

Primeros estadios del desarrollo del sistema nervioso central

Trindade de Veglia, Hilda; Piuizzi, María Laura; Civetta, Julio Domingo; De los Reyes, Manuel

INTRODUCCIÓN

El propósito de este trabajo es el estudio de la evolución morfológica del Sistema Nervioso Central durante su desarrollo, para corroborar los cambios que se producen durante las etapas de su formación y comprender así los procesos patológicos que se producen por detención o alteraciones en su crecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se han estudiado cortes transversales y frontales seriados de diez embriones (EH) y fetos humanos (FH), pertenecientes a la embrioteca del Laboratorio de Anatomía del Desarrollo de la Facultad de Medicina de la U.N.N.E., derivados al laboratorio desde los centros asistenciales de la ciudad de Corrientes, con la autorización del comité de ética correspondiente de los Hospitales "Juana Francisca Cabral" y "José R. Vidal" y cuatro embriones de rata albina procedentes del Bioterio de la Facultad de Medicina.

La clasificación de los especímenes empleados se realizó tomando como base a los estudios de Pineaud y su correlación con los Horizontes de Streeter.⁽¹⁾ Se incluyeron en este estudio especímenes humanos desde la 4ª a la 11ª semana de desarrollo intrauterino (IU) que se detallan en resultados.

La microscopía electrónica de barrido se realizó en el Centro de Microscopía Electrónica de la U.N.N.E.

1. EMBRIÓN DE RATA N°1: de 8 días de gestación. Cortes transversales teñidos con Hematoxilina –Eosina
2. EMBRIÓN DE RATA N°2: de 9 días de gestación. Cortes teñidos con Hematoxilina –Eosina
3. EMBRIÓN DE RATA N°3: de 12 días de gestación. Preparación de cortes con microscopía electrónica de barrido.
4. EMBRIÓN DE RATA N° 4: de 14 días de gestación. Preparación de microscopía electrónica de barrido.
5. MAM 1: E.H. de 4 mm. C.R. 4ta. Semana. Horizonte XII de Streeter, cortes transversales teñidos con Hematoxilina – Eosina.
6. FCH 1: E.H. de 8 mm. C.R. 5ta. Semana. Horizonte XV de Streeter, cortes transversales teñidos con Hematoxilina Eosina.
7. TEMAR: E.H. de 9,5 mm. C.R. principio de la 6ta. Semana. Horizonte XVI de Streeter, cortes transversales teñidos con Hematoxilina - Eosina
8. GV 1: E.H. de 12 mm. C.R. 6ta. Semana. Horizonte XVI de Streeter: cortes transversales teñidos con el método de Hematoxilina - Eosina.
9. VE: E.H. de 17 mm. CR cortes transversales teñidos con Mallory – Heidenheim. Horizonte XVIII de Streeter.
10. GON 2: E.H. de 18 mm. C.R. 7ma. semana. Horizonte XVIII de Streeter, cortes transversales teñidos con el método de Mallory.
11. MEN 1: E.H. de 22 mm. C.R. 8va. Semana. Horizonte XX de Streeter, cortes transversales teñidos con el método de Hematoxilina – Eosina y Mallory.
12. VA 1: E.H. de 24 mm. C.R. 8va. Semana. Horizonte XXI de Streeter. Cortes transversales teñidos con el método de Mallory- Heidenheim.
13. GUID 2: E.H. de 28,25 mm. CR 9º semana Horizonte XXII de Streeter. cortes transversales teñidos con Mallory-Heidenheim.
14. VA 2: F. H. de 56mm. C.R. 11º semana. Horizonte XXIII de Streeter. Cortes frontales teñidos con Mallory-Heidenheim.

Autores: Técnica Histológica: María Teresa Sarasúa
Laboratorio de Anatomía del Desarrollo.
Sargento Cabral 2001 Corrientes. C.P. 3400. Teléfono: 03783-423478.

E-mail: hildatv@yahoo.com.ar.

Cátedra I de Anatomía Humana Normal de la Carrera de Medicina, Cátedra de Anatomía Humana de la Carrera de Licenciatura en Enfermería de la Facultad de Medicina y Cátedra de Morfología de la Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura de la U.N.N.E.

RESULTADOS

Embrión de rata N° 1: En esta etapa que se corresponde con la 3° semana en los embriones humanos, el embrión tiene forma de disco aplanado, más ancho en la región cefálica y más estrecho en la caudal. El ectodermo forma la placa neural y sus células componen el neuroectodermo; por inducción, comienza el proceso de neurulación.

Embrión de rata N°2: La placa neural es más larga, sus bordes se elevaron y forman los pliegues neurales, éstos se unen en la línea media desde la región cervical en dirección cefálica y caudal, constituyendo el tubo neural. Los extremos del tubo quedan abiertos y en comunicación con la cavidad amniótica por el neuroporo anterior y posterior. El extremo cefálico es más voluminoso y presenta tres dilataciones: las vesículas cerebrales: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. El resto de tubo neural es más estrecho y va a formar la médula espinal.

Embrión de rata N° 3 La microscopía electrónica muestra en un corte del tubo neural que las células del borde del surco neural comienzan a diferenciarse de las células vecinas y migran hacia delante y lateralmente al tubo: son las células de la cresta neural que va a formar los ganglios raquídeos y autónomos, células de Schwann, meninges, melanocitos, etc.

En otro corte del tubo neural se ve el neuroepitelio con células germinativas de His en su porción cercana a la membrana limitante interna.

Embrión de Rata N° 4 (de 14 días) : se corresponde con un embrión humano de 25 días. Se observa el embrión con el neuroporo cefálico abierto, y tiene tres vesículas encefálicas: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo; presenta además la vesícula óptica y la vesícula auditiva y tiene el esbozo de miembros anteriores y posteriores

MAM 1 Embrión Humano de la 4ª semana. El tubo neural se ha cerrado, en la región cefálica se observan dos vesículas laterales: las vesículas auditivas y una evaginación bilateral en la porción posterior del prosencéfalo: las vesículas ópticas. El prosencéfalo pasa entonces a dividirse en telencéfalo y diencefalo.

El tubo neural tiene dos acodaduras: una posterior entre la médula espinal y el rombencéfalo: el pliegue cervical, y otro pliegue, el pliegue cefálico, situado en el mesencéfalo.

La pared del tubo neural en esta etapa está formada por células neuroepiteliales que constituyen un grueso epitelio pseudoestratificado; en su límite interno y externo tienen una membrana limitante interna y limitante externa. Entre las células del epitelio aparece un nuevo tipo de células situadas profundamente: son las células germinales de His, que generalmente se encuentran en mitosis.

FCH1: E.H. de 8 mm Cráneo-Rabadilla. (C.R). 5ª. Semana: El embrión tiene cinco vesículas encefálicas: el prosencéfalo o cerebro anterior, compuesto por el telencéfalo que

tiene una porción media y dos evaginaciones laterales o hemisferios cerebrales primitivos, y por el diencefalo que se reconoce por las evaginaciones laterales de las vesículas ópticas. El mesencéfalo, que permanece indiviso, está separado del cerebro posterior por un surco profundo: el istmo del rombencéfalo.

El rombencéfalo también está compuesto por dos partes: el metencéfalo que formará la protuberancia y el cerebelo y el mielencéfalo, separados entre sí por el pliegue protuberancial.

La cavidad endimaria de la médula espinal se continúa con la de las vesículas cerebrales, así la cavidad del rombencéfalo constituye el IV ventrículo, la cavidad del diencefalo el III ventrículo, y las cavidades de las vesículas telencefálicas los ventrículos laterales.

En la reconstrucción por el método de Born el tubo neural presenta una porción posterior estrecha y vertical: la médula espinal. Se continúa hacia delante con una porción ensanchada: el rombencéfalo del que está separada por una acodadura o pliegue cervical. Más adelante el rombencéfalo hace prominencia hacia arriba y la acodadura pónica lo divide en una parte posterior y caudal: el mielencéfalo, que formará el bulbo y una parte anterior o rostral: el metencéfalo que originará la protuberancia y el cerebelo.

La cavidad del rombencéfalo es el IV ventrículo.

El mesencéfalo presenta en su cara inferior la acodadura mesencefálica, y su cavidad se estrecha progresivamente y forma el acueducto mesencefálico de Silvio que comunica el IV ventrículo con el tercero.

La porción anterior del tubo neural está flexionada hacia delante y hacia abajo y está formada por el telencéfalo y el diencefalo: en éste se ven, en sus caras laterales, las vesículas ópticas.

La cara lateral del tubo neural presenta el origen de los pares craneanos; vemos así el origen del trigémino, del facial, las vesículas auditivas, el glosofaríngeo, el neumogástrico, el espinal y el hipogloso mayor. Hacia atrás y caudalmente continúan emergiendo las raíces de los pares raquídeos.

El neuroepitelio del tubo neural da origen a nuevas células: los neuroblastos, que son células de núcleos redondos que migran hacia la superficie del tubo y rodean a la capa neuroepitelial formando la capa del manto o sustancia gris.

Las prolongaciones de estas células se revisten de mielina y forman una capa periférica anucleada: es la capa marginal o sustancia blanca.

El tubo neural tiene en esta etapa tres capas: una interna de neuroepitelio ventricular, una segunda capa del manto que formará la sustancia gris y una tercera capa periférica o marginal: la futura sustancia blanca.

GV 1: E.H. de 12 mm. C.R. 6ta. Semana. Horizonte XVI de Streeter: En este espécimen podemos observar al tubo neural incurvado más acentuadamente. En los cortes más altos vemos la pared del tubo engrosada por el crecimiento

y las tres capas que lo componen, las cinco vesículas que forman el encéfalo son ahora perfectamente distinguibles, el prosencéfalo está formado por el telencéfalo y el diencéfalo. El telencéfalo está formado por dos vesículas laterales; el diencéfalo se caracteriza por presentar las vesículas ópticas emergiendo a cada lado a 90 °; el esbozo de la hipófisis se ve en la zona dorsal y el tálamo óptico crece a ambos lados del ventrículo medio como un engrosamiento de la capa del manto o sustancia gris.

El mesencéfalo por la incurvación del embrión y del tubo neural quedó en la porción más alta del embrión y por detrás de él está el metencéfalo.

El mesencéfalo tiene una cavidad grande que se va estrechando progresivamente en los cortes más distales, las placas basales alojan los núcleos motores del III y IV par. La capa marginal formará el pie de los pedúnculos cerebrales y las placas alares están separadas por un surco y formarán los tubérculos cuadrigéminos; la cavidad endimaria se estrecha y forma el acueducto de Silvio.

El rombencéfalo se divide en metencéfalo y mielencéfalo.

El mielencéfalo da origen al bulbo y en su cara posterior se ve el techo del rombencéfalo, muy delgado; comparte este techo con la protuberancia, con la que forma el IV ventrículo.

En los cortes se ve el tubo neural compuesto de tres partes: el neuroepitelio yuxtaependimario, la capa del manto, y la capa marginal compuesta por las prolongaciones neuronales revestidas de mielina.

La continua formación de neuroblastos aumenta el grosor de la capa del manto: a cada lado del tubo neural se observan dos engrosamientos, uno ventral y otro dorsal. Los engrosamientos ventrales o placas basales son las neuronas motoras de las placas basales y forman las áreas motoras de la médula espinal.

Los engrosamientos dorsales o placas alares forman las áreas sensitivas.

Un surco limitante separa ambas áreas. Las porciones dorsal y ventral de la línea media del tubo neural forman la placa del techo y la placa del piso; estas placas están formadas por fibras que cruzan a uno u otro lado.

Los axones de las neuronas de la capa basal atraviesan la capa marginal y emergen de la cara ventral de la médula como raíz motora. Las células de los ganglios raquídeos dan origen a las prolongaciones que formarán la raíz sensitiva del nervio raquídeo. Las prolongaciones centrípetas entran a la médula y las prolongaciones centrífugas forman la raíz sensitiva.

VE: E.H. de 17 mm. CR y GON 2. E.H. de 18 mm. C.R. de la 7ma. semana.

En los cortes más altos se ven las vesículas del telencéfalo a ambos lados del diencéfalo y el tálamo óptico creciendo a ambos lados del III ventrículo. Haciendo proyección en la luz de las vesículas telencefálicas se ve el cuerpo estriado en formación.

La pared interna del ambos tálamos ópticos presenta el surco de Monro que la divide en una porción superior talámica y otra inferior hipotalámica.

En otros cortes se ve el agujero de Monro que comunica el III ventrículo con los ventrículos laterales; en éstos se ven los plexos coroideos. En la parte más posterior se observa la porción inferior del rombencéfalo.

MEN 1: E.H. de 22 mm. C.R. y VA 1: E.H. de 24 mm. C.R. 8ª semana. En estos especímenes es posible ver el aumento de volumen logrado por el tálamo óptico y el diencéfalo en general, y en su cara interna el surco de Monro que lo separa en una porción superior talámica y otra inferior hipotalámica.

Los núcleos estriados también han aumentado de tamaño y se observa la comunicación del ventrículo lateral con el III ventrículo, por el agujero de Monro.

En otros cortes más distales el metencéfalo muestra la porción superior del piso del IV ventrículo: Esta porción está dada por la protuberancia que posee sus porciones basales y alares y se ven los labios rómbicos en el límite externo de su cara posterior; estos labios crecen para formar el cerebelo que presenta su típica disposición arborescente. En otros cortes ambos brotes dorsales se aproximan uno al otro hacia la línea media.

GUID 2: E.H. de 28,25 mm. 9ª semana: la región talámica ha aumentado de tamaño, dos surcos dividen la cara interna del tálamo en epitálamo, tálamo e hipotálamo; por detrás se ve la hipófisis.

Lateralmente se ven los núcleos estriados en el interior de las vesículas telencefálicas.

VA 2: F. H. de 56 mm CR 11ª semana: El telencéfalo ha crecido hacia los lados y hacia atrás, cubre al diencéfalo y se extiende hasta la parte posterior del encéfalo.

El tálamo está bien desarrollado, también los núcleos estriados. Aparece la sustancia blanca entre los núcleos diencefálicos y los estriados, primer esbozo de la cápsula interna.

Hacia atrás en el tronco cerebral son perfectamente reconocibles los pedúnculos cerebrales, más distalmente se ve el cerebelo cubriendo al IV ventrículo.

DISCUSIÓN

El desarrollo del sistema nervioso comienza en la tercera semana⁽²⁾ como un engrosamiento del ectodermo embrionario que forma la placa neural, luego el surco y posteriormente, al inicio de la 4ª semana, el tubo neural, éste se independiza del ectodermo quedando recubierto por el ectoblasto. (Fig 1)

En la cuarta semana (Fig 3) el tubo, formado por una capa gruesa de neuroepitelio pseudoestratificado, comienza a cerrarse desde la región cervical hacia ambos extremos, comunicando con la cavidad amniótica por los neuroporos céfalico y caudal.

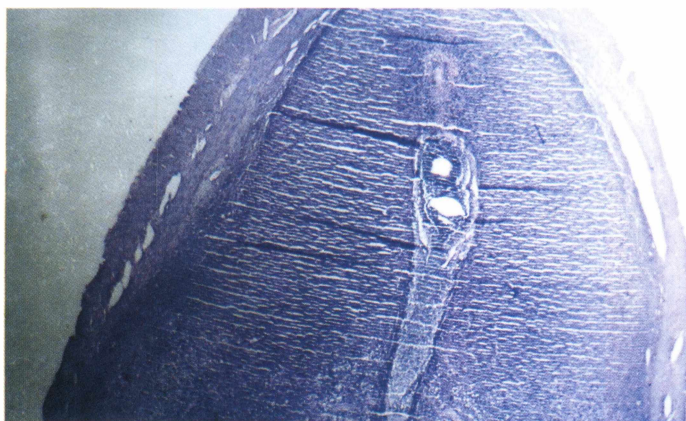


Foto 1: Embrión de Rata (E.R.) de 9 días mostrando el tubo neural con las tres vesículas encefálicas: Prosencéfalo, Mesencéfalo y Rembencéfalo.

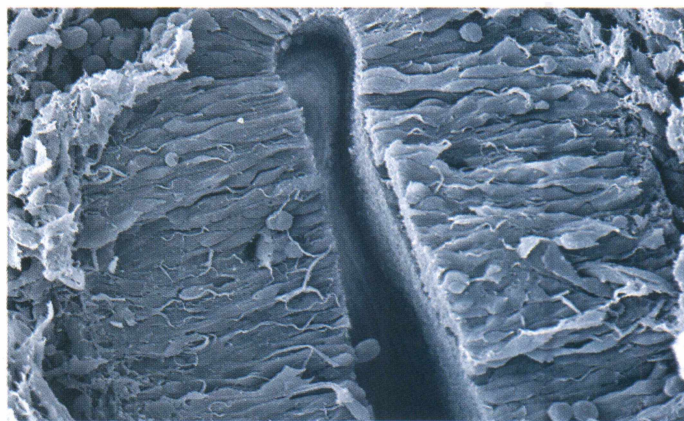


Foto 2: Microscopía electrónica de barrido de corte de tubo neural de E.R. mostrando el neuroepitelio pseudoestratificado, con a) células germinativas de His en mitosis, b) membrana limitante interna, c) membrana limitante externa.

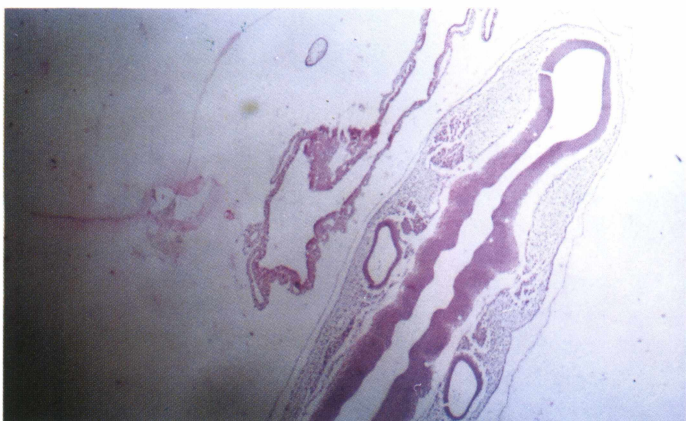


Foto 3: Corte de Embrión Humano (E.H.) de la 4ª semana mostrando el tubo neural con las vesículas auditivas y Neurómeras. a) prosencéfalo, b) mesencéfalo, c) neurómeras, d) vesículas auditivas.

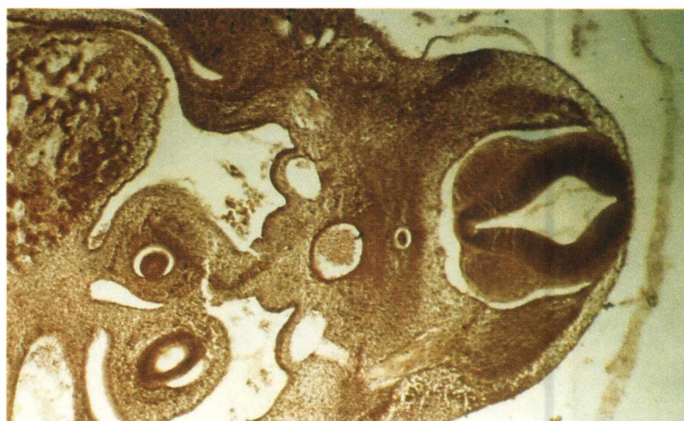


Foto 4: Corte de E.H. de la 5ª semana mostrando el tubo neural compuesto por tres capas. a) neuroepitelio ventricular, b) capa del manto, c) velo marginal, d) placa basal, e) placa alar, f) surco limitante.

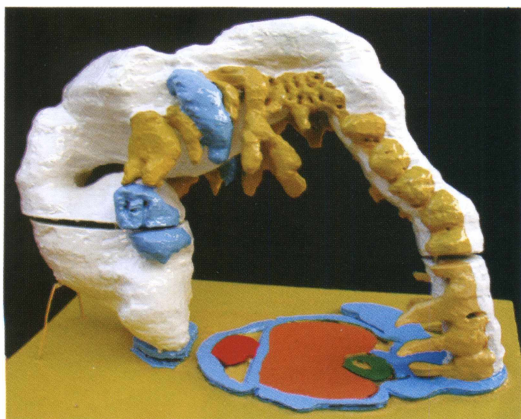


Foto 5: Reconstrucción por el método de Born. a) prosencéfalo, b) diencéfalo, c) mesencéfalo, d) metencephalo, e) mielencéfalo, f) médula espinal.



Foto 6: Corte de E.H. de la 6ª semana. a) telencéfalo, b) ventrículos laterales, c) diencéfalo, d) III ventrículo, e) cálices ópticos, f) pedículos ópticos, g) hipotálamo, h) infundíbulo.

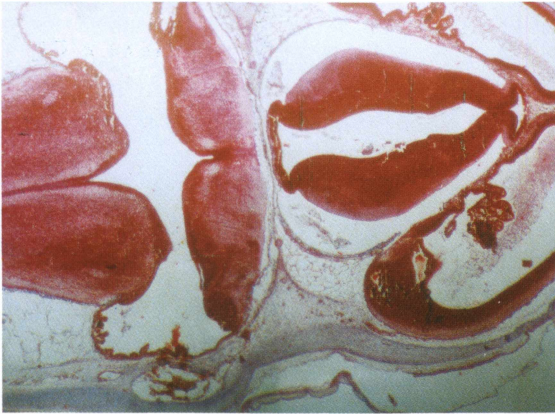


Foto 7: Corte de E.H. de la 7ª semana. a) telencéfalo, b) ventrículos laterales, c) plexos coroideos, d) tálamo óptico, e) III ventrículo, f) hipotálamo, g) metencéfalo, h) mielencéfalo, i) IV ventrículo.



Foto 8: Corte de E.H. de la 8ª semana mostrando el esbozo de cerebelo en la cara posterior del a) metencéfalo, b) luz del IV ventrículo.

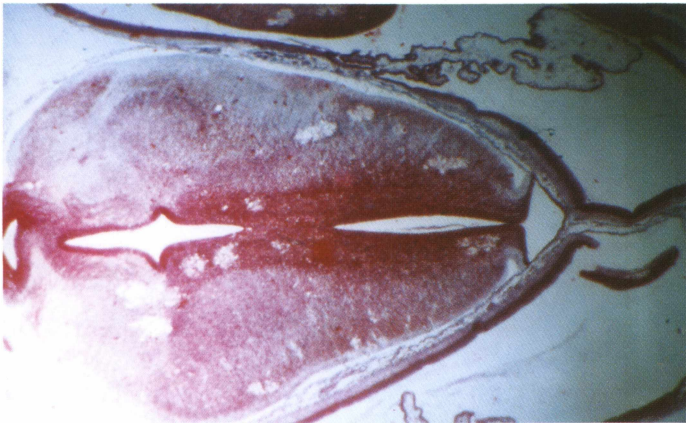


Foto 9: Corte de E.H. de la 9ª semana mostrando las vesículas telencefálicas y el diencefalo. a) ventrículos laterales, b) plexos coroideos, c) ventrículo medio, d) tálamo óptico, e) hipotálamo, f) epitálamo, g) cuerpo estriado.

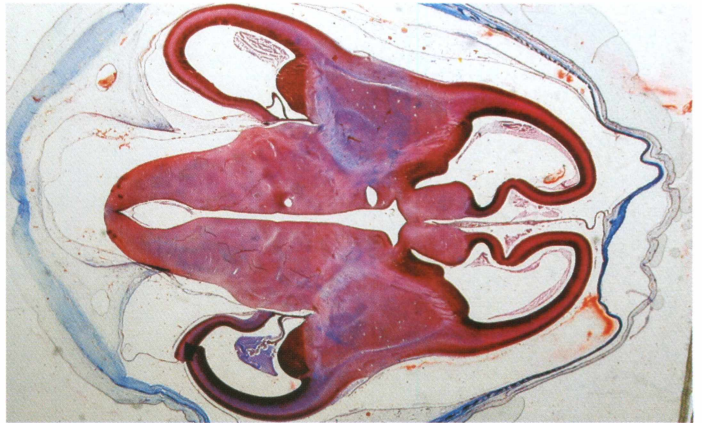


Foto 10: Corte de E.H. de la 11ª semana. a) tálamo óptico, b) núcleo caudado, c) núcleo lenticular, d) cápsula interna con 1) brazo anterior, 2) rodilla y 3) brazo posterior, e) hipocampo, f) plexos coroideos, g) ventrículos laterales, h) III ventrículo, i) acueducto de Silvio.

El neuroporo cefálico cierra a los 25 días aproximadamente y el caudal dos días después. El neuroepitelio está limitado por una membrana interna y otra externa; en la parte profunda hay unas células grandes, generalmente en mitosis: las células germinales de His, que se dividen constantemente y producen los neuroblastos, que migran hacia la superficie del tubo neural⁽³⁻⁴⁾. (Fig 2)

Al mismo tiempo que ocurren estos cambios, el tubo neural se inflexiona, la porción cefálica se incurva hacia delante y queda separada de la médula por el pliegue cervical, ubicado entre la médula espinal y el rombencéfalo. Otro pliegue, el pliegue cefálico, se sitúa en el mesencéfalo, de manera que el prosencéfalo queda por delante y debajo del resto del tubo neural.

Aparecen las vesículas ópticas por evaginación lateral del prosencéfalo y simultáneamente comienza la división del prosencéfalo en dos vesículas secundarias: telencéfalo y diencefalo.

En la 5ª semana el embrión tiene cinco vesículas. En la reconstrucción en cera (Fig 5) se observa la emergencia de los pares craneanos; el tubo neural tiene ahora tres capas: una de neuroepitelio ventricular, una capa del manto formada por los neuroblastos y otra periférica o velo marginal de fibras revestidas de mielina, la sustancia blanca, pudiendo constatarse las raíces raquídeas y los ganglios correspondientes.

La incesante división de las células germinativas aumenta el número de neuroblastos en la capa del manto o sustancia gris, produciendo, a cada lado del tubo neural, dos engrosamientos: uno ventral y otro dorsal. Los engrosamientos ventrales o placas basales forman las áreas motoras de la médula espinal.

Los engrosamientos dorsales o placas alares forman las áreas sensitivas. Un surco limitante separa ambas áreas. Las porciones dorsal y ventral de la línea media del tubo neural forman la placa

del techo y la placa del piso; estas placas están formadas por fibras que cruzan a uno u otro lado.

Los neuroblastos son al principio células apolares por carecer de prolongaciones,⁽⁵⁻⁶⁾ luego se producen células bipolares por aparición de dos prolongaciones en polos opuestos de las células; estas células migran siempre hacia la superficie del tubo. Una de las prolongaciones se alarga y forma el axón primitivo, en tanto la otra prolongación es arborescente y forma las dendritas primitivas: las células se denominan neuroblastos multipolares, los que se convertirán en neuronas.

Los axones de la capa basal atraviesan la capa marginal y emergen de la cara ventral de la médula como raíz motora. Las células de los ganglios raquídeos, derivados de la cresta neural, dan origen a las prolongaciones que formarán la raíz sensitiva del nervio raquídeo. Las prolongaciones centrípetas van entrar a la médula, y las centrífugas a formar la raíz sensitiva⁽⁶⁾ (Fig. 4)

La cavidad del tubo neural forma los ventrículos laterales en el telencéfalo, el III o medio en el diencefalo y el IV en el rombencéfalo, todos comunicados entre sí.

En la 6ª semana la división de las vesículas encefálicas es más evidente: el prosencéfalo se dividió en telencéfalo y en el diencefalo⁽⁷⁾; éste emite a cada lado los cálces ópticos unidos por el pedículo óptico a la pared lateral. (Fig 6)

El mesencéfalo no se divide, su cavidad grande en los primeros estadios se estrecha progresivamente y se forma el conducto mesencefálico (Silvio) que comunica el III ventrículo con el IV.

El rombencéfalo se dividió en metencéfalo y mielencéfalo: el primero dará origen a la protuberancia y al cerebelo, y el mielencéfalo al bulbo raquídeo.

En la 7ª semana el tálamo óptico se desarrolla a ambos lados del III ventrículo y por fuera de él comienza a insinuarse el cuerpo estriado. Las vesículas telencefálicas se expanden y se ubican a ambos lados del diencefalo, el agujero de Monroe comunica los ventrículos laterales con el IIIº y ya hay plexos coroideos. (Fig 7)

En la 8ª semana el tálamo óptico crece y se distingue una porción talámica y otra hipotalámica, se ve la hipófisis y en el metencéfalo los labios rómbicos crecen y forman los esbozos del cerebelo⁽⁸⁾. (Fig. 8)

En la 9ª semana el crecimiento de los núcleos grises de la base del cerebro son apreciables, en la cara interna del diencefalo dos surcos la dividen en una porción superior epitalámica, una porción media o talámica y otra inferior o hipotalámica. (Fig 9)

Los cuerpos estriados son más voluminosos y también se ha desarrollado el núcleo lenticular: su porción interna de origen diencefálico (pallidum) y la externa (striatum) de origen telencefálico.

En la 11ª semana al desarrollo de la capa del manto se agrega la sustancia blanca que formará la cápsula interna. (Fig

10). El cerebelo cubre como un techo el IV ventrículo y los plexos coroideos son más voluminosos.

CONCLUSIONES

1. El sistema nervioso central se forma a partir del ectodermo embrionario.

2. En la 3ª semana pasa por las etapas de placa, surco y tubo neural, el que tiene dos porciones bien definidas una anterior dilatada en forma de tres vesículas que formarán el encéfalo y otra posterior tubular que formará la médula espinal. El tubo está formado por una sola capa de neuroepitelio pseudoestratificado.

3. La porción encefálica se incurva sobre sí misma destacándose de la médula por el plegue cervical, y se incurva nuevamente por delante del resto del tubo, por el pliegue mesencefálico.

4. El tubo neural abierto en sus primeras etapas por los neuropóros anterior y posterior se cierra en el curso del 4º mes, a los 25 días el neuroporo anterior y a los 27-28 días el posterior.

5. En la 5ª semana el embrión tiene cinco vesículas encefálicas: el telencéfalo y el diencefalo derivados del prosencéfalo, el mesencéfalo que permanece indiviso y el metencéfalo y el mielencéfalo que derivaron del rombencéfalo. El tubo neural está formado ahora por tres capas: el neuroepitelio ventricular, la capa del manto o sustancia gris y la capa marginal o sustancia blanca.

6. A partir de la 6ª semana crece la capa del manto, se esbozan los núcleos diencefálicos y telencefálicos.

7. En la 8ª semana crecen los labios rómbicos y se producen los brotes cerebelosos.

8. En la 11ª semana aparece la cápsula interna por desarrollo de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales.

9. Se considera importante la prosecución de los estudios de embriología comparada de la especie humana y de otros vertebrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pineaud, H. La croissance et ses lois. Laboratoire D'Anatomie de la Faculté de Médecine de Paris. Paris 1965. 210-227.
2. Sadler TW. Langman Embriología Médica 7ª Edición Editorial Panamericana. 1996. 352-388.
3. Moore KL. Embriología Clínica 4ª Edición Editorial Panamericana 1990. 399-432.
4. Rebollo MA. Histología III Edición Editorial Intermédica. 1973. 337-344.
5. Bargmann W. Histología y Anatomía microscópica humanas. Editorial Labor. 1964. 836-841.
6. Fawcett DW. Tratado de Histología. 11ª Edición. Editorial Panamericana. Mc Graw. Hill.
7. Freeman WH, Bracegirdle B. Atlas de Embriología. Editorial Paraninfo Madrid. 1975. 50-107.
8. Patten BM. Embriología Humana. 5ª Edición. Editorial El Ateneo. 1969. 271-314.