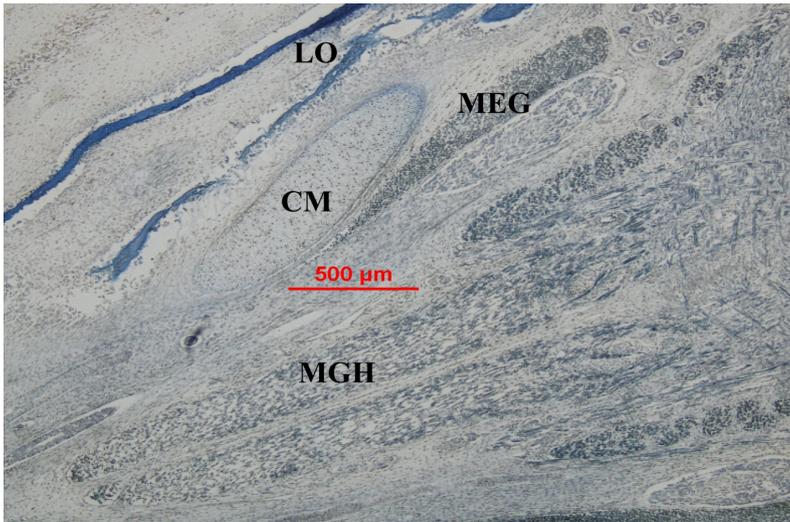


Figura 14. Corte histológico en el plano axial a nivel del suelo de la boca de un feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas). Detalle de la Figura 13. Las siglas corresponden a: CM (Cartílago de Meckel); LO (Líneas de osificación membranosa); MEG (Músculo estilogloso); MGH (Músculo geniohioideo). Hematoxilina-Eosina, 4X.

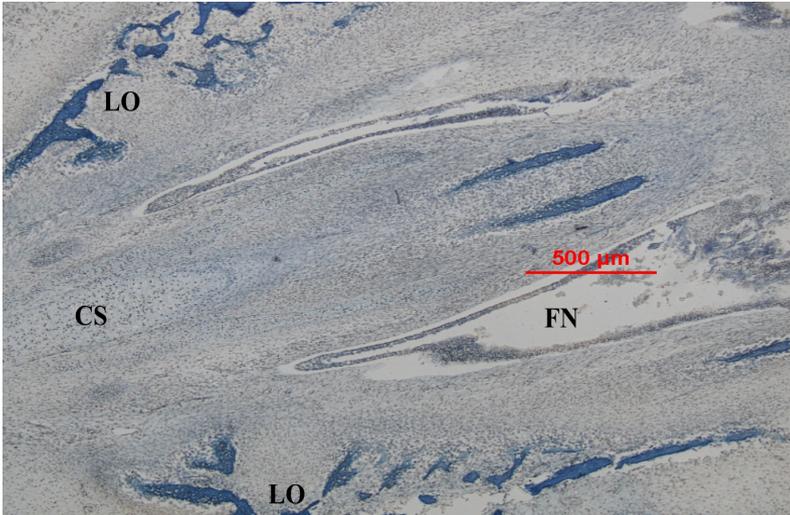


Figura 15. Corte histológico en el plano axial de un feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas). Detalle de la región nasal. Las siglas corresponden a: CS (Cartílago septal); FN (Fosa nasal); LO (Líneas de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 4X.

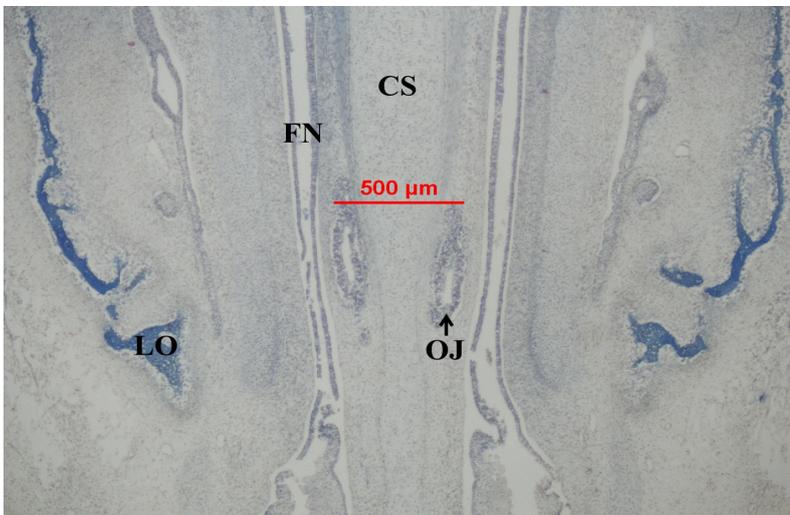


Figura 16. Corte histológico en el plano axial de un feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas). Detalle de la región nasal. Obsérvese las pequeñas formaciones ovaladas bilaterales, correspondientes al órgano de Jacobson. Las siglas corresponden a: CS (Cartílago septal); FN (Fosa nasal); LO (Líneas de osificación membranosa). OJ (Órgano de Jacobson). Hematoxilina-Eosina, 4X.

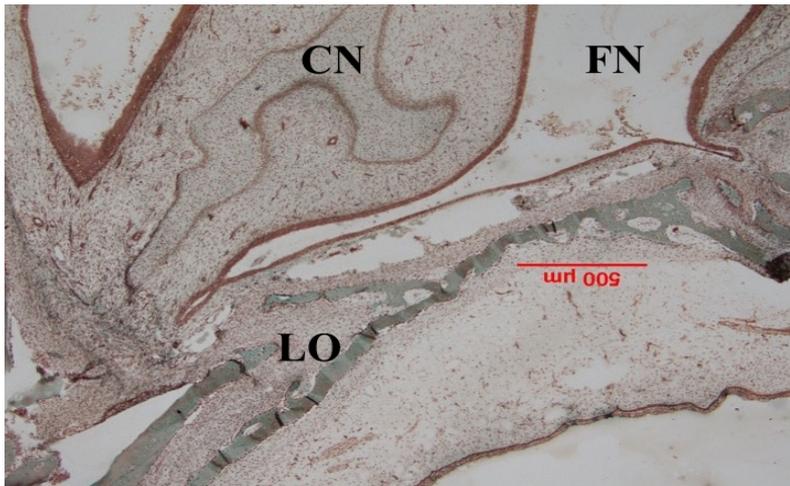


Figura 17. Corte histológico en el plano sagital de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Detalle ampliado de la región palatonasal. Las siglas corresponden a: CN (Cápsula nasal); FN (Fosa nasal); LO (Líneas de osificación membranosa del paladar duro). Tricrómico de Masson, 4X.

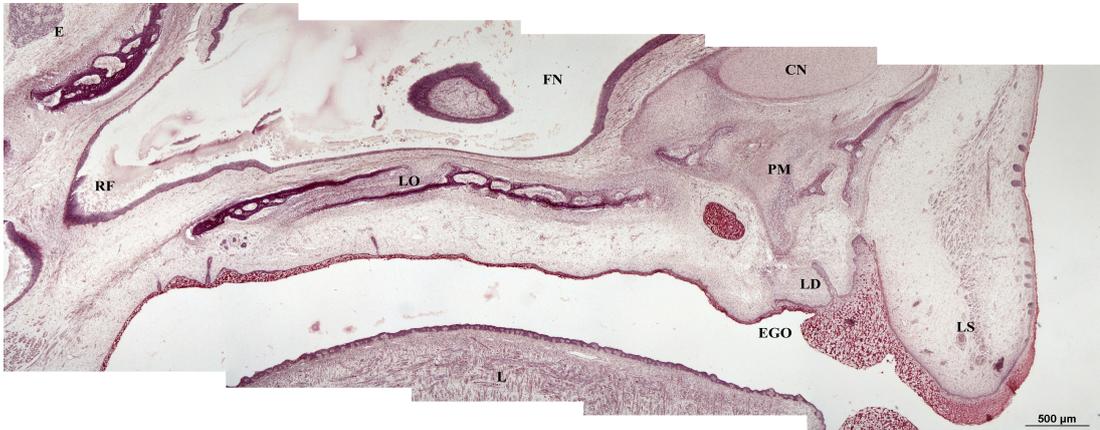


Figura 18. Reconstrucción panorámica de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilofacial de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Obsérvese la intensa positividad al ácido peryódico de Schiff del epitelio germinativo oral. Las siglas corresponden a: CN (Cápsula nasal); E (Endocráneo); EGO (Epitelio germinativo oral); FN (Fosa nasal); L (Lengua); LD (Lámina dental); LO (Líneas de osificación membranosa del paladar duro); LS (labio superior); PM (Premaxila); RF (Rinofaringe). Ácido peryódico de Schiff, 4X.



Figura 19. Corte histológico en el plano sagital de la región maxilofacial de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Las siglas corresponden a: CO (Cavidad Orbitaria); L (Lengua); LO (Líneas de osificación membranosa del paladar duro); RF (Rinofaringe). Tricrómico de Masson, 2x.

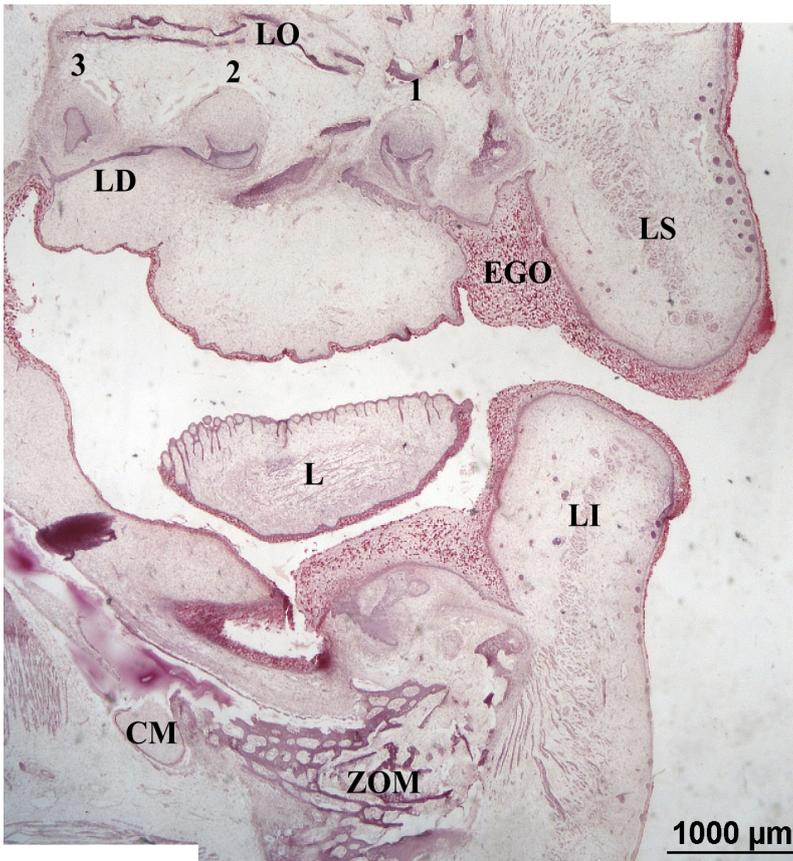


Figura 20. Reconstrucción panorámica de un corte histológico en el plano sagital de la región medifacial de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Obsérvese la intensa positividad al ácido peryódico de Schiff del epitelio germinativo oral. Las siglas corresponden a: 1 (Diente 1); 2 (Diente 2); 3 (Diente 3); CM (Cartilago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); LO (Líneas de osificación membranosa); LS (Labio superior); ZOM (Zona de osificación membranosa). Ácido peryódico de Schiff, 2x.

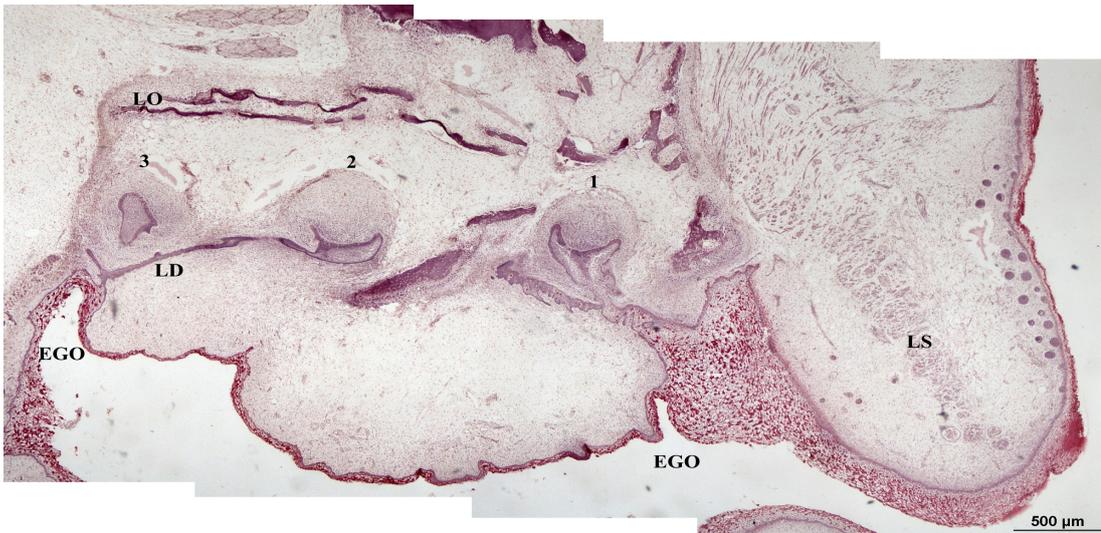


Figura 21. Reconstrucción panorámica de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilar superior de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Detalle ampliado de la Figura 20. Obsérvese la intensa positividad al ácido peryódico de Schiff del epitelio germinativo oral. Las siglas corresponden a: 1 (Diente 1); 2 (Diente 2); 3 (Diente 3); EGO (Epitelio germinativo oral); LD (Lámina dental); LO (líneas de osificación membranosa); LS (Labio superior). Ácido peryódico de Schiff, 4X.

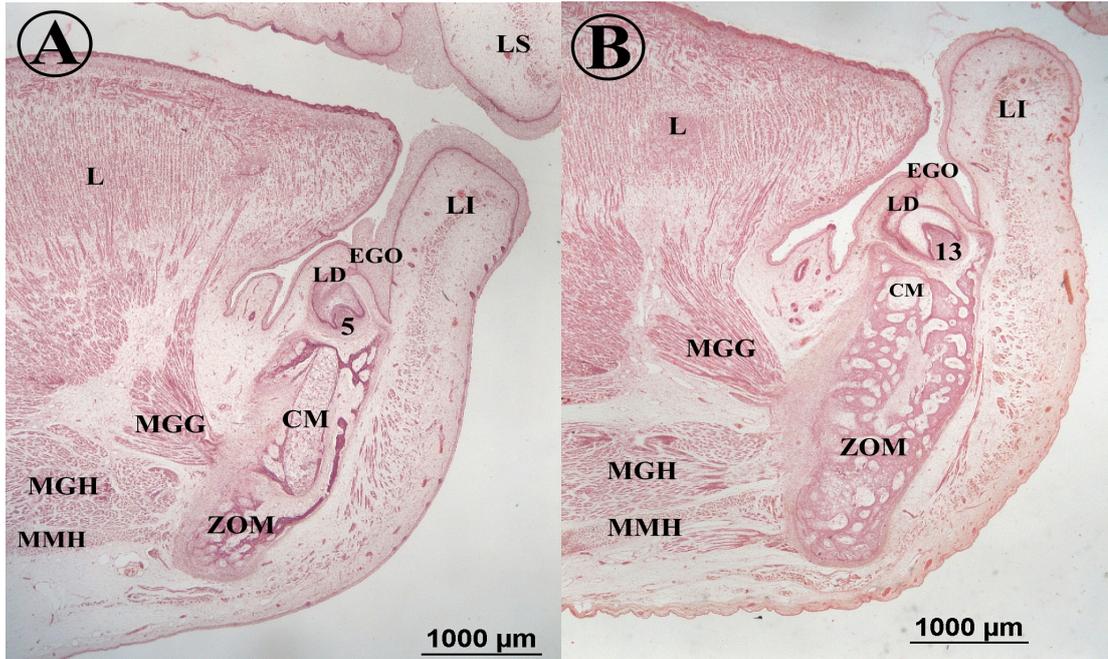


Figura 22. Corte histológico en el plano sagital de parte de la región oral de un feto humano de 74mm (A) y 90mm (B) de longitud céfalo-caudal (13 y 14 semanas de vida intrauterina, respectivamente). Hallazgos de la cavidad oral en distintos momentos evolutivos, aunque muy cercanos. Las siglas corresponden a: 5 (Diente 5); 13 (Diente 13); CM (Cartilago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); LS (Labio superior); MGG (Músculo geniogloso); MGH (Músculo geniohioideo); MMH (Músculo milohioideo); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Hematoxilina-Eosina, 2X.

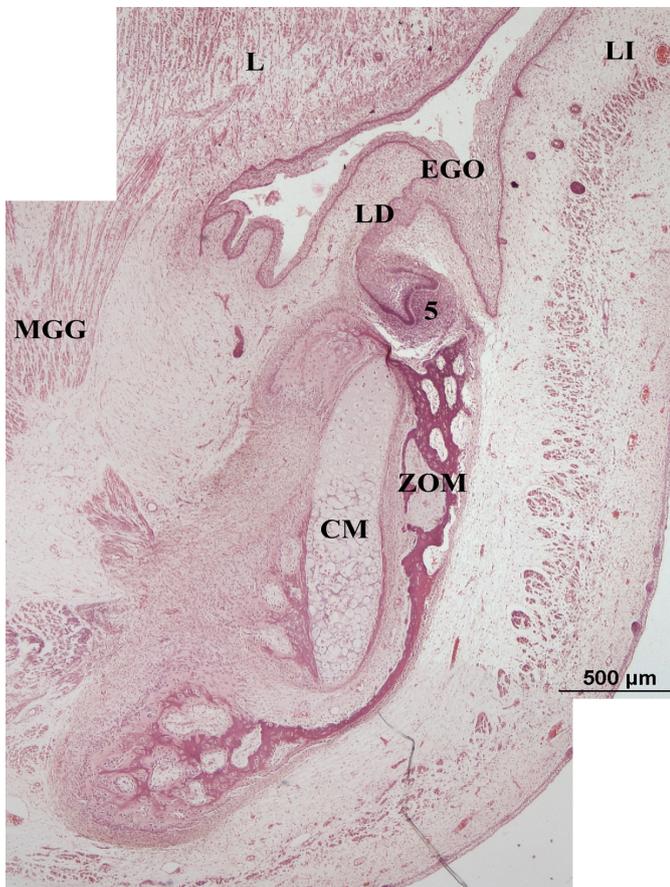


Figura 23. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Detalle ampliado de la región maxilar inferior de la **Figura 22A**. Las siglas corresponden a: 5 (Diente 5), CM (Cartilago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); MGG (Músculo geniogloso); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Hematoxilina-Eosina, 4X.



Figura 24. Corte histológico en el plano sagital de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Detalle ampliado de la región maxilar inferior de la **Figura 22A**, pero teñida con tricrómico de Masson. Las siglas corresponden a: 5 (Diente 5), CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); LD (Lámina dental); MGG (Músculo geniogloso); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Tricrómico de Masson, 4X.

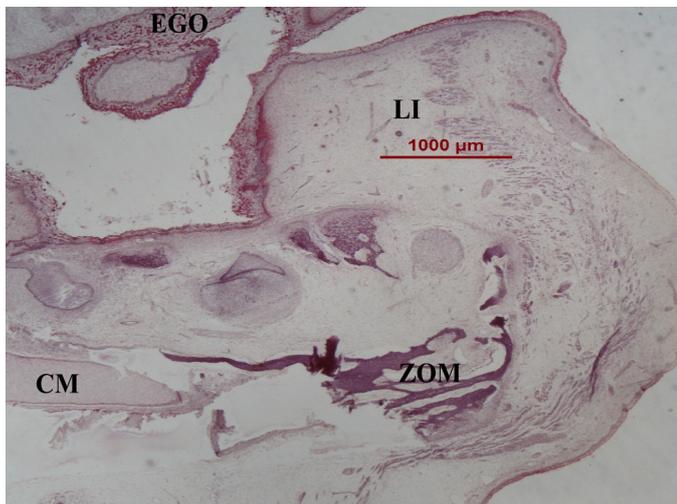


Figura 25. Corte histológico en el plano sagital de la región oral de un feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas). Obsérvese la intensa positividad al ácido peryódico de Schiff del epitelio germinativo oral. Las siglas corresponden a: CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); LI (Labio inferior); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Ácido peryódico de Schiff, 2X.

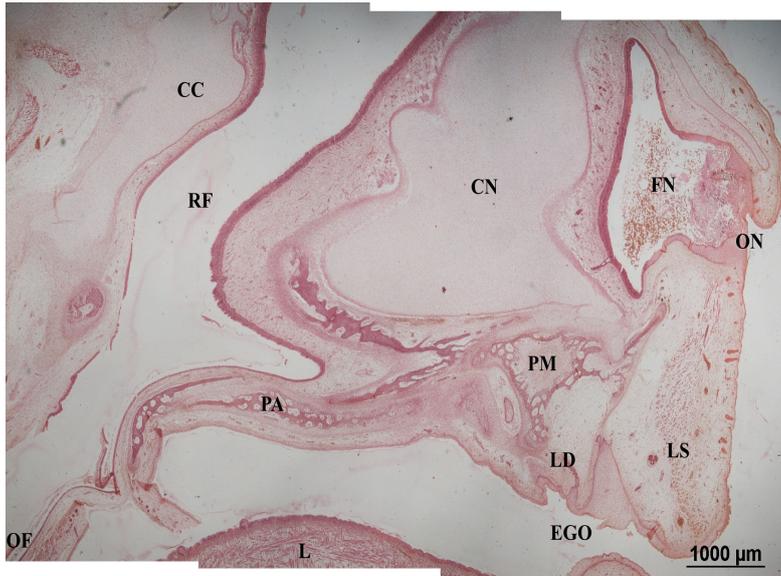


Figura 26. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilofacial de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: CC (Cartilago cordal); CN (Cápsula nasal); EGO (Epitelio germinativo oral); FN (Fosa nasal); L (Lengua); LD (Lámina dental); LS (Labio superior); OF (Orofaringe); ON (Orificio nasal); PA (Paladar duro); PM (Premaxila); RF (Rinofaringe). Hematoxilina-Eosina, 2X.

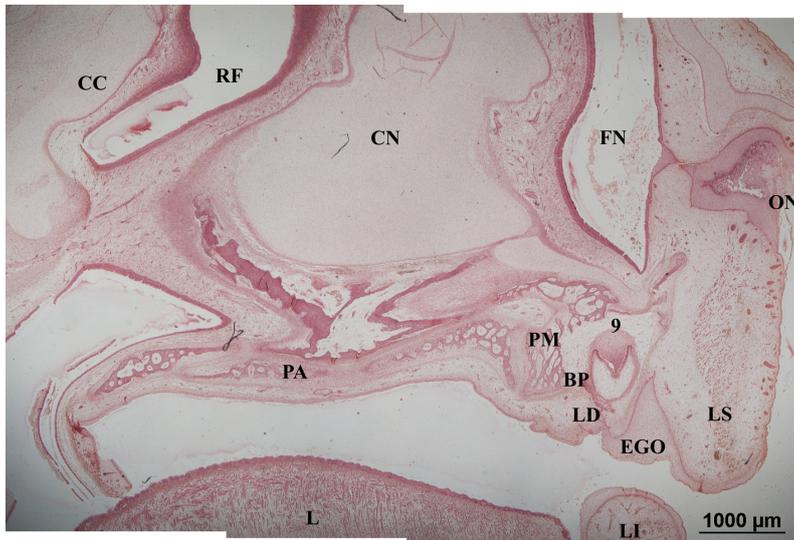


Figura 27. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilofacial de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Siglas: 9 (Diente 9); BP (Brote diente permanente); CC (Cartilago cordal); CN (Cápsula nasal); EGO (Epitelio germinativo oral); FN (Fosa nasal); L (Lengua); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); LS (Labio superior); ON (Orificio nasal); PA (Paladar); PM (Premaxila); RF (Rinofaringe). H-E, 2X.

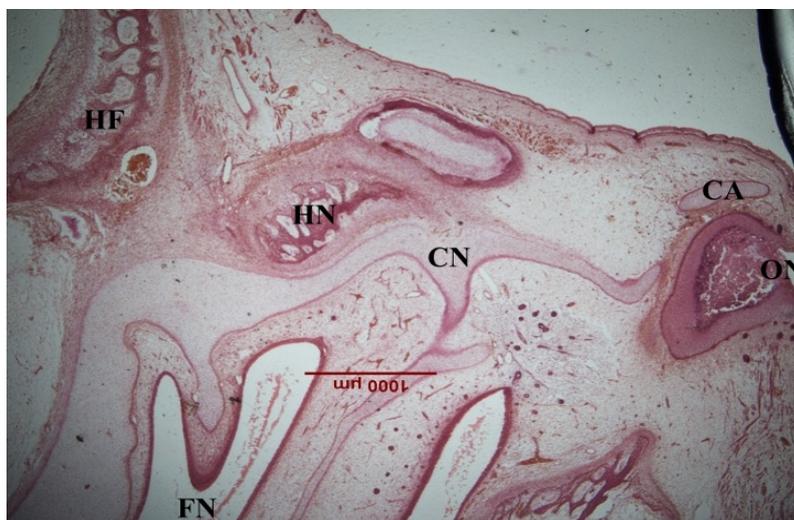


Figura 28. Corte histológico en el plano sagital de la región nasofrontal de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Obsérvense los huesos frontal y propio de la nariz. Las siglas corresponden a: CA (Cartilago alar); CN (Cápsula nasal); FN (Fosa nasal); HF (Hueso frontal); HN (Hueso nasal); ON (Orificio nasal). Hematoxilina-Eosina, 2X.

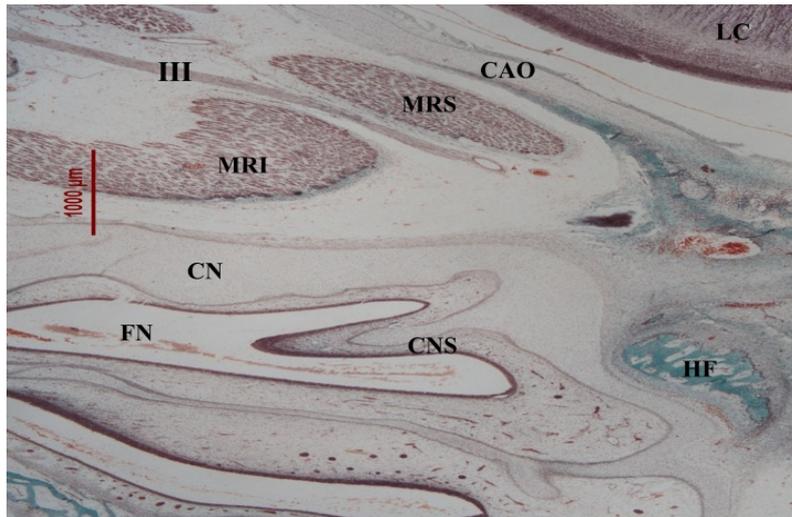


Figura 29. Corte histológico en el plano sagital de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Obsérvese el hueso frontal. Las siglas corresponden a: III (Nervio motor ocular común); CAO (Cápsula orbitaria); CN (Cápsula nasal); CNS (Cornete nasal superior); FN (Fosa nasal); HF (Hueso frontal); LC (Lóbulo cerebral); MRI (Músculo recto inferior); MRS (Músculo recto superior). Tricrómico de Masson, 2X.

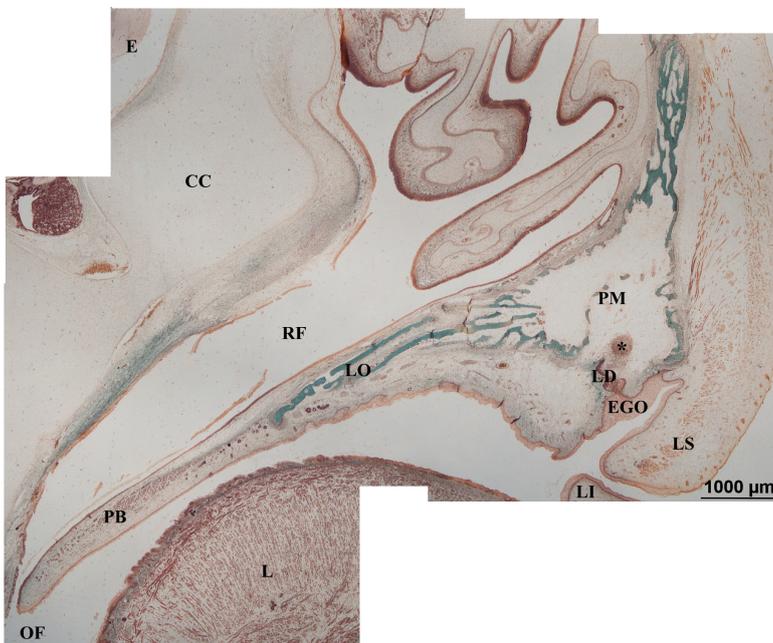


Figura 30. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilofacial de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: CC (Cartilago cordal); E (Endocráneo); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); LO (Líneas de osificación membranosa); LS (Labio superior); OF (Orofaringe); PB (Paladar blando); PM (Premaxila); RF (Rinofaringe); * (Condensación esférica de células mesenquimatosas en relación a la papila dental). Tricrómico de Masson, 2X.

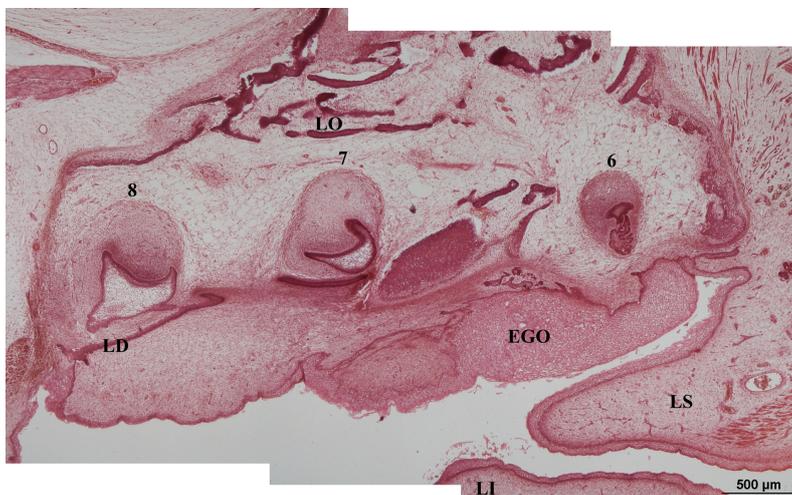


Figura 31. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital del maxilar superior en feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: 6 (Diente 6) 7 (Diente 7); 8 (Diente 8); EGO (Epitelio germinativo oral); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); LO (Líneas de osificación membranosa del maxilar inferior); LS (Labio superior). H-E, 4X.

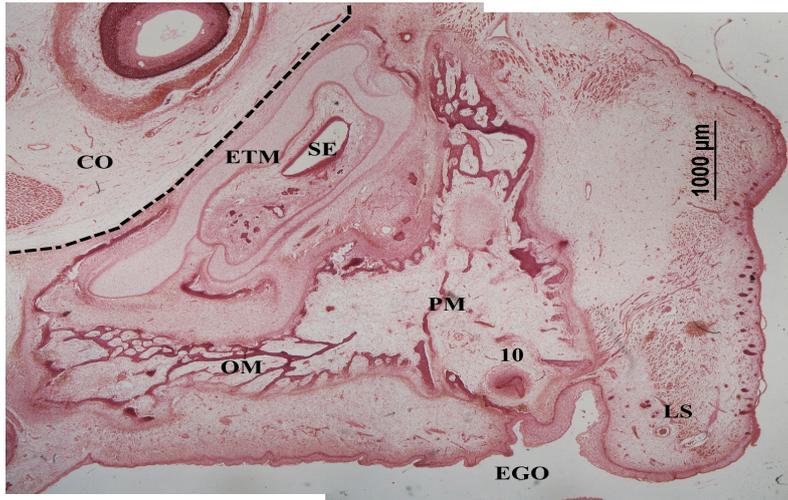


Figura 32. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilofacial de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: 10 (Diente 10); CO (Cavidad orbitaria); EGO (Epitelio germinativo oral); ETM (Etmoides); LS (Labio superior); PM (Premaxila); SE (Seno etmoidal); ZOM (Zona de osificación membranosa). H-E, 2X.



Figura 33. Corte histológico en el plano sagital a nivel de la región céfalica de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: AP (Apófisis pterigoides); CC (Cartilago cordal); CO (Cavidad orbitaria); COT (Cápsula ótica); E (Endocráneo). Hematoxilina-Eosina, 2X.



Figura 34. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región cérvico-bucal de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: CH (Cartilago del hioides); CM (Cartilago de Meckel); CT (Cartilago tiroides); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LI (Labio inferior); LS (Labio superior); MGH (Músculo genioides); MHG (Músculo hiogloso); MMH (Músculo milohioideo); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 2X.

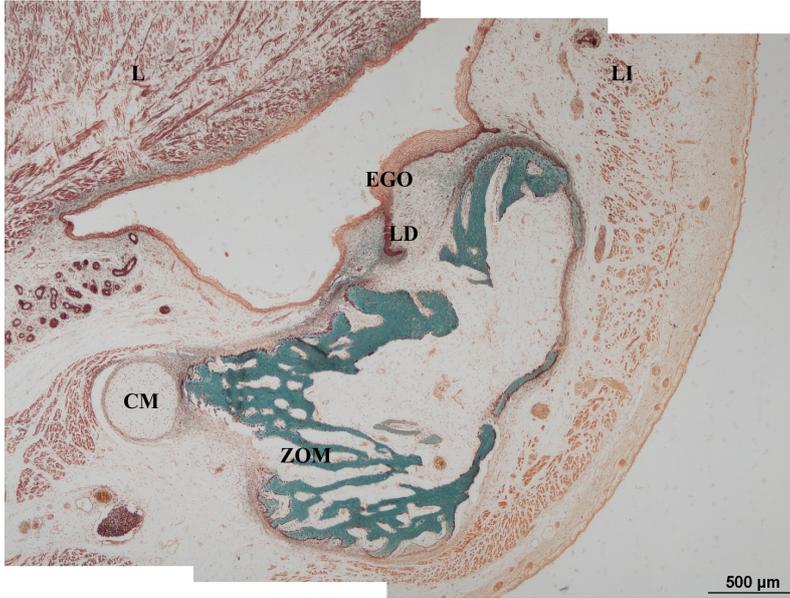


Figura 35. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilar inferior de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). La osificación membranosa avanza de atrás adelante, partiendo del cartílago de Meckel. Las siglas son: CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Tricrómico de Masson, 4X.

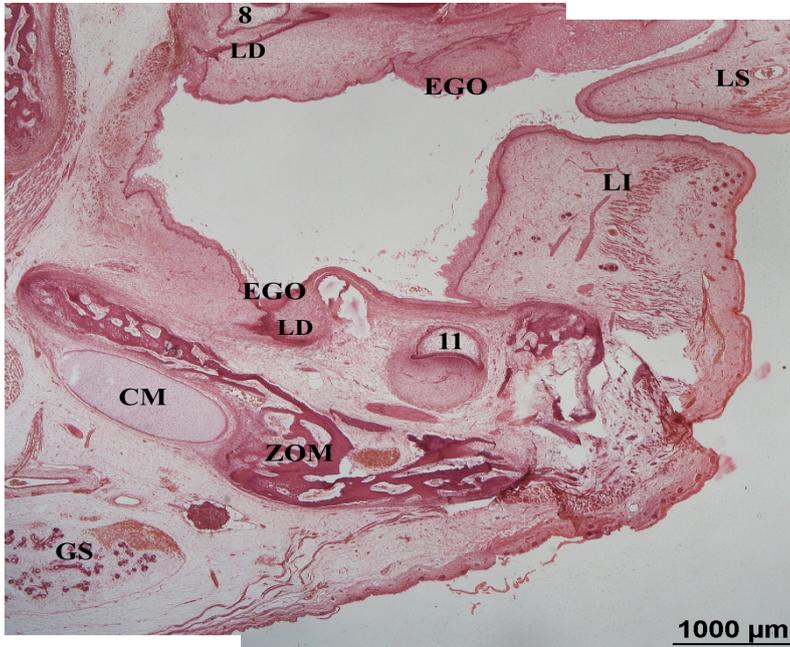


Figura 36. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de parte de la región oral de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Las siglas corresponden a: 8 (Diente 8); 11 (Diente 11); CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); GS (Glándula submandibular); LD (Lámina dental); LI (Labio inferior); LS (Labio superior); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Hematoxilina-Eosina, 2X.

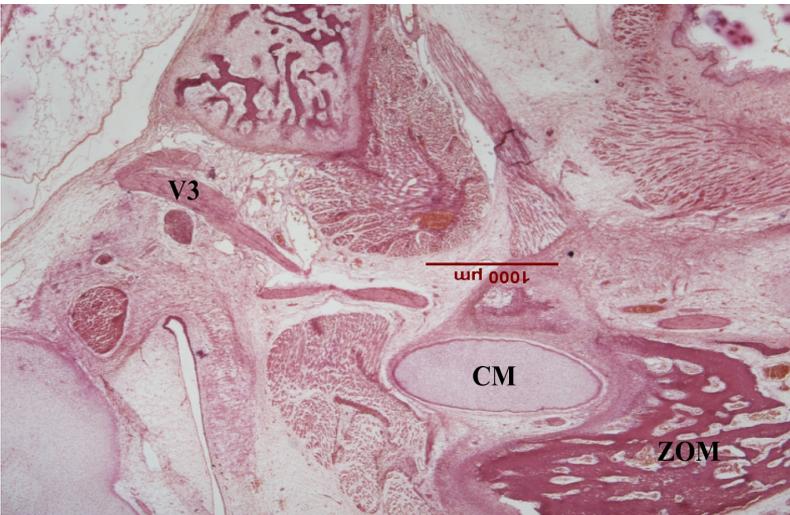


Figura 37. Corte histológico en el plano sagital de un feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas). Entrada del nervio mandibular (tercera rama del nervio trigémino, V3) en la mandíbula. Las siglas corresponden a: CM (Cartílago de Meckel); V3 (Nervio mandibular); ZOM (Zona de osificación membranosa del maxilar inferior). Hematoxilina-Eosina, 2X.

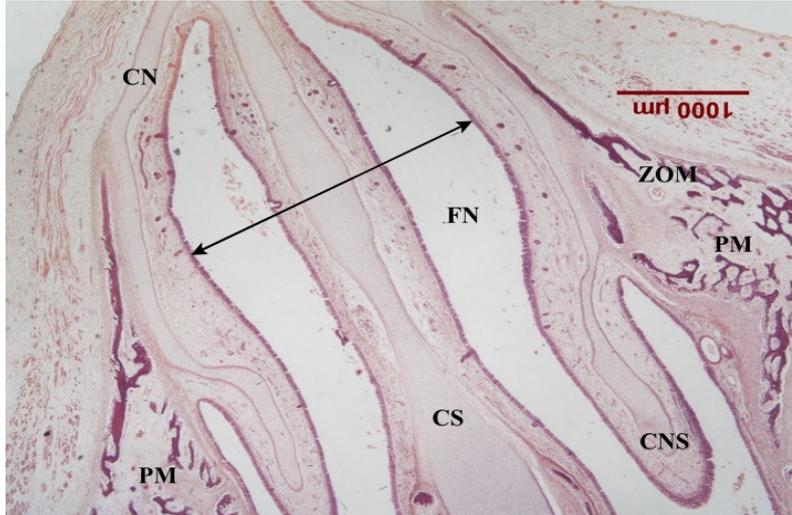


Figura 38. Corte histológico en el plano coronal de la región nasal de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Se observa una osificación membranosa ascendente de la cápsula nasal alrededor de la apertura piriforme (flecha). Las siglas corresponden a: CN (Cápsula nasal); CNS (Cornete nasal superior); CS (Cartilago septal); FN (Fosa nasal); PM (Premaxila); ZOM (Zona de osificación membranosa) H-E, 2X.

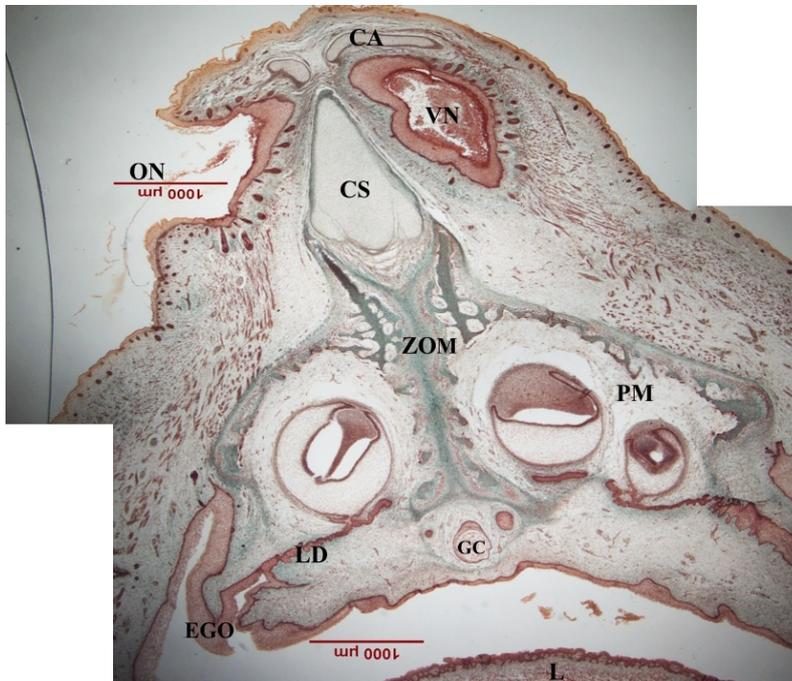


Figura 39. Reconstrucción de un corte histológico en el plano coronal de la región mediofacial de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Las siglas corresponden a: CA (Cartilago alar); CS (Cartilago septal); EGO (Epitelio germinativo oral); GC (Globo córneo); LD (Lámina dental); ON (Orificio nasal); PM (Premaxila); VN (Vestibulo nasal); ZOM (Zona de osificación membranosa). Tricrómico de Masson, 2X.

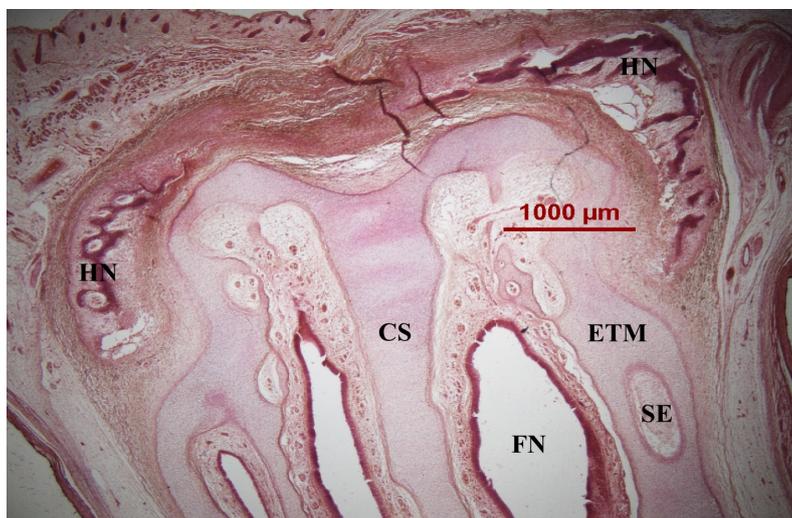


Figura 40. Corte histológico en el plano coronal de la región nasal de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Las siglas corresponden a: CS (Cartilago septal); ETM (Etmoides); FN (Fosa nasal); HN (Hueso nasal); SE (Seno etmoidal). Tricrómico, 2X.

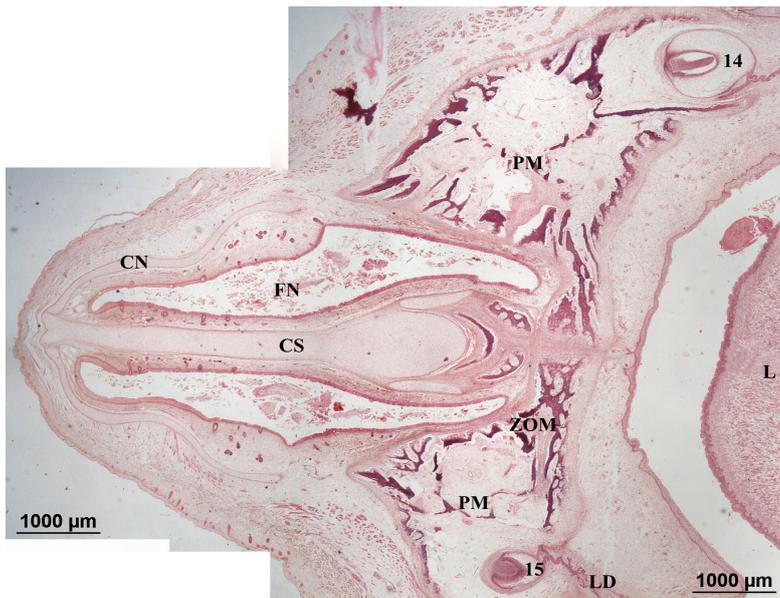


Figura 41. Reconstrucción de un corte histológico en el plano coronal de la región mediofacial de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Obsérvese como la osificación de los procesos palatinos laterales del maxilar superior avanzan hacia la línea media. Las siglas corresponden a: 14 y 15 (Dientes 14 y 15); CN (Cápsula nasal); CS (Cartilago septal); FN (Fosa nasal); L (Lengua); LD (Lámina dental); PM (Premaxila); ZOM (Zona de osificación membranosa). H-E, 2X.

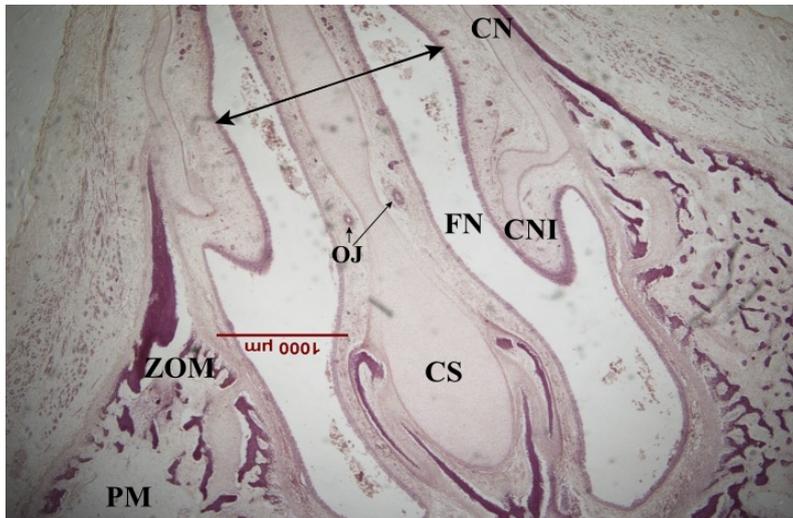


Figura 42. Corte histológico en el plano coronal de la región nasal de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Las siglas corresponden a: CN (Cápsula nasal); CNI (Cornete nasal inferior); CS (Cartilago septal); FN (Fosa nasal); OJ (Órgano de Jacobson); PM (Premaxila); ZOM (Zona de osificación mebranosa). La flecha indica la apertura piriforme. Hematoxilina-Eosina, 2X.

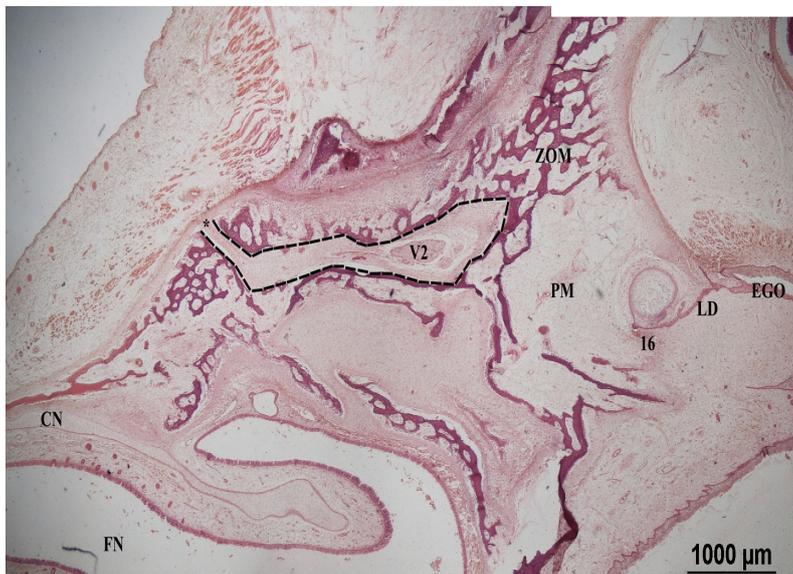


Figura 43. Reconstrucción de un corte histológico en el plano coronal a nivel mediofacial de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Se identifica el nervio maxilar en el conducto infraorbitario. Las siglas corresponden a: 16 (Diente 16); CN (Cápsula nasal); EGO (Epitelio germinativo oral); FN (Fosa nasal); LD (Lámina dental); PM (premaxila); V2 (Nervio maxilar); ZOM (Zona de osificación membranosa); *Agujero infraorbitario. Hematoxilina-Eosina, 2X.

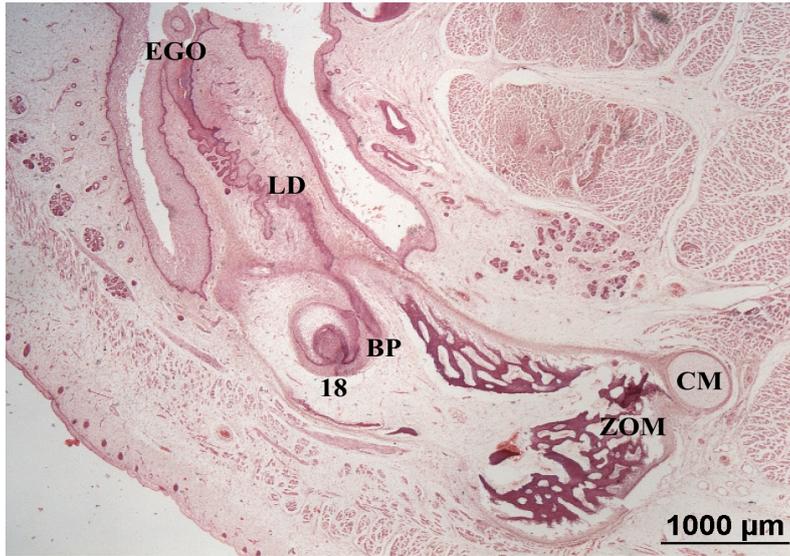


Figura 44. Corte histológico en el plano coronal a nivel del suelo de la boca de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Obsérvese que la osificación membranosa avanza desde atrás hacia delante. Las siglas corresponden a: 18 (diente 18); BP (Brote del diente permanente); CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); LD (Lámina dental); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 2X.



Figura 45. Corte histológico en el plano coronal a nivel del suelo de la boca de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). La osificación membranosa avanza desde atrás hacia delante. Siglas: 17 (Diente 17); BP (Brote del diente permanente); CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (lámina dental); ZOM (Zona de osificación membranosa). Tricrómico de Masson, 2X.

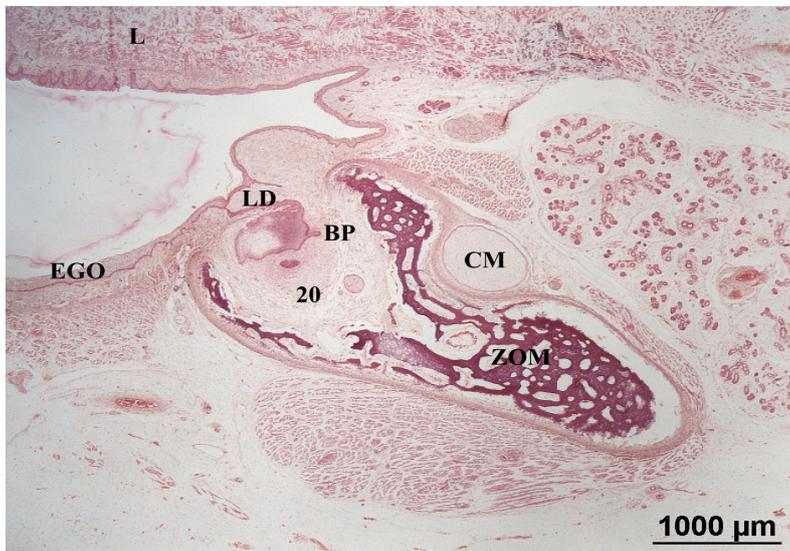


Figura 46. Corte histológico en el plano coronal a nivel del suelo de la boca de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). La osificación membranosa configura un espacio alveolar. Las siglas corresponden a: 20 (Diente 20); BP (Brote del diente permanente); CM (Cartílago de Meckel); EGO (Epitelio germinativo oral); L (Lengua); LD (Lámina dental); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 2X

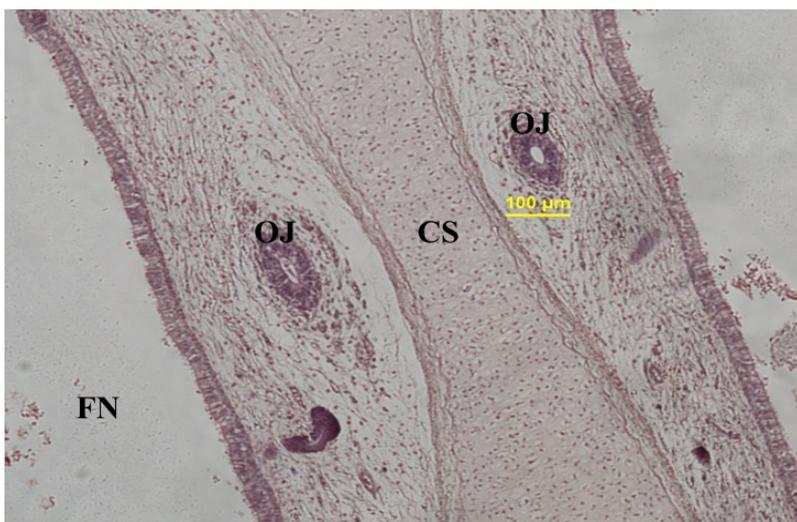


Figura 47. Corte histológico en el plano coronal de la región nasal de un feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas). Detalle ampliado del tabique nasal, donde se identifican dos formaciones esféricas y bilaterales, correspondientes al órgano de Jacobson. Las siglas corresponden a: CS (Cartilago septal); FN (Fosa nasal); OJ (Órgano de Jacobson). Hematoxilina-Eosina, 10X.

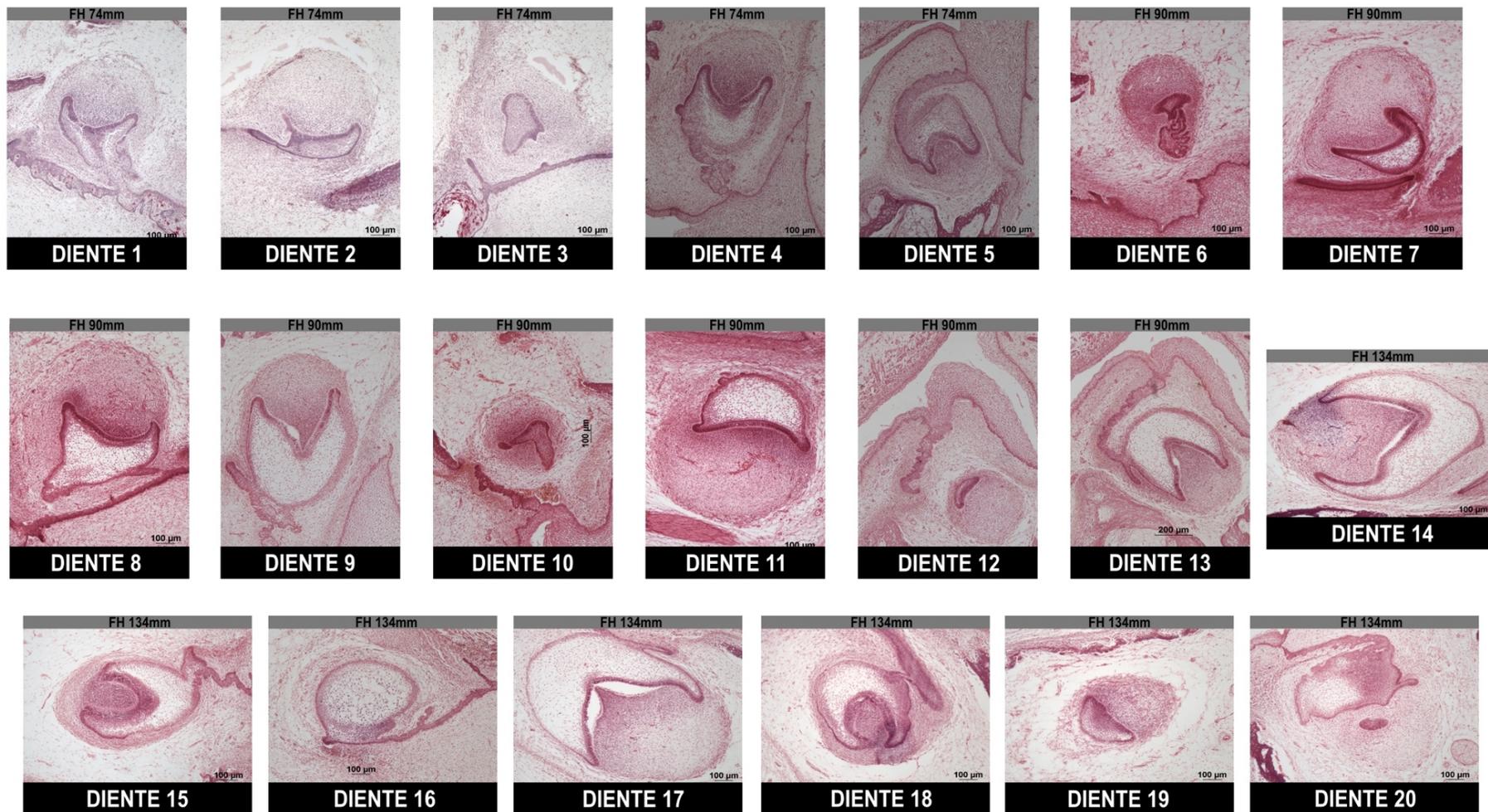


Figura 48. Resumen de los hallazgos morfológicos de gérmenes dentarios de fetos humanos de 74mm, 90mm y 134mm de longitud céfalo-caudal, que equivalen a 13, 14 y 17 semanas de vida intrauterina, respectivamente. Todas las imágenes han sido obtenidas de preparaciones teñidas con Hematoxilina-Eosina, a excepción de las imágenes correspondientes a DIENTE 1, DIENTE 2 y DIENTE 3, que pertenecen a preparaciones teñidas con Ácido Peryódico de Schiff. 10X.

4.2. ESTUDIO MORFOMÉTRICO

Las medidas obtenidas de cada uno de los gérmenes dentarios de fetos humanos se expresan a continuación en la **Tabla 2** y **Figura 49**.

Tabla 2. Hallazgos morfométricos de gérmenes dentarios de fetos humanos de 45mm, 74mm, 90mm y 134mm de longitud céfalo-caudal, que equivalen a 9, 13, 14 y 17 semanas de vida intrauterina. Se han estudiado la localización, el diámetro céfalo-caudal máximo (μm), el diámetro anteroposterior o lateromedial máximo (μm), el área (μm^2) y estadio en el que se encuentran cada uno de los gérmenes dentarios identificados.

Longitud céfalo-caudal fetal (edad en semanas, plano de corte)	Localización		Germen dentario	Diámetro céfalo-caudal máximo (μm)	Diámetro anteroposterior máximo (μm) ^a	Área (μm^2)	Estadio
	Maxilar superior	Maxilar inferior					
45mm (9 semanas, axial)			No se han visualizado gérmenes dentarios				
74mm (13 semanas, sagital)	Maxilar superior		Diente 1	590.11	375.74	301120.50	Casquete
			Diente 2	598.39	383.09	341298.79	Casquete
			Diente 3	272.94	169.38	247484.74	Casquete
			Diente 4	706.56	431.51	322173.02	Casquete
			Diente 5	535.49	387.88	211825.23	Casquete
90mm (14 semanas, sagital)	Maxilar inferior		Diente 6	-	-	191915.02	Brote
			Diente 7	643.79	378.89	406995.16	Casquete
	Maxilar superior		Diente 8	957.41	521.06	560343.55	Etapa terminal de casquete
			Diente 9	862.66	629.64	-	Campana inicial
			Diente 10	381.31	244.49	-	Casquete
	Maxilar inferior		Diente 11	829.90	546.28	583845.55	Casquete
			Diente 12	-	-	129856.70	Casquete
			Diente 13	667.75	425.45	-	Campana inicial
			Diente 14	1168.17	751.03	633105.93	Campana inicial
			Diente 15	804.23	462.59	331186.66	Campana
134mm (17 semanas, coronal)	Maxilar superior		Diente 16	-	-	215102.41	Campana
			Diente 17	1200.11	744.11	711460.26	Campana inicial
	Maxilar inferior		Diente 18	689.41	501.02	337370.27	Campana
			Diente 19	-	-	212778.67	Campana
			Diente 20	-	-	440726.81	Campana

^a En el feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal, cuyo plano de corte es coronal, la medida del diámetro anteroposterior máximo (μm) del diente corresponde al diámetro lateromedial máximo (μm) del mismo.

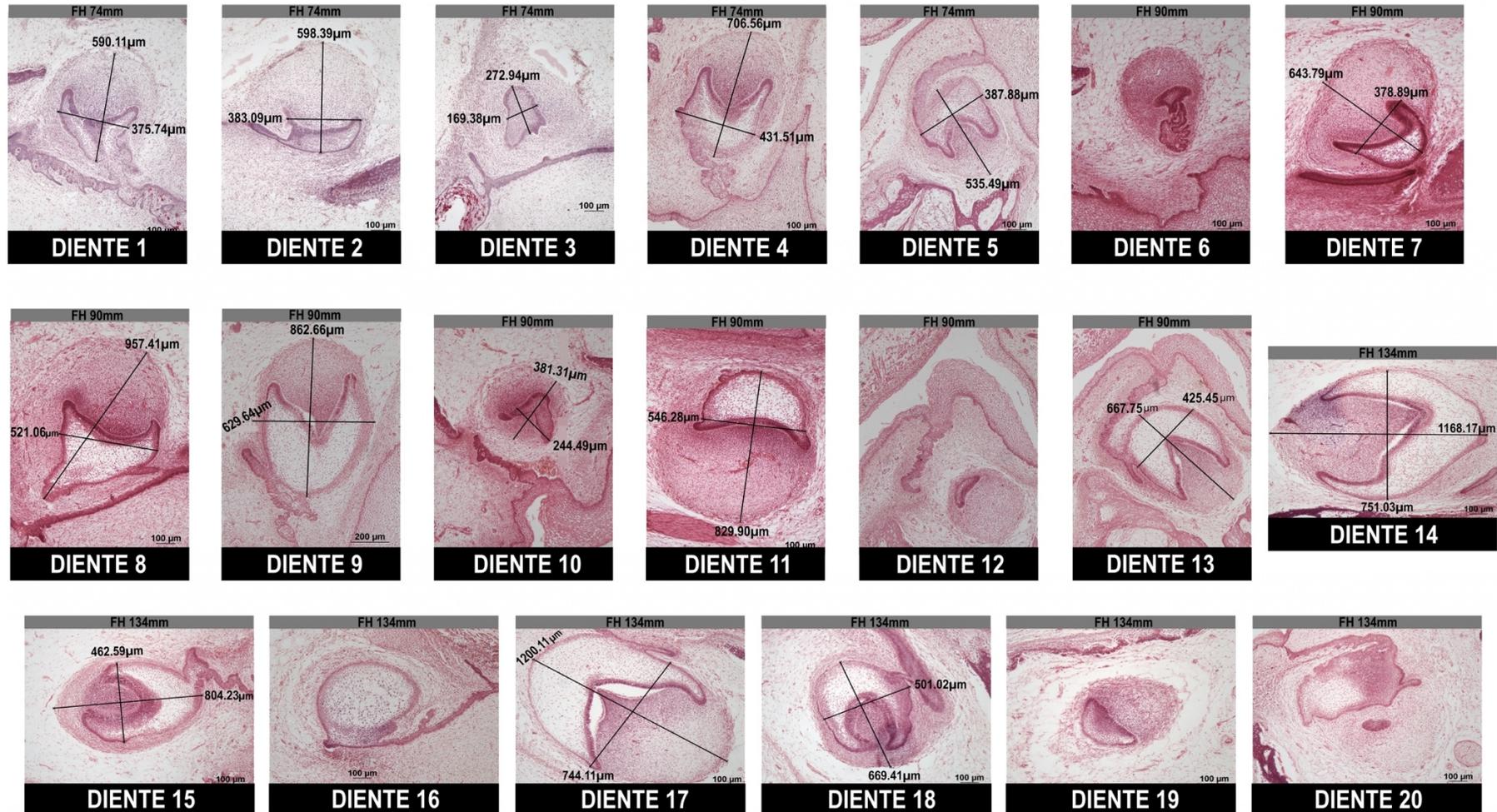


Figura 49. Resumen de los hallazgos morfológicos y morfométricos de gérmenes dentarios de fetos humanos de 74mm, 90mm y 134mm de longitud céfalo-caudal. En las imágenes de los gérmenes dentarios de los fetos humanos de 74mm y 90mm de longitud céfalo-caudal los parámetros morfométricos incluidos son el diámetro céfalo-caudal máximo (μm) y el diámetro anteroposterior máximo (μm). En las imágenes de los gérmenes dentarios del feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal los parámetros morfométricos incluidos son al diámetro céfalo-caudal máximo (μm) y el diámetro lateromedial máximo (μm). H-E, salvo DIENTE 1, DIENTE 2 y DIENTE 3, que corresponde a PAS, 10X.

5. HALLAZGOS EN MURINOS

5.1. ESTUDIO MORFODESCRIPTIVO

5.1.1. Rata Wag de 60 días de vida postnatal

Dada la diferente anatomía oral que presentan los murinos con respecto a los humanos, se decide comenzar este estudio observando macroscópicamente la cavidad oral de estos animales. En la **Figura 50** se muestra una visión macroscópica y lateral de la cabeza de una rata Wag de 60 días de vida postnatales. Se identifican varios molares con numerosas cúspides, tanto en el maxilar superior como en el inferior, y un par de prominentes incisivos en cada uno de los maxilares.

5.1.2. Embrión de rata blanca Webster de 20 días

En el embrión de rata blanca Webster de 20 días hemos detectado la presencia de un germen dental en estadio de casquete, situado cerca del vértice orbitario (**Figura 51**).

5.1.3. Ratón suizo de 1 día de vida postnatal

En este espécimen el comportamiento dentogenético facial es muy similar al que aparece en los fetos humanos de 13 semanas en adelante. El epitelio germinal oral presenta numerosos centros germinativos que se introducen dentro del mesénquima de la premaxila, alrededor de los cuales se establece un proceso de osificación membranosa. Desde este lugar, la osificación membranosa se extiende posteriormente hacia el paladar y anteriormente hacia la cápsula nasal, envolviéndola tanto por delante como por detrás (**Figura 52**).

El primer molar que observamos en el maxilar superior de este espécimen se encuentra en estadio de campana avanzada. En este primer molar aparece una línea de odontoblastos bien diferenciados en la papila dental que han secretado algo de predentina. Es una fase de campana avanzada, pero aún joven, pues no aparece dentina mineralizada. El segundo molar, en cambio, está en una fase de campana temprana. Se ve una línea de preodontoblastos aún no diferenciados en la papila dental. No hay predentina aún. En el maxilar superior de este ratón de un día no hemos visto el incisivo superior (**Figuras 53 y 54**).

En cuanto a la mandíbula, podemos distinguir dos zonas (**Figura 52**): una zona más anterior, donde observamos un área de osificación membranosa circunferencial y radial entorno al incisivo inferior (**Figura 55**); y otra zona más posterior y superior, donde se distingue una zona de osificación membranosa perimolar.

5.1.4. Ratón suizo de 15 días de vida postnatal

En este espécimen se observan tres molares en el maxilar superior y dos molares y un incisivo en el maxilar inferior (**Figura 56**). Todas las piezas están rodeadas de un ribete de dentina, que se tiñe de eosina. Alrededor de la dentina observamos un espacio blanco, que se corresponde con la zona del esmalte. En este momento madurativo el esmalte está ya mineralizado y con los procesos de decalcificación del espécimen se ha disuelto, y por lo tanto no se ve al microscopio. Obsérvese el avanzado estado de osificación del hueso alveolar alrededor de todas y cada una de las piezas dentales (**Figura 57**).

5.1.5. Rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal

En este espécimen, en los cortes coronales se distingue la cápsula nasal, con sus cornetes superior y medio, así como los senos maxilares y etmoidales. El órgano de Jacobson se localiza submucosamente, en el extremo inferior del tabique nasal, por encima del suelo de la fosa nasal. Lateralmente se continua con la premaxila, que es tejido mesenquimal en fase de transformación ósea membranosa, que envuelve la pared anterior y lateral de la cápsula nasal para formar la maxila (**Figuras 58 y 59**).

A nivel mandibular, en su extremo más rostral aparece un germen dental incisivo, lateralmente con respecto al trayecto paralelo de las fibras de los músculos geniohioideos. La longitud de la papila dental es de 1000µm aproximadamente (**Figura 60**). En el segmento mandibular más dorsal se sitúan diversos sacos germinales dentales, dentro de los cuales se diferencian gérmenes dentales. Simultáneamente, observamos que surge un proceso de osificación membranosa en el mesénquima mandibular adyacente (**Figura 61**).

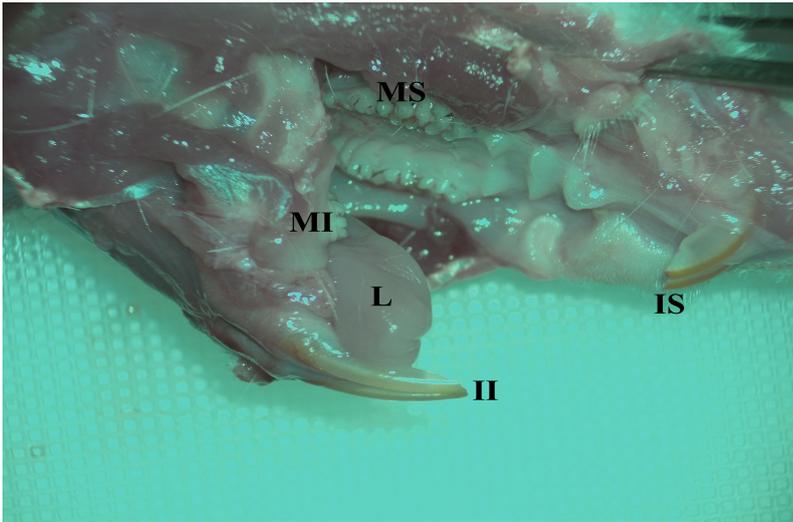


Figura 50. Visión macroscópica y lateral de la cavidad oral de una rata Wag de 60 días de vida postnatal. Se identifican 2 dientes incisivos en cada maxilar y 3 molares a cada lado en el maxilar superior. Las siglas corresponden a: II (Incisivos inferiores); IS (Incisivos superiores); L (Lengua); MI (Molares inferiores); MS (Molares superiores). Fotografía cedida por el Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física.

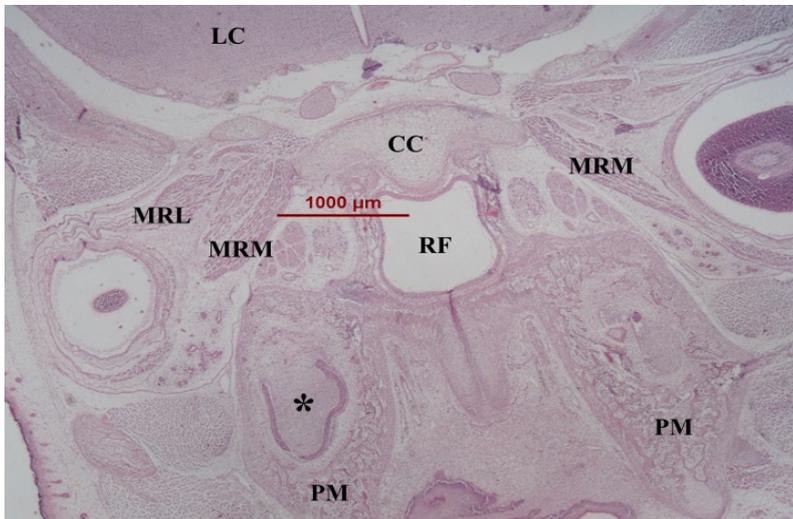


Figura 51. Corte histológico en el plano axial de la región cefálica de un embrión de rata blanca Webster de 20 días. Las siglas corresponden a: CC (Cartilago cordal); LC (Lóbulo cerebral); MRL (Músculo recto lateral); MRM (Músculo recto medial); PM (Premaxila); RF (Rinofaringe); * (germen dental en etapa de casquete). Hematoxilina-Eosina, 2X.

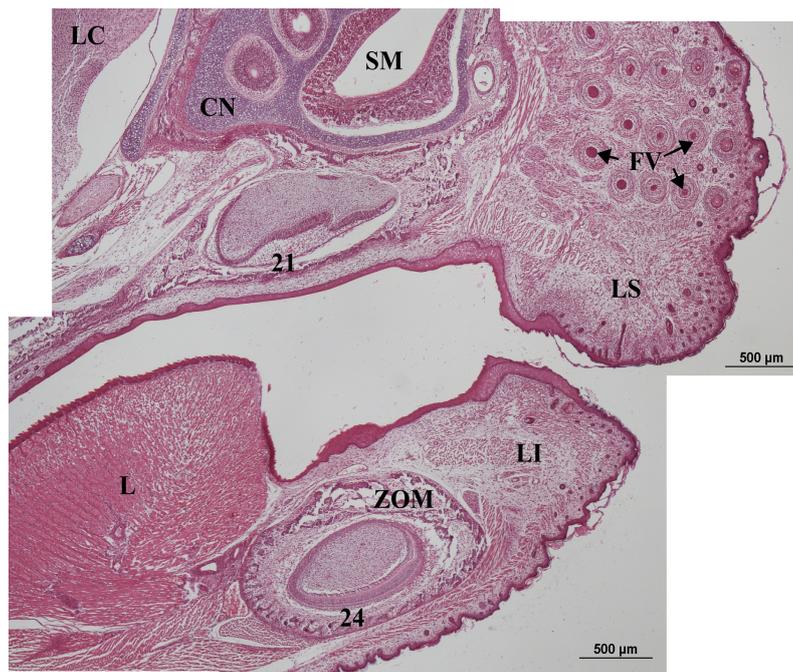


Figura 52. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región cefálica de un ratón suizo de 1 día de vida postnatal. Las siglas corresponden a: 21 (Diente 21); 24 (Diente 24); CN (Cápsula nasal); FV (Folículos de las vibrisas); L (Lengua); LC (Lóbulo cerebral); LI (Labio inferior); LS (Labio superior); SM (Seno maxilar); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 4X.

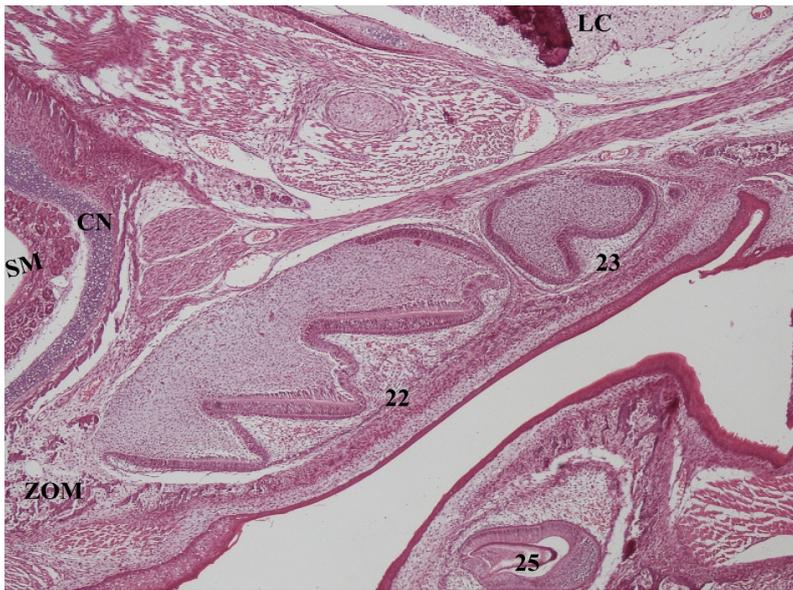


Figura 53. Corte histológico en el plano sagital de la región oral de un ratón suizo de 1 día de vida postnatal. Las siglas corresponden a: 22 (Diente 22); 23 (Diente 23); 25 (Diente 25); CN (Cápsula nasal); LC (Lóbulo cerebral); SM (Seno maxilar); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 4X.

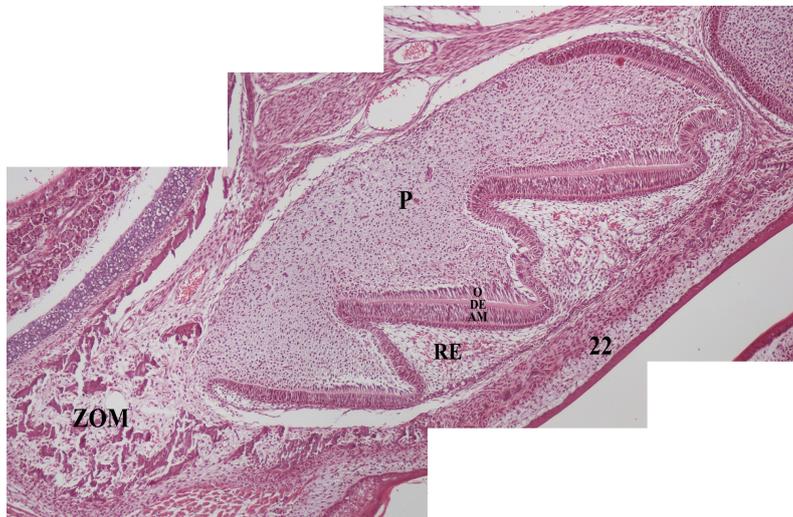


Figura 54. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de un germen dentario (molar superior) en etapa de campana avanzada de un ratón suizo de 1 día de vida postnatal. Detalle ampliado de la Figura 53. Las siglas corresponden a: AM (Ameloblastos); DE (Dentina); OD (Odontoblastos); P (Papila dental); RE (Reticulo estrellado); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 10X.

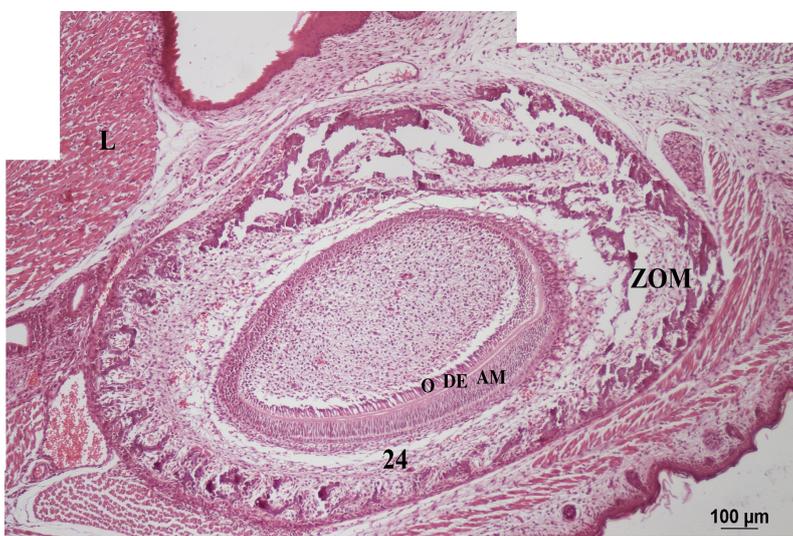


Figura 55. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de un germen dentario (incisivo inferior) en etapa de campana avanzada de un ratón suizo de 1 día de vida postnatal. Detalle ampliado de la Figura 52. Las siglas corresponden a: 24 (Diente 24); AM (Ameloblastos); DE (Dentina); OD (Odontoblastos); L (Lengua); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 10X.

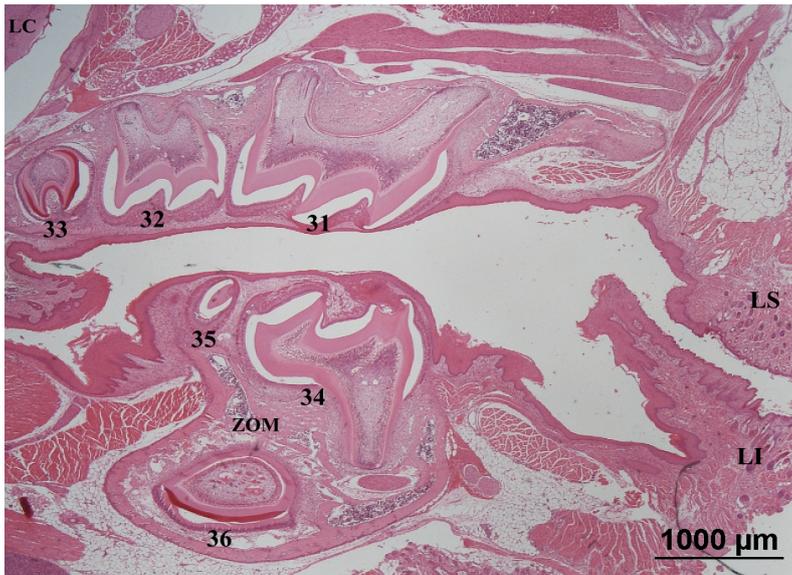


Figura 56. Corte histológico en el plano sagital de la región oral de un ratón suizo de 15 días de vida postnatales. Se identifican tres dientes molares superiores, dos dientes molares inferiores y un diente incisivo inferior. Las siglas corresponden a: 31 (Diente 31); 32 (Diente 32); 33 (Diente 33); 34 (Diente 34); 35 (Diente 35); 36 (diente 36); LC (Lóbulo cerebral); LI (Labio inferior); LS (Labio superior); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 2X.

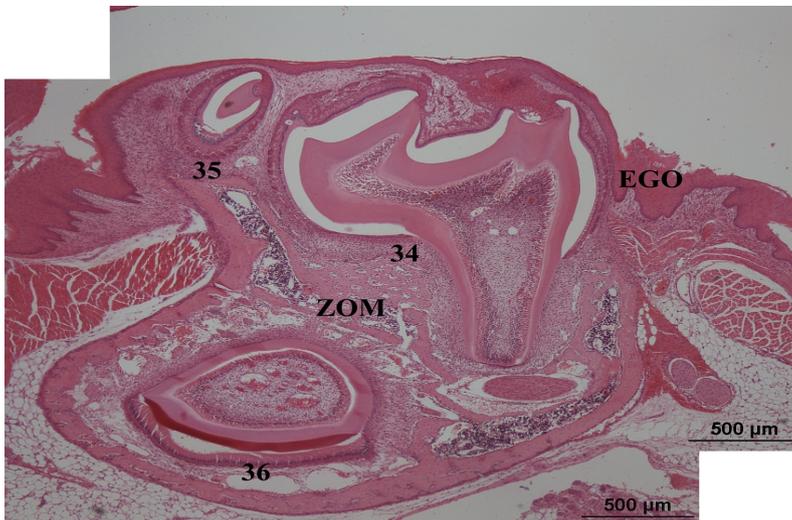


Figura 57. Reconstrucción de un corte histológico en el plano sagital de la región maxilar inferior de un ratón suizo de 15 días de vida postnatales. Detalle ampliado de la Figura 56. Las siglas corresponden a: 34 (Diente 34); 35 (Diente 35); 36 (Diente 36); EGO (Epitelio germinativo oral); ZOM (Zona de osificación membranosa). Hematoxilina-Eosina, 4X.



Figura 58. Corte histológico en el plano coronal de la región cefálica de una rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal. Las siglas corresponden a: CN (Cápsula nasal); CNM (Cornete nasal medio); CNS (Cornete nasal superior); CO (Cavidad orbitaria); CS (Cartilago septal); FN (Fosa nasal); FV (Folículos de las vibris); LC (Lóbulo cerebral); OJ (Órgano de Jacobson); PM (Premaxila); SM (Seno maxilar). Hematoxilina-Eosina, 2X.

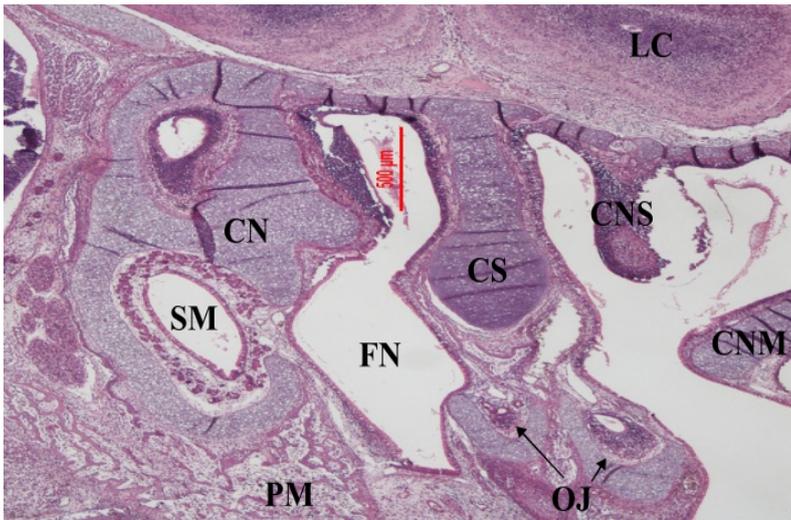


Figura 59. Corte histológico en el plano coronal de la región nasal de una rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal. Detalle ampliado de la Figura 58. Las siglas corresponden a: CN (Cápsula nasal); CNM (Cornete nasal medio); CNS (Cornete nasal superior); CS (Cartílago septal); FN (Fosa nasal); LC (Lóbulo cerebral); OJ (Órgano de Jacobson); PM (Premaxila); SM (Seno maxilar). Hematoxilina-Eosina, 4X.

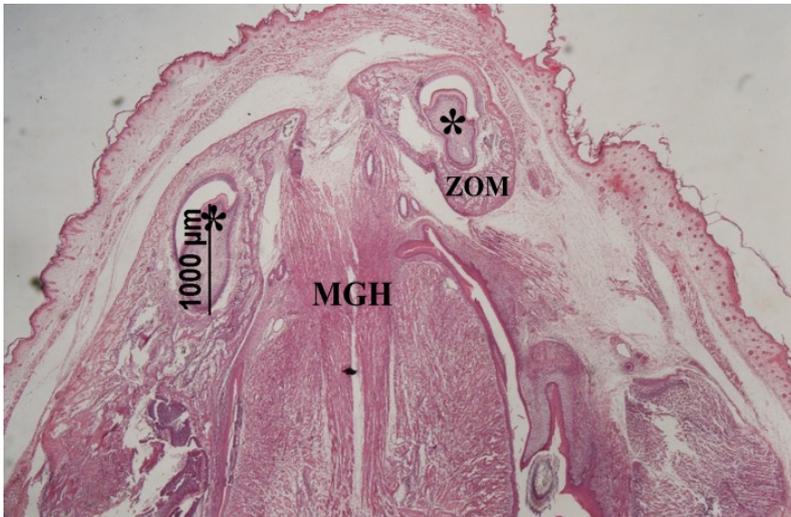


Figura 60. Corte histológico en el plano axial a nivel del suelo de la boca de una rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal. Las siglas corresponden a: MGH (Músculo geniohioideo); ZOM (Zona de osificación membranosa); * (incisivos inferiores). Hematoxilina-Eosina, 2X.



Figura 61. Corte histológico en el plano axial de la región cefálica de una rata blanca Webster de 1 día de vida postnatal. Las siglas corresponden a: CC (Cartílago cordal); L (Lengua); RF (Rinofaringe); ZOM (Zona de osificación membranosa); * (gérmenes dentales). Hematoxilina-Eosina, 2X.

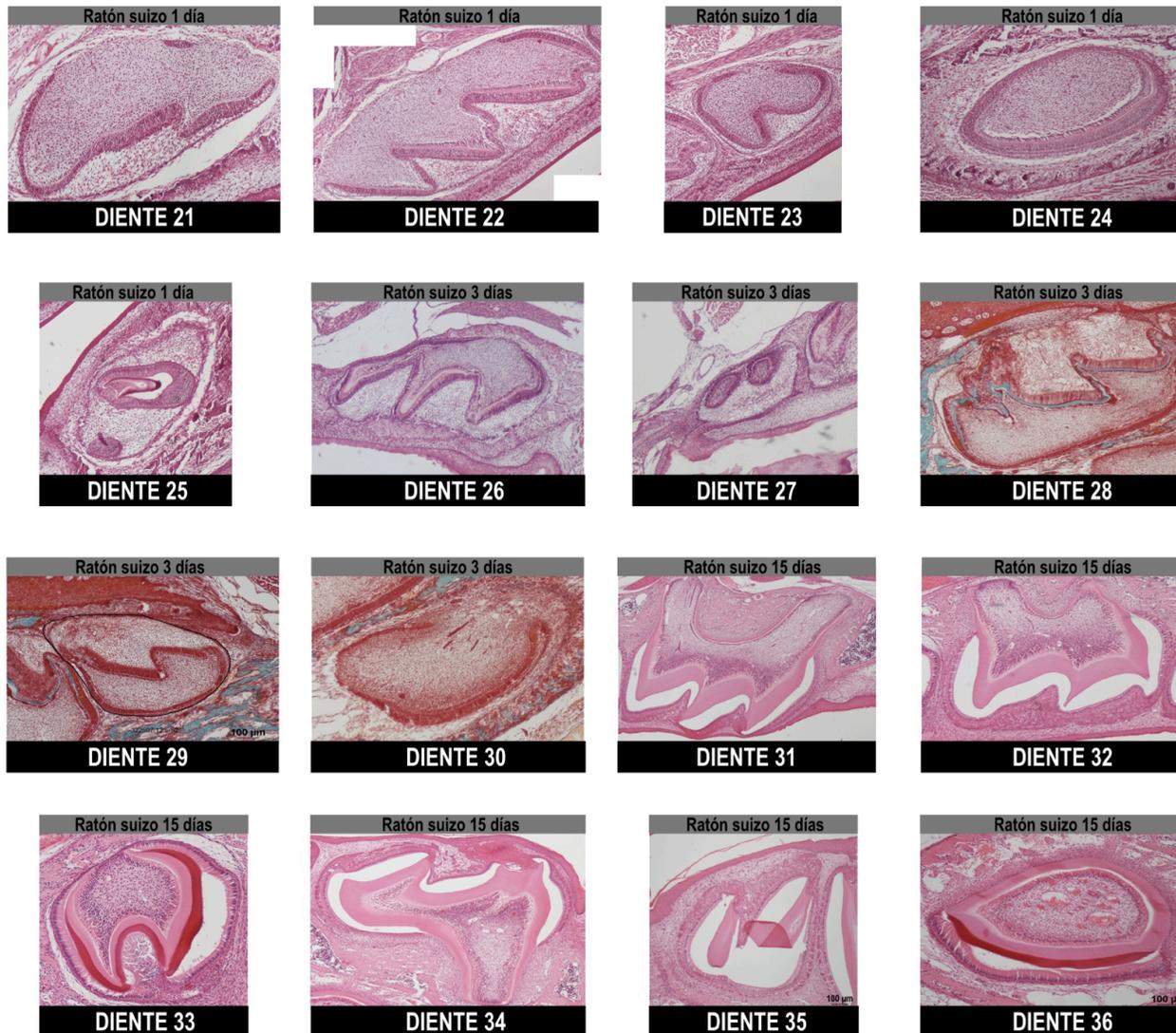


Figura 62. Resumen de los hallazgos morfológicos de gérmenes dentarios de ratones suizos de 1, 3 y 15 días de vida postnatales. Todas las imágenes han sido obtenidas de preparaciones teñidas con Hematoxilina-Eosina, a excepción de las imágenes correspondientes a DIENTE 28, DIENTE 29, DIENTE 30, que pertenecen a preparaciones teñidas con tricrómico de Masson.

5.2. ESTUDIO MORFOMÉTRICO

Las medidas obtenidas de cada uno de los gérmenes dentarios de los ratones suizos se expresan a continuación en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Hallazgos morfométricos de gérmenes dentarios de ratones suizos de 1, 3 y 15 días de vida postnatales. Se han estudiado la localización, el diámetro céfalo-caudal máximo (μm), el diámetro anteroposterior máximo (μm), el área (μm^2) y estadio en el que se encuentran cada uno de los gérmenes dentarios identificados.

Murino	Edad, en días postnatales (plano de corte)	Localización	Diente	Diámetro céfalo-caudal máximo (μm)	Diámetro anteroposterior máximo (μm)	Área (μm^2)	Estadio
Ratón Suizo	1 ^o día de vida postnatal (sagital)	Maxilar superior	Diente 21	912.31	1072.48	552592.35	Campana inicial
			Diente 22	763.89	1544.48	881161.47	Campana avanzada
			Diente 23	505.98	563.87	222133.06	Campana inicial
		Maxilar inferior	Diente 24	566.23	1035.50	453596.11	Campana avanzada
			Diente 25	567.09	966.74	352770.12	Terminal
Ratón Suizo	3 ^o día de vida postnatal (sagital)	Maxilar superior	Diente 26	763.59	1220.64	-	Campana avanzada
			Diente 27	-	-	160272	Campana avanzada
			Diente 28	799.57	1350.14	961998.33	Campana avanzada
		Maxilar inferior	Diente 29	768.16	641.14	322597.12	Campana avanzada
			Diente 30	466.34	1144.85	408836.34	Campana avanzada
Ratón Suizo	15 ^o día de vida postnatal (sagital)	Maxilar superior	Diente 31	1411.90	1636.80	1438460.88	Terminal
			Diente 32	927.65	993.10	672280.83	Terminal
			Diente 33	532.19	635.20	283350.77	Terminal
		Maxilar inferior	Diente 34	1370.51	1398.61	1144111.19	Terminal
			Diente 35	659.42	714.34	328716	Terminal
			Diente 36	736.02	1178.61	653469.66	Terminal

6. DISCUSIÓN

6.1. DESARROLLO DE LA CARA

Al terminar la cuarta semana de gestación, en la línea media de la cara del embrión humano se distinguen la prominencia frontonasal y lateralmente las plácodas nasal, ótica y ocular. Caudalmente, se sitúan el estomodeo y la prominencia mandibular. Todas estas prominencias contienen mesénquima y están recubiertas por ectodermo.

La osificación del macizo óseo de la cara es un complejo proceso en el que intervienen diversos factores y estructuras.

Moore y Persaud^[5] indican que en la línea media de la base craneal humana se encuentran, alrededor de la notocorda, los cartílagos hipofisarios y paracordales. En el estudio actual, en el feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas de desarrollo) en la línea media y de atrás adelante se sitúan el cartílago cordal, el cartílago septal y la cápsula nasal, y lateralmente, las cápsulas orbitarias y óticas (**Figura 11**). En la rata existe una organización similar (**Figuras 51 y 58**).

En el feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas de desarrollo) hemos observado la osificación membranosa de la apófisis pterigoides del hueso esfenoides (**Figura 33**). Desde este lugar surgen unas líneas de osificación membranosa que desde atrás hacia adelante avanzan hasta el labio superior del feto. Por debajo de esta línea de osificación se sitúan los gérmenes dentarios en fase *cap stage-sombrero* (**Figura 31**). Este hallazgo también lo observamos en el feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas de desarrollo) (**Figuras 20 y 21**).

Dado que durante las semanas 13, 14 y 17 del desarrollo fetal humano se van a producir unos cambios importantes, debemos hacer unas consideraciones sobre los factores que pueden influenciarlos.

6.2. REGULACIÓN DEL DESARROLLO FACIAL

Sadler^[6] en su excelente tratado de Embriología humana, opina que el desarrollo facial está vinculado a dos factores: a las corrientes de inducción de las células de la cresta neural, que siguen los pares craneales de los rombómeros 1-2, y a la interacción entre el epitelio germinativo oral y el mesénquima facial.

6.2.1. Cerebro y cresta neural

Stark^[8] opina que el cerebro tiene una función importante en la osificación craneal, que Stricker^[9] vincula a los orificios de entrada de los nervios craneales, definiendo a estos lugares como eje neuromatrical.

En estudios previos Sánchez y Cols.^[2] han comprobado cómo la osificación endocondral de la cápsula ótica humana se inicia cuando el ganglio de Scarpa alcanza el fondo del conducto auditivo interno desde su orificio endocraneal, con un recorrido de 1637.93 μ m, para las neuronas del ganglio de Scarpa superior, y de 1206.89 μ m para las neuronas del ganglio de Scarpa inferior. Esto sucede en el feto humano de 145mm de longitud céfalo-caudal, que corresponde a 18 semanas de desarrollo. La osificación de la capsula ótica termina en el momento de nacer, como se ha demostrado en dicha publicación.

6.2.2. La interacción entre el epitelio germinativo oral y el mesénquima facial

Este hecho sigue siendo trascendente en la morfogénesis facial. Thesleff y Sharpe^[10], en una revisión reciente, insisten en el papel de la cresta neural en la regulación de la interacción entre el epitelio germinal oral y el mesénquima facial.

6.3. HALLAZGOS DEL PRESENTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En el intervalo de la 13-14 a la 17 semana del desarrollo en el feto humano, la mayoría de los gérmenes dentales en fase casquete se van a transformar hacia la etapa de campana, y según Sadler^[6], este momento es muy importante, como organizador de todo el desarrollo facial, recibiendo el nombre de nudo del esmalte (*enamel knot*), el lugar más alto del saco ameloblástico interno sobre la papila dental. Las células de este lugar segregan los siguientes factores morfogenéticos: BMP, FGF, MSX1-2 y el gen Sonic Hedgehog, vinculado con la simetría facial. Thesleff y Sharpe^[10] señalan los caminos determinados por los factores BMP, FGF, WNT, gen Sonic Hedgehog y otros en la morfogénesis dental y la coordinación con el hueso circundante.

Los espacios alveolares óseos de los fetos humanos de 13, 14, y 17 semanas están perfectamente definidos y ocupados por mesénquima, dentro del cual se introduce la yema germinal dental, que desarrolla el germen dental en su fase inicial de casquete

(*cap stage*). En nuestro estudio, en el feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas de desarrollo) los espacios intercelulares del epitelio germinativo oral son intensamente positivos al ácido peryódico de Schiff (PAS+), y podríamos atribuirlo a la gran capacidad morfogenética que Sadler^[6] vincula a este epitelio. En nuestra opinión, la actividad morfogenética indicada, determina una osteogénesis externa, ascendente y transversal, dado que es el polo activo del crecimiento cefálico. Lo contrario sucede en las ratas, en las que predomina el eje anteroposterior, y con ello el crecimiento facial hacia adelante.

A partir de la semana 14-17 fetal humana se detecta el fenómeno de la osteogénesis transversal y ascendente, que desde las piezas dentales del maxilar superior progresa cranealmente, envolviendo la cápsula nasal por fuera, por dentro y por detrás; en sentido ascendente y horizontal, formando el paladar duro; anclando el vómer y el cartílago del tabique al suelo nasal; y completando el desarrollo del cuerpo de la maxila. Estos hallazgos son compartidos por Burdi y Faist^[11]. Estos hallazgos, unidos al predominio del eje céfalo-caudal sobre el anteroposterior de los gérmenes dentales humanos, que comentamos en el párrafo siguiente, puede sugerir que en el desarrollo craneal humano podría predominar el eje céfalo-caudal.

Comparando los ejes céfalo-caudal y anteroposterior de los esbozos dentales en los cortes sagitales del hombre, se comprueba que existe un predominio del eje céfalo-caudal humano (**Tabla 2**). En los ratones suizos el plano de corte ha sido también sagital, con lo cual, ha sido posible también estudiar los diámetros en el plano anteroposterior y céfalo-caudal. En los dientes de ratones suizos ha predominado el diámetro anteroposterior sobre el céfalo-caudal (**Tabla 3**).

Hemos observado la presencia de diferentes tamaños y estadios evolutivos de las piezas dentales. En una misma sección del feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas de desarrollo) hemos comprobado que se encuentran en diferentes estadios y que son de diferente tamaño el incisivo del maxilar y el del mandibular, puesto que el del maxilar está en fase de casquete y el mandibular en fase de campana (**Figuras 32 y 36**). Otro ejemplo es en el feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas de desarrollo), en el que unas piezas dentales están en periodo de campana inicial y otras en estadio de campana plena (**Figuras 44 y 45**). En lo que se

refiere a sus dimensiones, en los cuatro esbozos dentales predomina el eje céfalo-caudal sobre el anteroposterior.

En este estudio hemos observado la existencia de una osteogénesis ascendente, envolviendo la cápsula nasal de la rata, tanto por delante, como por detrás. También hemos podido comprobar en el ratón suizo de 1 día de vida postnatal la presencia de unas líneas de osificación transversal, que contribuían a la formación del paladar duro (**Figura 52**). Asimismo, hemos observado áreas de osteogénesis alrededor de los alvéolos dentales de los ratones suizos a partir del primer día de vida postnatal. Song y Cols.^[12] han demostrado las anomalías en el desarrollo del paladar y de la lengua de los ratones de la cepa Tak1, en la cual existen células de la cresta neural anormales.

El cartílago de Meckel juega un papel fundamental en el desarrollo facial, como conductor de la osificación de la mandíbula a su alrededor^[4]. En nuestro estudio, desde el feto humano de 45mm de longitud céfalo-caudal (9 semanas de desarrollo) aparecen en el mesénquima facial unas líneas de osificación membranosa paralelas y laterales a la trayectoria que sigue el cartílago de Meckel (**Figuras 12, 13 y 14**). Desde el feto humano de 74mm de longitud céfalo-caudal (13 semanas de desarrollo) se establecen paralela y discontinuamente a dicho cartílago dos líneas de osificación membranosa: línea perpendicular y línea horizontal, que a nivel mentoniano conforman un amplio espacio alveolar (**Figuras 20, 22A, 23, 24 y 25**). En los ratones suizos postnatales que hemos estudiado no hemos podido comprobar la presencia del cartílago de Meckel. Otros autores, en cambio, sí lo han podido comprobar en estadios embrionarios precoces de las ratas^[13].

En nuestro estudio hemos podido comprobar cómo el incisivo inferior ejercía una poderosa influencia sobre la osificación membranosa del maxilar inferior. (**Figura 52, 55 y 56**).

En el feto humano de 90mm de longitud céfalo-caudal (14 semanas de desarrollo) se inicia la osificación membranosa de los huesos propios de la nariz y del frontal (**Figuras 28 y 29**). Dicho hallazgo se continúa observando en el feto humano de 134mm de longitud céfalo-caudal (17 semanas de desarrollo) (**Figura 40**).

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se desprenden del estudio que hemos realizado son las siguientes:

1 La osificación del macizo medio-facial en humanos se desarrolla en el transcurso de las etapas fetales correspondientes a las semanas 13, 14 y 17.

2 El proceso de osificación del macizo medio-facial en el desarrollo fetal humano aparece vinculado a la capacidad osteogénica del epitelio germinativo oral, cuya intensa positividad al ácido peryódico de Schiff expresa su capacidad morfogenética.

3 La osteogénesis del macizo medio-facial se inicia en los fetos humanos durante las semanas 13 y 14, alrededor de las piezas dentales en fase de casquete de la zona premaxilar, y tiene un curso ascendente por fuera de la cápsula nasal y otro transversal-medial-horizontal, formando el paladar duro y el cuerpo de la maxila. En este proceso, la influencia neurotrófica del nervio maxilar superior (segunda división del nervio trigémino) y del nervio mandibular (tercera división del nervio trigémino) parece insignificante.

4 En la semana 14 del desarrollo fetal humano se inicia la osificación membranosa de los huesos propios de la nariz y del hueso frontal.

5 La evolución morfogenética de la mandíbula humana también tiene su origen en el epitelio germinativo oral y en las piezas dentales en fase de casquete durante el transcurso de las etapas fetales correspondientes a las semanas 13, 14 y 17. Se observa como la osificación de la mandíbula en fetos humanos lleva un curso yuxtaparacondral con respecto al cartílago de Meckel.

6 En el transcurso de las etapas fetales correspondientes a las semanas 13, 14 y 17, existen piezas dentales de diferentes tamaños y en estadios evolutivos distintos.

7 En las etapas fetales correspondientes a las semanas 13, 14 y 17, en todos los gérmenes dentales humanos estudiados predomina el diámetro céfalo-caudal sobre el diámetro anteroposterior del mismo. Por el contrario, en los gérmenes dentarios murinos existe un predominio del diámetro anteroposterior sobre el diámetro céfalo-caudal.

8 El diente incisivo inferior de los ratones ejerce una influencia osteogénica muy importante en el proceso final de la osificación de la mandíbula en el periodo postnatal.

8. AMPLIACIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio se ha avanzado en la comprensión de la formación y desarrollo de la osificación del macizo medio-facial, y su interrelación con el proceso de odontogénesis. Sin embargo, este trabajo de investigación nos parece que está aún sin terminar, dado los límites de tiempo y técnicos en los que se ha llevado a cabo. A continuación, se desarrollan las líneas de investigación futuras que derivan de este Trabajo de Fin de Grado.

8.1. MATERIAL HUMANO

Respecto al material humano, resultaría de interés poder continuar el estudio con fetos humanos a partir de la semana 18 de vida fetal humana, dado que esta fecha es muy importante en la osteogénesis de la cabeza. Así lo evidencian en la publicación *Morphologic and morphometric study on human Scarpa ganglion development*^[2], ya que es en este momento en el cual el ganglio de Scarpa llega desde su poro endocraneal al fondo del conducto auditivo interno, después de haber recorrido 1637.93 μ m el ganglio superior y 1206.89 μ m el ganglio inferior. Además, en esta fecha se inicia la osificación de la cápsula ótica.

En el último feto humano que hemos estudiado (de 17 semanas) la cápsula cartilaginosa nasal está rodeada por un proceso de osificación membranosa. Además, hemos observado la presencia del nervio maxilar superior en el espesor de la zona osificada de la premaxila. Así, resultaría de interés estudiar si se pondrá en marcha una osificación endocondral de la cápsula nasal por inducción, o si bien la osificación surgirá por la penetración del nervio maxilar superior en la misma.

8.2. MATERIAL MURINO

Resultaría de interés poder completar el estudio murino con especímenes de rata Wag de 11 días y 60 días de vida postnatal, realizando cortes en el plano coronal y axial de la cabeza, que hasta el momento no han podido realizarse por dificultades técnicas.

9. AGRADECIMIENTOS

Como bien dice el refranero popular español “*es de bien nacido ser agradecido*”, por lo que las siguientes líneas han sido escritas para reconocer y agradecer a las personas que me han ayudado en la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado, “*Análisis de la influencia del proceso de odontogénesis en el desarrollo esquelético medio-facial en el feto humano y en distintas especies murinas*”, que culmina con mi formación universitaria como médico.

Quiero agradecer de manera especial y sincera a **Ana Salomé Sánchez del Rey**, directora de este Trabajo de Fin de Grado, por el apoyo brindado, por el ánimo que me ha transmitido, la confianza depositada y por concederme de su tiempo para hacer posible este Trabajo de Fin de Grado.

Este Trabajo de Fin de Grado que presento debe mucho al Ilustrísimo Señor Profesor Doctor Don **José María Sánchez Fernández**. Desde estas líneas deseo hacerle llegar mi más sincero y especial agradecimiento por su ayuda, implicación, disponibilidad, y por permitirme trabajar con preparaciones de su colección personal. Asimismo, quisiera distinguir el destacable espíritu de investigación y docencia que me ha transmitido durante estos meses.

Quiero extender mi agradecimiento a **Fernando Unda Rodríguez**, por dedicar de su tiempo a resolver dudas que nos iban surgiendo durante la elaboración del presente estudio, y por permitirme trabajar con preparaciones de su colección personal. Su contribución ha enriquecido este trabajo.

De igual manera, también quiero expresar mi agradecimiento a **Enrique Hilario Rodríguez**, por su desinteresada disponibilidad para con este Trabajo de Fin de Grado.

10. BIBLIOGRAFÍA

[1] Santaolalla F, Martínez A, Sánchez JM, Sánchez A. Principles of cranial base ossification in human and rats. *Acta Otolaryngol.* 2012; 132(4): 349-54.

[2] Sánchez A, Sánchez JM, Gutiérrez N, Martínez A, Santaolalla F. Morphological and morphometric study on human Scarpa ganglion development. *Acta Otolaryngol.* 2013; 133(4): 352-60.

- [3] Sánchez A, Sánchez JM, Ibargutxi A, Martínez A, Santaolalla F. A comparative morphologic and morphometric study about geniculate ganglion development in man and in rat. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(4): 375-83.
- [4] Gómez de Ferraris ME. *Histología, Embriología e ingeniería Tisular Bucodental.* 3ª Ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- [5] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica.* 9ª Ed. Barcelona: Elsevier España; 2013.
- [6] Sadler TW. *Langman's medical embryology.* 12th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [7] Flores V. *Embriología humana: Bases moleculares y celulares de la histogénesis, la morfogénesis y las alteraciones del desarrollo.* 1ª Ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015.
- [8] Stark RB. Mesodermal deficiency as a pathogenic factor in facial anomalies. En: Longacre JJ, editor. *Craniofacial anomalies: pathogenesis and repair.* Philadelphia: Lippincott; 1968. p 91-4.
- [9] Stricker M, Raphael B, Van der Meulen JC, Mazzola R. Craniofacial growth and development. En: Stricker M, Van der Meulen JC, Raphael B, Mazzola R, editores. *Craniofacial Malformatios.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990. p 61-90.
- [10] Thesleff I, Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mech Dev.* 1997; 67(2): 111-23.
- [11] Burdi AR, Faist K. Morphogenesis of the palate in normal human embryos with special emphasis on the mechanisms involved. *Am J Anat.* 1967; 120(1): 149-59.
- [12] Song Z, Liu C, Iwata J, Gu S, Suzuki A, Sun C et al. Mice with Tak1 deficiency in neural crest lineage exhibit cleft palate associated with abnormal tongue development. *J Biol Chem.* 2013; 288(15): 10440-50.
- [13] Terao F, Takashi I, Mitani H, Haruyama N, Sasano Y, Suzuki O et al. Fibroblast growth factor 10 regulates Meckel's cartilage formation during early mandibular morphogenesis in rats. *Dev Biol.* 2011; 350(2): 337-47