

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Embriología molecular de las cardiopatías congénitas



 Eduip

naturales

Embriología molecular de las cardiopatías congénitas

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



Cónsole Avegliano, Gloria M.

Embriología molecular de las cardiopatías congénitas / Gloria M.

Cónsole Avegliano. - 1a ed. - La Plata : EDULP, 2018.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-4127-79-2

1. Cardiopatías Congénitas. I. Título.

CDD 616.12

Embriología molecular de las cardiopatías congénitas

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDULP)

47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina

+54 221 427 3992 / 427 4898

edulp.editorial@gmail.com

www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2018

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723

© 2018 - Edulp

Impreso en Argentina

Índice

Dedicatoria	5
Prólogo	6
CAPÍTULO 1	
Bases moleculares del desarrollo embrionario humano	8
CAPÍTULO 2	
Desarrollo del corazón y grandes vasos	26
CAPÍTULO 3	
Embriología molecular del desarrollo cardíaco humano.....	60
CAPÍTULO 4	
Embriología molecular de las cardiopatías congénitas	100
CAPÍTULO 5	
Genética de las cardiopatías congénitas	127
CAPÍTULO 6	
Cardiopatías acianóticas.....	149
CAPÍTULO 7	
Cardiopatías cianóticas.....	194
CAPÍTULO 8	
Terapia génica y cardiopatías congénitas	237

Dedicatoria

A mis maestros de Embriología: Prof. Dres. Herberto Prieto Díaz y César Gómez Dumm.

A mi esposo Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación docente-investigadora y vencer los numerosos obstáculos que me permitieron valorar los logros obtenidos.

PRÓLOGO

La presente obra pretende integrar aspectos embriológicos, genéticos y moleculares del desarrollo cardíaco humano normal y patológico.

Se han reunido trabajos de embriólogos, genetistas, especialistas en imágenes, pediatras y cirujanos pediátricos involucrados en el tratamiento de las cardiopatías congénitas.

La obra aporta una exhaustiva revisión de la Embriología cardíaca humana clásica y molecular que conlleva a una mejor comprensión del desarrollo de las principales cardiopatías congénitas. Además, resulta de interés conocer los nuevos genes involucrados en la cardiogénesis y analizar los programas de expresión génica cámara-específicos mediados por los factores de transcripción y las moléculas receptoras.

En el ciclo lectivo 1965 comencé a enseñar Embriología Humana como Ayudante alumna de la Cátedra de Biología-Embriología a cargo del Prof. Dr. Herberto Prieto Díaz y desde entonces, siento especial inclinación por el estudio embriológico y por los avances mo-

leculares y genéticos que se han incorporado. Hice mi aporte al tema al redactar el capítulo 18: **Desarrollo del corazón y grandes vasos** de la obra **Embriología Humana (Atlas y Texto)** del maestro Prof. Dr. César L.A. Gómez Dumm (2003).

Con esta obra deseo presentar los avances moleculares, genéticos y de terapia génica para que los profesionales de la salud actualicen sus conocimientos sobre los procesos del desarrollo cardíaco y optimicen las estrategias terapéuticas.

CAPÍTULO 1

BASES MOLECULARES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO HUMANO

Se han identificado genes con funciones equivalentes en las diferentes especies y esto marca un alto grado de *conservación filogenética*. Los programas embrionarios coordinan el comportamiento de los morfógenos (*ej.: proteínas morfogenéticas óseas*) para garantizar la formación de *patrones embrionarios autorregulados*.

En las bases moleculares del desarrollo embrionario humano se reconocen:

- A. Factores de transcripción.**
- B. Moléculas señalizadoras.**
- C. Moléculas receptoras.**
- D. Vías de transducción de señal.**
- E. Productos génicos.**

Los *factores de transcripción* son proteínas con dominios que se unen al *ADN nuclear* ejerciendo una acción promotora génica e interactúan con la polimerasa II del ARN, regulando la cantidad de *ARN mensajero (ARNm)* que produce el gen. Otro grupo actúa como

moléculas señalizadoras que ejercen efectos sobre otras células. Entre dichas moléculas existen subfamilias de *factores de crecimiento*. Las moléculas señalizadoras se unen como ligandos a *moléculas receptoras* que suelen ser proteínas transmembrana. De este modo, se activan las *vías de transducción de señal* que llegan al núcleo de la célula blanco y determinan la naturaleza de los *nuevos patrones de transducción génica* (fig. 1.1).

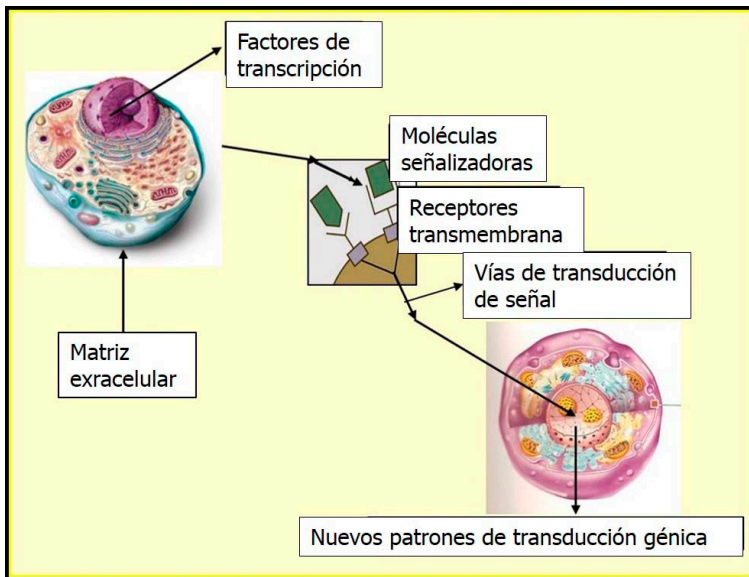


Fig. 1.1 Moléculas que regulan el desarrollo embrionario (Carlson BM modificado).

Factores de transcripción

La interacción de las moléculas proteicas crea una *arquitectura de redes que regulan la respuesta celular* y explican el origen de las enfermedades.

Proteínas básicas *hélice-lazo-hélice*

Presentan una banda corta de aminoácidos, participan en procesos de dimerización y se unen a secuencias específicas del ADN.

Acción: controlan la miogénesis.

Proteínas con dedo de zinc

Contienen cistina e histidina unidas a iones zinc y sus cadenas polipeptídicas se pliegan en forma similar a dedos que se introducen en regiones específicas del ADN.

Acción: regulan los receptores nucleares.

Proteínas de homeodominio y secuencia homeobox.

El *gen del homeodominio* es codificado por 180 nucleótidos que forman un *homeobox*. La estructura de una *proteína homeodominio* típica está constituida por 60 aminoácidos (tipo *hélice-lazo-hélice*). Muchas otras familias también contienen homeobox.

Acción: regulan el eje craneocaudal durante el desarrollo embrionario. (fig. 1.2).

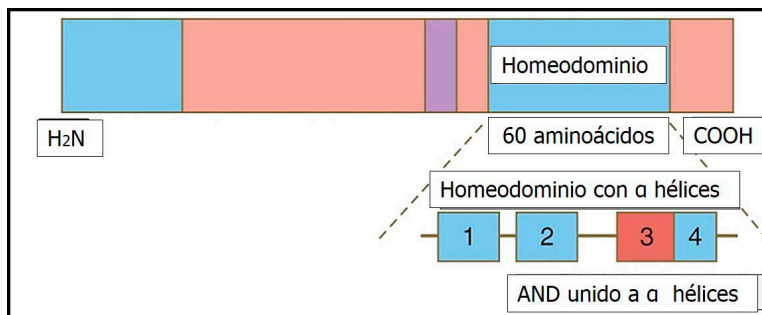


Fig. 1.2 Estructura de una proteína con homeodominio (Carlson BM).

Genes Hox

El humano contiene 39 genes homeobox homólogos denominados *genes HOX* ubicados en 4 cromosomas diferentes. Los genes se expresan de acuerdo a una secuencia 3'-5'. En consecuencia, los ge-

nes 3' se expresan antes que los 5'. Las *mutaciones por pérdida* causan alteraciones *posteroanteriores*, mientras que las *mutaciones con ganancia* provocan alteraciones *anteroposteriores*.

Acción: *regulan la segmentación rostrocaudal corporal y de órganos, el desarrollo del sistema nervioso central, esqueleto axial, tractos gastrointestinal y urogenital, genitales externos y extremidades.*

Familia génica T-Box (Tbx). Contiene una región que codifica 180-200 aminoácidos enlazados a una secuencia específica del ADN. **Acción:** *inducen la formación del mesodermo y la conversión de un miembro en brazo o pierna.*

El Tbx1 regula la formación del arco y tracto de salida. El Tbx5 y Tbx20 inducen la formación del miocardio. El Tbx2 y Tbx3 regulan la formación del no miocardio. Tbx3 y Tbx18 inducen la formación del nódulo sino-auricular (**fig. 1.3**).

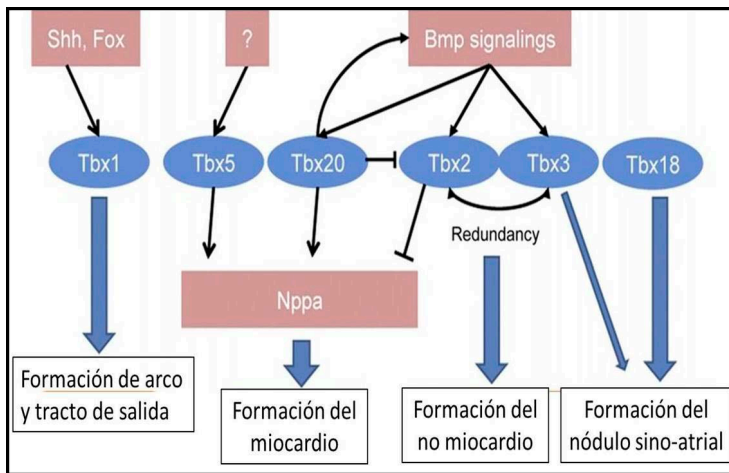


Fig. 1.3 Tbx en el desarrollo cardíaco (*Research Gate*).

Familia génica Sox. Se descubrió cuando se mostró el gen SRY (factor determinante masculino). Tienen un dominio HMG (grupo de alta movilidad) en la proteína y se expresan en el *desarrollo de un gran número de estructuras*.

Familia génica Pax o PAX (del inglés “*Paired box*”). Fueron descubiertos en mutantes de la *Drosophila melanogaster*. Son una familia de factores de transcripción de tejidos que contienen una pareja de dominios y un homeodominio parcial o completo. Las proteínas **Pax** son muy importantes en el desarrollo temprano ya que determinan la especificación de tejidos. Está compuesta por 9 miembros. Todas las proteínas **Pax** contienen un dominio *paired* de 128 aminoácidos que se unen al ADN.

Acción: *afecta funciones en los órganos de los sentidos, sistema nervioso y transiciones epitelio-mesenquimatosas. Ver variadas zonas de expresión y mutantes (cuadro 1.1).*

Gen	Ser humano	Zona de expresión	Mutantes
Pax-1	20p11	Esclerotomo, timo	Malformaciones vertebrales
Pax-2	10p25	Sistema urogenital, SNC, ojo, oído interno	Síndromes ócutorrenales
Pax-3	2q35	Dermatomitomo, músculo, SNC	Síndrome de Waardenburg
Pax-4	7q32	Páncreas	Diabetes tipo II
Pax-5	9p13	SNC, procélulas B	Alteraciones SNC
Pax-6	11p13	Ojo, páncreas, SNC	Aniridia
Pax-7	1p36	Dermomiotomo, músculo, cresta neural, SNC	Rabdomiosarcoma
Pax-8	2q12-q14	Tiroides, riñón, SNC	Hipotiroidismo congénito
Pax-9	14q12-q13	Esclerotomo	Oligodontia

Cuadro 1.1 Familia de genes Pax (*Basic medical key*).

Moléculas señalizadoras

Superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). Está formada por numerosas isoformas para TGF-β (1, 2, 3) y otros factores variados, como la *proteína morfogénica ósea*, *actinas*, *inhibinas* y *hormona antimülleriana*.

Se descubrieron en células transformadas por virus. La molécula con una función más amplia es el TGF- β 1, utilizada como factor de referencia. Es una proteína homodimérica, producida por una gran variedad de células: plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. Se sintetiza como un precursor inactivo, que debe ser escindido mediante proteólisis para generar la proteína activa. Ésta se une a dos receptores celulares (tipos I/II) con actividad serina-treonina kinasa, y desencadena la fosforilación de factores citoplásmicos denominados **Smads**, de los que existen diferentes formas (1,2,3,5,8). Estos Smads fosforilados se unen a **Smad4** para formar heterodímeros que entran en el núcleo y se asocian a otras proteínas de unión a ADN para activar o inhibir la transcripción de genes específicos.

El TGF- β es un inhibidor del crecimiento en la mayoría de las células epiteliales, ya que promueve la expresión de inhibidores del ciclo celular de las familias Cip/Kip e INK4/ARF. En cuanto a las células del mesénquima, el efecto de TGF- β depende del entorno, pero puede promover la invasión y la metástasis durante el crecimiento de un tumor. A menudo, durante el desarrollo de un tumor se pierde TGF- β , lo que proporciona a las células tumorales una ventaja adaptativa.

El TGF- β es un agente fibrogénico importante, que estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Además, disminuye la actividad de las proteasas de la matriz extracelular y aumenta la actividad inhibidora de las mismas, lo que resulta en una disminución de la degradación del colágeno. Por todo ello, el TGF- β está implicado en el desarrollo de fibrosis en varios procesos de inflamación crónica, sobre todo en los pulmones, los riñones y el hígado. Además se observa una expresión elevada del TGF- β en cicatrices hipertróficas, esclerosis sistémicas y en el síndrome de Marfan.

El TGF- β tiene una fuerte acción antiinflamatoria, pero puede aumentar algunas funciones inmunes. Así, en ratones knock-out para TGF- β 1 se observan defectos en linfocitos T reguladores, lo que genera una inflamación extensa con abundante proliferación de linfocitos T y diferenciación de CD4+ en linfocitos “helper” Th1 y Th2.

El TGF- β actúa sobre varios tipos celulares. En la **figura 1.4** se especifica la acción del TGF- β sobre las células dendríticas, mastocitos, macrófagos, neutrófilos, células NK, LT CD8+/CD4+ y LB.

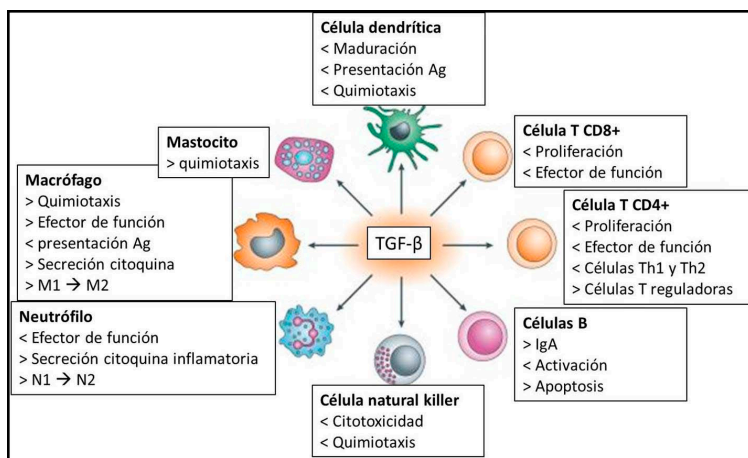


Fig. 1.4 Acción del TGF- β sobre diversos tipos celulares (Akhurst RJ and Hata A).

Acción: este tipo de proteínas, denominadas **citoquinas**, están involucradas en diferentes procesos celulares como hematopoyesis, proliferación celular, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular por lo que son fundamentales durante la embriogénesis y el desarrollo (**cuadro 1.2**).

Miembro	Funciones
TGF- β 1 a TGF- β 2	Inducción mesodérmica. Proliferación de mioblastos y células endoteliales A-V que infiltran la gelatina cardíaca.
Activina	Proliferación de granulosa e inducción de mesodermo.
Inhibina	Inhibición de gonadotrofinas.
Sustancia inhibitoria mülleriana	Regresión de conductos paramesonéfricos.
Decapentapléjico	Señalización de miembros.
Vg1	Inducción de mesodermo y línea primitiva.
BMP-1 a BMP-15	Inducción de placa neural y esqueleto.
Nodal	Formación de mesodermo y línea primitiva. Eje izq.-derecha.
Factor neurotrófico derivado	Esbozo ureteral y colonización neural del intestino.
Lefty	Determinación de asimetría corporal.

Cuadro 1.2 Superfamilia del factor de crecimiento transformante
(TGF- β y sus funciones).

Una **subfamilia del TGF- β** está constituida por las **proteínas morfogenéticas óseas (BMP)** que fueron descubiertas como factor activo en la consolidación de fracturas, pero que actúan en el desarrollo de numerosas estructuras. Las **BMP** marcan los territorios anterior y posterior del mesodermo no axial. **Acción:** *inducen la placa neural y el esqueleto*. En ocasiones ejercen efectos inhibitorios o son inhibidas por otras moléculas (ejemplo: **cordina**).

Existen dos vías de señalización del **TGF- β** : una es **Smad dependiente** y otra es **Smad independiente**. El **TGF- β** se une a receptores tipo I y II. El receptor tipo I fosforila al receptor tipo II y éste activa a los efectores **Smad**. Los Smads activados forman un complejo con Smad 4 y se translocan al interior del núcleo. El complejo Smad interacciona con otros factores de transcripción coactivadores para regular la transcripción de genes diana. El **TGF- β** activa otras cascadas de señalización independientes de Smad. Además, el **TGF- β** activa pequeñas GTPasa y la vía P13K Akt (ver **fig. 1.5**).

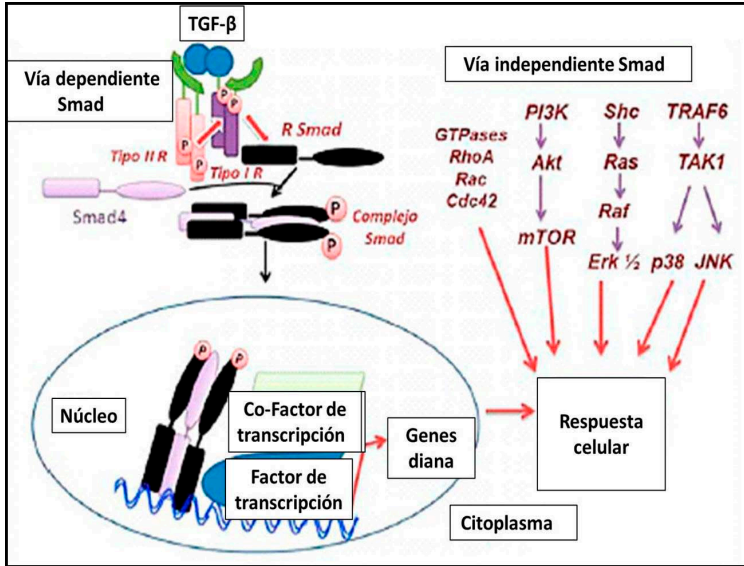


Fig. 1.5 Vías de señalización del TGF-β (*scielo scii.es*).

Familia Hedgehog (erizo). El nombre de erizo se debió a que las larvas mutantes presentaban espinas en sus cuerpos. El **sonic hedgehog (Shh)** unido al colesterol, se libera del retículo endoplásmico rugoso, se adhiere al receptor Patched relacionado con la proteína **Smoothened (Sm)** que activa un *factor en dedo de zinc* **Gli** y llega al núcleo donde se une a sitios específicos de ADN, dando una expresión génica. El **ProNodal** actúa vía receptor FGF3 para controlar la duración de la expresión de Shh-BMP en el *mesodermo precordial*. El **Shh** es necesario para la proliferación del *campo cardíaco secundario* requerido para la formación normal del tronco pulmonar. Los embriones con atresia pulmonar tienen un tabique en el flujo de salida.

Acción: actúa como molécula señalizadora en: *nódulo primitivo, cresta neural, notocorda, patrón de retina y tubérculo genital* (cuadro 1.3).

Sonic-hedgehog	Centro señalizador
	Nódulo primitivo
	Notocorda
	Placa del suelo (sistema nervioso)
	Cresta neural
	Miembros (zona de polarización)
	Esbozos pilosos
	Prominencias faciales
	Ectodermo apical de segundo arco faríngeo
	Yemas epiteliales de esbozos pulmonares
	Patrón arquitectónico de la retina
	Crecimiento del tubérculo genital

Cuadro 1.3 Sonic hedgehog (Shh) (Carlson BM).

Familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Los FGF están asociados a la matriz extracelular, se unen al heparán sulfato para activar moléculas receptoras y funcionan a través de receptores de tirosina quinasas. La familia FGF humana está formada por 22 miembros. Son regulados por proteínas transmembrana, proteoglucanos y complejos creados en las células receptoras e inhibidos por Sprouty, Sef y MAP quinasa fosfatasa. Se han identificado FGF paracrinos y endocrinos.

Acción: regulan patrones de morfogénesis, diferenciación, proliferación y migración. Participan en: producción de queratinocitos, inducción hepática, estimulación del mesénquima, ramificación pulmonar, crecimiento del tubérculo genital, entre otros (**cuadro 1.4**).

FGF	Desarrollo embrionario
FGF-1	Proliferación de queratinocitos. Inducción hepática.
FGF-2	Proliferación de queratinocitos. Inducción del crecimiento piloso. Miembros. Maxilares. Inducción de túbulos renales e hígado.
FGF-3	Formación del oído interno.
FGF-4	Actividad mitótica del trofoblasto. Inducción del esmalte dentario. Miembros: cresta ectodérmica. Mesénquima maxilar.
FGF-5	Formación de la placoda ectodérmica.
FGF-8	Patrón del mesencéfalo e istmo. Miembros: cresta ectodérmica. Inducción de dientes. Cresta neural: mesénquima. Papilas filiformes. Mesénquima maxilar. Inducción hepática. Tubérculo genital.
FGF-10	Inducción de miembros. Ramificación del árbol bronquial. Inducción de próstata. Tubérculo genital.

Cuadro 1.4 Familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) (Brewer JR)

Familia Wnt. Es un complejo formado por 18 miembros. La **angiopoyetina tipo 4 (ANGPTL4)** (expresada en el organizador de Spemann) actuaría como antagonista de la señalización de **Wnt**. Las proteínas Wnt provocan varias cascadas distintas de transducción de señales y regulan múltiples procesos celulares que han demostrado ser esenciales para el desarrollo embrionario en los metazoos. Durante el desarrollo embrionario, las células epiteliales se polarizan a lo largo de dos ejes: apical/basal y dentro del plano del tejido. La creciente evidencia sugiere que la polarización a lo largo de cada eje es esencial para el desarrollo embrionario normal y que está regulada en parte por las diferentes ramas de la vía Wnt.

Acción: *proceso de gastrulación, proliferación celular de vísceras (gónadas y riñones) y polaridad embrionaria.*

Moléculas receptoras

Las moléculas señalizadoras se unen a **moléculas receptoras** por lo general ubicadas en la superficie celular, aunque algunas tienen localización intracelular (esteroides, hormona tiroidea, retinoides). Los receptores de membrana son *proteínas transmembrana* con regiones extracelular, transmembrana y citoplasmática. La región extracelular suele ser una hormona, un factor de crecimiento o una citoquina. Pueden presentar actividad de *proteínquinasa* o un sistema de segundo mensajero que activa *proteinasas citoplasmáticas*.

Transducción de señal

La molécula señalizadora se une al receptor con activación o inhibición de las moléculas citoplasmáticas que transportan la se-

ñal al núcleo donde producen una *respuesta de expresión génica*.
Ejemplos:

A. Miembros de la familia **FGF** se conectan con el **receptor tirosina quinasa** (TRK), se activan con una proteína **G** y desencadenan una cascada de reacciones intracitoplasmáticas que activan el núcleo celular.

B. Miembros de la familia **TGF- β** se unen al **receptor serina/treonina quinasa** y forman complejos activando una vía de proteínas **Smad** que llegan al núcleo.

Ácido retinoico

La **vitamina A (retinol)** y su metabolito: el **ácido retinoico (AR)**, desempeñan importante rol en el desarrollo embrionario. La *deficiencia o exceso de vitamina A* puede provocar *malformaciones congénitas*. El **retinol** ligado a una proteína se une al receptor de membrana, entra al citoplasma y se transforma en **ácido retinoico** que llega al núcleo donde se une a un heterodímero para dar un producto génico. Los datos experimentales y epidemiológicos han puesto de relieve la interacción entre los factores nutricionales y genéticos en el desarrollo de defectos cardíacos congénitos. El **AR** desempeña un papel clave durante el desarrollo de los vertebrados, incluida la formación del corazón. Los retinoides se unen a la **AR** y a los **receptores retinoides X (RAR y RXR)** que luego regulan los genes específicos de los tejidos.

Acción: es capaz de inducir *alteraciones en la organización de rombencéfalo, cresta neural y corazón*.

Genes y cáncer

La *mutación de genes* que activan el desarrollo normal puede provocar *neoplasias*. Los **protooncogenes** (factores de crecimiento), se

transforman en **oncogenes** e inducen proliferación celular descontrolada. Los **genes supresores tumorales** inhiben las divisiones celulares. Por ejemplo, las mutaciones de **Patched** eliminan la inhibición de **smoothened**, dando un carcinoma basocelular y el **Shh** incrementa el número de los tumores de esófago, estómago, tracto biliar y páncreas.

La señalización de Wnt canónica influye en el destino celular y la proliferación a través de la inhibición de la glucógeno sintetasa quinasa (GSK3) y la subsiguiente estabilización de sus muchos sustratos, especialmente β -catenina. El MITF, un miembro de melanoma oncógeno de la familia de factores de transcripción (MiT), contiene nuevos sitios de fosforilación de GSK3 y se estabiliza con Wnt. Se sabe que otros miembros de MiT, TFEB y TFE3 desempeñan papeles importantes en las vías de eliminación celular mediante la regulación transcripcional de la biogénesis de lisosomas y autofagosomas a través de la activación de elementos CLEAR en promotores de genes diana. Estudios recientes sugieren que MITF también puede regular al alza muchos genes lisosómicos. Los miembros de la familia MiT no están regulados en el cáncer y se consideran oncogenes, pero los mecanismos oncogénicos subyacentes siguen sin estar claros. El cáncer que sobreexpresa MITF, TFEB o TFE3 puede reconectar la ruta lisosómica, inhibir la senescencia celular y activar la señalización Wnt al aumentar el secuestro de reguladores negativos de la señalización de Wnt en los *cuerpos multivesiculares*. Los estudios sugieren que la expresión de MITF inhibe la macroautofagia. En el melanoma, el aumento impulsado por MITF en los MVB genera un ciclo de retroalimentación positiva entre MITF, Wnt y cuerpos multivesiculares.

Bibliografía

Acebron SP et al. Mitotic Wnt signaling promotes protein stabilization and regulates cell size. *Mol Cell* 54(4):663-674, 2014.

- Ampuja M, Kallioniemi A. Transcription factors-intricate players of the bone morphogenetic protein signaling pathway. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017.
- Bach I. The LIM domain: regulation by association. *Mech Dev* 91:5-17, 2000.
- Balasubramanian R, Zhang X. Mechanisms of FGF gradient formation during embryogenesis. *Sem Cell Bio Med* 53:94-100, 2016.
- Balemans W, van Hul W. Extracellular regulation of BMP signalling in vertebrates: a cocktail of modulators. *Dev Biol* 250:231-250, 2002.
- Bernard P, Harley VR. Adquisición de la especificidad del factor de transcripción SOX a través de la interacción proteína-proteína, la modulación de la señalización Wnt y la modificación postraduccional. *Int J Biochem Cell Biol* 42 (3): 400-410, 2010.
- Bertolesi M et al. A fresh look on T-box factor action in early embryogenesis. *Stem Cell Dev* 24(16):1833-51, 2015
- Bijlsma MF, Spek CA, Peppelenbosch MP. Hedhehog: an unusual signal transducer. *Bio Essays* 26:387-304, 2004.
- Block DH, Shapira M. GATA transcription factors as tissue-specific master regulators for induced responses. *Worm* 4(4):e1118607, 2017.
- Böttcher RT, Niehrs C. Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. *Endocr Rev* 26:63-77, 2005.
- Boutros M, Niehrs C. Sticking around: short-range activity of Wnt ligands. *Dev Cell* 36(5):485-486, 2016.
- Brewer JR et al. Genetic insights into the mechanisms of FGF signaling. *Genes Dev* 30(7):751-71, 2016.
- Burglin TR, Affolter M. Proteínas de homeodominio: una actualización. *Chromosoma* 125 (3): 497-521, 2016.
- Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 119:395-402, 2006.
- Carlson BM. *Human Embriology and Development Biology*. Mosby, 1994.

- De Robertis EM, Oliver G, Wright CVE. Homeobox genes and the vertebrate body plan. *Sci Am* 263:46-52, 1990.
- Dyer LA, Kirby ML. Sonic hedgehog mantiene la proliferación en los progenitores secundarios del campo cardíaco y es necesaria para la formación normal del polo arterial. *Dev Biol* 330 (2): 305-317, 2009.
- Ellis PS et al. ProNodal acts via FGFR3 to govern duration of Shh expression in the precordial mesoderm. *Development* 142(22):3821-3832, 2015.
- Fujiwara T. GATA transcription factors: basic principles and related human disorders. *Tohoku J Exp Med* 242(2):83-91, 2017.
- Gehring WJ. Homeobox genes, the homeobox, and the spatial organization of the embryo. *Harvey Lect* 81:153-172, 1987.
- Gold DA et al. The early expansion and evolutionary dynamics of POU class genes. *31(12):3136-47*, 2014.
- Goodman FR and others. Human HOX gene mutations: *Clin Genet* 59:1-11, 2001.
- Goodman FR. Limb malformations and the human HOX genes. *Am J Med Genet* 112(3):256-265, 2002.
- Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem* 281:22429-22433, 2006.
- Hou L et al. Bases moleculares para el compromiso del genoma por las proteínas Sox. *Sem Cell Dev Biol* 63: 2-12, 2017.
- Hunter CS, Rhodes SJ. LIM-homeodomain genes mammalian development and human diseases. *Mol Biol Rep* 32:32-67, 2005.
- Huttlin EL et al. Architecture of the human interactoma defines protein communities and disease networks. *Nature* 545(7655):505-509, 2017.
- Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development paradigms and principles. *Genes Dev* 15:3059-3087, 2001.

- Ingham PW, Placzek M. Orchestrating ontogenesis: variations on a theme by Sonic hedgehog. *Nat Rev Genet* 7:841-850, 2006.
- Jiao B et al. Functional activity of RLIM/Rnf12 is regulated by phosphorylation-dependent nucleocytoplasmic shuttling. *Mol Biol Cell* 24(19):3085-96, 2013.
- Julian LM et al. Reprogramación directa con factores SOX : maestros del destino celular. *Curr Opin Genet Dev* 46: 24-36, 2017.
- Kamachi Y, Kondoh H. Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development* 140(20):4129-44, 2013.
- Kamachi Y, Uchikawa M, Kondoh H. Paired Sox off with partners in the regulation of embryonic development. *Trends Genet* 16:182-187, 2000.
- Karner C, Wharton KA, Carroll TJ. Apical-basal polarity, Wnt signaling and vertebrate organogenesis. *Sem Cell Dev Biol* 17:214-222, 2006.
- Kiefer JC. Back to basics: Sox genes. *Dev Dyn* 236:2356-2366, 2007.
- Kirsch N et al. Angiopoietin-like es un antagonista de señalización de Wnt que promueve la renovación de LRP6. *Dev Cell* 43(1):71-82, 2017.
- Korsensky L, Ron D. Regulation of FGF signaling: Recent insights from studying positive and negative modulators. *Sem Cell Dev Biol* 53:101-114, 2016.
- Lentjes MH et al. The emerging role of GATA transcription factors in development and disease. *Expert Rev Mol Med* 18:e3, 2016.
- Louvi A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* 7:93-102, 2006.
- Ma Y, Zou H. Factor de crecimiento transformante β : biomarcador potencial y objetivo terapéutico de la remodelación ventricular. *Oncotarget* 8 (32): 53780-53790, 2017.
- Maden M. The role of retinoid acid in embryonic and post-embryonic development. *Proc Nutr Soc* 59:65-73, 2000.
- Mah KM, Weiner JA. Regulation of Wnt signaling by protocadherins. *Sem Cell Dev Biol* 69:158-171, 2017.

- Mansouri A, Goudreau G, Gruss P. Pax genes and their role in organogenesis. *Cancer Res* 59:1707, 1710, 1999.
- Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res* 42:421-429, 1997.
- Mills KM et al. Wnt ligand presentation and reception: from the stem cell niche to tissue engineering. *Open Biol* 7(8) pii: 170140, 2017.
- Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: transcriptional target, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cyt Grow factor Rev* 16:251-263, 2005.
- Morgan R. Hox genes: a continuation of embryonic patterning? *Trends Genet* 22:67-69, 2006.
- Morriss-Kay GM, Ward SJ. Retinoids and mammalian development. *Int Rev Cytol* 188:73-131, 1999.
- Naylor RW et al. BMP and retinoic acid regulate anterior-posterior patterning of the non-axial mesoderm across the dorsal-ventral axis. *Nat Commun* :12197, 2016.
- Niehrs C. The complex world of Wnt receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(12):767-779, 2012.
- Papaioannou VE. La familia de genes T-box : papeles emergentes en desarrollo, células madre y cáncer. *Development* 141 (20): 3819-33, 2014.
- Patient RK, McGhee JD. The GATA family. *Curr Opin Genet Dev* 12:416-422, 2002.
- Pearson JC, Lemons D, McGinnis W. Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nat Rev Genet* 6:893-904, 2005.
- Ploper D, De Robertis EM. The MITF family of transcription factors: Role in endolysosomal biogenesis, Wnt signaling, and oncogenesis. *Pharmacol Res* 99:36-43, 2015.
- Prior HM, Walter MA. Sox genes: architects of development. *Mol Med* 2:405-412, 1996.
- Ross SA et al. Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* 80:1021-1054, 2000.
- Saldanha G. The hedgehog signaling pathway and cancer. *J Pathol* 193:427-432, 2001.

- Sarkar A, Hochedlinger K. La familia SOX de factores de transcripción: reguladores versátiles del destino de las células madre y progenitoras. *Cell Stem Cell* 12 (1):15-30, 2013.
- Scott MP. Vertebrate homeobox nomenclature. *Cell* 71:551-553, 1992.
- She ZY, Yang WX. Sox family transcription factors involved in diverse cellular events during development. *Eur J Cell Biol* 94(12):547-63, 2015.
- Siebel C, Lendahl U. Notch signaling in development, tissue Homeostasis, and disease.
- Sonawane AR et al. Comprender la regulación génica específica de tejido. *Cell Rep* 21 (4): 1077-1088, 2017.
- Stefanovic S, Zaffran S. Mecanismos de señalización del ácido retinoico durante la cardiogénesis. *Mech Dev* 143: 9-19, 2017.
- Thisse B, Thisse C. Functions and regulations of fibroblast growth factor signaling during embryonic development. *Dev Biol* 287:390-402, 2005.
- Tsai A et al. Los microambientes nucleares modulan la transcripción a partir de potenciadores de baja afinidad. *Elife* 6, 2017.
- von Bubnoff A, Cho KW. Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? *Dev Biol* 239:1-14, 2001.
- Wehr R, Gruss P. Pax and vertebrate development. *Int J Dev Biol* 40:369-377, 1996.
- Wilkie AOM and others. Functions of FGFs and their receptors. *Curr Biol* 5:500-507, 1995.
- Wilson M, Koopman P. Matching SOX: partner protein and co-factors of the SOX family of transcriptional regulators. *Curr Opin Genet Dev* 12:441-446, 2002.
- Zinski J et al. TGF- β Family signaling in early vertebrate development. *Cold Spring Harb Perspect Biol* pii: a033274, 2017.

CAPÍTULO 2

DESARROLLO DEL CORAZÓN Y GRANDES VASOS

El corazón es el primer órgano en formarse durante el desarrollo embrionario y deriva del *mesodermo esplácnico*. El desarrollo cardíaco inicial implica la migración de *células epiblasticas* a través de la *línea primitiva* en un sentido anteroposterior específico (**fig. 2.1A**). Las células que migran *más cerca del nódulo primitivo* originan el *tracto de salida*, las de la *región intermedia* dan lugar a los *ventrículos* y las de la *zona más posterior* constituyen las *aurículas*. La *medialuna cardíaca* presenta un *campo cardíaco primario* que origina *aurículas* y *ventrículo izquierdo* y un *campo cardíaco secundario* que desarrolla *ventrículo derecho* y *tracto de salida* (infundíbulo) (**fig. 2.1B**).

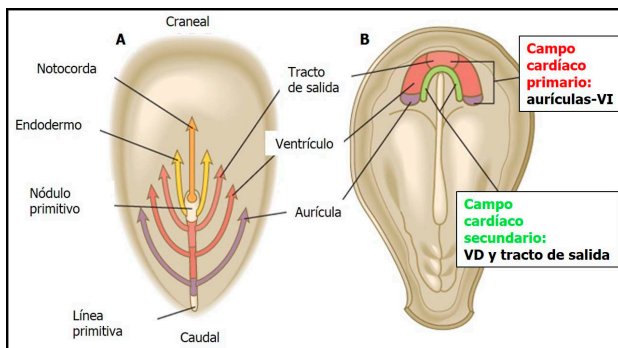


Fig. 2.1A-B Desarrollo inicial: campos cardíacos primario y secundario.
(Carlson BM, 2009).

1. Aparición de los islotes hemangiogénos o de Wolff y Pander (18 días)

Se trata de islotes que originan *hemangioblastos* (células formadoras de *vasos sanguíneos y sangre*). En la **figura 2.2**, se observan dichos *islotes hemangiogénos* ubicados a los lados y delante de la *placa neural*, en el *mesénquima de la esplacnopleura*. Por delante de la *lámmina procordal* se ve el *área cardiogénica*, responsable de la formación del *corazón*, así como de la *cavidad pericárdica primitiva*.

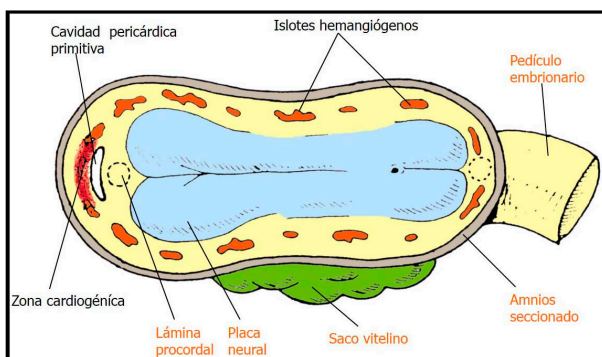


Fig. 2.2 Vista dorsal de un embrión de 18 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.3** permite ver la inducción del endodermo sobre el mesodermo. Las *células mesenquimáticas* de la *pared del saco vitelino* forman **islotos hemangiogénos** que se tunelizan. Dichos *islotos* originan *hemangioblastos*. A nivel central se forman las *células sanguíneas primitivas* (nucleadas), mientras que las células periféricas se aplanan y constituyen el *endotelio*.

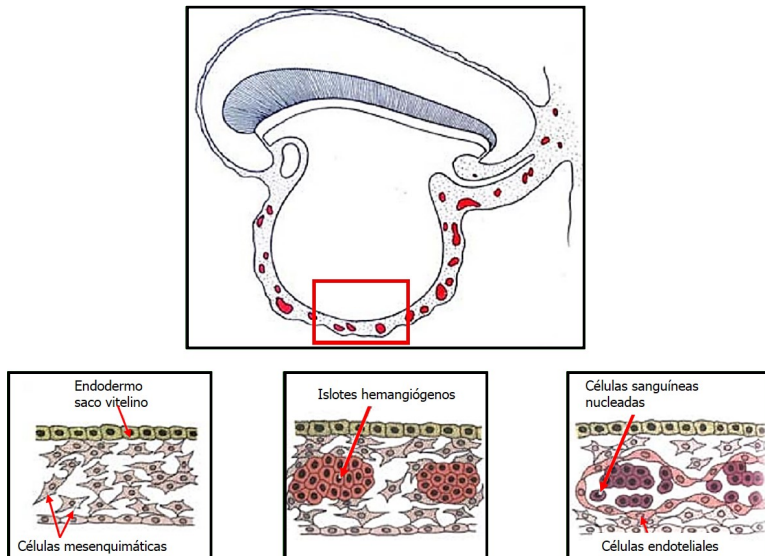


Fig. 2.3 Inducción de endodermo-mesodermo: islotos hemangiogénos
(González Medina C., UNMSM, 2010).

En la **figura 2.4** se observa el corte transversal de un embrión de 18 días. Los *acúmulos hemangiogénos*, formados en la *esplacnopleura*, se disponen en herradura a los lados y por delante de la *placa neural*.

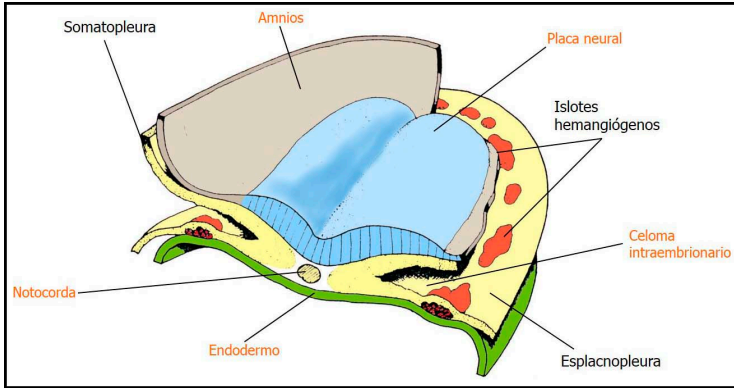


Fig. 2.4 Corte transversal de un embrión de 18 días. (Gómez Dummm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.5** presenta el corte sagital de un embrión de 18 días. La aposición del ecto-endodermo forma la *lámina procordal*. Por delante se desarrolla la *cavidad pericárdica primitiva* y la *placa cardiogénica*. Las flechas indican el sentido del plegamiento cefalocaudal del disco embrionario.

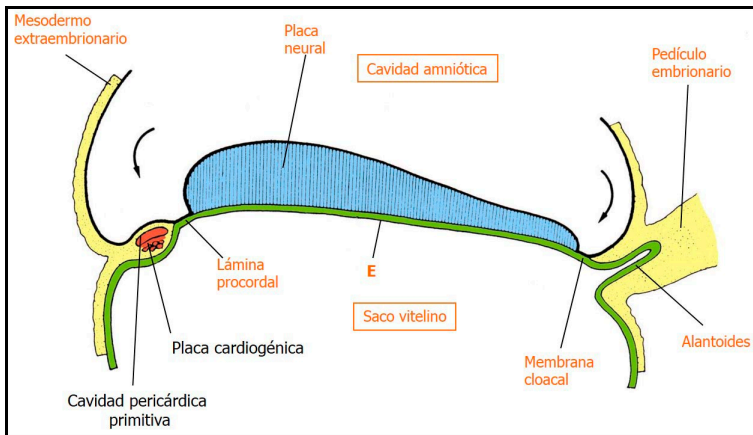


Fig. 2.5 Corte sagital de un embrión de 18 días. (Gómez Dummm C, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

2. Formación de dos tubos endocárdicos (19 días)

En la **figura 2.6** se observan los *dos tubos endocárdicos*, uno a cada lado, originados por canalización y fusión de los acúmulos hemanjiogénos ubicados lateralmente con respecto a la placa neural. Junto a cada tubo endocárdico, la *esplacnopleura* forma un espesamiento denominado *esbozo epimiocárdico*. Los *tubos endocárdicos* comienzan a acercarse debido al plegamiento dorsoventral del embrión. Dicho plegamiento lleva a la fusión de los tubos endocárdicos en la línea media.

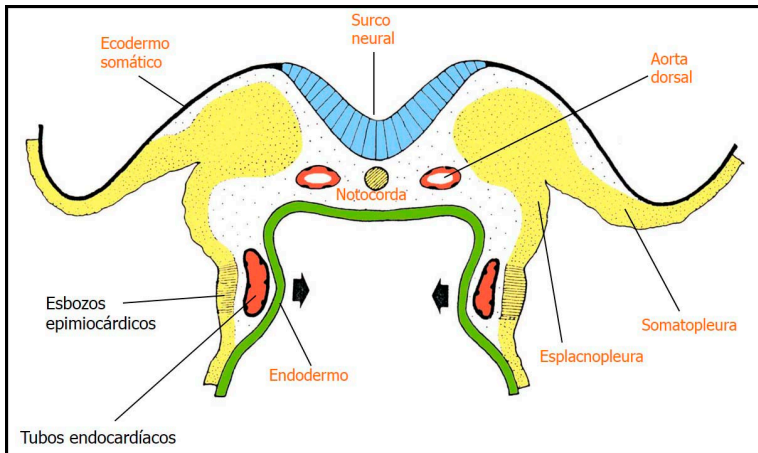


Fig. 2.6 Corte transversal de un embrión de 19 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

El esbozo cardíaco hace saliencia en el *celoma intraembrionario*, que a este nivel constituye la *cavidad pericárdica primitiva*, y permanece unido a ella por medio de un *mesocardio dorsal* (**fig. 2.7**). El revestimiento interno constituye el *endotelio* y la pared está formada por la *gelatina cardíaca* y el *esbozo epimiocárdico* originado a expensas de la *esplacnopleura*.

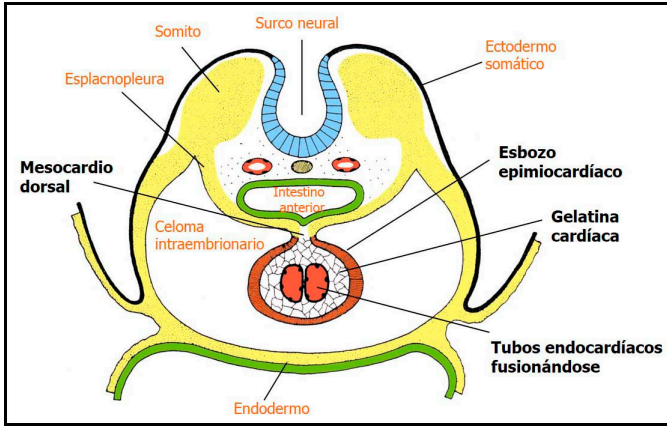


Fig. 2.7 Corte transversal de un embrión de 21 días. (Gómez Dummm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

El *área cardiogénica* (fig. 2.8) está ahora ubicada ventralmente con respecto a la *lámina procordial* que forma la *membrana bucofaringea* por aposición de las láminas de ecto-endodermo. La cavidad pericárdica, antes ubicada arriba de la placa cardiogénica, se ubica ahora ventralmente con respecto a los tubos cardíacos fusionados.

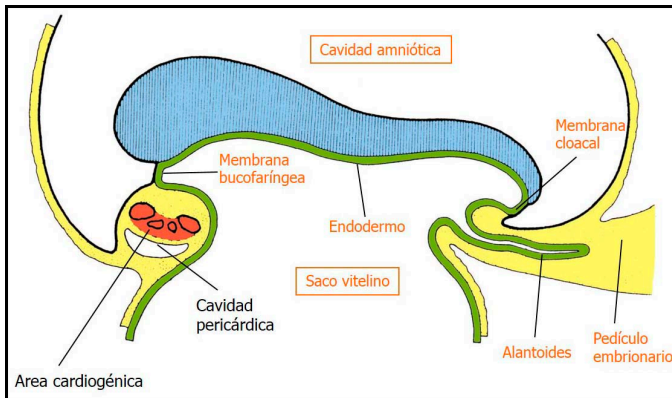


Fig. 2.8 Corte sagital de un embrión de 21 días. (Gómez Dummm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

En un estadio embrionario de aproximadamente 21 días (**fig. 2.9 A**), se observa una vista ventral de los *tubos endocárdicos*, sin su cubierta mioepicárdica. Los lugares de *fusión* han comenzado por la región cefálica. En la porción caudal, los tubos permanecen todavía separados. El esbozo endocárdico comunica a nivel cefálico con los arcos aórticos. En **B** se observan los tubos cardíacos dentro de la cavidad pericárdica *fusionados parcialmente*.

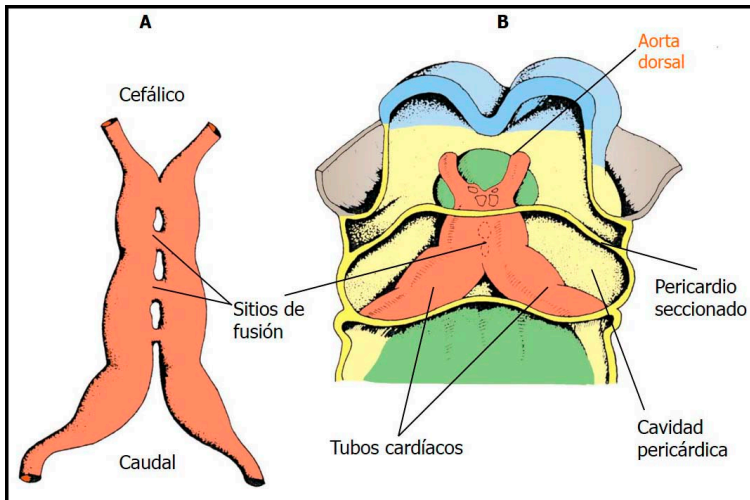


Fig. 2.9 Vista frontal de un embrión de alrededor de 21 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.10** representa el tercio cefálico de un embrión de 21 días. Dentro de la *cavidad pericárdica* aparece el *tubo endocárdico derecho*, separado del tubo del lado opuesto. El corte atraviesa los lugares de fusión de dichos tubos, así como el resto de la pared del tubo cardíaco, que muestra la *gelatina cardíaca* y el *mioepicardio*.

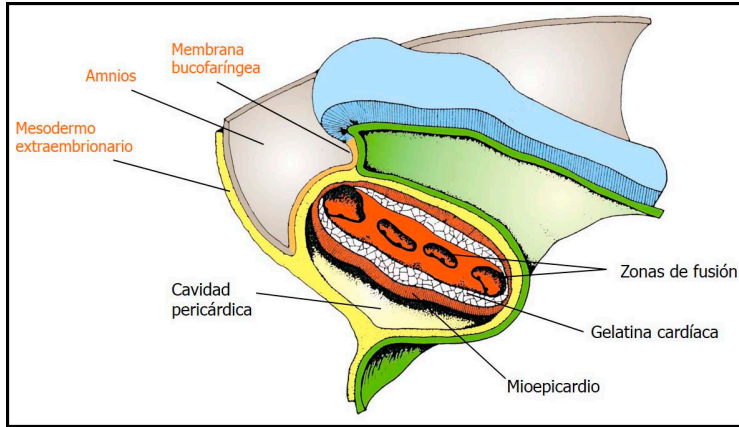


Fig. 2.10 Corte sagital del tercio cefálico de un embrión de alrededor de 21 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

3. Formación del tubo cardíaco único (22 días).

El corazón tubular primitivo deriva de diferentes tejidos:

- **Mesodermo esplácnico:** *miocardio atrial y ventricular.*
- **Mesodermo cefálico paraaxial y lateral:** *endotelio.*
- **Crestas neurales:** *tracto de salida* de grandes vasos.

Estos componentes cefálicos se integran con los de la región cervical y cuando el corazón desciende a la cavidad torácica, dichos componentes lo acompañan.

A los 22 días (**fig. 2.11**) se observa un *único tubo endocárdico*, resultado de la fusión de los dos tubos endocárdicos laterales, y origen del *endotelio del corazón*. La *gelatina cardíaca* corresponde al *tejido conectivo subendotelial*. La *cubierta mioepicárdica* desarrolla el *músculo cardíaco (miocardio)* y el *epicardio (hoja visceral del pericardio)*. El corazón está ubicado dentro del celoma que a ese nivel forma la *cavidad pericárdica*, sostenido por medio del *mesocardio dorsal*. La *hoja visceral del pericardio* se forma a partir de la *esplacnopleura*, mientras que la *hoja parietal* del mismo se origina de la *somatopleura*.

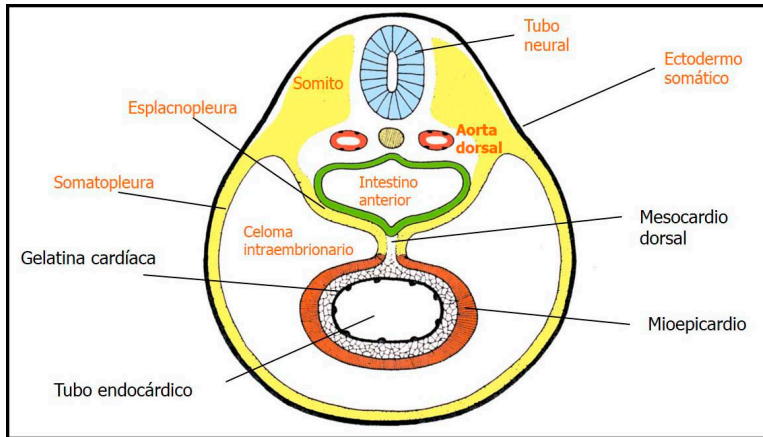


Fig. 2.11 Corte transversal de un embrión de aproximadamente 22 días.
(Gómez Dumm CLA, cap. 18: *Cónsole GM, 2003*).

El corazón humano comienza a latir alrededor del día 21 embrionario. Durante la fase inicial de su acción de bombeo, se ve como un *vaso sanguíneo pulsante* que está formado por un tubo endotelial interno, una capa media de matriz extracelular y una capa externa. A pesar de la ausencia de válvulas, este corazón tubular genera un *flujo sanguíneo unidireccional*. Este hecho plantea la pregunta de cómo funciona. Las *ondas peristálticas* se desplazan desde el extremo venoso al extremo arterial. Recientes datos hemodinámicos de embriones vivos, demostraron que el corazón embrionario tubular no funciona como una bomba peristáltica técnica, ni como una bomba clásica de Liebau. La pregunta sobre cómo funciona el tubo cardíaco embrionario aún espera una respuesta.

La **figura 2.12** muestra la migración de células desde la *cresta neural craneana* hacia el *tracto de salida* donde forma el *cono arterioso* y origina las *neuronas postganglionares parasimpáticas cardíacas*.

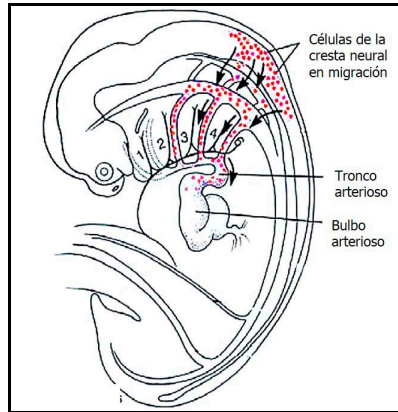


Fig. 2.12 Cresta neural: migración de células hacia el tracto de salida cardíaco. (Vila Bormey MA, 2000).

La **figura 2.13** permite observar el *tubo cardíaco único* mediante microscopía electrónica de barrido (MEB).

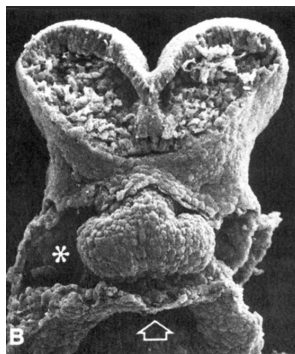


Fig. 2.13 Tubo cardíaco único (MEB) (Langman-Sadler).

El *mesodermo cardiogénico* origina diferentes líneas celulares. Las células *caderina positivas* forman los *miocitos auriculares y ventriculares*, mientras que las células *caderina negativas* constituyen células de las *almohadillas endocárdicas y endoteliales endocárdicas*. Las *fibras*

de Purkinje del sistema de conducción derivan de *miocitos cardíacos modificados* (fig. 2.14A). La *cresta neural cardíaca* origina las *células musculares lisas de los grandes vasos* y las *neuronas parasimpáticas*. El *proepicardio* origina *epicardio* y *arterias coronarias* (endotelio, miocitos lisos y fibroblastos de la adventicia) (fig. 2.14B).

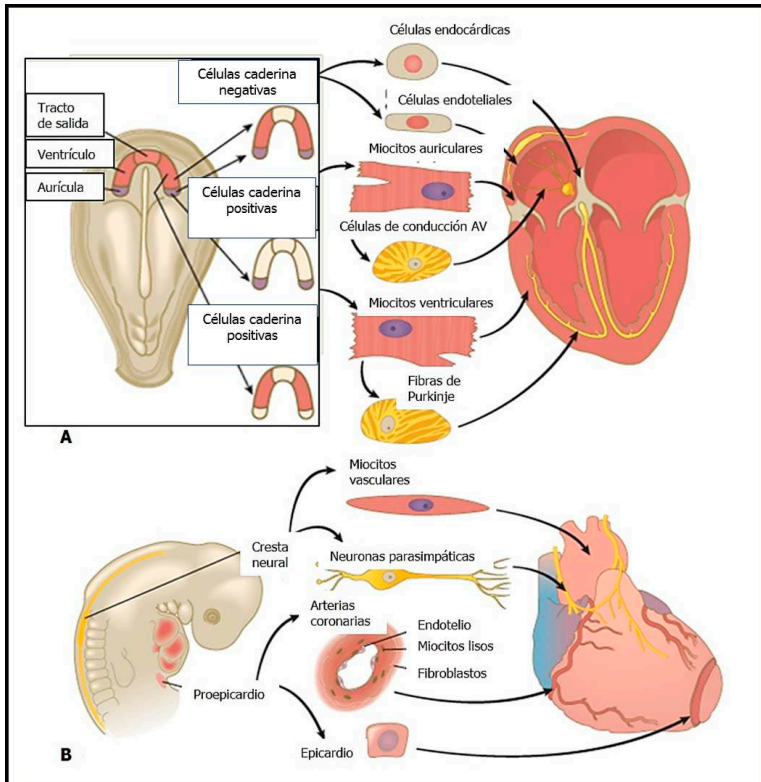


Fig. 2.14 Histogénesis cardíaca (*Heart Development, 1999, Academic Press*).

El *tubo cardíaco* (fig. 2.15) pende de la *cavidad pericárdica* sostenido por el *mesocardio dorsal*, que ha comenzado a reabsorberse, para finalmente originar un pasaje denominado *seno transversal del pericardio*. Al desaparecer el mesocardio, el corazón queda unido a la cavidad pericárdica solamente por sus extremos, lo que facilita sus movimientos.

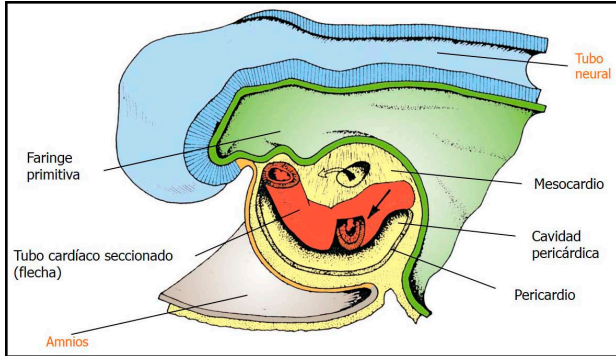


Fig. 2.15 Corte sagital del tercio cefálico de un embrión de alrededor de 21 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

El *tubo cardíaco* (fig. 2.16) experimenta crecimientos diferenciales y aparece dividido de modo incompleto en varias porciones dilatadas, separadas exteriormente por surcos. En sentido cefalocaudal se observan: el *bulbo cardíaco*, que comunica con la raíz de las aortas, el *ventrículo*, la *aurícula* y el *seno venoso*. La parte más caudal del tubo aún permanece doble y es extrapericárdica.

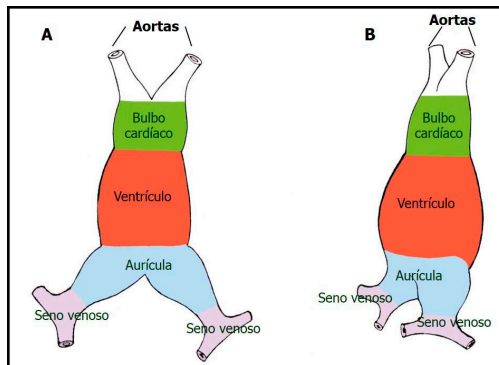


Fig. 2.16 Vista ventral-semiperfil izquierdo del tubo cardíaco de embrión de unos 22 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

4. Formación del asa cardíaca (23-28 días)

El crecimiento del tubo cardíaco, más rápido que el de la cavidad que lo contiene, hace que el mismo se incurve en forma de “S” o *asa cardíaca*

(fig. 2.17). La parte que comprende al *bulbo* y al *ventrículo* crece rápidamente y el corazón se dobla sobre sí mismo, de manera que esas dos partes se desplazan en sentido ventral, caudal y algo hacia la derecha. La *aurícula* y el *seno venoso* tienden a ubicarse dorsalmente. Del bulbo cardíaco nacen las raíces aórticas, pero no forman parte del tubo cardíaco.

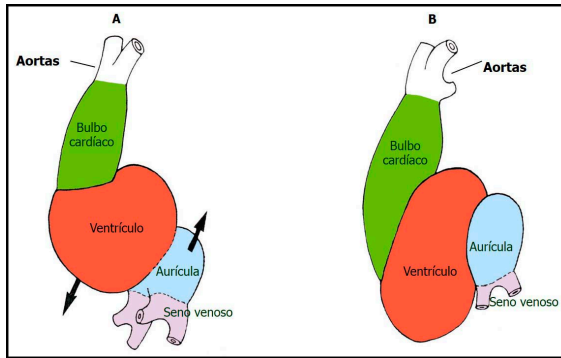


Fig. 2.17 Vista ventrolateral izquierda (24-25 días) y lateral izquierda (26 días) de un corazón en desarrollo (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La microscopía electrónica de barrido permite mostrar el *asa cardíaca* con *ventrículo* (V), *aurícula* (A) y *seno venoso* (SV) (fig. 2.18).

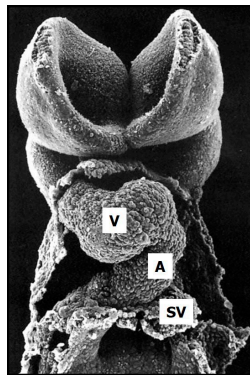


Fig. 2.18 Asa cardíaca. V: ventrículo, A: aurícula y SV: seno venoso (MEB). (Langman-Sadler).

La **figura 2.19** muestra la aparición del *bulbo cardíaco*, en parte cubierto por el ventrículo, que ya puede denominarse *ventrículo izquierdo primitivo*. La *aurícula*, arrastrando al *seno venoso*, ha quedado ubicada dorsal y cefálicamente con respecto al ventrículo, y permanece ahora dentro de la cavidad pericárdica. En **B** se representa el *bulbo cardíaco* formado por tres partes: el *tronco arterioso*, el *cono arterial* y el *ventrículo derecho primitivo*. Las dos primeras porciones constituyen el denominado *troncocono*. El ventrículo izquierdo está separado exteriormente del bulbo cardíaco por el *surco bulboventricular*. Entre ambos ventrículos se insinúa el *surco interventricular*. El crecimiento de la aurícula es considerable. Como esta cavidad queda limitada dorsalmente por el tubo digestivo y ventralmente por el bulbo, crece hacia los lados y forma los esbozos de las *aurículas derecha e izquierda*, todavía comunicando ampliamente entre sí, lo mismo que los ventrículos.

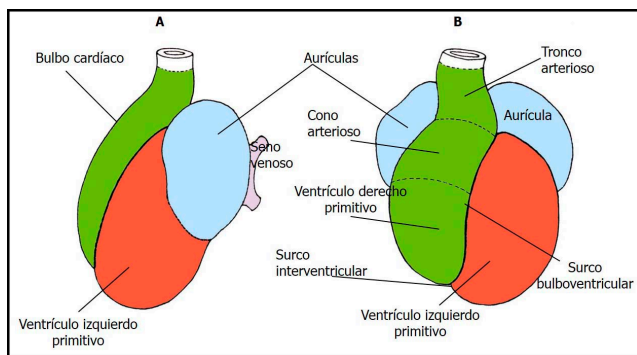


Fig. 2.19 Corazón en desarrollo a los 28 días: cara lateral y vista frontal.
(Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.20** muestra el corazón de un embrión de 28 días. Se observa el *tronco arterioso*, origen del nacimiento de las *arterias aorta y pulmonar*. El *cono arterioso* forma el *infundíbulo* de las arterias mencionadas. El *ventrículo derecho primitivo* o *porción trabeculada del bulbo cardíaco*, da origen al *ventrículo derecho*. El *ventrículo izquierdo primitivo* forma la mayor parte del *ventrículo izquierdo*. El *surco bulboventricular* corresponde interiormente al *espolón o reborde bulboventricular*. Este elemento desaparece luego, haciendo que el tronco alcance la línea me-

dia. En este momento existe una amplia comunicación entre las cavidades mediante el *orificio auriculoventricular (AV)*. Las *aurículas primitivas* sobresalen dorsalmente.

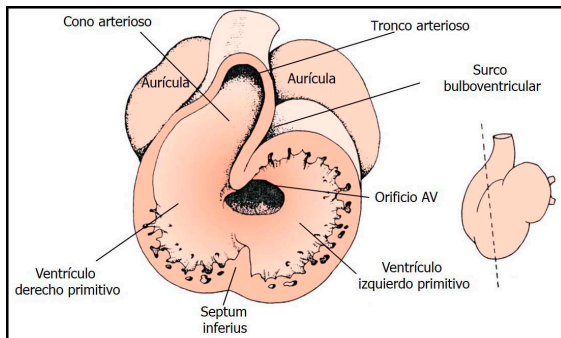


Fig. 2.20 Corte frontal del corazón de un embrión de 28 días. A la derecha plano de sección (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

5. Desarrollo del seno venoso (25 días-11 semanas).

En un embrión de 25 días (**fig. 2.21**) se muestra el *seno venoso* que está ubicado transversalmente y se compone de dos *prolongaciones laterales o cuernos*. En cada una de dichas prolongaciones desembocan las *venas vitelinas, umbilicales y vena cardinal común*, ésta última formada por la confluencia de las *venas cardinal anterior y posterior*. El *seno venoso* desemboca en la *aurícula* por medio del *orificio sinoauricular*.

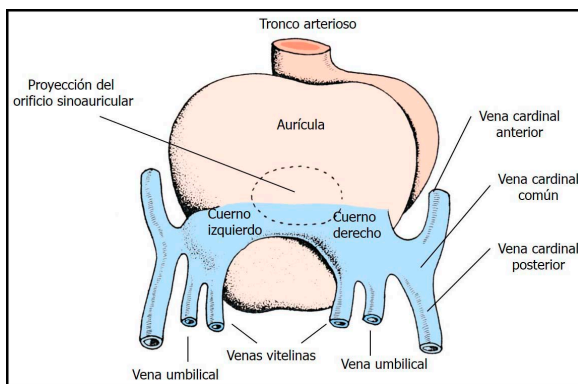


Fig. 2.21 Vista dorsal del seno venoso en desarrollo, a los 25 días. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

En la **figura 2.22** puede apreciarse la evolución del desarrollo del *seno venoso* en un embrión de 5 semanas. El orificio de desembocadura del seno venoso en la aurícula está desplazado hacia la derecha y se abre ahora en la aurícula derecha primitiva. Los cuernos del seno venoso crecen en forma diferente. El *cuerno derecho* tiene mayor desarrollo y el *izquierdo* es comparativamente más largo. Se produce entonces una desviación de sangre del lado izquierdo al derecho, que provoca transformaciones venosas. Las *venas umbilicales* se obliteran, así como también la *vena vitelina izquierda*. La *vena vitelina derecha* da origen a la *vena cava inferior*. Las *venas cardinales* se mantienen sin cambios.

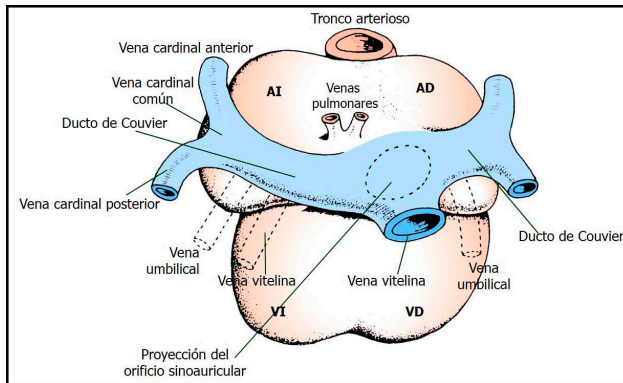


Fig. 2.22 Evolución del seno venoso a las 5 semanas. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

En la **figura 2.23** se observa el corazón de un embrión de 8 semanas. El *cuerno derecho del seno venoso* se va incorporando poco a poco a la aurícula derecha. El seno venoso se abre en ella a través del *orificio sinoauricular*. La *vena cardinal común izquierda* se oblitera y desaparecen las *venas cardinales anterior y posterior* de ese lado. El cuerno izquierdo del seno venoso y en parte la vena cardinal común izquierda originan la *vena oblicua de la aurícula izquierda o vena de Marshall*. La parte proximal del cuerno izquierdo forma el *seno coronario*.

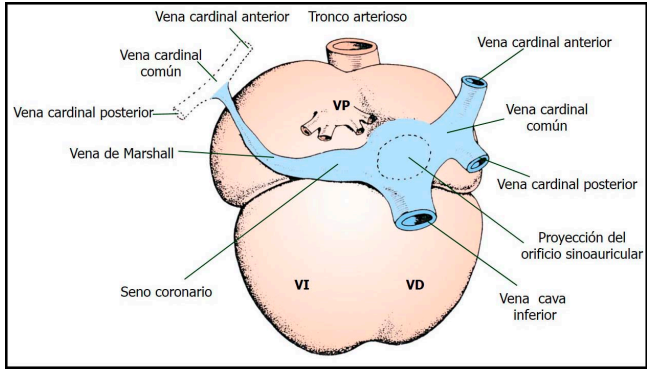


Fig. 2.23 Evolución del seno venoso a las 8 semanas. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.24** muestra el desarrollo definitivo del *seno venoso*, en un feto de 11 semanas. La vena cardinal común derecha, junto con la vena cardinal anterior de ese lado, forman la *vena cava superior*, que desemboca en la *aurícula derecha*. La *vena cava inferior*, que se formó a expensas de la vena vitelina derecha, desemboca separadamente en la *aurícula derecha*. Se observa también el *seno coronario* y la *vena de Marshall*. Las *cuatro venas pulmonares* desembocan en la *aurícula izquierda*.

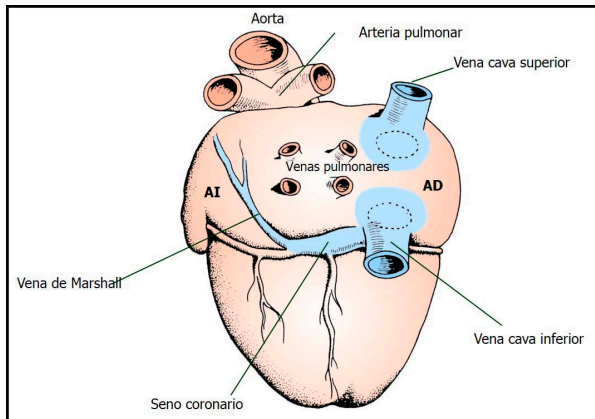


Fig. 2.24 Evolución del seno venoso de un feto de 11 semanas (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

6. Tabicamiento del canal aurículoventricular (5 semanas)

En el corazón de un embrión de 5 semanas (**fig. 2.25**) se pueden observar el *troncocono*, el *ventrículo*, la *aurícula* y el *seno venoso*, que desemboca en la aurícula por medio del *orificio sinoauricular*. A nivel del *orificio aurículoventricular*, crecen desde las paredes del corazón, en sentidos opuestos, dos rebordes mesenquimatosos: las *almohadillas endocárdicas ventrocefálica* que al fusionarse forman el *tabique intermedio*. Dicho tabique separa el conducto aurículoventricular en dos *orificios aurículoventriculares, derecho e izquierdo*.

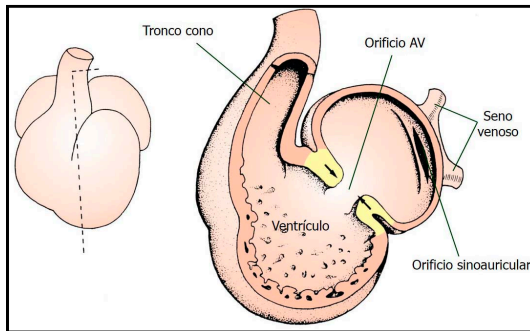


Fig. 2.25 Corte del corazón al comienzo de la semana 5 que permite ver las cavidades derechas. Línea de corte a la izq. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

En la **figura 2.26** puede apreciarse una ecografía Doppler color que permite registrar varios parámetros fundamentales para el seguimiento del desarrollo embrionario.



Fig. 2.26 Ecografía Doppler color (Moore-Persaud).

7. Tabicamiento de la aurícula (5 semanas-período fetal)

Al mismo tiempo que crecen las almohadillas endocárdicas, también comienza a tabicarse la aurícula (**fig. 2.27**). Desde la parte dorsocefálica de la aurícula primitiva crece un tabique denominado *septum primum*, todavía muy incipiente en este estadio. En el lado derecho de la cavidad auricular se abre el *orificio sinoauricular*, que comunica con el seno venoso. Este orificio está limitado por *dos válvulas venosas*, derecha e izquierda, que se fusionan a nivel cefálico para formar una prominencia llamada *septum spurium*. A la izquierda del *septum primum* se ve la desembocadura única de las *venas pulmonares*. En el interior de la cavidad ventricular, se insinúa el *septum inferius* o esbozo del *tabique interventricular*.

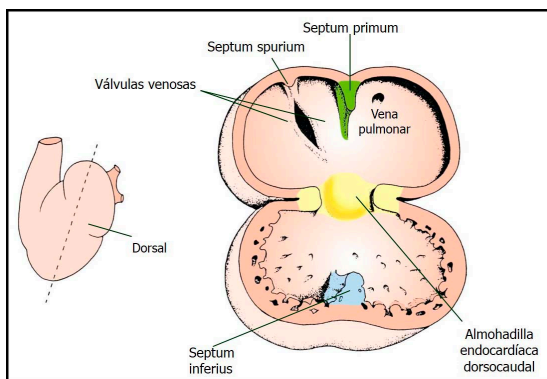


Fig. 2.27 Corazón al comienzo de la quinta semana. A la izquierda el plano de sección (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

La **figura 2.28** muestra un estadio más avanzado del tabicamiento. El *septum primum* crece hacia el *septum intermedio*. Ambos tabiques aparecen seccionados en la figura. El *septum primum* presenta un borde inferior cóncavo, que limita, junto con el *septum intermedio*, un orificio denominado *ostium primum*. Según datos actuales, la deficiencia básica en el defecto del *ostium primum* se entiende mejor como un producto de *tabicación atrioventricular defectuosa*, en lugar de un defecto del tabique auricular.

En simultáneo, el *septum primum* comienza a presentar reabsorción en su parte alta, que terminará por formar un nuevo orificio, el *ostium secundum*. En la aurícula se observa el *orificio sinoauricular*, limitado

por válvulas venosas derecha e izquierda, así como el orificio único de desembocadura de las *venas pulmonares*. Por otra parte, el *tabique interventricular* continúa su crecimiento hacia el *septum intermedio*.

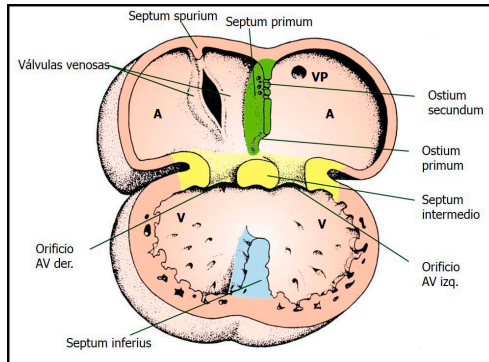


Fig. 2.28. Corte frontal: tabique a los 33 días de desarrollo. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

La **figura 2.29** presenta el corazón de un embrión a los 33 días aproximadamente. En la aurícula primitiva crece el *septum primum*. Su borde libre es cóncavo y delimita el *ostium primum*, junto con el *septum intermedio*. Este último tabique se observa formando el borde interno del *orificio auriculoventricular derecho*. El corte pasa también por la cavidad del ventrículo derecho, de manera que se puede visualizar el *tabique interventricular* por su cara derecha, mostrando un aspecto trabeculado. El borde libre de este tabique es cóncavo y delimita el *ostium interventricular*.

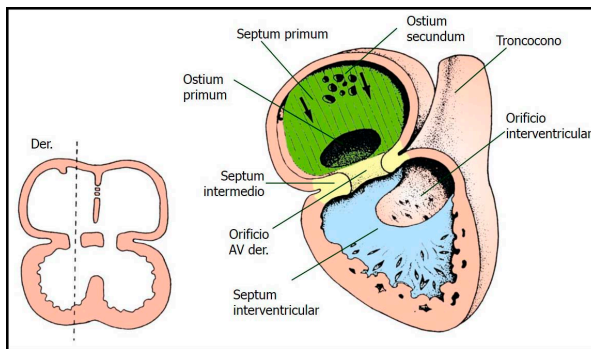


Fig. 2.29 Corte frontal: tabique en desarrollo. Plano de sección a la izq. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.30** muestra el corazón de un embrión de 6 semanas. El *septum primum* está unido al *septum intermedio*, de manera que ha desaparecido el *ostium primum*. Se ve, en cambio, el *ostium secundum* (por el cual pasa el corte), que permite la comunicación interauricular. Junto al *septum primum* y sobre el lado derecho, ha crecido otro tabique interauricular denominado *septum secundum*, parte de cuyo borde aparece cortado junto al techo de la aurícula derecha, mientras que otra parte del mismo se observa unida al *septum intermedio*. En la *aurícula derecha* se abre el *seno venoso* y en la *aurícula izquierda* se observan 2 *orificios de desembocadura de las venas pulmonares*. A nivel ventricular, continúa el desarrollo del *septum inferius*.

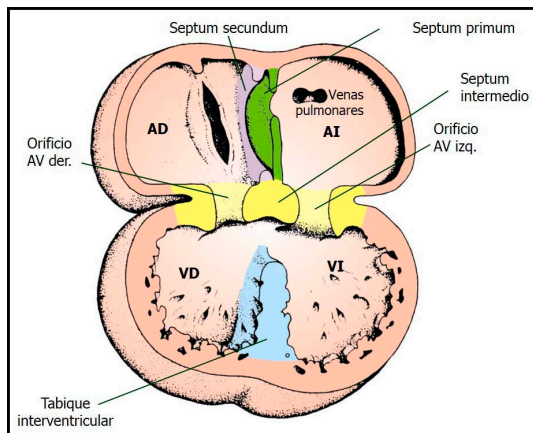


Fig. 2.30 Corazón a principios de la sexta semana. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.31** presenta el desarrollo del corazón durante un estadio semejante al de la figura anterior. El *septum secundum* crece a la derecha del *septum primum*. Es más grueso que éste y tiene forma de medialuna, con su borde cóncavo dirigido en sentido craneodorsal, que ha cubierto una buena parte del *ostium primum*. La aurícula derecha comunica con el ventrículo derecho a través del *orificio auriculoventricular derecho*. Como el corte pasa por la cavidad del ventrículo derecho, se puede observar la cara derecha del *tabique interventricular* (*septum inferius*). El orificio interventricular se está

cerrando, con la contribución del *septum intermedio* y de las *crestas troncoconales* que se describirán más adelante.

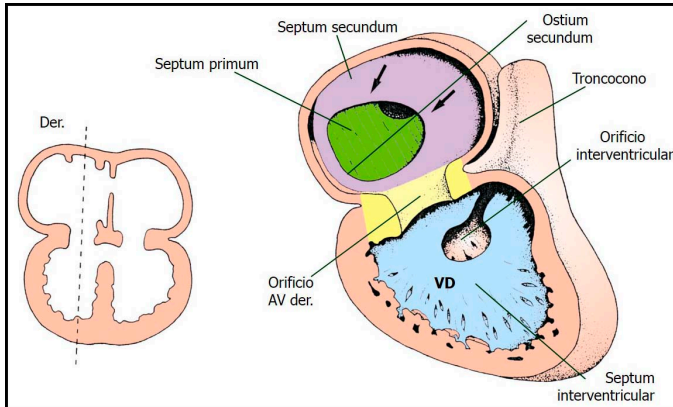


Fig. 2.31 Corazón a principios de la sexta semana. Plano de sección a la izq. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

En la **figura 2.32** se observa el corazón de un feto de desarrollo avanzado. El borde libre del *septum secundum*, creciendo junto al *septum primum*, ha rebasado el *ostium secundum*. Ambas aurículas se comunican ahora mediante una hendidura oblicua y aplanada, denominada *agujero oval de Botal*. La parte del *septum primum* unida al techo de la aurícula derecha termina por desaparecer, mientras que el resto de este tabique forma una válvula al agujero oval, que permite el pasaje de sangre de derecha a izquierda. Después del nacimiento, al aumentar la presión en la aurícula izquierda, el agujero oval se oblitera *por aposición de ambos tabiques*. En un 15% de los casos, persiste una permeabilidad parcial a este nivel. En la *aurícula derecha* se ve la desembocadura de las *venas cava superior e inferior*. La válvula venosa derecha origina: la *crista terminalis*, la *válvula de la vena cava inferior o de Eustaquio* y la *válvula del seno coronario o de Tebesio*. El *septum spurium* y la válvula venosa izquierda se incorporan al *septum secundum*. En la aurícula izquierda se ve la desembocadura de las *cuatro venas pulmonares*.

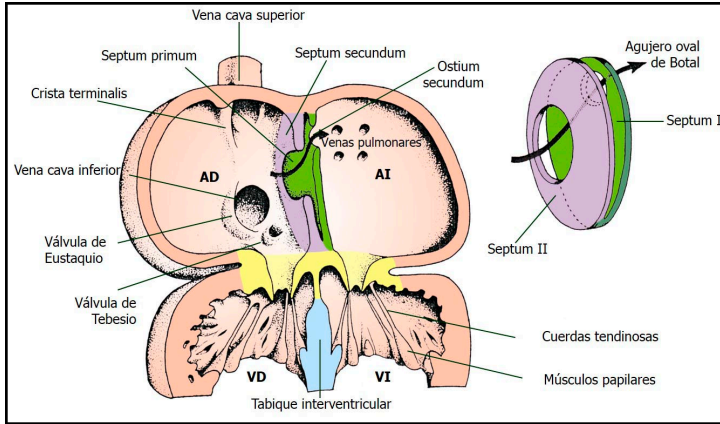


Fig. 2.32 Corte frontal del corazón de un feto de desarrollo avanzado.
A la derecha la representación esquemática del agujero de Botal. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

En la **figura 2.33** se puede observar mediante microscopía electrónica de barrido, las prominencias que corresponden a las cavidades cardíacas en desarrollo.

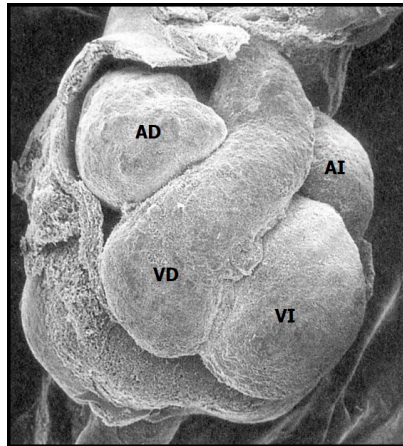


Fig. 2.33 Vista externa de un corazón con cavidades cardíacas en conformación (MEB) (Carlson BM).

8. Tabicamiento del ventrículo (5-7 semanas)

En la **figura 2.34** se muestra el cierre del orificio auriculoventricular en un embrión de 5 semanas. En este momento ambos ventrículos comunican ampliamente por un *orificio interventricular* y están parcialmente separados por el *septum inferius* o *tabique interventricular muscular*. En el fondo, aparece el *orificio auriculoventricular*, rodeado por las almohadillas endocárdicas con sus bordes laterales, dorsal (inferior) y ventral (superior). En el interior del *troncocono* se encuentran las *crestas troncoconales derecha e izquierda*. Estas crestas resultan de la fusión de *crestas troncales* con *crestas conales*.

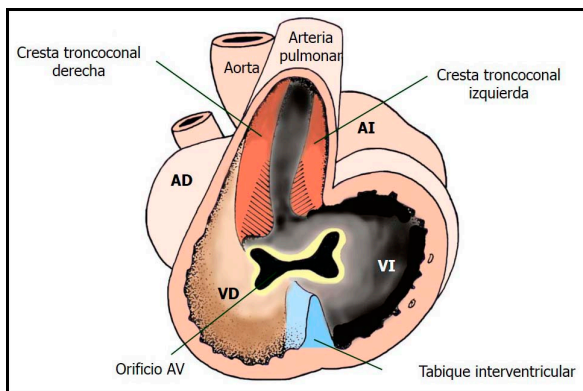


Fig. 2.34 Vista del interior del troncocono y de los ventrículos durante la quinta semana. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

En la **figura 2.35** se nota la progresión en el cierre del *orificio auriculoventricular*. El *septum inferius* ha crecido considerablemente y oculta casi toda la cavidad ventricular izquierda. Su borde libre, cóncavo, se une por detrás con la *almohadilla endocárdica inferior*. Las almohadillas ya están fusionadas, de manera que las aurículas comunican con sus correspondientes ventrículos por medio de los *orificios auriculoventriculares derecho e izquierdo*. Las *crestas troncoconales* han comenzado a fusionarse en sentido cefalocaudal y contribuyen al cierre del orificio interventricular.

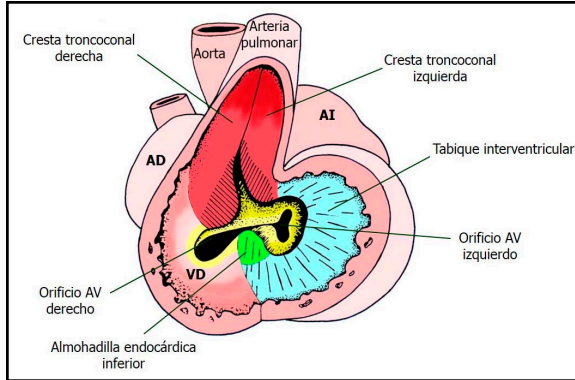


Fig. 2.35 Vista del interior del troncocono y de los ventrículos en etapa más avanzada. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.36** muestra el corazón de un embrión de 7 semanas. Se ha cerrado completamente el orificio interventricular, de manera que sólo se observa la *cavidad del ventrículo derecho*, ampliamente abierta por el corte, y su comunicación con la *aurícula derecha* por medio del *orificio auriculoventricular derecho*. El cierre se ha completado por medio del crecimiento de tejido conectivo desde la *almohadilla endocárdica inferior* y desde la *parte distal de las crestas troncoconales fusionadas*. La zona así formada se torna una delgada lámina fibrosa y constituye la *porción membranosa del tabique interventricular*.

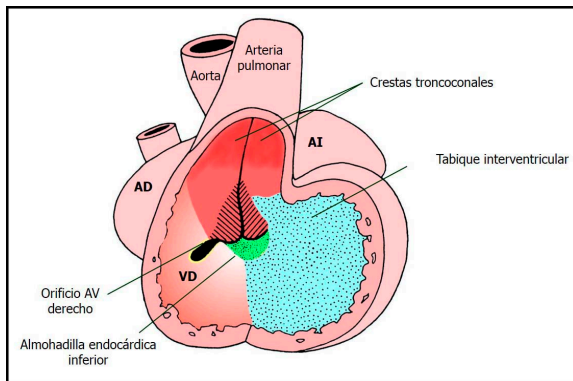


Fig. 2.36 Vista del interior del troncocono y de los ventrículos durante la séptima semana. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

En síntesis, el tabicamiento del ventrículo primitivo se hace por fusión de una *porción muscular*: el *septum inferius* y una *porción membranosa*, constituida por la *almohadilla endocárdica inferior* y las *partes distales de las crestas troncoconales derecha e izquierda*.

9. Tabicamiento del troncocono (5-6 semanas)

La **figura 2.37** muestra el *origen de los grandes vasos*. Se ha practicado un corte que deja ver el *septum inferius* y las *cavidades ventriculares derecha e izquierda*, que comunican con el *troncocono*. En el interior de éste, se observan las *crestas troncoconales*, dos repliegues que nacen de modo helicoidal y avanzan hacia los ventrículos, colocándose en línea con el borde libre del *septum inferius*. De esta manera (ver flechas), el ventrículo derecho quedará en comunicación con el *tronco de la arteria pulmonar* y el *ventrículo izquierdo* con el *tronco de la aorta*.

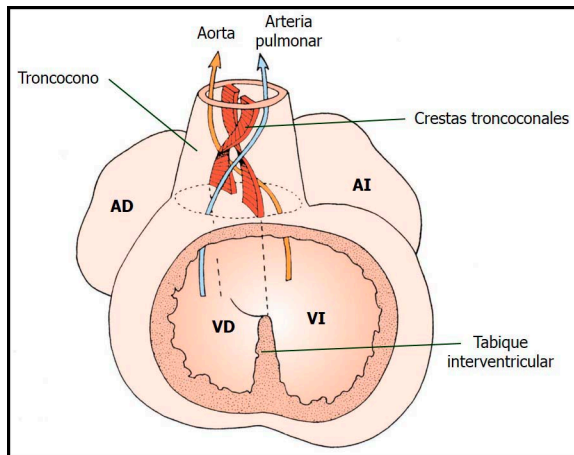


Fig. 2.37 Vista frontal mostrando el interior del troncocono y los ventrículos. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

La **figura 2.38A** esquematiza el *troncocono*, en cuyo interior se ve el *tabique troncoconal*, resultado de la fusión de las *crestas troncoconales*. Este tabique es helicoidal y se ubica longitudinalmente en el troncocono,

dividiéndolo en dos tubos. La flecha señala el límite entre el *cono arterioso* y el *tronco arterioso*. A partir del *cono* se forma el *infundíbulo de la arteria pulmonar*, que sale del ventrículo derecho y el *infundíbulo de la aorta*, que comunica con el ventrículo izquierdo. A partir del *tronco arterioso*, se origina el *tronco de la arteria pulmonar* que se continúa con sus *ramas derecha e izquierda*. El *tronco arterioso* forma también la *aorta ascendente* que se continúa con el *cayado aórtico*. En **B-C** se muestra el desarrollo del *tabique troncoconal*, que tiene una rotación de 180° y hace que los grandes vasos, *aorta y pulmonar*, se crucen en el espacio. Entre el tronco y el cono se forman los esbozos de las *válvulas sigmoideas o semilunares*. A partir de la *aorta* crece un *engrosamiento intercalado dorsal*, mientras que desde la *pulmonar* se desarrolla un *engrosamiento intercalado ventral*. Las crestas troncoconales derecha e izquierda se corresponden exteriormente con surcos que delimitan los dos grandes vasos.

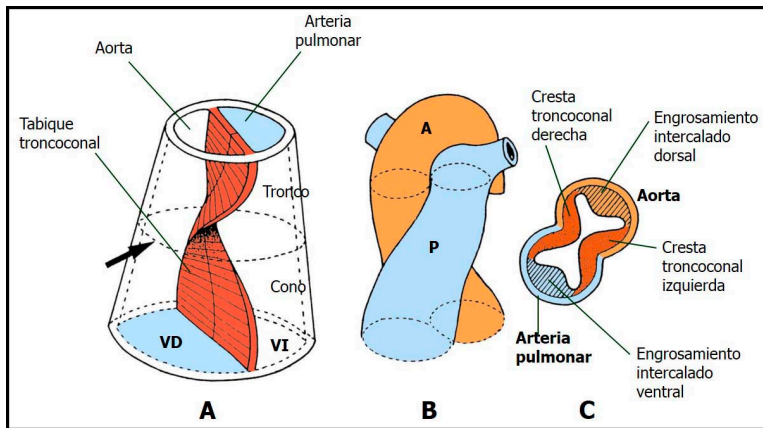


Fig. 2.38 A. Tabicamiento del troncocono. B. Aorta y pulmonar cruzándose en el espacio. C. Corte transversal del troncocono. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

La **figura 2.39A** presenta el *troncocono*, para mostrar el engrosamiento que sufren las *crestas troncoconales* entre el tronco y el cono. En ese nivel crece un *engrosamiento dorsal* a partir de lo que será la

pared aórtica. En **B** se muestra el corte transversal del límite entre el tronco y el cono. Las crestas troncoconales crecen en el sentido de las flechas. En el diámetro opuesto, se ven los *engrosamientos intercalados dorsal y ventral*. En **C** se observan los engrosamientos intercalados de la aorta y de la pulmonar que originan respectivamente la *válvula sigmoidea posterior de la aorta* (2) y la *válvula sigmoidea anterior de la pulmonar* (5). Las *sigmoideas aórticas anteriores* (1-3) y las *sigmoideas pulmonares posteriores* (4-6) se desarrollan a partir de los engrosamientos de las crestas troncoconales fusionadas.

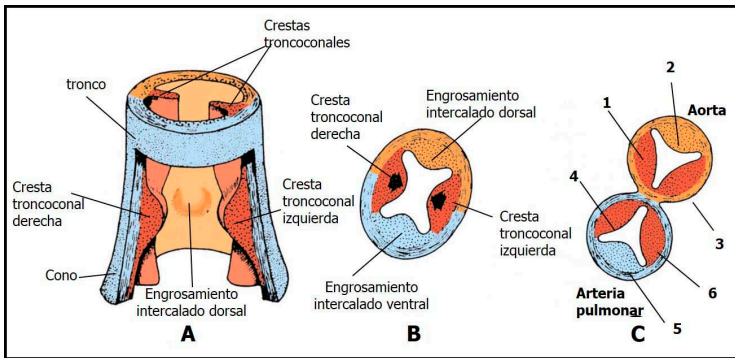


Fig. 2.39 Tabicamiento del troncocono: válvulas. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

La **figura 2.40** muestra las arterias aorta y pulmonar luego del tabicamiento del troncocono mediante microscopía electrónica de barrido.

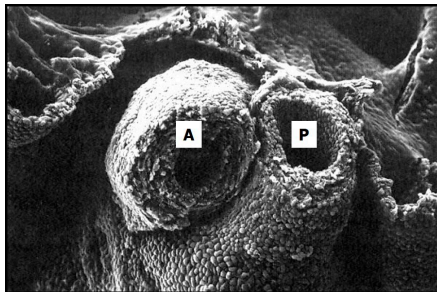


Fig. 2.40 Aorta (A) y pulmonar (P) (MEB) (Langman-Sadler)

La **figura 2.41** representa el *desarrollo de las válvulas semilunares o sigmoideas aórticas y pulmonares*. En **A** se observan tubérculos proliferativos en el tejido conectivo subendotelial, a nivel del límite del tronco con el cono (sexta semana). En **B** se aprecia una excavación en los tubérculos, durante la séptima semana. En **C**, luego de la novena semana, la excavación es más marcada y se constituyen las tres cúspides de las válvulas semilunares.

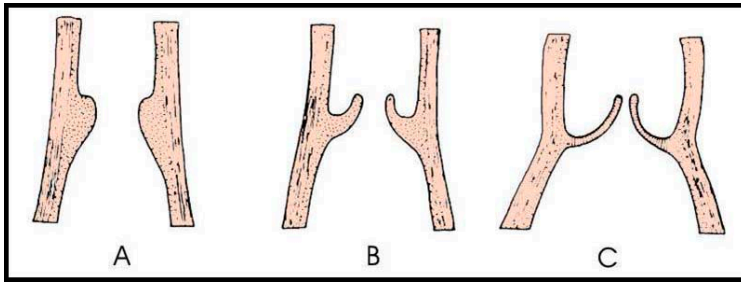


Fig. 2.41 Desarrollo de las válvulas sigmoideas aórticas y pulmonares. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

La **figura 2.42** indica el *desarrollo de las válvulas auriculoventriculares*. En **A** (5 semanas) se ven las proliferaciones localizadas del tejido conectivo, a partir del septum intermedio y del resto del borde del orificio auriculoventricular. En **B** (7 semanas) se producen excavaciones entre la pared del ventrículo y los esbozos de las válvulas. Éstas permanecen unidas al ventrículo por medio de *cordones musculares*. En **C** (5 meses), los cordones de miocardio han sido remplazados por tejido conectivo denso que forma cordones fibrosos, origen de las *cuerdas tendinosas*. Dichas cuerdas se continúan con los *músculos papilares* de la pared ventricular. Las *válvulas auriculoventriculares* son ahora más delgadas y penetran profundamente en los ventrículos. La válvula *mitral* (izquierda) es *bicúspide*, mientras que la *tricúspide* (derecha) desarrolla *tres valvas*.

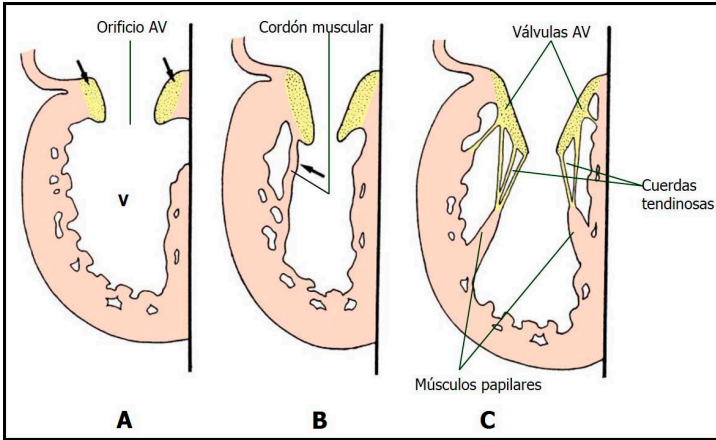


Fig. 2.42 Desarrollo de las válvulas auriculoventriculares. A. Semana 5. B. Semana 7. C. Feto de 5 meses. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

En la **figura 2.43A** se observa la desembocadura única de las *venas pulmonares* en la pared dorsal de la *aurícula izquierda* del corazón (5 semanas). En **B** el tronco de la vena pulmonar ha quedado incluido en la pared auricular, de manera que ahora son *dos las venas* que se abren en ella (6 semanas). En **C** (8 semanas) una gran parte de la aurícula izquierda resulta de la absorción de la pared de las venas pulmonares. En este estadio, *dos ramas derechas y dos ramas izquierdas* desembocan separadamente en la cavidad auricular.

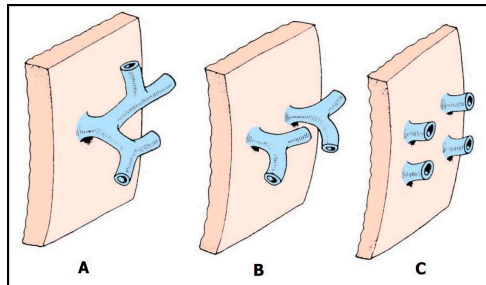


Fig. 2.43 Desarrollo de las venas pulmonares. A. Semana 5. B. Semana 6. C. Semana 8. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

10. Desarrollo del sistema cardionector (Primeros latidos: 22 días) (fig. 2.44)

El corazón comienza a latir los primeros días de la cuarta semana. Algunas células miocárdicas laten espontáneamente (marcapasos celulares) y provocan el latido en las células vecinas. Las células auriculares laten más rápidamente que las ventriculares. Más adelante se organiza un *sistema de conducción especializado* para transmitir el impulso cardíaco, a nivel del *tejido conectivo subendotelial*. En un principio, el *marcapaso cardíaco* se halla en la porción caudal del tubo cardíaco izquierdo. Más tarde esta función es asumida por el seno venoso, y al incorporarse en la aurícula derecha, se ubica próximo a la desembocadura de la vena cava superior y constituye el *nódulo sinoauricular o sinusal*. El *nódulo auriculoventricular* se forma en la parte más baja del tabique interauricular. El *haz de His* se desarrolla en el tabique interventricular y sus *ramas derecha e izquierda* se continúan con la *red de Purkinje* ramificada en el espesor de las paredes ventriculares.

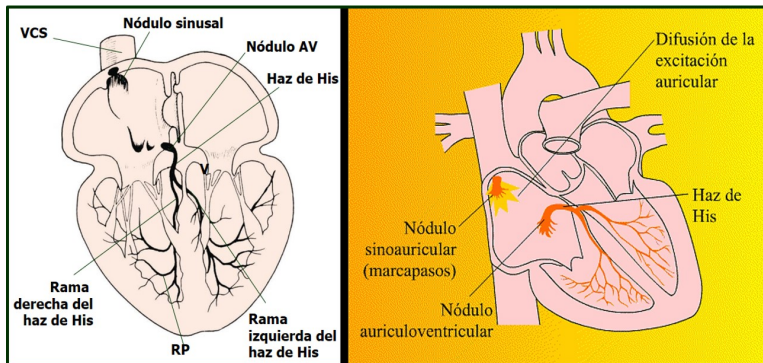


Fig. 2.44 Sistema de conducción del corazón (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM, 2003)

Bibliografía

- Anderson PAW. The heart and development. *Sem Perinatol* 20:482, 1996.
Anderson RH et al. Aclarando la morfología del defecto del ostium primum. *J Anat* 226 (3):244-257, 2016.

- Anderson RH et al. Ejercicios en anatomía: agujeros entre los ventrículos. *Multimed Man Cardiothorac pii: mmu026*. doi: 10.1093/mmcts/mmu026, 2014.
- Anderson RH et al. El desarrollo del tabicamiento en el corazón de cuatro cámaras. *Anat Rec* 297(8): 1414-29, 2014.
- Anderson RH et al. Información sobre la formación normal y anormal de las estructuras septales auricular y ventricular. *Clin Anat* 29 (3):290-304, 2016.
- Carlson BM. *Human Embriology and Development Biology*. Mosby, 1994.
- Christofles VM et al. Formación de cámara y morfogénesis en el corazón de mamífero en desarrollo. *Dev Biol* 223(2):266-278, 2000.
- de la Cruz MV, Markwald RR. *Living morphogenesis of the heart*, 1998.
- Dettman RW and others. Common epicardial origin of coronary vascular smooth muscle, perivascular fibroblast, and myocardial fibroblast in the avian heart. *Dev Biol* 193:169-181, 1998.
- Fannapazir K, Kaufman MH. Observations on the development of aortic-pulmonary spiral septum in the mouse. *J Anat* 158:157, 1988.
- Gómez Dumm CLA. *Embriología Humana*. Ed. El Ateneo. Cap 18: Cónsole GM. *Desarrollo del corazón y grandes vasos*, 2003.
- Jiang X, Rowitch DH et al. Fate of the mammalian neural crest. *Development* 127:1607, 2000.
- Kirby ML, Gale TF and Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 220: 1059, 1983.
- Kramer TC. The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum of the human heart. *Am J Anat* 71: 343-370, 1942.
- Langman-Sadler. *Embriología médica. Con orientación clínica*. Ed. Panamericana.
- Ma L. and others. BMP2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development* 132:5601-5611, 2005.

- Magovern JH, Moore GW, Hutchins GM. Development of the atrio-ventricular valve region in the human embryo. *Anat Rec* 215: 167-181, 1986.
- Männer J, and others. The origin, formation and developmental significance of the epicardium: a review. *Cell Tissue Organs* 169:89-103, 2001.
- Männer J, Wessel A, Yelbuz TM. Cómo funciona el corazón embrionario tubular? Buscando el mecanismo físico que genera el flujo sanguíneo unidireccional en el tubo cardíaco embrionario sin válvula. *Dev Dyn* 239(4):1035-1046, 2010.
- Mikawa T, Gourdie RG. Pericardial mesoderm generates a population of coronary smooth muscle cells migrating into the heart along with ingrowth of the epicardial organ. *Dev Biol* 174: 221-232, 1996.
- Mikawa T, Hurtado R. development of the cardiac conduction system. *Sem Cell Dev Biol* 18:90-100, 2007.
- Miquerol L, Kelly RG. Organogénesis del corazón de los vertebrados. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2(1):17-29, 2013.
- Moore KL-Persaud TVN. *Embriología Clínica*. McGraw-Hill Interamericana.
- O'Rahilly R. The timing and sequence of events in human cardiogenesis. *Acta Anat* 79: 70, 1971.
- Restivo A and others. Cardiac outflow tract: a review of some embryologic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec* 288A:936-943, 2006.
- Spicer De, Bridgeman JM. La anatomía y el desarrollo de las válvulas cardíacas. *Cardiol Young* 24 (6):1008-22, 2014.
- StedingG and others. Developmental aspects of the sinus valves and the sinus venous septum of the right atrium in human embryos. *Anat Embryol* 181: 469-475, 1990.
- Tam PPL, Parameswaran M, Kinder SJ, Weinberger RP. The allocation of epiblast cells to the embryonic heart and other mesodermal li-

- neages: The role of ingression and tissue movement during gastrulation. *Development* 124:1631-1642, 1997.
- Tardy MM et al. Embriología de las paredes del corazón. *Morphology* 97(316):2-11, 2013.
- van den Berg G, Abu-Issa R, de Boer BA, Hutson MR, de Boer PA, Soufan AT, Ruijter JM, Kirby ML, van den Hoff MJ, Moorman AF. A caudal proliferating growth center contributes to both poles of the forming heart tube. *Circ Res* 104(2):179-188, 2008.

CAPÍTULO 3

EMBRIOLOGÍA MOLECULAR DEL DESARROLLO CARDÍACO

La **Embriología Molecular** ha permitido completar la hoja de ruta de los asombrosos mecanismos que controlan la *especificación* y la *diferenciación celular*. En el centro de dicho estudio se hallan los **factores de transcripción** que señalan el *programa del linaje cardíaco* e implementan las *complejas redes de expresión génica* que orquestan el desarrollo cardíaco.

Los numerosos *factores de transcripción* provenientes de la *matriz extracelular* se unen al **ADN** en *regiones promotoras de los genes específicos*. Además, dichos factores interaccionan con la polimerasa II del ARN, regulando la cantidad de **ARN mensajero** (ARNm) que produce el gen. Existen **moléculas de señal** (familias de proteínas denominadas *factores de crecimiento*) que se unen a **moléculas receptoras** de otras células (proteínas transmembrana) originando una **transducción de señal** que llega al núcleo blanco para crear **patrones de expresión génica**.

La **organogénesis cardíaca** de los vertebrados implica una secuencia compleja de eventos que se inicia con la *especificación y diferenciación* de

las células del *miocardio y endocardio* en el *mesodermo lateral anterior*, seguido de la formación de un *tubo cardíaco* que se alarga mediante la adición de células progenitoras del *segundo campo cardíaco* del mesodermo faríngeo. La *diferenciación* progresiva está controlada por *eventos de señalización intercelular* entre el mesodermo faríngeo, el endodermo del intestino anterior y el mesénquima derivado de la cresta neural. Los patrones regulados de la *expresión génica del miocardio* impulsan la *morfogénesis de las cámaras auriculares y ventriculares*. Las *células de la cresta neural cardíaca* juegan un papel clave en la división del polo arterial del corazón en la *aorta ascendente y el tronco pulmonar*. Durante la fase de remodelación, se establece el *sistema definitivo de conducción cardíaca*. El *epicardio* se extiende sobre la superficie del corazón como un epitelio desde el cual las células invaden el miocardio para dar lugar a diversos tipos de células tales como los fibroblastos y los leiomiocitos (miocitos lisos). La **cardiogénesis** implica el desarrollo coordinado de *múltiples tipos de células* y la comprensión de los **diferentes linajes** regulados a *nivel molecular*.

En la **figura 3.1** pueden observarse las células más *caudales* del *campo cardíaco primario* que están expuestas a un gradiente de **ácido retinoico** por el que adoptan una identidad *auricular*, mientras que las células de la zona *craneal* de dicho campo, no expuestas al ácido retinoico, adoptan una identidad *ventricular*. Existen activadores contracorriente como **Isl-1, Foxh-1, Nkx2-5, GATA-4** que llegan a una **red reguladora central** donde actúan las moléculas **Nkx-2, MEF-2, GATA, HAND, Tbx**, inductoras de los genes responsables de la *diferenciación de los cardiomiocitos*.

En el mesodermo cardiogénico aparecen células que expresan **caderina-N** y otras que a medida que las células ingresan a través de la *línea primitiva craneal*, se exponen a factores de señalización expresados en y alrededor del nódulo primitivo tales como el **ácido retinoico** y el **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)** que pueden inducir la expresión de **NKx-2.5** y la cadena pesada de la miosina ventricular (**MHCv**). Debido a que los progenitores ventriculares están más cerca del nódulo, se sugiere que la identidad de los cardiomiocitos ventriculares puede establecerse en la línea primitiva.

El indicador más temprano del mesodermo cardiogénico parece ser el factor de transcripción **Mesp1** expresado al inicio de la gastrulación. Sin embargo, **Mesp1** no es específico para el mesodermo cardiogénico, ya que los linajes marcados con **Mesp1Cre** contribuyen ampliamente a múltiples poblaciones derivadas de mesodermo. Luego se expresan una serie de factores de transcripción de especificación cardíaca, que incluyen **Nkx2.5**, **Islet1** y **miocardina** en la etapa de la **medialuna cardíaca**.

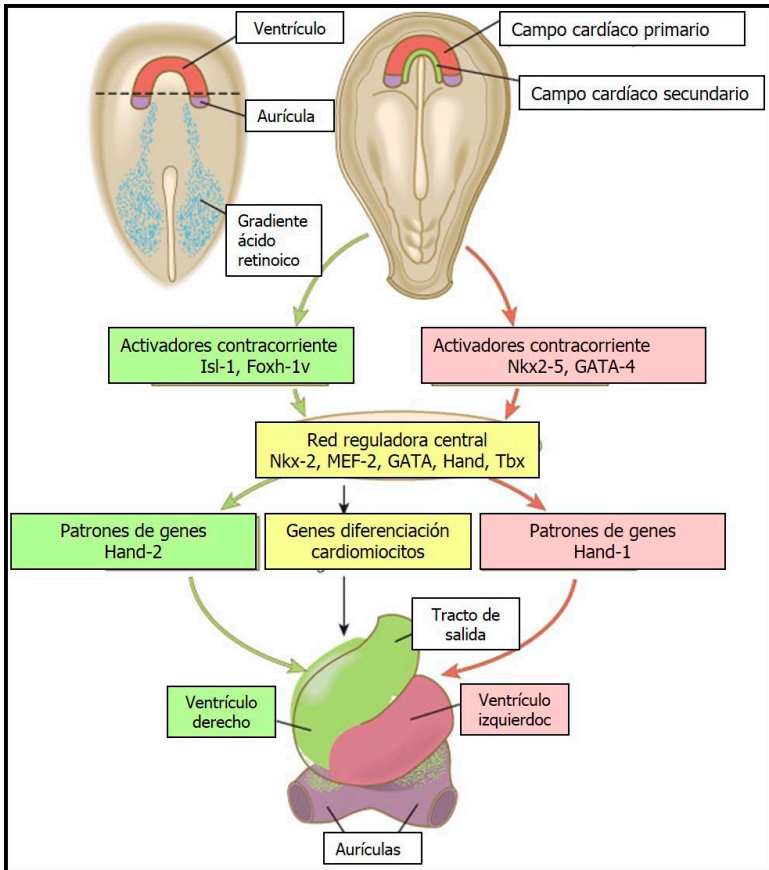


Fig. 3.1 Desarrollo molecular cardíaco (Carlson BM).

Mientras que algunos factores *especifican el mesodermo cardiogénico*, otros *restringen el campo cardiogénico*.

- **Familia GATA:** el factor transcripcional **GATA-4** regula la expresión de genes y factores de transcripción, la diferenciación de las células madre embrionarias y la cardiogénesis. Es necesario para la *proliferación de los cardiomiocitos del campo cardíaco anterior* y activa las **ciclinas D2 y Cdk4**. Se demostró que la acetilación y fosforilación regulan positivamente su actividad transcripcional, la unión al ADN y la expresión génica. En cambio, la metilación y la desacetilación regulan negativamente la actividad transcripcional de la misma. Los factores de transcripción **GATA-4-5-6** se expresan con la homeoproteína **NKx 2.5** en el mesodermo precardiaco durante las primeras fases y son importantes en la expresión génica cardíaca. La expresión de **GATA-4 y GATA-6** es regulada antes de la activación del **NKx 2.5** durante la cardiogénesis.

- **HAND-1:** se expresa en células derivadas del **campo cardíaco primario**. Su ausencia provoca anomalías en el *ventrículo izquierdo*.

- **HAND-2:** se expresa en células derivadas del **campo cardíaco secundario** y su deficiencia induce alteraciones en el *ventrículo derecho y tracto de salida*. Tiene vías transcripcionales reconocidas tales como: **LIM, Isl, MEF2C, GATA, Foxh1, FoxC1-2, HAND2, Tbx1, NKx2-5**. Es un regulador esencial para las células miocárdicas, de la cresta neural y epicárdicas, resultando fundamental en las *funciones Notch*-dependientes dentro del *endocardio embrionario*. La vía de señalización **Notch** es un regulador esencial de los *efectos proliferativos y antiproliferativos*.

En la periferia del disco embrionario se activan las **proteínas morfogénicas óseas** o **BMP 2-4**. En la mitad anterior del embrión se registran eventos desencadenantes de la expresión de **WNT 3-8** y en herradura se expresan los factores **NKx-2 y 5** (**fig. 3.2**).

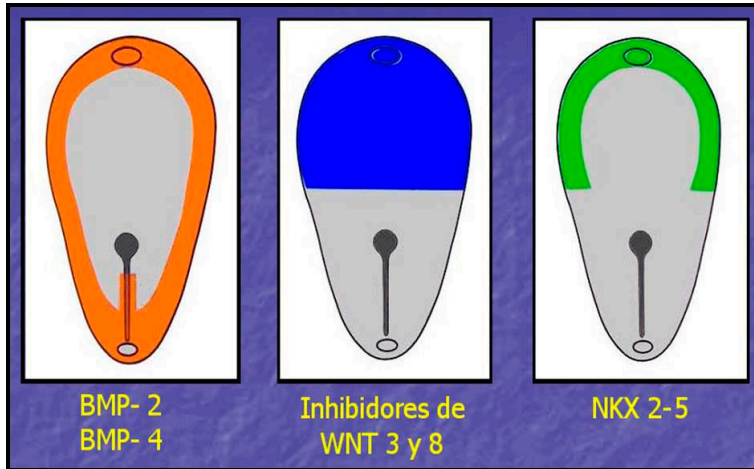


Fig. 3.2 Señales moleculares en el mesodermo cardiogénico
(Sadler-Langman, 2004).

1. BMP: pertenecen a la superfamilia del **factor de crecimiento transformante β (TGF β)**, el grupo más numeroso de los factores de crecimiento en seres humanos. Las **BMP** siguen gradientes que regulan *efectores morfógenos*. Participan en procesos de mantenimiento de *nichos de células madre*, *señalización*, *organogénesis*, *diferenciación tisular* y *establecen patrones de ejes*. Las **BMP2** actúan del *lado dorsal* y las **BMP4-7** del *lado ventral*. Las **BMP** son reguladas por moléculas a nivel extracelular (ej.: **cordina**, **nogina**, **folistatina**) de la *región dorsal* formando el **organizador de Spemann**. En la actualidad es posible descifrar el modelo molecular de los *campos morfogenéticos autorreguladores del patrón dorsoventral de la BMP* en diferentes especies que se han conservado a través de la evolución de los metazoos. Por ejemplo, los *niveles bajos* de señalización de **BMP** dan lugar al *sistema nervioso central*, *niveles intermedios* originan *cresta neural* y *niveles altos* crean *diferenciación epidérmica*. En el mesodermo el *gradiente BMP* induce *notocorda*, *somitos*, *placas laterales* y diferenciación de *islotos hemangiógenos*. Las señales **BMP** dorsal y ventral y sus antagonistas extracelulares expresados en oposición a la regulación

transcripcional proporcionan un mecanismo molecular que genera un *campo morfogénico autorregulador*. Las señales del *endodermo cefálico* inducen la formación del *mesodermo cardiogénico* y requieren la secreción de **BMP 2-4** que promueve el *desarrollo cardíaco y sanguíneo*. Las **BMP** también regulan la expresión de **FGF-8** que facilita la inducción de *proteínas cardíacas específicas*.

2. WNT: tienen una *acción inhibitoria* que limita la acción de las **BMP**. Debe aclararse que los **WNT** no son solo inhibidores, ya que se ha detectado que también *estimulan múltiples vías de transducción de señales*. Los *inhibidores de las proteínas WNT* son producidos por las *células endodérmicas adyacentes al mesodermo*. El **WNT2** es un objetivo directo de **GATA-6** durante la cardiogénesis temprana. El **receptor WNT** fue identificado hace décadas, pero la transducción de señales se ha vuelto cada vez más compleja ya que la red de ligandos-receptores se regulan mediante agonistas extracelulares como **R-espondina** e intracelulares activados mediante fosforilación, proteólisis y endocitosis. La señalización **WNT mitótica** promueve la estabilización de las proteínas y regula el tamaño de las células. La señalización de **WNT/ β -catenina** ejerce una gran influencia sobre la formación, el desarrollo y la actividad del tejido cardíaco. Además, tendría un rol en el miocardio adulto aun no dilucidado, pero que sería de valor en el desarrollo de nuevos enfoques para la terapia de patologías cardíacas.

3. NKx 2.5: en la mitad anterior del embrión se registran eventos desencadenantes de la expresión de los factores **NKx-2 y 5** que inducen la *diferenciación del mesodermo cardiogénico*, participan en el *tabicamiento cardíaco* y promueven el desarrollo del *sistema cardionector*.

Las células **caderina positivas** forman *miocitos auriculares y ventriculares*, mientras que las células **caderina negativas** constituyen el *revestimiento endocárdico*. Las células del *sistema de conducción* derivan de *cardiomiocitos auriculares y ventriculares* modificados. Las células del **campo cardíaco primario** son las primeras en diferenciarse y contribuyen a for-

mar VI, conducto AV y aurículas. El *campo cardíaco secundario* constituye la población progenitora del VD y tracto de salida (fig. 3.3).

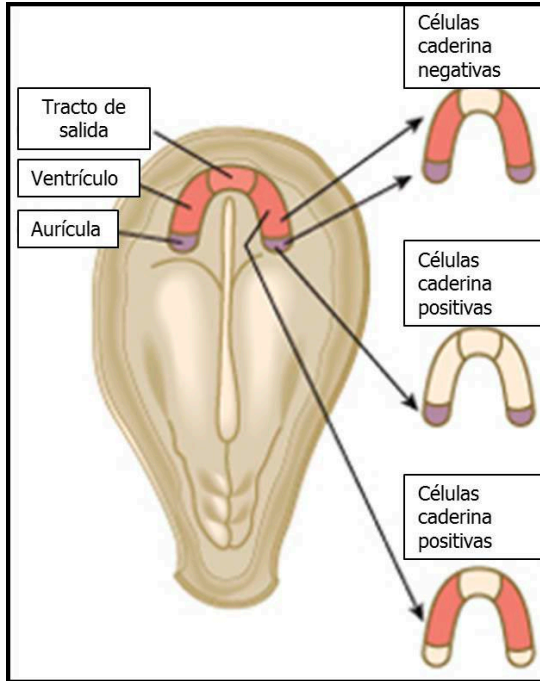


Fig. 3.3 Histogénesis molecular (Carlson BM, modificado).

El corazón se forma a partir de las **células progenitoras de dos regiones bilaterales simétricas del mesodermo lateral anterior** que luego se unen en la línea media. La inducción de mesodermo, un prerequisite esencial para el desarrollo del corazón, está regulada por numerosas vías de señalización. Tres poblaciones de precursores han sido identificadas para contribuir a diferentes linajes: **células del mesodermo cardiogénico, proepicardio y células de la cresta neural cardíaca** (fig. 3.4 A-B-C).

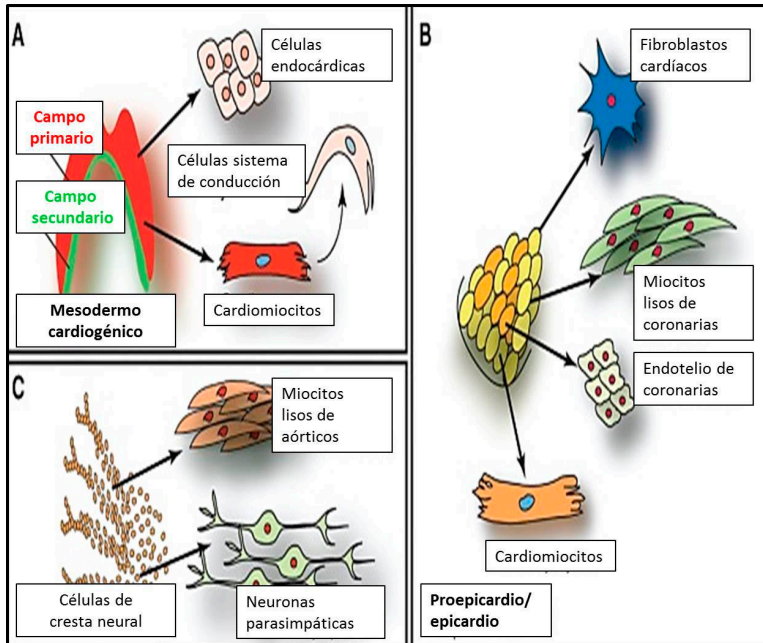


Fig. 3.4 Progenitores cardíacos (Brade et al, 2013, modificado).

A. El mesodermo cardiogénico alberga los **campos cardíacos primario y secundario**. Genera miocardio ventricular, auricular y tracto de salida, células de endocardio, sistema de conducción y almohadillas aórtica y pulmonar.

B. Los progenitores del proepicardio originan epicardio y fibroblastos intersticiales, miocitos lisos vasculares, células endoteliales coronarias y miocitos del tabique interventricular. La interacción del epicardio con el miocardio es crucial para la maduración de la cámara y el crecimiento del miocardio ventricular.

C. Los progenitores de la cresta neural cardíaca dan lugar a las células del músculo liso distal del tracto de salida y la cresta aorticopulmonar, así como al sistema nervioso autónomo del corazón. El desarrollo

de las *válvulas cardíacas* y del *tabicamiento cardíaco* también es dependiente de los progenitores de la cresta neural.

Se ha establecido una jerarquía celular de las **células progenitoras cardíacas** y su especificación de linaje (**fig. 3.5**). Varias rutas de señalización (**BMP, Nodal, WNT/ β -catenina, FGF**) interactúan para inducir mesodermo. Los precursores mesodérmicos **Brachyury (Bry)** primero se diferencian a través de hemangioblastos **Bry⁺/Flk-1⁺** hacia los *linajes endoteliales* y de *células sanguíneas*. Más tarde, después de la regulación de la señalización de **Wnt/ β -catenina** y la inducción de señales de **WNT**, se produce una segunda ola de **Bry⁺/Flk-1⁺** y aparecen los *progenitores mesodérmicos*. La señalización de **Eomesodermina** impulsa la especificación del mesodermo cardiogénico a partir de estos precursores mesodérmicos primitivos. El *mesodermo cardiogénico* se caracteriza por la expresión del **mesodermo posterior 1 (Mesp1)**. Los precursores cardíacos derivados del mesodermo temprano experimentan una mayor restricción de linaje y se diferencian en grupos de progenitores que pueblan los *campos cardíacos primario y secundario*. En esta etapa, los progenitores del *campo primario* comienzan a diferenciarse de la acción de **BMP y FGF** hacia *cardiomiocitos y células musculares lisas*, mientras que **Wnt/ β -catenina, FGF y Shh** endodérmica mantienen a los progenitores del *campo secundario* en *estado proliferativo*. Dichos progenitores se definen por la firma molecular **Isl-1⁺/Nkx2.5⁺/Flk-1⁺**. Los progenitores del *campo secundario* ahora se agregan gradualmente al tubo del corazón en bucle y se restringen aún más en su potencial de diferenciación. Se pueden distinguir dos subpoblaciones de progenitores secundarios. Una población marcada por la expresión de **Isl-1** y **Flk-1** se diferencia en *células endoteliales y células de músculo liso*, mientras que un segundo grupo de precursores de **Isl-1⁺/Nkx2.5⁺ SHF** proporciona *células de músculo liso y cardiomiocitos*, además de contribuir a los *linajes proepicárdicos* (poblaciones **Wt1⁺/Tbx18⁺ y Scx⁺ Sema3D⁺**), que luego forman *fibroblastos cardíacos, células de músculo liso, células endoteliales y cardiomiocitos*. Estas distintas poblaciones de progenitores secundarios se diferencian de las señales de **BMP** del mesodermo de la placa lateral, así como de las señales de **Wnt Notch**. En mamíferos, la ruta de **Notch** consiste en cuatro proteínas (**Notch 1-4**) que proporcionan una comunicación efectiva

entre células adyacentes y participan en el desarrollo de: *canal AV, válvula aórtica, ventrículos y tracto de salida*. El patrón secundario se rige por señales RA y TGF- β . La *red central de transcripción y señalización* regula el desarrollo cardíaco temprano. Esta compleja red está formada por factores de crecimiento y reguladores transcripcionales (**BMP, WNT, FGF, Nkx2.5 y GATA4**) y rige para el desarrollo de ambos campos cardíacos.

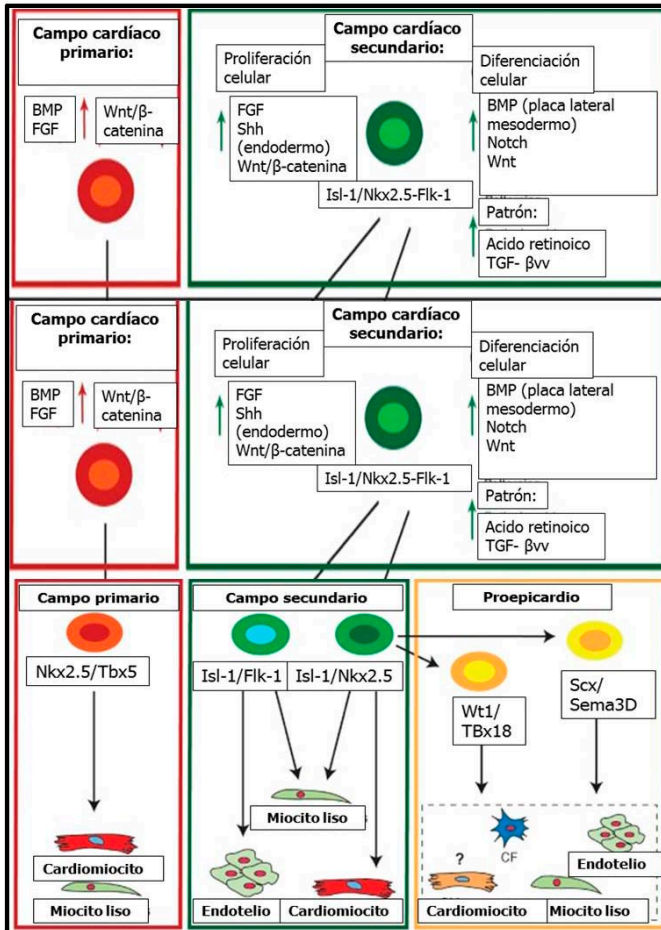


Fig. 3.5 Células progenitoras cardíacas y su especificación de linaje (Brade et al, 2013).

Las *células proepicárdicas* que flotan libremente se unen al miocardio desnudo, comenzando en la región del canal AV. El corazón completo está cubierto por una *lámina epitelial epicárdica*. Las células epicárdicas experimentan una transición epitelial-mesenquimal (mediada por las señales **WNT**, **FGF** y **Wt1/Snail**) y aparecen las *células epicárdicas* que se diferencian hacia varios tipos de células y contribuyen a formar la *vasculatura coronaria* y los *fibroblastos cardíacos*. La señalización de **FGF** a través de **Mek1/2** es dominante sobre la señalización de **BMP** a través de **Smad**. El epicardio secreta factores importantes que inducen la proliferación del miocardio y, por lo tanto, el crecimiento de la *zona compacta del miocardio* (**fig. 3.6**).

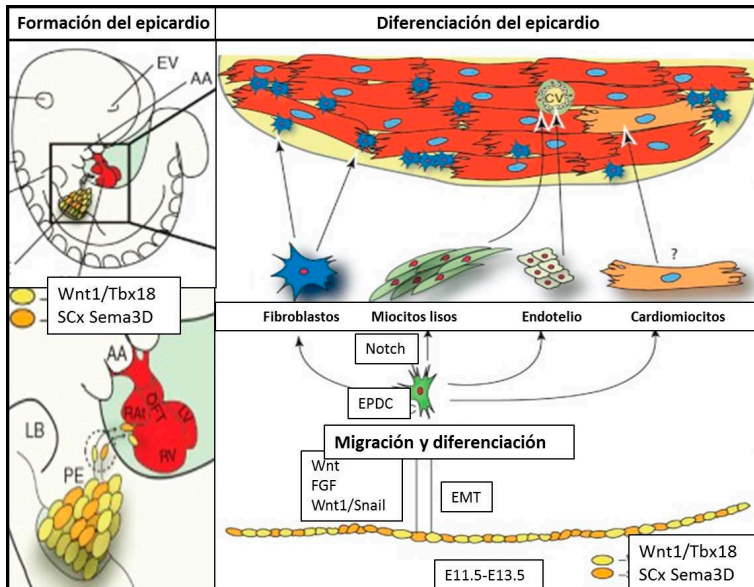


Fig. 3.6 Formación de proepicardio y epicardio (Brade et al, 2013, modificado).

En **estadios iniciales** se forman *dos crestas simétricas* que reciben señales de ectodermo y endodermo para inducir la diferenciación de los

cardiomiocitos. Dichas crestas se unen en la línea media para dar lugar al *tubo cardíaco*. En esta etapa el corazón primitivo tiene miocardio y endocardio separados por gelatina cardíaca. Luego el tubo cardíaco sufre torsión a la derecha formando el *asa cardíaca*. El corazón embrionario tiene *tracto de entrada, atrio, canal AV, ventrículo y tracto de salida*. En la **figura 3.7** se presenta un esquema de los patrones de expresión génica en **estadios iniciales: crestas cardíacas (A-D), tubo cardíaco lineal (E-H) y asa cardíaca (I-M)**. Se observa *distribución homogénea* (ej.: **NKx2.5**) en A, E, I. Hay gradientes *anteroposteriores* o *posteroanteriores* (ej.: **MHC**) en B, C, F, G, K, L y de *derecha a izquierda* (ej.: **Pitx2**) en D, H. Con la torsión cardíaca hay remodelación de la expresión de *derecha a izquierda* (**Pitx2**) en H, M y en sentido *dorsocaudal* (ej.: **ANF**) panel J.

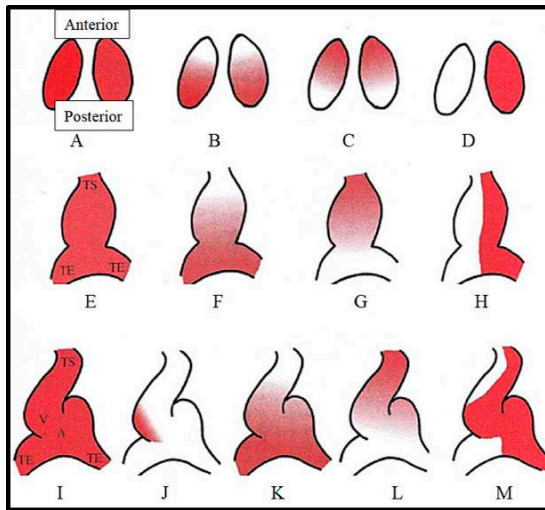


Fig 3.7 Patrones de expresión génica en los estadios iniciales
(Franco D. y col, 2002).

La familia del *factor de crecimiento fibroblástico (FGF)* humano comprende más de 22 miembros. Los **FGF 1-10-16-18-20-22** actúan como señales paracrinas y los **FGF 15-19-21-23** como señales endo-

crinas en el desarrollo del corazón embrionario. **FGF 2 y 10** estimulan la diferenciación cardíaca de células madre y la reprogramación de fibroblastos en cultivos. Estos hallazgos proporcionan nuevos conocimientos sobre las funciones de la señalización de **FGF** en el corazón y tienen consecuencias en las posibles estrategias terapéuticas.

El **cuadro 3.1** presenta la expresión génica en las **crestas cardíacas** con los genes estructurales y los factores de transcripción en los diferentes gradientes espaciales. El **SERCA2** (bomba de calcio del retículo endoplásmico) y el **PBL** (fosfolambán) son responsables de la polaridad cardíaca, aunque no haya aun contracción miocárdica.

Crestas cardíacas	Expresión homogénea	Eje derecha-izquierda	Eje anterior-posterior	Eje dorsal-ventral
Genes estructurales			SERCA2 (A) PBL (P)	
Factores de transcripción	NKx, GATA 4-5-6 MEF2c, HANDs SRF, CARP, Tbx5 pCMF1, Mesp1, Midori, cCLP-1	Pitx-2 (I)	HTR1 (P) HTR2 (A) Irx4 (A)	

Cuadro 3.1 Patrones de expresión génica en las crestas cardíacas. (I): izquierda; (A): anterior; (P): posterior (Franco D. y col, 2002).

En la **figura 3.8** se observan los factores de transcripción con *expresión homogénea y anteroposterior (A/P)* en las **crestas cardíacas**.

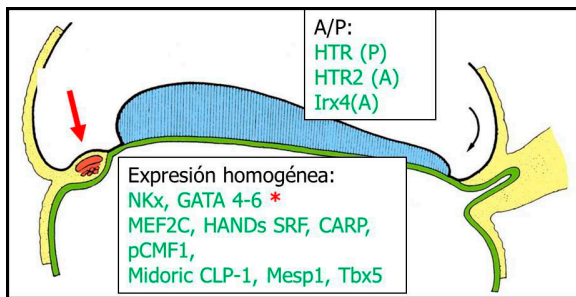


Fig. 3.8 Patrones de expresión génica en las crestas cardíacas.

El **cuadro 3.2** detalla los patrones de expresión génica del **corazón embrionario**: *proteínas contráctiles, metabolismo del calcio, discos intercalares, canales iónicos y factores de transcripción en tracto de entrada, atrios, canal AV, ventrículos y tracto de salida.*

		Tracto de entrada	Atrios	Canal AV	Ventrículos	Tracto de salida
Corazón embrionario	Proteínas contráctiles	α y β MHC MLC1-2a/v Troponina MLC2a	Amhc MLC1a MLC2a/v	α y β MHC MLC1-2a/v MLC2v	Bmhc MLC1v MLC2a/v	α y β MHC MLC1a/v
	Metabolismo del calcio	SERCA2	SERCA2	PBL	PBL	PBL
	Discos intercalares	Cx45	Cx40	Cx45	Cx40-43-45	Cx45
	Canales iónicos	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE1/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE1/E3
	Factores de transcripción	Pitx2 (I) TBx5 y 2 HRT1	eHAND, Pitx2 (I), TBx5, HRT1 Irx3	Pitx2 (I) TBx5 y 2 e/dHAND	TBx5 (I) Pitx2 (V) Irx1,2,3,4 HTR2, dHAND	Pitx2 (I) HTR2 Irx4

Cuadro 3.2 Patrones de expresión génica en el corazón embrionario.
(I): izquierda; (V): ventral (Franco D. y col, 2002).

La **figura 3.9** ejemplifica los factores de expresión génica (A-K) en el **período embrionario** (tracto de entrada, atrio común, canal atrioventricular, ventrículo y tracto de salida) y de transgenes (L-O). Se ven los patrones señalados en períodos anteriores (A-C) y los nuevos patrones en: (D-K): **SERCA2a**, (D-E): **PBL**; diferencias *sistémica y pulmonar*: **dHAND** y **eHAND** en (F-G). Gradiente *anteroposterior*: **troponina** (H); *derecha-izquierda*: **Pitx2** (I); *sistema de conducción*: **Irx1-2** (J); *miocardio trabeculado*: **ANF** (K). *Ratones transgénicos* (L-O).

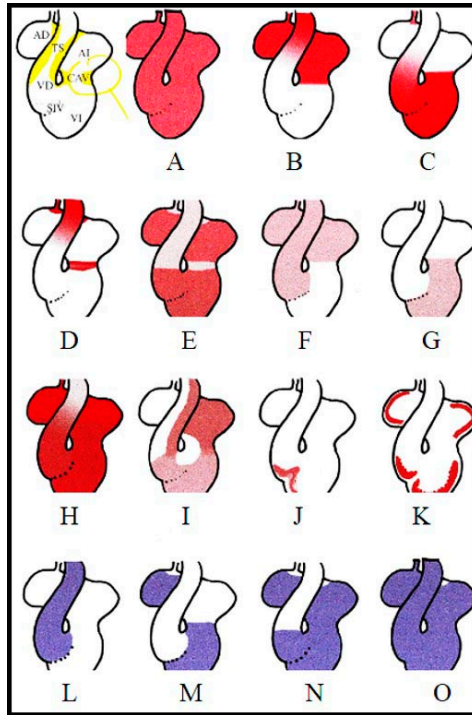
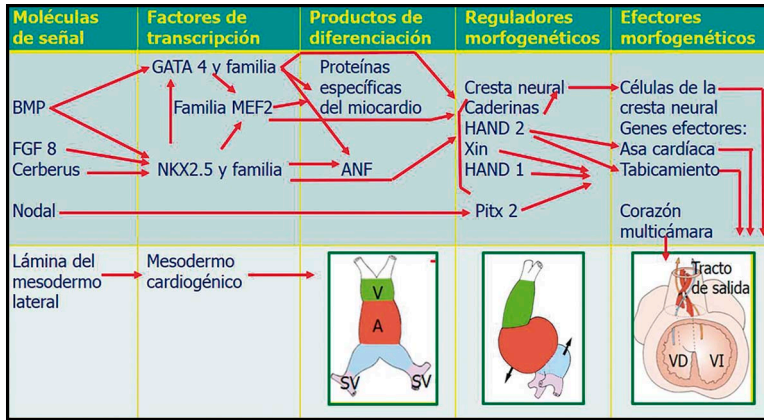


Fig 3.9 Patrones de expresión génica en el período embrionario
(Franco D. y col, 2002).

En el **cuadro 3.3** se señalan: *moléculas de señal*: proteína ósea morfogenética (**BMP**), factor de crecimiento fibroblástico (**FGF-8**), **cerberus**, **nodal**; *factores de transcripción*: **GATA 4-6**, **NKx 2 y 5**, **MEF-2**; *elementos de diferenciación*: **proteínas miocárdicas**, **ANF**; *reguladores morfogenéticos*: **caderinas**, **HAND 1 y 2**, **Xin** y *efectores morfogenéticos*: **tubo cardíaco**, **asa cardíaca**, **tabicamiento** y **cámaras**, en los **estadios iniciales de la cardiogénesis**.

En el **cuadro 3.4** se presenta la expresión génica en el **tubo cardíaco** marcando los genes estructurales y los factores de transcripción con sus respectivos gradientes.



Cuadro 3.3 Patrones de expresión génica en los estadios iniciales

Tubo cardíaco	Expresión homogénea	Eje derecha-izquierda	Eje anterior-posterior	Eje dorsal-ventral
Genes estructurales	Miosina (MLC) Troponina Tropomiosina		α MHC, MLC2a, actina-c, PLB (A) β MHC (A), SERCA 1-2 (P), RyR (rianodina)	
Factores de transcripción	NKx, CARP GATA-4 y 6 MEF2c, HTR3, SRE, pCMF1, Midori, dHAND	Pitx-2 (I)	Irx4 (A) HTR1 (P) HTR2 (A)	eHAND (V)

Cuadro 3.4 Patrones de expresión génica en el tubo cardíaco. (I): Izquierda; (A): anterior; (P): posterior; (V): ventral; actina-c: actina cardíaca (Franco D. y col, 2002).

Los modelos actuales de *asimetría derecha-izquierda* sostienen que una señal asimétrica temprana se genera a *nivel nodal* y se transduce al *mesodermo de la placa lateral* en una cascada lineal a través de la molécula de señal **nodal**. El factor homeobox **Pitx-2** regula la *asimetría derecha-izquierda* modelando el segundo linaje miocárdico. Los experimentos de ganancia y pérdida de función

han desentrañado su rol fundamental en la señalización *izquierda-derecha*. La delección condicional en ratones ha demostrado un papel complejo e intrincado para **Pitx-2** en distintos aspectos del desarrollo cardíaco y, más recientemente, se ha propuesto un vínculo con la fibrilación auricular en base a estudios de asociación de todo el genoma. El homeodominio **NKx2-5** controlaría la *expresión asimétrica izquierda-derecha* del gen **bHLH eHAND** durante el desarrollo cardíaco. Los patrones de expresión **HAND-1** determinan el *eje dorso-ventral*, **Irx4** y **TBx5** el *eje anteroposterior* e **Irx5** distingue entre *miocardio primario y de cámara*. En resumen, se requiere la regulación de **β -catenina** y **Shh**, **BMP** y la señalización **WNT** para promover la diferenciación de cardiomiocitos. La regulación de la expresión del gen miofibrilar está impulsada por **SRF** junto con los factores **NKx-2.5** y **GATA**. **SRF** también regula la expresión de los **microARN** que promueven la retirada del ciclo celular. Las vías de *hipoxia* también pueden contribuir a la diferenciación de miocitos.

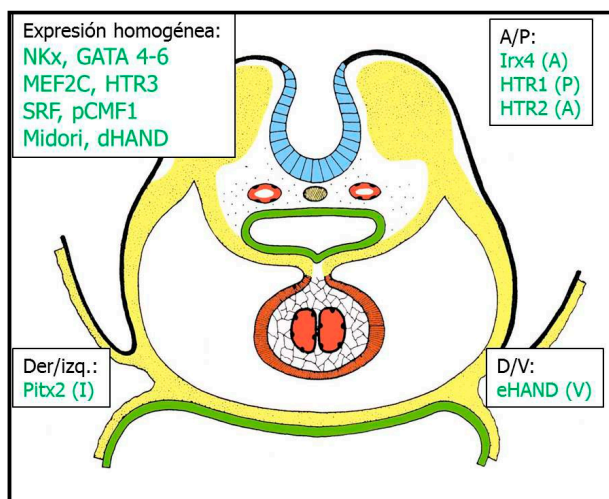


Fig 3.10 Patrones de expresión génica en los tubos cardíacos en fusión.

En la **figura 3.10** se muestra la expresión génica de los factores de transcripción en gradientes *derecha-izquierda* (Der/izq), *anterior posterior* (A/P), dorsal-ventral (D/V) y de *expresión homogénea* en los **tubos cardíacos en fusión medial**.

La **figura 3.11** presenta la expresión génica en el **tubo cardíaco único** considerando los factores de transcripción según *polaridad* y *lateralidad cardíaca*.

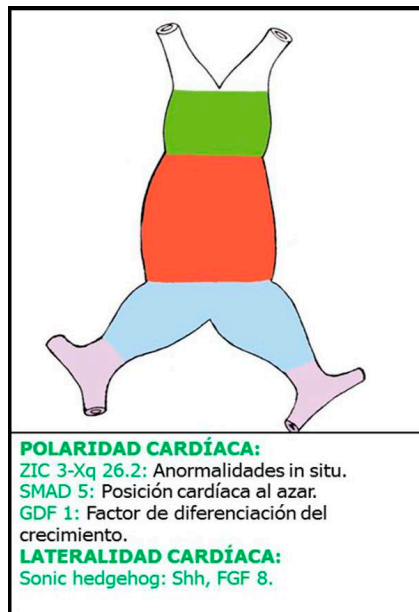


Fig. 3.11 Patrones de expresión génica del tubo cardíaco único.

El **cuadro 3.5** muestra la expresión génica en el **asa cardíaca** según ejes espaciales. El *eje derecha-izquierda* es regulado por el **Pitx2**. Además, la expresión del transgén **P2Ztg** que detecta bajos niveles de **Pitx2** mostró expresión en miocardio parietal y septal, almohadillas endocárdicas del conducto AV y tracto de salida.

Asa cardíaca	Expresión homogénea	Eje derecha-izquierda	Eje anterior-posterior	Eje dorsal-ventral
Genes estructurales	Miosina (MLC) Troponina Tropomiosina Tropomodulina		αMHC, MLCa, actina-c, PBL (A) BMHc (A), SERCA-2 (P)	
Factores de transcripción	NKx, GATA 4, MEF2, HTR3, SRF, CARP, pCMF1, Midori	Pitx-2 (I)	HTR1(P) HTR2(A) GATA 5 y 6	Irx4 (V) eHAND (V)

Cuadro 3.5 Patrones de expresión génica en el asa cardíaca. (I):
Izquierda; (A): anterior; (P): posterior; (V): ventral; actina-c: actina cardíaca
(Franco D. y col, 2002).

La **figura 3.12** muestra el **asa cardíaca** en formación señalando los factores transcripción según gradientes.

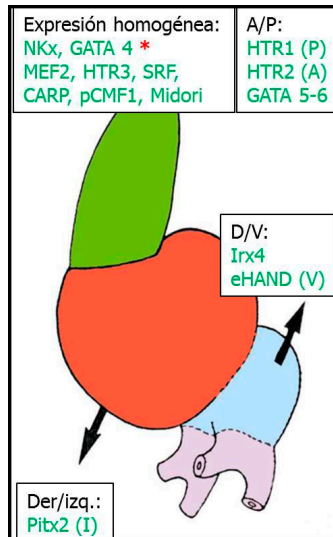


Fig 3.12 Patrones de expresión génica en el asa cardíaca en formación.

En el **período fetal** se *tabican* las estructuras auriculares y ventriculares. La separación de los tractos de entrada y salida se hace por fusión de las *almohadillas endocárdicas* y su posterior reemplazo por cardiomiocitos produce la *miocardialización* (**cuadro 3.6**).

	Estructuras	Tracto de entrada	Atrios	Canal AV	Ventrículos	Tracto de salida
Corazón fetal	Proteínas contráctiles	α MHC, MLC1-2a Troponina	α MHC, MLC1-2a Troponina	β MHC MLC1-2v	β MHC MLC1-2v	β MHC MLC1-2v
	Metabolismo del calcio		SERCA2		PBL	
	Discos intercalares		Cx40		Cx43	
	Canales iónicos	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/ E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	KCNH2 KCNQ1	KCNH2 KCNQ1 KCNE1	KCNH2 KCNQ1 KCNE1

Cuadro 3.6 Patrones de expresión génica en el corazón fetal
(Franco D. y col, 2002).

La **figura 3.13** muestra los patrones de expresión génica en el **estadio fetal**. Los *atrios derecho e izquierdo pectíneos* (ADP-AIP) y *canal AV* (CAV) presentan por ej. ANF (panel A). La expresión en *venas cavas* (ej. MLC3F) es distinta de las venas pulmonares, incluyendo el *septo interatrial* (panel B). Las *venas cavas* son distintas al resto del miocardio auricular (panel C).

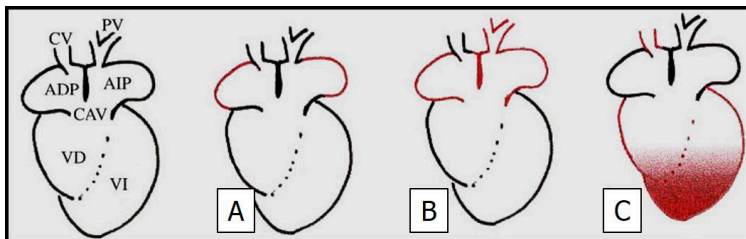


Fig 3.13 Patrones de expresión génica en el periodo fetal (Franco D. y col, 2002)

En el *tabicamiento auricular* actúan los **retinoides**, **receptor nuclear COUP-TFII** y se detectan **NKx 2.5, TBX 5, GATA 4, ZIC 3**; en el *tabique AV*: **TBX 5, GATA 4, ZIC 3** y en el *tabique ventricular*: **NKX 2.5 GATA 4, TBX 5, dHAND y eHAND** (fig. 3.14).

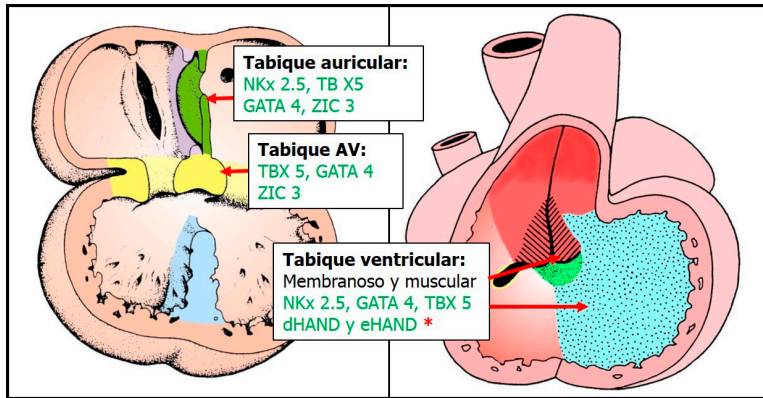


Fig 3.14 Patrones de expresión génica en el tabicamiento cardíaco.

El delineado del *miocardio de cámara y de no cámara* se logra en parte mediante la expresión de un código de factor de transcripción de **T-box**, incluyendo **Tbx2, Tbx3, Tbx20, Tbx5 y Tbx18**, que imparten identidad al miocito regional y coordinan los niveles de proliferación regionales. Los genes **T-box** confieren identidad a los miocitos regionales, tanto al activar como al reprimir la expresión de genes inapropiados.

La *identidad auricular* la confiere el **Tbx5** y la *identidad ventricular* la da el **Irx4**. Además, el represor transcripcional de **hélice-la-zo-hélice básico: Hey2** se expresa específicamente en miocitos ventriculares y confiere identidad ventricular.

El *miocardio del canal AV* activa una vía molecular específica que comprende **BMP-4** y **BMP-2**. **BMP-4** puede actuar con el factor de transcripción **forkhead Foxn4** mediante **Tbx2**.

En las *paredes auriculares y ventriculares* actúan los siguientes factores de transcripción: **neurorregulina** (endocardio), **Erb-B2 y B4** (receptores miocárdicos), **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** y **angiopoyetina 1** (vasos sanguíneos).

Durante el desarrollo normal del corazón, las diferencias espacio-temporales ocurren en paralelo al engrosamiento miocárdico mediante la contribución de células **WT-1** y **Tcf21-LacZ**. En agregado, se ha comunicado que el **Wnt11** regula el desarrollo de las cámaras cardíacas.

El **endocardio**, revestimiento endotelial del corazón, juega un papel crítico en el desarrollo cardíaco. La **neurorregulina 1 (NRG1)** secretada por células endocárdicas activa los receptores **ErbB2 y ErbB4** en las células del miocardio para promover la formación del *miocardio trabecular*. Se requiere la señalización de **Notch** en el endocardio para la expresión de **EphrinB2**, que a su vez activa la expresión de **NRG1**. Las células precursoras mesodérmicas de la *medialuna cardíaca* originarán células endocárdicas y miocárdicas. Las *células progenitoras vasculares endoteliales y endocárdicas* se diferencian como *cardiomiocitos* en ausencia de la función **Etsrp/Etv2**. El remodelado de las *almohadillas endocárdicas* y el *tabicamiento del tracto de salida* se hace con **BMP4**.

A **nivel valvular** se registran señales recíprocas entre células endocárdicas y miocárdicas, en miembros de la familia **TGFβ** y en **NF-Atc** y **Smad-Atc**. El defecto en dichos factores produce *válvulas gelatinosas*. Las *válvulas AV* surgen de la remodelación de las *almohadillas endocárdicas* que a partir de células endocárdicas sufren la transformación de células epiteliales a mesenquimales con expresión de **JB3**.

En **los grandes vasos** hay simetría bilateral controlada por células de las crestas neurales. **ET-1** y del **R-proteína G** ausentes provocan defectos migratorios en las *crestas neurales* que son reguladas por **ET-1, dHAND** y **neuropilina 1**.

En el **sistema especializado de conducción cardíaca** un número de **conexinas** se expresan específicamente dentro de ciertos componentes y confieren propiedades de conducción rápida o lenta. **Cx45** y **Cx30.2** se

expresan en *tejidos nodales* y **Cx40** en *tejidos de conducción rápida*, con cierta expresión dentro del nódulo AV. Los canales de alta conductancia **Cx43** y **Cx40** se expresan dentro del miocardio funcional de las aurículas y los ventrículos. Se han descrito varios factores de transcripción importantes para la formación del sistema de conducción, que incluyen **NKx2.5, Shox2, Hop, Irx4 / Irx5, Tbx2, Tbx3, Tbx18, Tbx5 e Id2**.

En el **desarrollo cardíaco, vascular y linfático** interviene los factores **SOX (SOX7, SOX17 y SOX18)**. Controlarían la diferenciación y el comportamiento de las *subpoblaciones endoteliales*, regulando la especificación-diferenciación del *mesodermo cardíaco*.

La **cresta neural cardíaca** se configura durante la *gastrulación* como una región mesodérmica derivada de la *línea primitiva*, que recibe *señales de ectodermo y endodermo* induciendo la expresión de genes específicos y numerosos factores de transcripción. Las células de la cresta neural cardíaca se originan como parte de la corriente de *cresta neural post-rómbica caudal*. Las células ectomesenquimáticas de esta corriente migran a los *arcos faríngeos* caudales donde se condensan para formar primero una *vaina* y luego las *túnicas de músculo liso de las arterias persistentes del arco faríngeo*. La colonización del linaje proveniente de la cresta neural cardíaca se hace a nivel del *tracto de salida* dando el *tabique aórtico-pulmonar* y contribuyendo a la formación de las *válvulas semilunares/AV*, el *sistema de conducción* y el *epicardio*. La señalización celular, la matriz extracelular y los contactos célula-célula son críticos para la migración inicial, las pausas, la migración continua y la condensación de estas células.

Se sabe que muchos factores de señalización participan en la especificación y la migración de las células de la cresta neural. Los factores de señalización como **efrinas (Ephs)** y **semaforinas** guían a las células hacia la *faringe caudal*. El soporte de las células en la faringe proviene de las vías de señalización de **endotelina, PDGF y TGFβ /BMP**. Los mutantes en la ruta **TGFβ/BMP** muestran una migración o supervivencia anormales en la faringe, mientras que la migración de las células de la cresta neural hacia el tracto de salida está orquestada por la señalización de **semaforina/plexina**.

Se detectaron altos niveles de **FGF8** que sería *quimiotáctico* para las células de la cresta cardíaca. La respuesta migratoria estuvo mediada por los **receptores de FGF (FGFR) 1 y 3** y la señalización intracelular de **MAPK/ERK**. La *delección selectiva de HAND-2* en las células derivadas de la cresta neural cardíaca influye en la expresión génica cardíaca y en el desarrollo del tracto de salida. Las **endotelinas** activan la expresión de **Mef2c** en la cresta neural a través de una vía transcripcional dependiente de **Mef2c** (**cuadro 3.5** y **fig. 3.15**).

Expresión génica en la cresta neural cardíaca	
Genes	FKHL7, MHF1 MF1, delección 22q11
Factores de transcripción	Integrinas, caderinas, conexinas, PAX 3 Endotelinas y receptores ETA-ETB Enzima convertidora de endotelinas: ECE1-2 Factor de crecimiento derivado de Plaquetas: PDGP, neurotropinas-3 Ácido retinoico y sus receptores

Cuadro 3.5 Patrones de expresión génica en la cresta neural cardíaca.

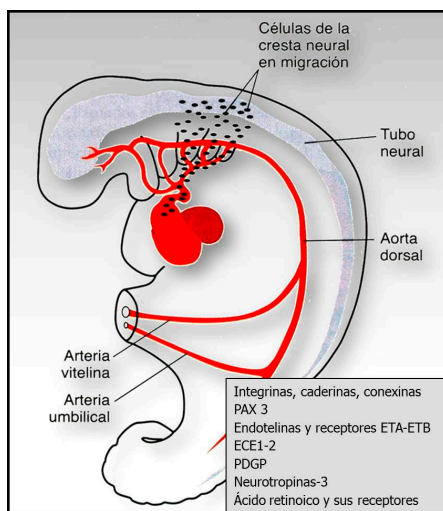


Fig 3.15 Patrones de expresión génica en la cresta neural cardíaca. (Langman-Sadler TW modificado).

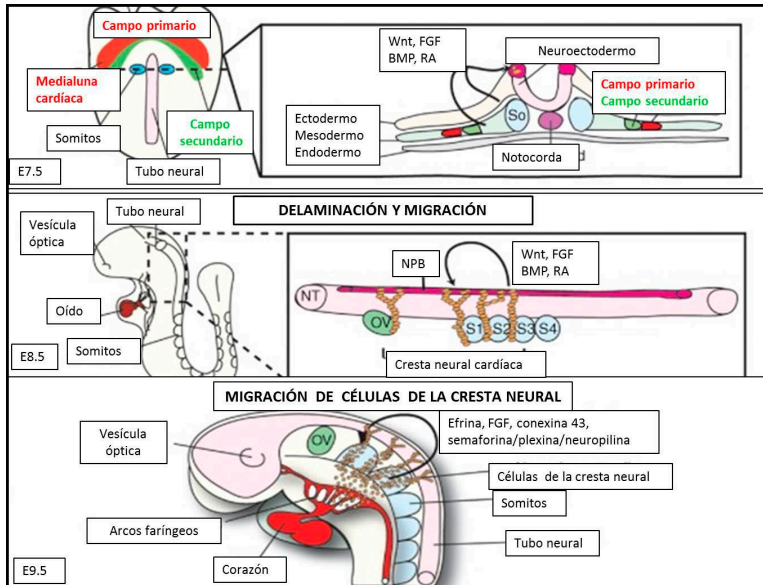


Fig 3.16 Inducción, delaminación y migración en la cresta neural cardíaca. (Brade et al, modificado, 2013).

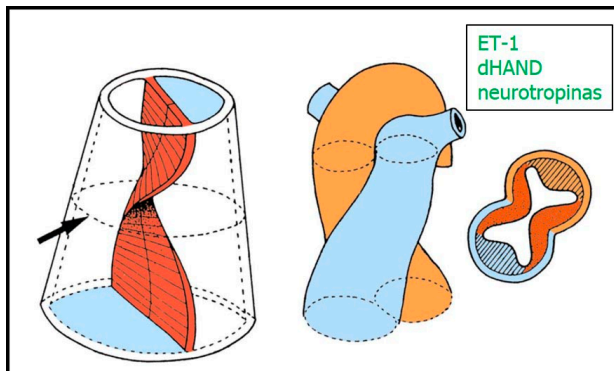


Fig 3.17 Patrones de expresión génica en el troncocono.

En la **figura 3.16** se ilustra la inducción-delaminación de la cresta neural y la posterior migración de las células.

En el **tabicamiento del troncocono** se presentan los factores de transcripción **ET-1**, **dHAND** y **neurotropinas** (fig. 3.17). Su ausencia provoca alteraciones en la formación de las *arterias aorta y pulmonar*.

La **figura 3.18** es integradora y presenta los principales patrones de expresión génica en las diferentes *poblaciones cardíacas* (cardioblastos, cardiomiocitos, células de Purkinje) y en sus *estructuras* (tubo cardíaco, aurículas, ventrículos, tabiques y válvulas).

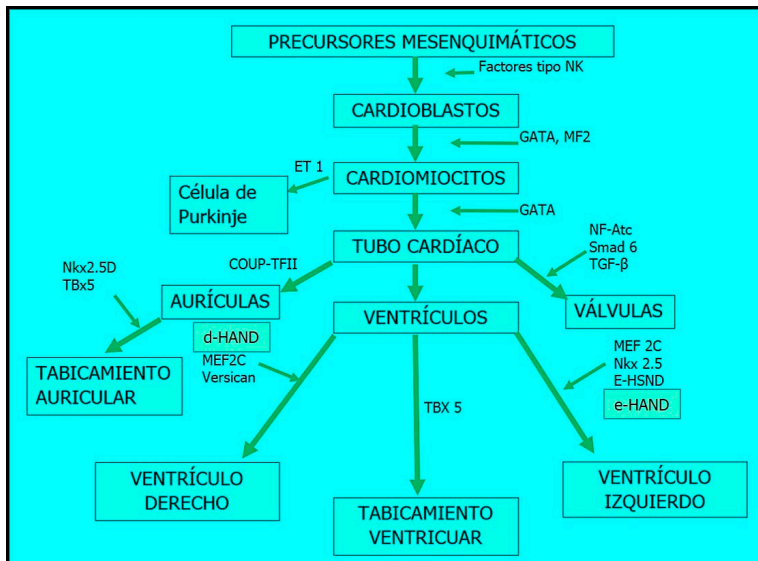


Fig 3.18 Patrones de expresión génica en las poblaciones y estructuras cardíacas.

Sintetizando, el viaje de una *célula epiblastica* a un *cardiomiocito especializado* es un *camino largo y complejo*. El cardiomiocito pre-suntivo responde a *señales nodales* que pueden impartir información craneal inicial y de eje izquierda-derecha. Esto se reforzará más tarde mediante *señales del mesodermo lateral* y *vías genéticas* dentro de los progenitores cardiogénicos y los cardiomiocitos. Es probable que los

programas de patrones axiales impulsen el *comportamiento migratorio y proliferativo celular individual*.

En la fase temprana los *cardiomiocitos* responden a *señales endodérmicas* y luego se desarrollan según la posición en el *epiblasto*, durante la gastrulación y más tarde, cuando se forma la *medialuna cardíaca*. Durante y después de la *formación de la cámara*, la señalización para establecer la especialización y la proliferación del miocardio formador de *trabéculas* y *otras especializaciones* recae en el *endocardio* y el *epicardio*.

Convertirse en un *cardiomiocito especializado* incluye *especificación, diferenciación y especialización*. Este proceso implica *activación y represión* de las *vías de señalización* del **factor de crecimiento (FGF)**, reguladas por factores de transcripción, ligandos, receptores y **microARN**. La activación de una vía particular tiene varios resultados. El objetivo más inmediato es estimular *proliferación, motilidad/polaridad celular, diferenciación o especialización* y, al mismo tiempo, el inicio de la siguiente fase en la cascada que regula negativamente la activación de la vía inicial, asegurando la progresión.

Bibliografía

- Abu-Issa R et al. FGF-8 is required for pharyngeal arch and cardiovascular development in the mouse. *Development* 129:4613-4625, 2002.
- Abu-Issa R, Kirby ML. Campo cardíaco: Del mesodermo al tubo cardíaco. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23: 45-68, 2007.
- Acebron SP et al. Mitotic Wnt signaling promotes protein stabilization and regulates cell size. *Mol Cell* 54(4):663-674, 2014.
- Ai D et al. Pitx-2 regulates cardiac left-right asymmetry by patterning second cardiac lineage-derived myocardium. *Dev Biol* 296:437-449, 2006.
- Ai D, Fu X, Wang J, Lu MF, Chen L, Baldini A, Klein WH, Martin JF. Canonical Wnt signaling functions in second heart field to pro-

- mote right ventricular growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:9319-9324, 2007.
- Alexandrovich A et al. WNT-2 es un objetivo directo de GATA-6 durante la cardiogénesis temprana. *Mech Dev* 123(4):297-311, 2006.
- Anhaanen WT et al. The TBx2+ primary myocardium of the atrioventricular canal forms the atrioventricular node and the base of the left ventricle. *Circ Res* 104:1267-1274, 2009.
- Artavanis-Tsakonas S, Muskavitch MA. Notch: the past, the present, and the future. *Curr Top Dev Biol* 92:1-29, 2010.
- Bakker ML et al. Transcription factor TBx3 is required for the specification of the atrioventricular conduction system. *Circ Res* 102:1340-1349, 2008.
- Biben C et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene NKx2-5. *Circ Res* 87:888-895, 2000.
- Biben C, Harvey RP. Homeodomain factor NKx2-5 controls left/right asymmetric expression of bHLH gene eHAND during murine heart development. *Genes Dev* 11: 1357, 1997.
- Bier E, De Robertis EM. Embryo development. BMP gradients: a paradigm for morphogen-mediated development patterning. *Science* 348(6242): aaa5838, 2015.
- Bimber B, Dettman RW, Simon HG. Differential regulation of TBx5 protein expression and sub-cellular localization during heart development. *Dev Biol* 302(1):230-242, 2007.
- Black BL. Transcriptional pathways in second heart field. *Sem Cell Dev Biol* 18:67-76, 2007.
- Boogerd KJ et al. Msx1 and Msx2 are functional interacting partners of T-box factors in the regulation of Connexin-43. *Cardiovasc Res* 78:485-493, 2008.
- Brade T et al. Progenitores cardíacos embrionarios y cardiogénesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(10):a013847, 2013.

- Brade T, Männer J, Kühl M. El papel de la señalización WNT en el desarrollo cardíaco y la remodelación tisular en el corazón maduro. *Cardiovasc Res* 72(2):198-209, 2006.
- Brand T. Heart development: molecular insights into cardiac specification and early morphogenesis. *Dev Biol* 258:1-19, 2003.
- Brewer AC et al. GATA factors lie upstream of NKx-2.5 in the transcriptional regulatory cascade that effects cardiogenesis. *Stem Cells Dev* 14(4):425-439, 2005.
- Brown DD et al. Tbx5 and Tbx20 act synergistically to control vertebrate heart morphogenesis. *Development* 132, 2005.
- Bruneau BG et al. Cardiac expression of the ventricle-specific homeobox gene *Irx4* is modulated by NKx-2.5 and dHAND. *Dev Biol* 217:266-277, 2000.
- Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 6:826-835, 2005.
- Cai CL et al. T-box genes coordinate regional rates of proliferation and regional specification during cardiogenesis. *Development* 132:2475-2487, 2005.
- Cai CL, Liang X, Shi Y et al. *Isl1* identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell* 5:877-889, 2003.
- Cai CL, Martin JC, Sun Y, Cui L, Wang L, Ouyang K, Yang L, Bu L, Liang X et al. A myocardial lineage derives from Tbx18 epicardial cells. *Nature* 454:104-108, 2008.
- Campione M et al. The homeobox gene *Pitx-2*: mediator of asymmetric left-right signaling in vertebrate heart and gut looping. *Development* 126:1225-34, 1999.
- Chen H et al. BMP-10 is essential for maintaining cardiac growth during murine cardiogenesis. *Development* 131:2219-2231, 2004.

- Christoffels VM et al. Patterning the embryonic heart: identification of five mouse iroquois homeobox genes in the developing heart. *Dev Biol* 224:263-274, 2000.
- Christoffels VM et al. T-box transcription factor Tbx2 represses differentiation and formation of the cardiac chambers. *Dev Dyn* 229:763-770, 2004.
- Cohen ED, Tian Y, Morrisey EE. WNT signaling: an essential regulator of cardiovascular differentiation, morphogenesis and progenitor self-renewal. *Development* 135:789-798, 2008.
- Cohen ED, Wang Z, Lepore JJ, Lu MM, Taketo MM, Epstein DJ, Morrisey EE. Wnt beta-catenin signaling promotes expansion of Isl-1-positive cardiac progenitor cells through regulation of FGF signaling. *J Clin Invest* 117:1794-1804, 2007.
- De Robertis EM. El organizador de Spemann y la autorregulación de los campos embrionarios. *Mech Dev* 126:925-941, 2009.
- Dodou E et al. Mef2c is a direct transcriptional target of ISL1 and GATA factors in the anterior heart field during mouse embryonic development. *Development* 131:3931-3942, 2004.
- Dunwoodie SL. Combination signaling in the heart orchestrates cardiac induction, lineage specification and chamber formation. *Sem Cell Dev Biol* 18: 54-66, 2007.
- Dupays L, Kotecha S, Angst B, Mohun TJ. Tbx2 misexpression impairs deployment of second heart field derived progenitor cells to the arterial pole of the embryonic heart. *Dev Biol* 333:121-131, 2009.
- Dyer LA, Kirby ML. Sonic hedgehog maintains proliferation in secondary heart field progenitors and is required for normal arterial pole formation. *Dev Biol* 330:305-317, 2009.
- Dyer LA, Kirby ML. El papel del campo cardíaco secundario en el desarrollo cardíaco. *Dev Biol* 336(2):137-144, 2016.
- Eisenberg LM, Eisenberg CA. Evaluar el papel de la transducción de señal WNT en la promoción del desarrollo del corazón. *Sci W J* 7:161-176, 2007.

- Eisenberg LM, Eisenberg CA. Wnt signal transduction and the formation of the myocardium. *Dev Biol* 293:305-315, 2006.
- Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circ Res* 77: 1-6, 1995.
- Evans SM, Yelon D, Frank L, Conlon FL, Margaret L, Kirby ML. Desarrollo del linaje del miocardio. *Circ Res* 107(12):1428-1444, 2010.
- Flaherty MP. Señalización Wnt y diferenciación cardíaca. *Prog Mol Bion Transl Sci* 11:153-174, 2012.
- Firulli AB, Conway SJ. Interacción transcripcional combinada dentro de la cresta neural cardíaca. *Res C Embryo* 72(2):151-161, 2004.
- Firulli AB, Thattaliyah BD. Transcription factors in cardiogenesis: the combinations that unlock the mysteries of the heart. *Int Rev Cytol* 214:1-62, 2002.
- Franco D et al. Factor de transcripción homeobox Pitx-2: El aumento de un gen de asimetría en la cardiogénesis y la arritmogénesis. *Trend Cardiovasc Med* 24(1):23-31, 2014.
- Franco D et al. Multiple transcriptional domains, with distinct left and right components, in the atrial chambers of the developing heart. *Circ Res* 87:984-991, 2000.
- Franco D et al. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 55:167-184, 2002.
- Furtado MB et al. Un nuevo modelo de ratón condicionado para NKx2.5 revela la regulación transcripcional de los canales de iones cardíacos. *Differentiation* 91(1-3):29-41, 2016.
- Furtado MB, Biben C et al. Caracterización de la expresión de Pitx-2c en el corazón de ratón utilizando un transgén informador. *Dev Dyn* 240(1):195-203, 2011.
- Galli D et al. Atrial myocardium derives from the posterior region of the second heart field, which acquires left-right identity as Pitx-2c is expressed. *Development* 135:1157-1167, 2008.
- Gittenberger-de Groot AC et al. NKx-2.5-negative myocardium of the posterior heart field and its correlation with podoplanin ex-

- pression in cells from the developing cardiac pacemaking and conduction system. *Anat Rec* 290:115–122, 2007.
- Goddeeris MM et al. Intracardiac septation requires hedgehog-dependent cellular contributions from outside the heart. *Development* 135:1887-1895, 2008.
- Goetz SC, Brown DD, Conlon FL. TBX5 is required for embryonic cardiac cell cycle progression. *Development* 133:2575-2584, 2006.
- Goldman DC, Donley N, Christian JL. Genetic interaction between BMP-2 and BMP-4 reveals shared functions during multiple aspects of mouse organogenesis. *Mech Dev* 126:117-127, 2009.
- Grego-Bessa J et al. Notch signaling is essential for ventricular chamber development. *Dev Cell* 12:415-429, 2007.
- Habets PE et al. Cooperative action of Tbx2 and NKx-2.5 inhibits ANF expression in the atrioventricular canal: implications for cardiac chamber formation. *Genes Dev* 16:1234-1246, 2002.
- Harris IS, Black BL. Desarrollo del endocardio. *Pediatr Cardiol* 31(3):391-399, 2010.
- Harvey RP. NKx-2 homeobox genes and heart development. *Dev Biol* 178:203, 1996.
- Hiroi Y et al. Tbx5 associates with Nkx-2.5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. *Nat Genet* 28:276-280, 2001.
- Ho dM Artavanis-Tsakonas S. The Notch-mediated proliferation circuitry. *Curr Top Dev Biol* 116:17-33, 2016.
- Hoffmann AD et al. Sonic hedgehog is required in pulmonary endoderm for atrial septation. *Development* 136:1761-1770, 2009.
- Holler KL et al. La delección selectiva de HAND2 en las células derivadas de la cresta neural cardíaca influye en la expresión génica cardíaca y en el desarrollo del tracto de salida. *Dev Biol* 341(1):291-304, 2010.
- Hoogaars WM, Barnett P, Moorman AF, Christoffels VM. T-box factors determine cardiac design. *Cell Mol Life Sci* 64:646-660, 2007.
- Hu J et al. La señalización de endotelina active la expresión de MEF-2c en la cresta neural a través de una vía transcripcional de re-

- troalimentación positiva dependiente de MEF-2c. *Development* 142(16):2775-80, 2015.
- Hu T et al. Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcriptional factors. *Development* 131:5491-502, 2004.
- Hutson MR, Zeng L, Kim AJ, Antoon E, Harward S, Kirby ML. Cardiac stem cells in the secondary heart field are governed by opposing FGF/BMP signals. *Development* 2010.
- Hutson MR, Zhang P, Stadt HA, Sato A, Li Y-X, Burch J, Creazzo TL, Kirby ML. Cardiac arterial pole alignment is sensitive to FGF-8 signaling in the pharynx. *Dev Biol* 295:486-497, 2006.
- Ingham PW, Nakano Y, Seger C. Mecanismos y funciones de la señalización de Hedgehog a través de los metazoos. *Nat Rev Genet* 12(6):393-406, 2011.
- Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development* 127:1607-1616, 2000.
- Khan Academy. Factores de transcripción generales y específicos: <http://es.khanacademy.org/science/biology/gene>
- Kirby ML, Hutson MR. Factores que controlan la migración de las células de la cresta neural cardíaca. *Cell Adh Migr* 4(4):609-621, 2010.
- Koshiba-Takeuchi K et al. The BMP pathway acts to directly regulate Tbx20 in the developing heart. *Development* 137:1919-1929, 2010.
- Kruithof BP et al. BMP and FGF regulate the differentiation of multipotential pericardial mesoderm into the myocardial or epicardial lineage. *Dev Biol* 295:507-522, 2006.
- Kwon C, Arnold J, Hsiao EC, Taketo MM, Conklin BR, Srivastava D. Canonical WNT signaling is a positive regulator of mammalian cardiac progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10894-10899, 2007.

- Latacha KS, Remond MC, Ramasubramanian A, Chen AY, Elson EL, Taber LA. Role of actin polymerization in bending of the early heart tube. *Dev Dyn* 233:1272-1286, 2005.
- Lavine KJ et al. Endocardial and epicardial derived FGF signals regulate myocardial proliferation and differentiation in vivo. *Dev Cell* 8:85-95, 2005.
- Liao J et al. Identification of downstream genetic pathways of Tbx1 in the second heart field. *Dev Biol* 316:524-537, 2008.
- Liberatore CM et al. Ventricular expression of TBx5 inhibits normal heart chamber development. *Dev Biol* 223:169-180, 2000.
- Liberatore CM, Searcy-Schrick RD, Vincent EB, Yutzey KE. NKx-2.5 gene induction in mice is mediated by a Smad consensus regulatory region. *Dev Biol* 244:243-256, 2002.
- Lien CL et al. Control of early cardiac-specific transcription of NKx-2.5 by GATA-dependent enhancer. *Development* 125:4461-70, 1998.
- Lie-Venema H et al. Origin, fate, and function of epicardium-derived cells (EPDCs) in normal and abnormal cardiac development. *Scientific World J* 7:1777-1798, 2007.
- Lilly AJ et al. Factores de transcripción SOXf en el desarrollo cardiovascular. *Sem Cell Dev Biol* 63:50-57, 2017.
- Lin L, Cui L, Zhou W et al. Beta-catenin directly regulates Islet-1 expression in cardiovascular progenitors and is required for multiple aspects of cardiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:9313-9318, 2007
- Lin Q et al. Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF-2c. *Science* 276:1404-7, 1997.
- Liu C, Liu W et al. Pitx-2c patterns anterior myocardium and aortic arch vessels and is required for local cell movement into atrioventricular cushions. *Development* 129:5081-5091, 2002.
- Lu SY et al. FGF-16 is required for embryonic heart development. *Biochem Biophys Res Commun* 373:270-274, 2008.

- Ma L, Lu MF, Schwartz RJ, Martin JF. BMP2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development* 132:5601-5611, 2005.
- MacFadden DG et al. A GATA dependent right ventricular enhancer controls dHAND transcription in the developing heart. *Development* 127:5331-41, 2000.
- Manner J, Perez-Pomares JM, Macias D, Munoz-Chapuli R. The origin, formation and developmental significance of the epicardium: a review. *Cells Tissues Organs* 169:89-103, 2001.
- Marques SR, Lee Y, Poss KD, Yelon D. Reiterative roles for FGF signaling in the establishment of size and proportion of the zebrafish heart. *Dev Biol* 321:397-406, 2008.
- Marques SR, Yelon D. Differential requirement for BMP signaling in atrial and ventricular lineages establishes cardiac chamber proportionality. *Dev Biol* 328:472-482, 2009.
- Marvin MJ et al. Inhibition of WNT activity induced heart formation from posterior mesoderm. *Genes Dev* 15:316, 2001.
- Mc Culley et al. BMP-4 is required in the anterior heart field and its derivatives for endocardial cushion remodeling, outflow tract septation, and semilunar valve development. *Dev Dyn* 237(11):3200-9, 2008.
- McCulley DJ et al. La BMP-4 es necesaria en el campo anterior del corazón y sus derivados para el remodelado de la almohadilla endocárdica, el tabicamiento del tracto de salida y el desarrollo de la válvula semilunar. *Dev Dyn* 237(11):3200-9, 2008.
- McFadden DG et al. A GATA-dependent right ventricular enhancer controls dHAND transcription in the developing heart. *Development* 127:5331-5341, 2000.
- McFadden DG et al. The HAND1 and HAND2 transcription factors regulate expansion of the embryonic cardiac ventricles in a gene dosage-dependent manner. *Development* 132:189-201, 2005.
- McNally EM, Svensson EC. Setting the pace: Tbx-3 and Tbx-18 in cardiac conduction system development. *Circ Res* 104:285-287, 2009.

- Milan DJ et al. Notch-1b and neuregulin are required for specification of central cardiac conduction tissue. *Development* 133:1125-1132, 2006.
- Miquerol L, Kelly RG. Monitoring clonal growth in the developing ventricle. *Pediatr Cardiol* 30:603-608, 2009.
- Mitchell ME et al. La base molecular de la enfermedad cardíaca congénita. *19 (3): 228-237*, 2007.
- Molkentin JD et al. Direct activation of a GATA-6 cardiac enhancer by NKx-2.5: evidence for a reinforcing regulatory network of NKx-2.5 and GATA transcription factors in the developing heart. *Dev Biol* 217:301-309, 2000.
- Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 83:1223-1267, 2003.
- Niehrs C. The complex world of Wnt receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(12):767-779, 2012.
- Nobuyuki I et al. Roles de las señales de FGF en el desarrollo del corazón, la salud y la enfermedad. *Front Cell Dev Biol* 4:110, 2016.
- Palencia-Desai S et al. Los progenitores vasculares endoteliales y endocárdicos se diferencian como cardiomiocitos en ausencia de la función *Etsrp/Etv2*. *Development* 138(21):4721-32, 2011.
- Pandur P et al. La activación de Wnt-11 de una vía de señalización es necesaria para la cardiogénesis. *Nature* 418(6898):636-641, 2002.
- Park EJ, Ogden LA, Talbot A, Evans S et al. Required, tissue-specific roles for FGF-8 in outflow tract formation and remodeling. *Development* 133:2419-2433, 2006.
- Peterkin T et al. The roles of GATA-4, -5, -6 in vertebrate heart development. *Sem Cell Dev Biol* 16:83-94, 2005.
- Piedra ME et al. Ptx-2 participates in the late phase of the pathway controlling left-right asymmetry. *Cell* 94:319-324, 1998.
- Piven OO et al. WNT/beta-catenina en la cardiogénesis embrionaria, el desarrollo postnatal y la reconstrucción del miocardio. *Tsitol Genet* 48(5):72-83, 2014.

- Pluhinec JL, Zakin L, De Robertis EM. Sistemas de control del flujo morfológico BMP en embriones de vertebrados. *Curr Opin Genet Dev* 21(6): 696-703, 2011.
- Prall OW et al. An NKx-2.5/Bmp2/Smad1 negative feedback loop controls heart progenitor specification and proliferation. *Cell* 128:947-959, 2007.
- Raffin M et al. Subdivision of the cardiac NKx-2.5 expression domain into myogenic and non myogenic compartments. *Dev Biol* 218:326-340, 2000.
- Reiter JF, Verkade H, Stainier DY. BMP2b and OEP promote early myocardial differentiation through their regulation of GATA-5. *Dev Biol* 234:330-338, 2001.
- Rentschler S et al. Neuregulin-1 promotes formation of the murine cardiac conduction system. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10464-10469, 2002.
- Reversade B, De Robertis EM. Regulation of ADMP and BMP2-4-7 at opposite embryonic poles generates a self-regulating morphogenesis field. *Cell* 13(6):1147-1160, 2005.
- Rojas A et al. GATA4 es un activador transcripcional directo de las ciclinas D2 y Cdk4 y es necesario para la proliferación de cardiomiocitos en miocardio derivado de un campo cardíaco anterior. *Mol Cell Biol* 28(17):5420-31, 2008.
- Rones MS, McLaughlin KA, Raffin M, Mercola M. Serrate and Notch specify cell fates in the heart field by suppressing cardiomyogenesis. *Development* 127:3865-3876, 2000.
- Rutenberg JB et al. Developmental patterning of the cardiac atrioventricular canal by Notch and Hairy-related transcription factors. *Development* 133:4381-4390, 2006.
- Ryckebusch L et al. Retinoic acid deficiency alters second heart field formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2913-2918, 2008.
- Saga Y, Kitajima S, Miyagawa-Tomita S. Mesp1 expression is the earliest sign of cardiovascular development. *Trends Cardiovasc Med* 10:345-352, 2000.

- Sahara M, Santoro F, Chien KR. Programming and reprogramming a human heart cell. *Embo J* 34(6):710-738, 2015.
- Sato A et al. La señalización de FGF8 es quimiotáctica para las células de la cresta neural cardíaca. *Dev Biol* 370 (1): 164, 2012.
- Scholl AM, Kirby ML. Señales que controlan las contribuciones de la cresta neural al corazón. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 1(2):220-227, 2009.
- Singh MK et al. Tbx-20 is essential for cardiac chamber differentiation and repression of Tbx2. *Development* 132:2697-2707, 2005.
- Sirbu IO, Zhao X, Duester G. Retinoic acid controls heart anteroposterior patterning by down-regulating Isl1 through the Fgf8 pathway. *Dev Dyn* 237:1627-1635, 2008.
- Snarr BS et al. Isl1 expression at the venous pole identifies a novel role for the second heart field in cardiac development. *Circ Res* 101:971-974, 2007.
- Sneider P, Olapa M, Firulli AB, Conway SJ. Desarrollo cardiovascular y colonización del linaje de la cresta neural cardíaca. *Sci World J* 7:1090-1113, 2007.
- Takeuchi JK et al. Tbx-5 specifies the left/right ventricles and ventricular septum position during cardiogenesis. *Development* 130:5953-5964, 2003.
- Takeuchi JK, Bruneau BG. Directed transdifferentiation of mouse mesoderm to heart tissue by defined factors. *Nature* 459:708-711, 2009.
- Tessari A et al. Myocardial Pitx-2 differentially regulates the left atrial identity and ventricular asymmetric remodeling programs. *Circ Res* 102:813-822, 2008.
- Thomas NA, Koudijs M et al. Hedgehog signaling plays a cell-autonomous role in maximizing cardiac developmental potential. *Development* 135:3789-3799, 2008.
- Togi K et al. Role of HAND1/HAND2 in the dorsoventral patterning and interventricular septum formation in the embryonic heart. *Mol Cell Biol* 24:4627-4635, 2004.

- Touma M et al. Wnt-11 regula el desarrollo de la cámara cardíaca y la enfermedad durante la maduración perinatal. *JCI Insight* 2(17), 2017.
- Tsuhishashi T et al. La función HAND2 en los segundos progenitores del corazón wa esencial para la cardiogénesis. *Dev Biol* 351(1):62-69, 2011.
- van Wijk B et al. Epicardium and myocardium separate from a common precursor pool by crosstalk between bone morphogenetic protein- and fibroblast growth factor-signaling pathways. *Circ Res* 105:431-441, 2009.
- Vandusen NJ et al. HAND-2 es un regulador esencial para dos funciones Notch-dependientes dentro del rndocardio embrionario. *Cell Rep* 9(6):2071-83, 2014.
- Vicente-Steijn R, Scherptong RW et al. Diferencias regionales en la expresión de WNT-1 y Tcf21 durante el desarrollo ventricular: implicancias para la compactación miocárdica. *M One* 10(9): e0136025, 2015.
- Vincent SD, Buckingham ME. How to make a heart: the origin and regulation of cardiac progenitor cells. *Curr Top Dev Biol* 90:1-41, 2010.
- Vincentz JW et al. Cooperative interaction of Nkx-2.5 and MEF-2c transcription factors during heart development. *Dev Dyn* 237:3809-3819, 2008.
- Vong L et al. MEF2c is required for the normal allocation of cell between ventricular and sinoatrial precursors of the primary heart field. *Dev Dyn* 235:1809-1821, 2006.
- Walters MJ et al. BMP protein function is required for terminal differentiation of the heart but not for early expression of cardiac marker genes. *Mech Dev* 100:263-273, 2001.
- Waxman JS et al. Hox-5b acts downstream of retinoic acid signaling in the forelimb field to restrict heart field potential in zebrafish. *Developmental Cell* 15:923-934, 2008.
- Yu LW, Gui YH. Modificación de la proteína postranscripcional de GATA-4. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 14(10):800-803, 2012.

- Zalin L, De Robertis EM. Regulación extracelular de la señalización de BMP. *Curr Biol* 20(3):89-92, 2009.
- Zhou B, Ma Q et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature* 454:109-113, 2008.
- Zhou W et al. Modulation of morphogenesis by noncanonical Wnt signaling requires ATF/CREB family-mediated transcriptional activation of TGFbeta2. *Nat Genet* 39:1225-1234, 2007.
- Zhou X, Liu JC. Papel de la señalización Notch en el corazón de los mamíferos. *Braz J Med Biol Res* 41(1):1-10, 2014.

CAPÍTULO 4

EMBRIOLOGÍA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las **cardiopatías congénitas (CC)** son *enfermedades multifactoriales con causas genéticas y epigenéticas* que requieren una formación adecuada de la estructura anatómica y el buen funcionamiento de múltiples vías. El desarrollo embrionario cardíaco desencadena una sucesión de *interacciones morfogenéticas* complejas y específicas.

Se han hecho numerosas clasificaciones de las CC en base a *aspectos anatómicos, embriológicos, ecográficos, clínicos, fisiopatológicos y genéticos*.

Las perturbaciones en el desarrollo cardíaco producen CC. Los avances en la biología del desarrollo cardíaco han aumentado de modo significativo nuestra comprensión de las *vías de señalización* y de las *redes de transcripción* subyacentes a la formación del corazón. Las maquinarias moleculares y transcripcionales que dirigen la *especificación* y la *diferenciación* de las *células precursoras cardíacas* son parte de un programa evolutivo conservado que in-

cluye la familia de factores de transcripción NKx, GATA, HAND, T-box y MEF-2.

Las CC surgen de *alteraciones embriológicas* en diferentes estadios:

- A. *Cardiogénesis inicial.*
- B. *Tabicamiento y conexión AV.*
- C. *Tracto de salida y arco aórtico.*
- D. *Obstrucción de la arteria pulmonar.*
- E. *Asimetría derecha-izquierda (heterotaxia).*

Las CC pueden ser clasificadas considerando los *mecanismos genéticos y moleculares*:

A. Anomalías de la migración del ectomesénquima:

1. *Posición anómala del cojinete troncoconal: trasposición de grandes vasos (TGV).*

2. *Defectos de los arcos branquiales: interrupción del arco aórtico, doble arco aórtico, hipoplasia del arco aórtico.*

3. *Defectos del septo troncoconal: tetralogía de Fallot (TF), atresia pulmonar (AP) con comunicación interventricular (CIV), tronco arterial común (TAC), VD con doble salida, hipoplasia del tronco de la arteria pulmonar.*

B. Anomalías del flujo hemático intracardíaco izquierdo o derecho:

4. *Comunicación interventricular (CIV) perimembranosa.*

5. *Izquierdo: válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica (EA) valvular, coartación de aorta (CoA), estenosis y atresia mitral (EM-AM).*

6. *Derecho: válvula pulmonar bicúspide, estenosis pulmonar (EP) valvular, ostium secundum, hipoplasia de cavidades derechas, estenosis tricuspídea (ET), atresia tricuspídea (AT).*

C. Anomalías de la matriz extracelular:

7. *Defecto del cojinete endocárdico: canal AV persistente (CAVP), comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV).*

8. *Defectos de migración celular: displasia valvular.*

9. *Almohadillas endocárdicas anómalas: atresia pulmonar (AP) con septo interventricular intacto.*

D. Anomalías en la muerte celular programada:

10. *Anomalía de Ebstein (AEbs), comunicación interventricular (CIV) muscular, persistencia de cavas.*

E. Crecimiento direccional anómalo:

11. *Ventrículo único (VU), comunicación interauricular (CIA) del seno venoso, drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA), ausencia de vena cava inferior.*

F. Anomalía de situs: heterotaxia, situs inversus, dextrocardia.

Desentrañar las redes jerárquicas que rigen el destino y la diferenciación de los *precursores cardíacos* es crucial para nuestra comprensión de la CC y de las futuras terapias génicas y de células madre.

Cardiopatías congénitas acianóticas

1. Comunicación interauricular (CIA)

El desarrollo del *tabique interauricular* se produce por aposición y reabsorción de los *septum primum* y *secundum* (tabiques 1 y 2) mediante mecanismos de *apoptosis o muerte celular programada* (ver desarrollo cardíaco normal: **cap. 4**).

Este proceso puede ser amplio o parcial (en parches) según el sitio de la apoptosis:

A. CIA medioseptal: queda sin cerrar la zona del *ostium secundum/futuro foramen oval* (70%).

B. CIA del seno coronario: se altera la transformación del *cuerno izquierdo del seno venoso* que dará origen al *seno coronario* y se origina una CIA en el septo posteroinferior (2%).

C. CIA tipo seno venoso: reabsorción en la parte alta del *septum secundum*, cerca de la desembocadura de la cava superior (5-10%).

D. CIA septal inferior: queda abierta la zona inferior del *septum primum* a nivel del *ostium primum*.

E. Aurícula única: gran defecto en la formación del *tabique interauricular* completo (se debe a teratógeno en etapa temprana).

Las CC presentan *alteraciones moleculares* que explican la aparición de las anomalías embriológicas descritas. En la CIA se detectan los siguientes *factores de transcripción*: **NKX 2-5, TBX 5-20, GATA 4-6, ZIC3, MYH6** (fig. 4.1).

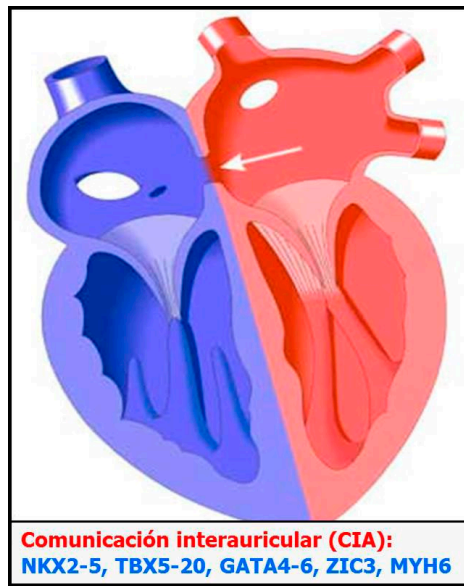


Fig. 4.1 Comunicación interauricular (CIA): factores de transcripción.
(Cove Point Foundation modificado).

2. Comunicación interventricular (CIV)

El tabique interventricular (*septum interventricular*) puede ser dividido en dos porciones: *membranosa* y *muscular*: *porción de entrada*, *porción trabeculada*, *porción de salida* (el tabique muscular crece a partir del *septum inferius*) (ver desarrollo cardíaco normal: **cap. 4**).

A. CIV membranosa (75%): el defecto está en la **porción membranosa del tabique interventricular** que resulta de la fusión alterada de los tres esbozos: *crestas troncoconales derecha e izquierda y almohadilla endocárdica inferior*.

B. CIV del septo de salida: la anomalía se presenta en el **tabique muscular anterosuperior** (5-7%). La *porción de salida (infundibular)* se extiende desde el borde anterior de la trabécula *septomarginalis* hasta el anillo de las válvulas semilunares.

C. CIV muscular: alteración en la **parte central o apical muscular** (15%). La *porción muscular trabeculada* se ubica en la zona apical (lado derecho: trabéculas gruesas; lado izquierdo: trabéculas finas).

D. CIV del septo de entrada: alteración en el **canal AV** (5%). La *porción de entrada* se extiende desde anillo de las válvulas AV hasta la unión con el aparato tensor de las valvas.

En la CIV se detectan los siguientes *factores de transcripción*: **NKX 2-5, GATA 4, TBX 1-5-20** (fig. 4.2).

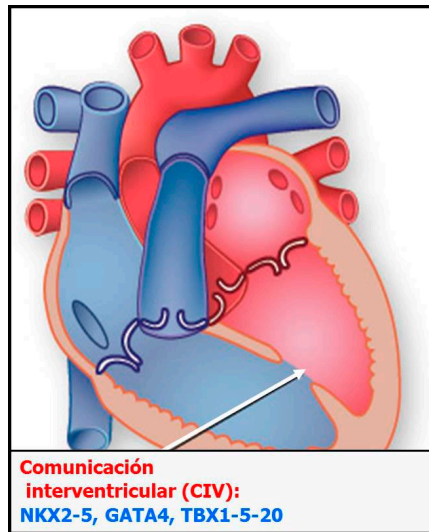


Fig. 4.2 Comunicación interventricular (CIV): factores de transcripción.
(*betterhealthfacts.com modificado*).

3. Síndrome de Eisenmenger (SE)

El *síndrome de Eisenmenger (SE)* presenta *hipertensión arterial pulmonar con un flujo bidireccional o reverso a través de un defecto septal (CIA o CIV)*. Hasta el presente *no se han detectado factores de transcripción*.

4. Conducto arterioso persistente (CAP) (DUCTUS)

El *ductus* se origina a partir del sexto arco aórtico. Su presencia es vital en la vida fetal para desviar la sangre del tronco de la *arteria pulmonar* a la *aorta descendente* y permite que la sangre oxigenada vuelva a circular por los pulmones. Se cierra en un 80% a los 20-30 días y forma el **ligamento arterial**. En el 20% restante permanece como un *conducto arterioso persistente (CAP)*. Por lo general, el *ductus* se ubica entre la *región distal del arco aórtico* y la *región proximal de la arteria pulmonar izquierda*.

Se origina de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo, mientras que de la porción proximal se origina el segmento proximal de la rama izquierda de la arteria pulmonar, lo que ocasiona la comunicación con la aorta. En el CAP se detectan el *factor de transcripción: TFAP2B* (fig. 4.3).

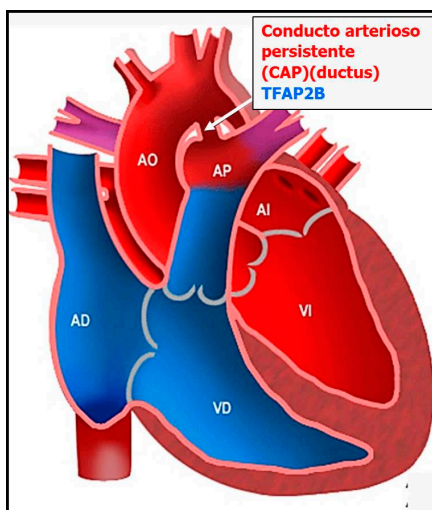


Fig. 4.3 Conducto arterioso persistente (CAP): factores de transcripción.
(Stanford Children's Health modificado).

5. Estenosis aórtica (EA) valvular

Es una malformación estenótica de la válvula aórtica que obstruye el flujo de salida del VI. La válvula puede ser *unicúspide* (con fusión de más de 2 valvas), con aspecto nodular gelatinoso; si es *bicúspide* hay fusión de 2 de las valvas y en la *tricúspide* hay engrosamiento y rigidez de las 3 valvas. En forma tardía terminan calcificadas. Se produciría por causas multifactoriales (ej.: infecciones virales intrauterinas). La anomalía puede ser *valvular* con hipoplasia, displasia o anormal en el número de valvas; *subvalvular* con engrosamiento del anillo o *supravalvular* con mutación del gen de la elastina (ver desarrollo valvular normal: **cap. 4**).

En la EA se detectan los siguientes *factores de transcripción*: **NOTCH 1**, **PTPN 11** y **elastina** (la última en la estenosis aórtica supravalvular) (**fig. 4.4**).

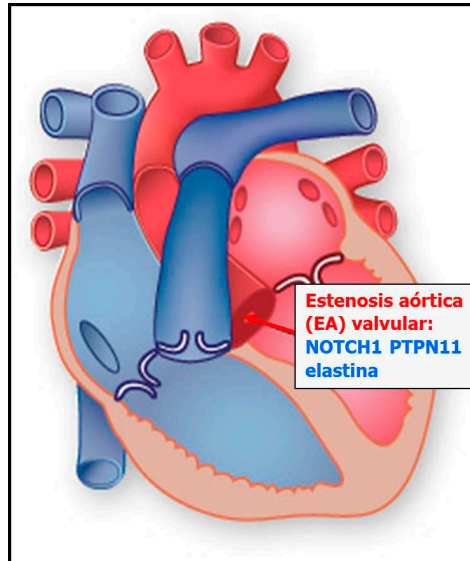


Fig. 4.4 Estenosis aórtica (EA) valvular: factores de transcripción. (*Ecu Red modificado*).

6. Estenosis pulmonar (EP) valvular

La *estenosis pulmonar (EP)* muestra *estrechez valvular con fusión comisural* que obstruye el flujo de salida del VD. Se ha propuesto una anomalía en la parte distal del *bulbo cardíaco*. La válvula está displásica y engrosada, pudiendo presentar malformación a nivel *valvular, subvalvular o supravalvular*. La EP determina *dilatación postestenótica del tronco de la arteria pulmonar* (con hipertrofia del VD), del *infundíbulo* y de la *AD* en la etapa inicial (ver desarrollo valvular normal: cap. 4).

En la EP se detectan los siguientes *factores de transcripción*: **JAG 1, NOTCH 2 y PTP11** (fig. 4.5).

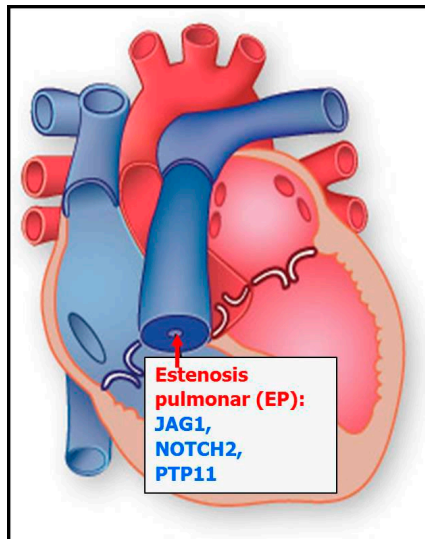


Fig. 4.5 Estenosis pulmonar (EP) valvular: factores de transcripción.
(FotoseImágenes.net modificado).

7. Coartación de la aorta (CoA)

La *coartación de aorta (CoA)* muestra *constricción de la luz aórtica* localizada por lo general en la *unión del cayado con aorta descendente*.

Respecto a su embriología, se han propuesto tres teorías:

a. Crecimiento anormal del tejido ductal dentro de la aorta: esto apoyaría el papel de este tejido en la forma más común: la coartación yuxtaductal. Los estudios histopatológicos de la aorta a este nivel demuestran la infiltración de células musculares lisas en la zona de la coartación que formarían un anillo circunferencial causante del estrechamiento.

b. Teoría hemodinámica: debida a la frecuente asociación de la CoA con las lesiones estenóticas de la válvula aórtica que crean un cortocircuito de izquierda a derecha y descenso del gasto cardíaco izquierdo con hipoplasia de la aorta.

c. Teoría embriogénica: patrón de migración cefálica anormal en el desarrollo del arco aórtico que tiene ramas derivadas de los arcos embriológicos faríngeos. La hipoplasia, la interrupción o la coartación del arco distal entre la carótida izquierda y la subclavia izquierda son el resultado de un desarrollo anormal del segmento derivado del cuarto arco faríngeo izquierdo. La falta de migración en sentido cefálico de la arteria subclavia izquierda se originaría en el lugar de la coartación, lo que daría lugar a una retracción cuando el ductus se cierra.

Tipos:

- En función de la edad: *neonatal, infantil y del adulto*.
- De acuerdo a su relación con el ductus: *preductal, yuxtaductal o postductal*.

- Según la presencia o no de lesiones asociadas: *simple o compleja*.

En la **CoA** se detectan los siguientes *factores de transcripción*: **NOTCH 1, HIF 1-2, VEGF, PTP 11, endotelinas (fig. 4.6)**.

8. Canal AV persistente (CAVP)

El canal AV persistente (CAVP) implica *alteraciones en las válvulas AV, en el septum interauricular y en el septum interventricular*. En el proceso de cardiogénesis hay *ausencia de ácido retinoico*, con falla en el desarrollo embriológico de los *cojinetes endocárdicos*.

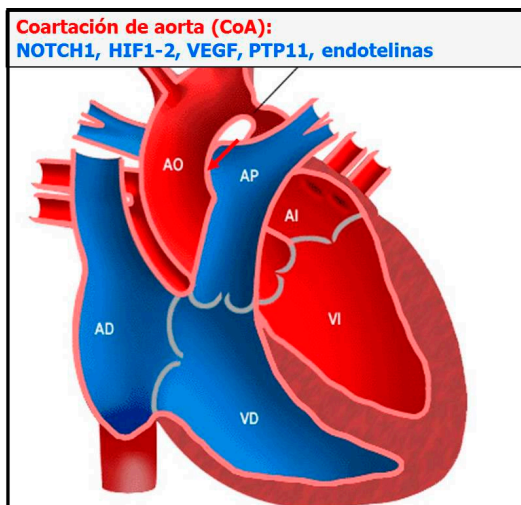


Fig. 4.6 Coartación de aorta (CoA): factores de transcripción. (Stanford Children's Health modificado).

El *septum primum* emerge de un pliegue que se forma en la pared dorsocefálica de la aurícula primitiva y se expande hacia los *cojinetes AV*. Entre el borde libre del *septum primum* y los *cojinetes (almohadillas) del canal AV* existe un orificio: el *foramen primum* que se cierra mediante tejidos de ambos elementos. El *cojín endocárdico dorsal* participa en la formación del *tabique interventricular* (cámara de entrada y porción membranosa). La *división del canal AV* en sus porciones derecha e izquierda se produce por el desarrollo de *dos almohadillas* de tejido mesenquimatoso: *dorsocaudal* y *ventrocefálica* (ver **cap 4**: desarrollo cardíaco normal). El *cojinete dorsal* da la *valva septal tricúspide y mitral*, mientras que el *cojinete ventral* crea la *valva mitral anterior*. La *posterior* se origina en el *cojín endocárdico izquierdo*. El desarrollo anormal de los *cojinetes endocárdicos* ocasiona *defectos interauriculares e interventriculares* y *alteraciones en las valvas septales mitral y tricúspide*.

Las malformaciones cardíacas graves pueden afectar la región valvular AV. Se estudiaron secciones histológicas de embriones humanos de la *Colección Embriológica Carnegie* y de la *Colección de Patología Hopkins*. Se reconstruyeron seis embriones. El surco AV se puede identificar en la etapa 10 de Carnegie como una hendidura en el lado derecho que separa el tubo del corazón de la vena umbilical. En la etapa 12, el surco se ha profundizado y gira a medida que aparecen las aurículas. El tubo cardíaco se alarga dentro del espacio pericárdico. La acumulación selectiva de gelatina cardíaca se manifiesta en la etapa 14. En la etapa 16, la separación del orificio AV en los componentes derecho e izquierdo está muy avanzada, y en la etapa 18 el tabicamiento de las aurículas y los ventrículos está en gran parte completo. La conexión muscular entre las aurículas y los ventrículos se interrumpe alrededor de la mayor parte del surco AV, excepto en el haz de His. La topografía del surco original adopta una configuración en silla de montar (convexa en un plano y cóncava en el plano perpendicular). Las relaciones de tensión y presión en dicha estructura favorecerían la acumulación de gelatina cardíaca y la eventual desintegración de las líneas de conexiones de miocitos que atraviesan la ranura. La preservación de la conexión del haz de His se explica por el hecho de que el surco no cierra completamente el corazón.

1. CAVP parcial: tiene el anillo mitral y tricuspídeo separados. Presenta los siguientes rasgos anatómicos aislados o combinados.

- A. *Comunicación interauricular (CIA) tipo ostium primum.*
- B. *Comunicación interventricular (CIV) del tracto de entrada.*
- C. *Hendidura de la válvula mitral anterior.*
- D. *Hendidura de la válvula septal tricuspídea.*

2. CAVP completo:

Tiene un *defecto septal grande* que compromete los *componentes interauricular e interventricular con válvula AV común* (cinco valvas).

En el CAVP se detectan los siguientes *factores de transcripción*: **TBX 5, GATA 6, ZIC3, NKX 2-5, CRELD 1, PTP 11, KRAS, SOS 1 (fig. 4.7).**

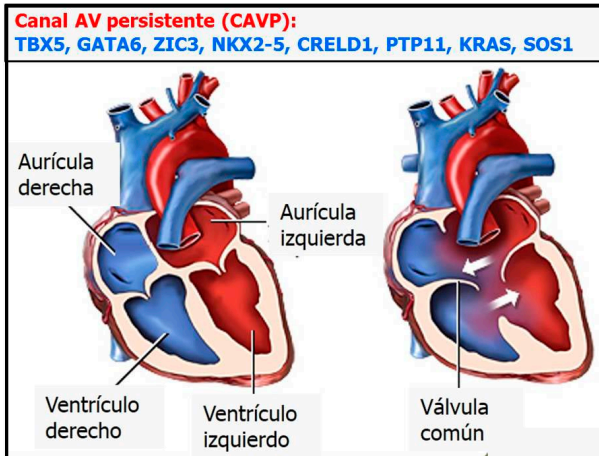


Fig. 4.7 Canal AV persistente (CAVP): factores de transcripción.
(MedlinePlus modificado).

Cardiopatías congénitas cianóticas

9. Tetralogía de fallot (TF)

Se produce por una alteración en el *tabicamiento de las crestas troncoconales* que provoca una *posición invertida de las grandes arterias* y de su *relación con los respectivos ventrículos*. La anomalía provoca desplazamiento del *septo troncoconal a la derecha y adelante*, con hipodesarrollo del *infundíbulo pulmonar* que induce una *comunicación interventricular (CIV) subaórtica*, *obstrucción del tracto de salida del VD*, *cabalgamiento de la aorta* e *hipertrofia ventricular derecha*.

Componentes:

1. Estenosis pulmonar.
2. Hipertrofia de VD.
3. Comunicación interventricular (subaórtica).
4. Aorta cabalgante (dextroposición).

En la TF se detectan los siguientes *factores de transcripción*: NKx 2-5, TBX 1-20, FOG 2, HOX 1-5, NT 3, JAG 1, TFAP2B, NOTCH 1-2, GATA 6, CITED 2 (fig. 4.8).

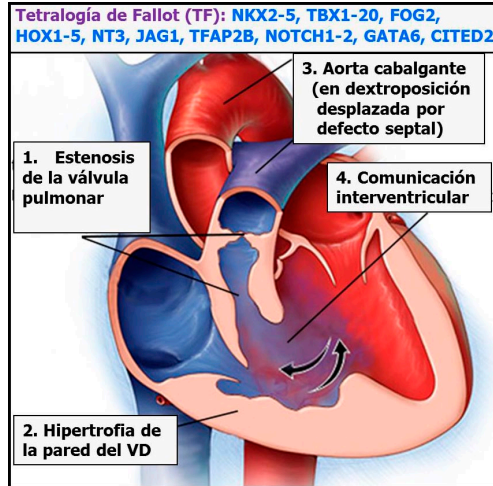


Fig. 4.8 Tetralogía de Fallot (TF): factores de transcripción.
(Mayo Clinic modificado).

10. Transposición de grandes vasos (TGV)

Se produce por una alteración en el *tabicamiento de las crestas troncoconales* que provoca una *posición invertida de las grandes arterias* y de su *relación con los respectivos ventrículos*.

Existen múltiples teorías para explicar la TGV:

A. Anomalías en el tabicamiento troncoconal (pérdida de **Pdgfra** en el endotelio que conduce a un defecto secundario en la migración de las células de la cresta neural).

B. Anomalías en el esqueleto fibroso en el cual se presenta una *continuidad mitropulmonar*, en reemplazo de la mitroaórtica.

C. Hemodinámica embrionaria anormal causada por *reflujos alternativos secundarios a estenosis*.

D. *Desarrollo inverso de las regiones* ubicadas por debajo de las válvulas semilunares, con absorción del cono subpulmonar que genera continuidad con la válvula mitral, quedando la aorta en posición anterior respecto a la arteria pulmonar.

En la TGV se detectan los siguientes *factores de transcripción*: NKx 2-5, ZIC 3, CFC 1, THRAP 2 (fig. 4.9).

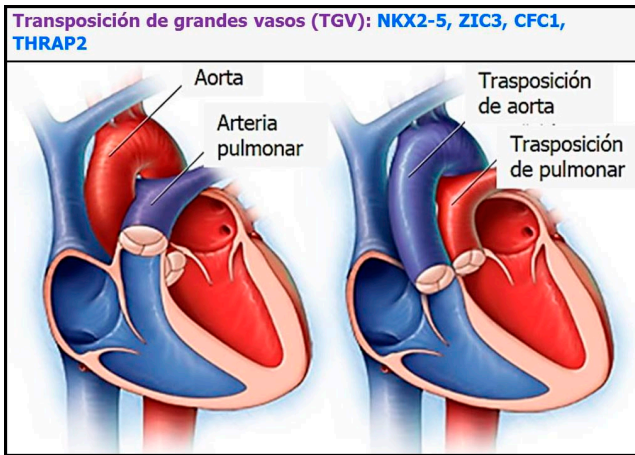


Fig. 4.9 Transposición de grandes vasos (TGV): factores de transcripción. (Mayo Clinic modificado).

11. *Atresia tricuspídea (AT)*

En la *atresia tricuspídea (AT)* hay falta de desarrollo de la *válvula tricúspide* y una anomalía en el canal AV que altera la conexión entre AD-VD y determina una hipoplasia del mismo. Dicha alteración del canal AV primitivo o secundario provocaría un mal alineamiento del asa ventricular con el canal AV primitivo y con las aurículas, de tal modo que el *septum interventricular* obliteraría el orificio AV en desarrollo.

En la *AT* se detectan los *factores de transcripción*: NKx 2 y 5 (fig. 4.10).

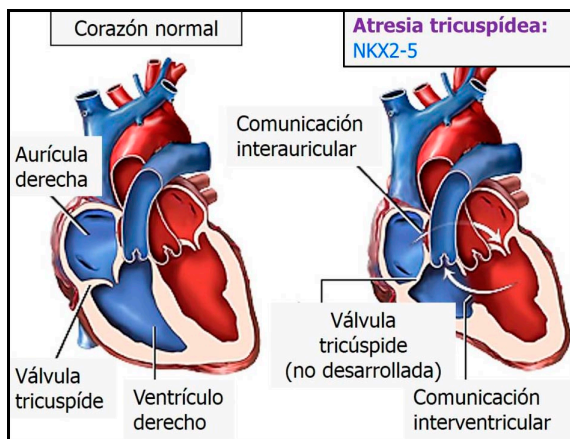


Fig. 4.10 Atresia tricúspide (AT): factores de transcripción.
(ADAM modificado).

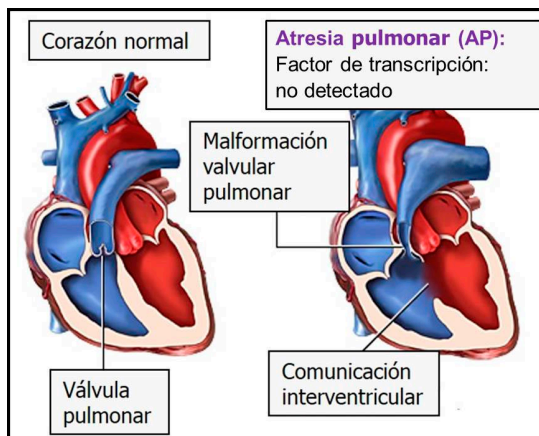


Fig. 4.11 Atresia pulmonar (AP) valvular. (MedlinePlus modificado).

12. Atresia pulmonar (AP) valvular

Presenta una *atresia de la válvula pulmonar* y puede haber compromiso del tronco y ramas pulmonares o del tracto de salida del VD.

En la AP aun no se han detectado factores de transcripción.

13. Síndrome de Ebstein (SEBs)

En el *síndrome de Ebstein (SEBs)* las valvas de la *válvula tricúspide* no se unen al anillo tricuspídeo debido a un desplazamiento distal de la unión proximal de las valvas respecto al anillo atrioventricular. Se halla un adosamiento anormal de las valvas posterior y septal con adosamiento de los velos valvulares al endocardio del VD. La valva anterior suele estar libre en el ventrículo.

Las valvas de la *válvula tricúspide* se originan casi exclusivamente del miocardio embrionario del VD mediante un proceso de delaminación de las capas internas del tracto de entrada del VD que nunca llega al anillo tricuspídeo. La apoptosis podría estar afectada por factores genéticos o ambientales o por una muerte celular programada anormal.

En el **SEBs** se detectan los *factores de transcripción: NKx 2 y 5* (fig. 4.12).

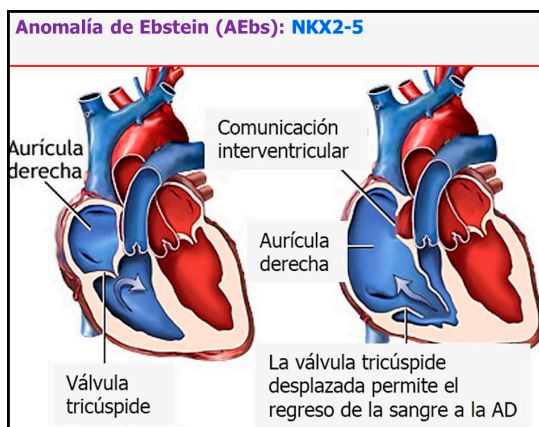


Fig. 4.12 Síndrome de Ebstein (SEBs): factores de transcripción.
(Medline Plus modificado).

14. Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA)

Las venas pulmonares no drenan en la AI, sino en la AD, ya sea directamente o a través de una vena sistémica o de un sistema venoso.

En el *DVPA total* las 4 venas pulmonares no se conectan normalmente con la AI. Para que el niño pueda vivir debe existir comunicación interauricular (CIA).

Se presenta insuficiente desarrollo de la vena pulmonar común, con persistencia y desarrollo de las anastomosis entre el plexo venoso pulmonar y las venas sistémicas:

a. Persistencia de conexiones venosas primitivas que deberían desaparecer.

b. Desaparición de la conexión normal del drenaje venoso pulmonar con la AI a través de la vena pulmonar común.

Tipos :

1. Supracardiaco (50%): hay *atresia de la vena pulmonar común*, falta de conexión con el plexo esplácnico y el sistema venoso vitelino, con persistencia de conexiones con el sistema cardinal superior, ya sea derecho (origina drenaje venoso a la vena cava superior derecha) o izquierdo (origina drenaje a la vena cava superior izquierda o a la vena innominada).

2. Intracardiaco (35%): desaparecen las conexiones primitivas con el sistema venoso vitelino y con el sistema cardinal superior, dejando a la *vena pulmonar común* como *parte de la AD*.

3. Infracardiaco (15%): no se establece la conexión normal con la vena pulmonar común, desaparecen las conexiones primitivas con el sistema cardinal superior y persisten las conexiones con el plexo esplácnico y con el sistema venoso vitelino, lo que origina que las venas pulmonares drenen en el sistema porta, en el ductus venoso o en la vena cava inferior.

4. Mixto: las venas pulmonares se conectan a más de uno de los sitios mencionados.

En el *DVPA* se detecta el *factor de transcripción: TBX 20 (fig. 4.13)*.

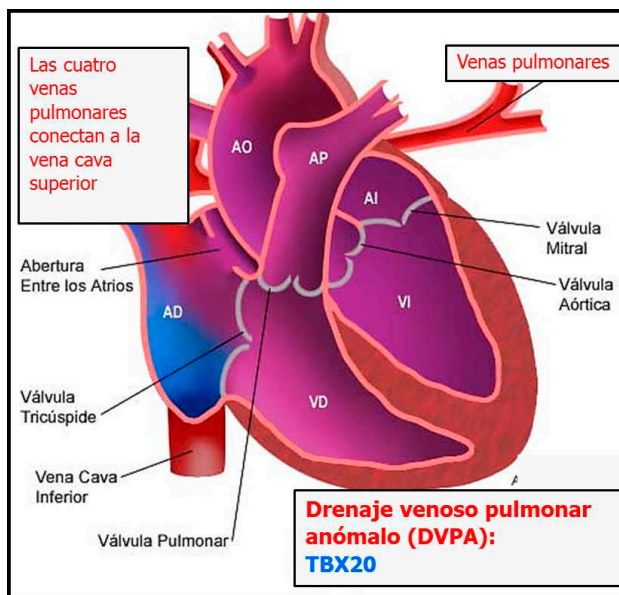


Fig. 4.13 Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA): factores de transcripción. (*pipediatria.blospot.com.es modificado*).

15. Tronco arterial común (TAC)

La anomalía embriológica se halla en el *desarrollo del trococo* regulado por *células de la cresta neural cardíaca*. La *alteración septal* lleva a la formación de un *único tronco arterial que sale de los VD-VI*. La *válvula troncal* puede ser tricúspide (70%), tetracúspide, bicúspide o pentacúspide. No hay 2 vasos (aorta y pulmonar) sino un *tronco arterial común (TAC)* que recibe sangre de ambos ventrículos y alimenta la circulación sistémica, pulmonar y coronaria. La *válvula troncal* puede ser tricúspide (70%), tetracúspide, bicúspide o pentacúspide. Suele asociarse a una *comunicación interventricular (CIV)*.

En el TAC se detectan los siguientes *factores de transcripción: TBX 1 y GATA 6 (fig. 4.14)*.

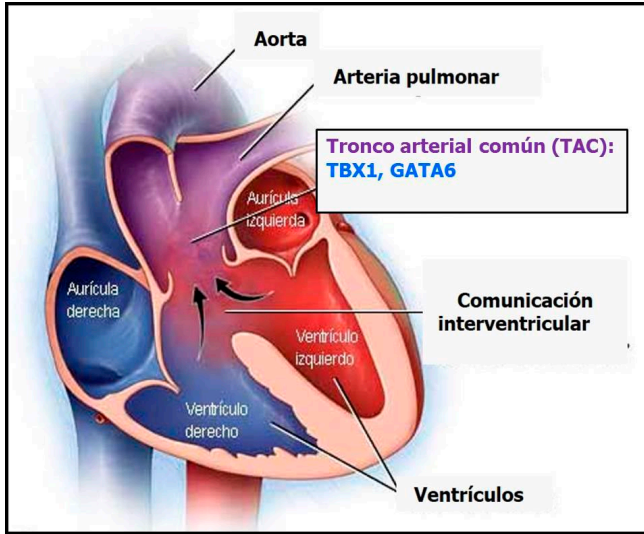


Fig. 4.14 Tronco arterial común (AC): factores de transcripción.
(*CardioCongenitas.com.ar modificado*).

16. Ventriculo izquierdo hipoplásico (VIH)

Hay *hipoplasia de VI* (no forma ápex), *estenosis o atresia de los orificios aórtico o mitral con hipoplasia de la aorta ascendente*. El lado derecho del corazón está dilatado e hipertrofiado y soporta las circulaciones pulmonar y sistémica a través de un conducto arterioso permeable.

Tipos:

- a. VI con forma de hendidura** (24%).
- b. VI miniaturizado** (6%).
- c. VI engrosado con fibroelastosis endocárdica** (70%).

En el VIH se detectan los siguientes *factores de transcripción*: NOTCH 1 y NKx 2-5 (fig. 4.15).

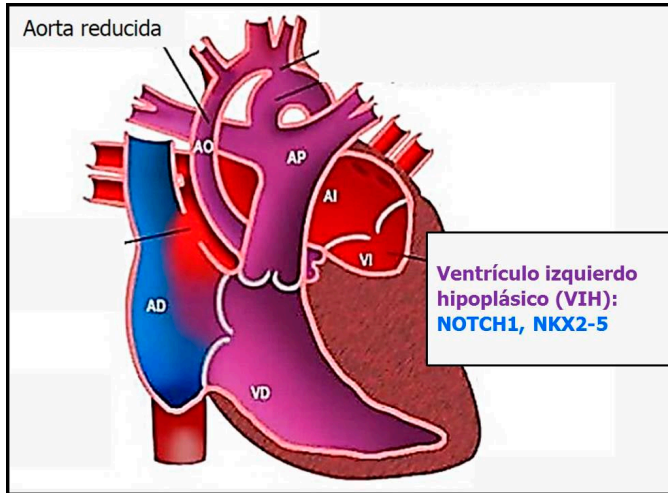


Fig. 4.15 Ventrículo izquierdo hipoplásico (VIH): factores de transcripción. (SlideShare modificado).

17. Ventrículo único (VU)

El *ventrículo único (VU)* se define por la *presencia de dos aurículas conectadas a una cámara ventricular dominante*, pudiendo existir una pequeña cámara adyacente. La forma más frecuente de VU es la *doble entrada de un ventrículo morfológicamente izquierdo*. La explicación embriológica es la *detención del tabicamiento interventricular* (componentes membranoso y ventricular).

Tipos:

1. Doble entrada: es la más frecuente. El VU (morfología de VI) recibe sangre de las dos aurículas a través de dos válvulas AV y se conecta a las arterias de modo variable.

2. Con atresia tricuspídea: no existe pasaje de sangre desde la AD al VU. La circulación se hace desde las cavas a la AD y por una CIA la sangre pasa a la AI y de ésta al VU.

3. **Canal AV disbalanceado:** con una válvula AV única con CIA y CIV.

4. **Atresia pulmonar con septo intacto:** hay un VD sin desarrollo adecuado. Esta patología se comporta también como VU.

En el VU todavía no se han detectado *factores de transcripción* (fig. 4.16).

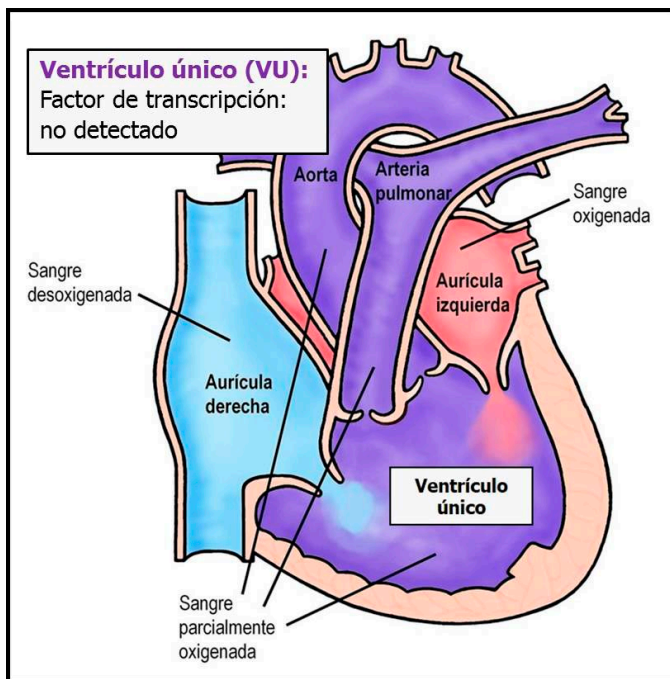


Fig. 4.16 Ventrículo único (VU). (*CardioCongenitas.com.ar modificado*).

El **cuadro 4.1** detalla las principales CC y los genes implicados en su desarrollo embriológico.

CC	Genes implicados
Comunicación interauricular (CIA)	NKX-2.5, TBX-5-20, GATA 4-6, MYH-6
Comunicación interventricular (CIV)	NKX-2.5, TBX-20-1-5, GATA 4
Canal AV persistente (CAVP)	TBx-5, NKX-2.5, CRELD-1, PTPN-11, KRAS, SOS-1, GATA-6
Estenosis pulmonar (EP) valvular	JAG-1, NOTCH2, PTP-11
Tetralogía de Fallot (TF)	NKX-2.5, NOTCH-1-2, TBX-1-20, JAG-1, GATA-6, CITED-2
Trasposición de grandes vasos (TGV)	NKX-2.5, THRAP-2
Conducto arterioso persistente (CAP)	TFAP2B
Estenosis aórtica (EA) valvular	NOTCH-1, PTPN-11, elastina
Coartación de aorta (CoA)	NOTCH-1, PTPN-11
Doble salida de VD	NKX-2.5, THRAP-2, GATA 4
Atresia pulmonar (AP)	No detectado
VI hipoplásico (VIH)	NOTCH-1, NKX-2.5
Tronco arterial común (TAC)	TBX-1, GATA-6
Drenaje venoso pulmonar anómalo DVPA)	TBX20
Atresia tricuspídea (AT)	NKX-2.5
Síndrome de Ebstein (SEBs)	NKX-2.5
Interrupción del arco aórtico	No detectado

Cuadro 4.1 Genes implicados en el desarrollo embriológico de las CC.
(Monroy IE-Muñoz et al).

Bibliografía

- Anderson RH. Simplifying the understanding of congenital malformations of the heart. *Int J Cardiol* 32: 131-142, 1991.
- Bartelings MM, Gittenberg-de Groot AC. Morphogenetic considerations on congenital malformations of the outflow tract. I. Common arterial trunk and tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 32: 213-230, 1991.
- Bartram U, Molin DG, Wisse LJ, Mohamad A, Sanford LP, Doetschman T, et al. Double-outlet right ventricle and overriding tri-

- cuspid valve reflect disturbances of looping, myocardialization, endocardial cushion differentiation, and apoptosis in TGF-beta(2)-knockout mice. *Circulation* 103:2745-52, 2001.
- Biben C et al. Dismorfogénesis septal y valvular en ratones heterocigotos con mutaciones en el gen homeobox NKx-2.5. *Circ Res* 87(10):888-895, 2000.
- Blanco Pereira ME, Almeida Campos S y col. Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas. *Rev Med Electron* 31(3), 2009.
- Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, Charron F, Robitaille L, Caron S, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. *Cell* 106:709-721, 2001.
- Casaldaliga J. Defectos de las almohadillas endocárdicas. *Soc Es Cardiol Pediatr y Cardiopatías Congénitas*: <http://www.secardioped>
- Clark KL, Yutzey KE, Benson DW. Transcription factors and congenital heart defects. *Annu Rev Physiol* 68:97-121, 2006.
- Cruce A, Algahtani A, barron DJ et al. Reevaluación del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico desde una perspectiva evolutiva y morfológica. *Orphanet J Rare* 12(1):138, 2017.
- Curran ME, Atkinson DL et al. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supra-avalvular aortic stenosis. *Cell* 73(1):159-168, 1993.
- De la Cruz MV, Fernández Valadez E. Embriología de la persistencia del canal auriculoventricular común. *Rev Lat Cardiol Cirug Card Inf* 1: 3-12, 1985.
- Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-339, 1991.
- Esposito G, Butler TL et al. Somatic mutations in NKx-2.5, GATA-4, and HAND-1 are not a common cause of tetralogy of Fallot or hypoplastic left heart. *Am J Med Genet A* 155A(10):2416-2421, 2011.

- Friedman WF. Cardiopatías congénitas en lactantes y niños. En: Braunwald E. Tratado de cardiología. La Habana: Editorial Científico-Técnica 3:1075-1167, 1985.
- Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, et al. GATA-4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 424:443-447, 2003.
- Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH-1 cause aortic valve disease. *Nature* 437:270-274, 2005.
- Gitler AD, Zhu Y, Ismat FA, Lu MM, Yamauchi Y, Parada LF, et al. Nf1 has an essential role in endothelial cells. *Nat Genet* 33:75-79, 2003.
- Gittenberger-De Groot AC and others. Basics of cardiac development for understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res* 57:169-176, 2005.
- Gittenberger-De Groot AC and others. Embriología del corazón y su impacto en la comprensión de la enfermedad cardíaca fetal y neonatal. *Semin Fetal Neonatal Med* 18(5):237-244, 2013.
- Gittenberger-De Groot AC and others. Morfogénesis y consideraciones moleculares sobre defectos del septo cardíaco congénito. *Ann Med* 46(8):640-652, 2014.
- Huang JB, Liu YL, Sun Pi, Lu XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol* 29(5):359-372, 2010.
- Hutson MR, Kirby ML. Model systems for the study of heart development and disease: cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Sem Cell Dev Biol* 18:101-110, 2007.
- Jain R, Tentscheler S, Epstein JA. Notch and cardiac outflow tract development. *Ann NY Acad Sci* 1188:184-190, 2010.
- Jay PY, Berul CI, Tanaka M, Ishii M, Kurachi Y, Izumo S. Cardiac conduction and arrhythmia: insights from NKx-2.5 mutations in mouse and humans. *Novartis Found Symp* 250: 227-238, 2003.

- Jensen B, Spicer DE, Sheppard MN, Anderson RH. Desarrollo del septo auricular en relación con la anatomía postnatal y las comunicaciones interauriculares. *Heart* 103(6):456-462, 2016.
- Kasahara H, Lee B, Schott JJ, Benson DW, Seidman JG, Seidman CE, et al. Loss of function and inhibitory effects of human CSX/NKx-2.5 homeoprotein mutations associated with congenital heart disease. *J Clin Invest* 106:299-308, 2000.
- Kirk EP, Sunde M et al. Mutations in cardiac T-box factor gene TBX-20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 81:280-291, 2007.
- Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 103: 85-90, 2001.
- Lambrechts D, Devriendt K, Driscoll DA. Low expression VEGF haplotype increases the risk for tetralogy of Fallot: a family based association study. *J Med Genet* 42(6):519-522, 2005.
- Lin X et al. A novel GATA-6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Human Genet* 55:662-667, 2010.
- Maitra M et al. Identification of GATA-6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res* 68:281-285, 2010.
- Marín-García J, Goldenthal MJ: La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 55:1293-1310, 2002.
- Maslen CL Babcock D et al. CREDL1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Med Genet A* 140(22): 2501-2505, 2006.
- Monroy-Muñoz IE et al. Cambiando el paradigma en las cardiopatías congénitas: de la anatomía a la etiología molecular. *Gaceta Med Mex* 149:212-219, 2013.

- Morrel NW. Pulmonary hypertension due to BMPR-2 mutation. A new paradigm for tissue remodeling? *Proc Am Thorac Soc* 3:680-686, 2006.
- Pashmforoush M et al. NKx-2.5 pathways and congenital heart disease; loss of ventricular myocyte lineage specification leads to progressive cardiomyopathy and complete heart block. *Cell* 117:373-386, 2004.
- Rana MS et al. Tbx-1 coordinates addition of posterior second heart field progenitor cells to the arterial and venous poles of the heart. *Circ Res* 115(9):790-799, 2014.
- Restivo A et al. Correlacionando las características morfológicas de la tetralogía de Fallot y la malformación de Eisenmenger. *Cardiol Young* 27(1):161-172, 2017.
- Sakata Y, Kamei CN, Nakagami H, Bronson R, Liao JK, Chin MT. Ventricular septal defect and cardiomyopathy in mice lacking the transcription factor CHF1/Hey2. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16197-202, 2002.
- Sander TL et al. Molecular and celular basis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 53:989-1009, 2006.
- Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKx-2.5. *Science* 281:108-111, 1998.
- Schott JJ, Benson DW, Basson CT, Pease W, Silberbach GM, Moak JP, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKx-2.5. *Science* 281: 108-111, 1998.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 102: 1178-1185, 2000.
- Srivastava D. HAND proteins: molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 9: 8-11, 1999.

- Strauss AW. The molecular basis of congenital cardiac disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr. Card Surg Annu* 1:179-188, 1998.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 29:465-468, 2001.
- Tretter JT et al. Comprender el espectro de las comunicaciones interauriculares del seno venoso. *Cardiol Young* 27 (3): 418-426, 2017.
- Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, Zintz C, Titus J, Muhonen L, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 106: 655-662, 2000.
- Vicentz JW et al. Reguladores de la morfogénesis cardíaca e implicancias en los defectos congénitos del corazón. *Res A Clin Mol Teratol* 91(6):485-494, 2011.
- Wang DW, Yazawa K, George AL Jr, Bennett PB. Characterization of human cardiac Na⁺ channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13200-13205, 1996.
- Xin M, Davis CA et al. A threshold of GATA-4 and GATA-6 expression is required for cardiovascular development. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(30):11189-94, 2006.
- Zhang J et al. Análisis peptidómico del tejido fetal del corazón para identificar péptidos endógenos involucrados en la tetralogía de Fallot. *DNA Cell Biol* 36(6):451-461, 2017.

CAPÍTULO 5

GENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

En las últimas décadas hemos asistido a una revolución en el campo de la **Genética Humana**, gracias al descubrimiento de nuevos genes y a la introducción de técnicas de genética molecular, que abrieron promisorias perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las **cardiopatías congénitas (CC)**. La concreción del **Proyecto Genoma Humano (PGH)** (2003) ha permitido describir por primera vez las características generales del *genoma* de la especie humana y del *proteoma* o conjunto de proteínas que pueden ser producidas por las células humanas.

El **núcleo celular** contiene **ADN** con toda la información necesaria para determinar la amplia gama de expresión proteica que permite el desarrollo, la diferenciación y el crecimiento de los tejidos. El ADN tiene una estructura de *doble hélice de cadenas complementarias*, con polaridad opuesta y unidas por puentes disulfuro. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de *desnaturalización* y pueden volver a asociarse por un proceso de *renaturalización o hibridación*. Estas propiedades permiten la *transmisión de la información*.

El **ADN nuclear** (*doble cadena*) se compacta mediante la formación de **nucleosoma**, **solenoides** y **cilindros eje**, hasta la formación del **chromosoma**. La información está codificada dentro de los **chromosomas**. Las regiones del chromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los chromosomas*. La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde se *decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: **ADN nuclear** (replicación): **chromosomas, genes** → **transcripción**: *ribosomas* (citoplasma): **ARN** (replicación) → **traducción** → **proteína** (fig. 5.1).

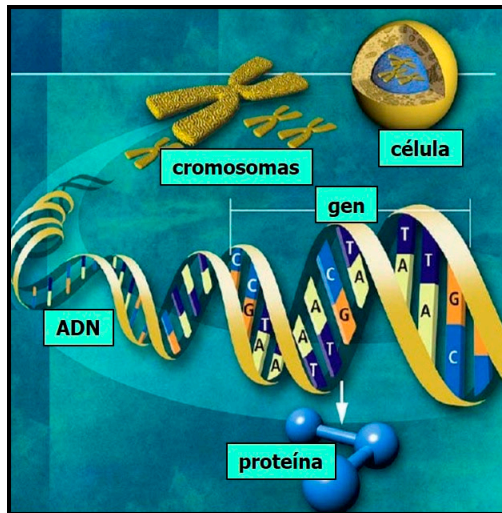


Fig 5.1 Núcleo celular, ADN: cromosomas-genes, ribosomas, proteínas (imagen web modificada).

El *genoma nuclear* contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 *chromosomas* (44 autosomas y 2 *chromosomas* sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes*

presentan *dos cadenas (doble hélice) de ADN* compuestas por *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C), timina (T). Los humanos somos idénticos en un 99.8%.

Luego de la *secuencia genómica* hay que pasar al conocimiento de los *productos que sintetizan esos genes*. Se pasa del *genoma* al *proteoma*: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células. En agregado, el *genoma mitocondrial* humano está definido en un mínimo porcentaje de *ADN circular* bicatenario que regula ARN y proteínas de la cadena respiratoria.

El **código genético** es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína.

Un **codón** es un triplete de *ARN mensajero (ARNm)* que es reconocido por un **anticodón** de *ARN de transferencia (ARNt)*. Los genes humanos pueden estar en la cadena *positiva* (sentido 3' a 5' desde el extremo del brazo corto del cromosoma) o en la *negativa* (sentido 5' a 3' desde el extremo del brazo largo del cromosoma). Existe una base de datos de enfermedades hereditarias (ONIM) y de genética clínica (Gene-Clinics). Se puede ver un número significativo de genes aparentemente *repetidos* que ocupan lugares en diferentes cromosomas y que son producto de más de una duplicación sucesiva a partir de un gen único original, con funciones particulares para cada uno de los miembros de esa familia génica (ej.: **genes HOX** del desarrollo embrionario con 4 grupos de genes parálogos). Los genes simples (no duplicados) se llaman ortólogos.

El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o *locus* dentro del cromosoma. El *gen* es un segmento de ADN que contiene una *unidad de transcripción* y sus *secuencias reguladoras (promotor)* que pueden ser *traducidas* en una *secuencia polipeptídica*. Cada gen comprende *exones traducibles e intrones no traducibles*, una *región anterior* no traducible (SANT), una *región pos-*

terior (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores o silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, acelerados por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Las mutaciones somáticas inducen la formación de *neoplasias*. Existen sofisticados *mecanismos de reparación del ADN*.

En la **figura 5.2** se observan los *mecanismos de regulación génica*: a partir del ADN existe un *elemento regulador* de la producción de *ARN mensajero (ARNm)* que sufre procesos de maduración (*ARNm maduro*) y regula al *gen marcador* desencadenante de los mecanismos de control *post-transcripcionales*: *escisión de una región de la proteína*, *glucosilación* y *fosforilación*. El proceso genera la *síntesis de proteínas*.

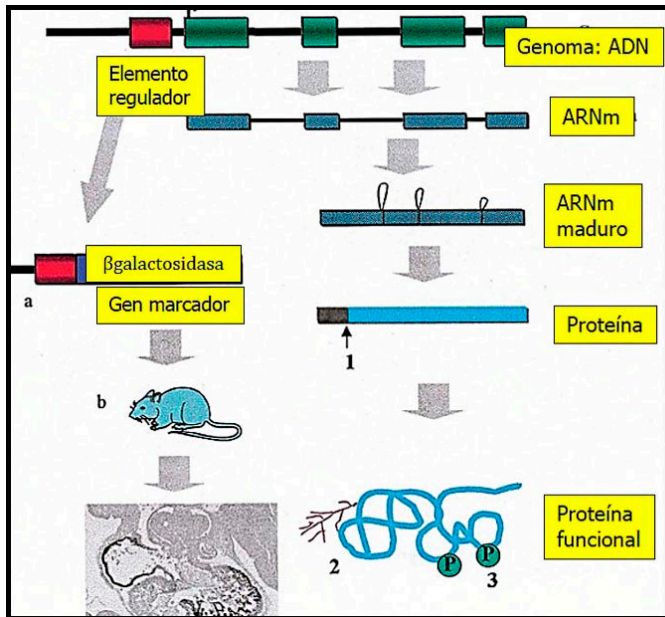


Fig 5.2 Mecanismos de regulación génica (Franco D. y col., 2002).

La *expresión de los genes* en una célula determina su *estructura y función*. Todas las *enfermedades de base genética* resultan de la *expresión incorrecta de genes específicos*.

En las *CC* hay una expresión demasiado baja o demasiado alta de una proteína con función aberrante. Existen **mapas cromosómicos** que identifican los *genes con mutaciones* y se han creado *programas de expresión génica* para cada *cámara del tubo cardíaco*. Los *factores de transcripción* activan *genes cardíacos específicos*. Los *defectos genéticos* se reflejan en las *vías de las proteínas de señal* que modulan *proliferación, migración y diferenciación celulares* durante la *cardiogénesis*.

La *predisposición genética* a una enfermedad no predice que vaya a contraer necesariamente dicha enfermedad. Para una explicación equilibrada de las patologías humanas es necesario considerar los *factores genéticos y epigenéticos*.

La **figura 5.3** muestra un **cariotipo humano** donde se señalan los genes que pueden estar afectados en las *cardiomiopatías congénitas*.

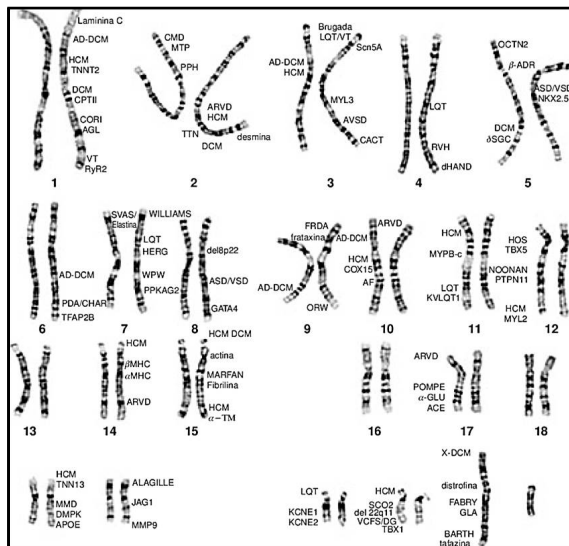


Fig 5.3 Cariotipo humano: genes afectados en las miocardiopatías congénitas. (Cruz Robles D. y col., 2005).

El progreso en el *control genético de la morfogénesis cardíaca* ha permitido un mejor diagnóstico y tratamiento. La secuenciación del *genoma humano* y la detección de *factores de transcripción* alterados han aportado un gran avance. Ejemplos de mutaciones: **TBx5**: comunicación interauricular (CIA) y CAV (síndrome de Holt-Oram); **NKx2**: bloqueos AV, CIA, tetralogía de Fallot (TF); gen **TBx1**: síndrome de delección del cromosoma 22q11. Además, los segmentos del endocardio que experimentan transformación mesenquimatosa expresan el gen **Msx1** y las células endocárdicas tienen la molécula de adhesión **N-CAM**. Las variaciones genéticas múltiples contribuyen a la aparición de una CC a través de la regulación transcripcional de la familia **GATA**.

Las mutaciones puntuales en **NKx2-5** murino copian el fenotipo de CC e inducen la señalización **Wnt** patogénica con disfunción miocárdica parietal-septal, alteraciones en el sistema de conducción y en el metabolismo de los cardiomiocitos. Uno de los mayores retos en la comprensión de las CC complejas reside en el *gran número de genes implicados* y en la *alta variabilidad fenotípica*. Se han detectado *mutaciones combinadas en NKx2-5, GATA4 y TBx5* con heterocigosidad múltiple en CC. Pueden detectarse mutaciones genómicas con *ganancia o pérdida de cromosomas completos* (ej.: trisomía 21, 18 o 13) o *mutaciones cromosómicas por translocaciones* (ej.: síndrome de Down) o *delecciones del brazo de un cromosoma* (ej.: síndrome de Williams, CATCH 22) o *microdelecciones* (ej.: síndrome de Marfan, síndrome de Holt-Oram. *Herencia mitocondrial* (ej.: miocardiopatías).

La *tetralogía de Fallot (TF)* es una de las CC graves más comunes. Los pacientes con TF presentaron mutaciones en los genes TBx5, NKx2.5 y GATA4. Se ha avanzado mucho en la identificación de genes clave que regulan el desarrollo del corazón, sin embargo, aproximadamente el 70% de los casos de TF son esporádicos y no sindrómicos sin causa genética conocida. En un grupo se identificaron dos mutaciones heterocigotas en TBx5. Se ha creado un microensayo de

hibridación genómica comparativa centrado en genes de ultra alta resolución, basado en 591 genes con una asociación validada con el desarrollo cardiovascular, detectándose una gran complejidad en la variación estructural del genoma humano.

La expresión de NKx2.5, CR1, Pitx2, Anf y MHC2a es responsable de la diferenciación de los cardiomiocitos. La regulación se hace incluyendo *factores de transcripción* (XIN, GATA, MEF, Tbx5, Baf60c, PECAM, tie-2, MEF2) y *de crecimiento* (VEGF, FGF, PDGF), *proteínas* (cerberus, citotactina, fibrilina, nodal, trombosmodulina, Wnt, BMP2, BMP4, BMP5, BMP7) y *otras sustancias*, como el ácido retinoico y el ácido fólico.

La TF es genéticamente heterogénea. El gen GATA4 se secuenció en 52 probandos con TF familiar, y 3 nuevas mutaciones heterocigóticas se identificaron en tres casos (A9P y L51V ubicadas en el primer dominio transactivacional putativo y N285S en el dedo de zinc C-terminal). El análisis funcional mostró que los mutantes GATA4 se asociaron con disminución de la afinidad de unión al ADN y la disminución de la actividad transcripcional. Además, la mutación N285S interrumpió por completo la interacción física entre GATA4 y TBx5. Las mutaciones con pérdida de función de GATA4 se asociaron a TF familiar.

Las *enfermedades genéticas* se clasifican en tres grupos:

A. Enfermedades monogénicas: *herencia mendeliana* típica que *afecta un solo gen* (dominante, recesiva) (3-5%).

B. Cromosomopatías: afectan al número o estructura de los cromosomas (*mutaciones génicas*) (2%).

C. Enfermedades de herencia multifactorial: *incidencia familiar* más alta que lo usual en la población y *factores desencadenantes ambientales*. Ej.: trisomías (80-85%).

La **herencia monogénica** mendeliana puede ser *autosómica dominante*, *autosómica recesiva*, *ligada al cromosoma X* o *herencia mitocondrial* (fig. 5.4).

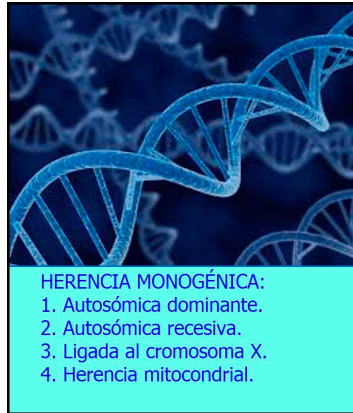


Fig 5.4 Herencia monogénica. (corriere.it).

Mutaciones genéticas en cardiopatías aisladas:

La *estenosis aórtica supravalvular* es una entidad autosómica dominante debida a mutación en el *gen de la elastina (ELN)* situado en el cromosoma 7, región q11.23 y conduce a la presencia del *síndrome de Williams*.

La *cardiomiopatía hipertrófica (CMH)* presenta una hipertrofia del miocardio en el *septum interventricular*. Puede presentar muerte súbita. Se describieron 8 genes diferentes que codifican para *polipéptidos del sarcómero*.

La *cardiomiopatía dilatada (CMD)* muestra cardiomegalia con dilatación del VI y déficit de la contracción sistólica. Puede mostrar patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, ligada al cromosoma X o herencia mitocondrial. De la ligada al cromosoma X se mapearon 5 regiones sin identificar el gen.

En los *trastornos de lateralidad cardíaca* se hallaron mutaciones en el gen *ZIC3* localizado en Xq26.

El *síndrome del QT largo* presenta mareos, síncope y muerte súbita. Puede o no tener causas genéticas. Hay una forma autosómica dominante y otra recesiva. Hay mutaciones en 4 genes que codifican canales de iones: *un gen para el canal de sodio y tres genes para el canal de potasio*.

Los potenciales reguladores de genes con actividad evolutiva conservada son más pleiotrópicos que aquéllos con actividad específica de especie.

En el **cuadro 5.1** se muestran ejemplos de cardiopatías aisladas que presentan mutaciones genéticas.

MUTACIONES GENÉTICAS EN CARDIOPATÍAS AISLADAS	
Estenosis aórtica supravalvular	Gen de elastina: 7q11.23
Cardiomiopatía hipertrófica (CMH)	Sarcómero: 8 genes codificadores polipéptidos
Cardiomiopatía dilatada (CMD)	Autosómica/ligada cromosoma X/ mitocondrial
Trastornos de lateralidad cardíaca	Gen ZIC3: Xq26
Síndrome de QT largo	Canales de Na y K: 4 genes.

Cuadro 5.1 Mutaciones genéticas en cardiopatías aisladas. (Moreno García M et al.).

Mutaciones genéticas en síndromes polimalformativos:

El **síndrome de Di George** presenta un déficit inmunológico mediado por células T, hipoplasia/aplasia de timo, hipoparatiroidismo congénito y leves dismorfias faciales. Las CC más frecuentes (80%) son: *interrupción del arco aórtico*, *tetralogía de Fallot (TF)* y *trasposición grandes vasos (TGV)*.

El **síndrome de Holt-Oram** (90%) muestra defectos en las extremidades superiores con *comunicación interauricular (CIA)* o *inter-ventricular (CIV)* (50-90%) y tiene herencia autosómica dominante.

El **síndrome de Alagille** es un trastorno autosómico dominante con alteraciones hepáticas e ictericia neonatal, *anomalías cardíacas (TF)*, óseas y oculares. Es debido a mutaciones en el **gen Jagged (JAG1)** situado en 20p12.

El **síndrome de Marfan** es autosómico dominante y está caracterizado por anomalías esqueléticas, oculares y *cardiovasculares (aneurisma aórtico, prolapso de válvula mitral)*. Es debido a una mutación en el **gen de la fibrilina (FBN1)** situado en 15q21.1

El **síndrome de Noonan** (50-80%), frecuente afección autosómica dominante, tiene CC en un 50-80%, con *estenosis aórtica valvular* (20-50%), *estenosis pulmonar valvular y cardiomiopatía hipertrófica* (20-30%). Hay mutación en 12q22 y microdeleciones en 22q11.2.

El **síndrome de Williams** (80%) (microdelección 7q11.23) tiene alta frecuencia de *estenosis aórtica supravalvular*.

En **CHARGE** (60-80%) se ven defectos trococonales y TF.

En el **cuadro 5.2** se señalan mutaciones genéticas en ejemplos de *síndromes polimalformativos* que presentan CC.

MUTACIONES GENÉTICAS EN SÍNDROMES POLIMALFORMATIVOS		
Di George	80%: Interrupción arco aórtico, TF, CAP, TGV	Microdelección 22q11.2
Holt-Oram	90%: CIA, CIV	Mutación gen TBx5, 12q24.1
Alagille	TF, EP	Jagged (JAG1): 20p12
Marfan	90%: aneurisma aórtico	Gen de la fibrilina: 15q21.1
Noonan	50-80%: EP valvular, CMH, CIA	12q22, 12q11.2
Williams	80%: EA supravalvular, EP, CoA	Elastina, 7q11.23
CHARGE*	60-80%: alt. troncoconal, TF	No detectado

Cuadro 5.2 Mutaciones genéticas en síndromes polimalformativos. TF: *tetralogía de Fallot*, TGV: *trasposición de grandes vasos*, CIA: *comunicación interauricular*, CIV: *comunicación interventricular*, EP: *estenosis pulmonar*, MCH: *cardiomiopatía hipertrófica*, EA: *estenosis aórtica*, CoA: *coartación de aorta*. (Moreno García M. et al.).

*CHARGE: C: *coloboma ocular*; H: *cardiopatía*; A: *atresia de las coanas*; R: *retardo del crecimiento y/o desarrollo*; G: *hipoplasia genital*; E: *anomalías del pabellón auricular y/o sordera*.

Cromosopatías en pacientes con 50% de CC (trisomías):

Se han detectado múltiples síndromes genéticos causados por microdeleciones cromosómicas o microduplicaciones.

El **síndrome de Down** es una alteración cromosómica muy frecuente. El cariograma muestra una *trisomía 21* (cromosoma 21 adicional): 21q22.1 y presentan CC en un 40-50% de los pacientes: **CIV, CIA, CAVP, ductus, TF, CoA, EA.**

El *síndrome de Turner* tiene *pérdida de un cromosoma X* y el 55% presenta **válvula aórtica bicúspide, EA, EP, CoA, VIH**.

El *síndrome de Williams* registra *deleción submicroscópica en q11.23 del cromosoma 7* que incluye al **gen de la elastina**. Presenta **estenosis aórtica supraavalvular**.

El *síndrome de Edwards* tiene *trisomía 18* y un 60-90% presenta **defectos septales (CIV, CAP, EP, CoA, TGV, TF, VIH)**.

El *síndrome de Patau* con *trisomía 13* tiene un 80% de pacientes con **defectos septales auriculares y ventriculares (CIA, CIV, TF, VIH)**.

CATCH 22: microdeleción en 22q11 (80%). Puede estar asociado a *Di George/síndrome velocardiocfacial/CHARGE*. Presenta **alteraciones troncoconales (TF, interrupción del arco aórtico, CIV)**. Se ha propuesto **CATCH 22** como abarcativo de un grupo de alteraciones que presentan defectos cardíacos, paladar hendido e hipocalcemia. El **cuadro 5.3** muestra *mutaciones genéticas en anomalías cromosómicas*.

CROMOSOMOPATÍAS CON CC		
Síndrome de Down	40-50%: CIV, CIA, CAVP, ductus, TF, CoA, EA	Trisomía 21: 21q22.1
Síndrome de Turner	45%: válvula aórtica bicúspide, CoA, EA, VIH, EP	Pérdida cromosoma X: 45X
Síndrome de Williams	80%: estenosis aórtica supraavalvular	Gen elastina: 7q11.23
Síndrome de Edwards	80%: defectos septales: CIV, VIH, CoA, CAVP	Trisomía 18
Síndrome de Patau	80%: CIV, CIA, TF, VIH, dextrocardia	Trisomía 13
CATCH 22	80%: alteraciones troncoconales	Monosomía 22q11.2

Cuadro 5.3 Mutaciones genéticas en cromosomopatías. *CIV: comunicación interventricular, CIA: comunicación interauricular, CAVP: canal AV persistente, TF: tetralogía de Fallot, CoA: coartación de aorta, EA: estenosis aórtica, VIH: VI hipoplásico, EP: estenosis pulmonar. (Moreno García M et al.).*

Las *mutaciones* inducen anomalías cardíacas: defectos septales (**GATA 4**), trastornos de conducción (**NKx 2.5**), hipoplasia de VD (**dHAND**), *ductus arteriosus* (síndrome de Char) (**TFAP2B**) y síndrome de Holt-Oram (**TBX5**). Las proteínas de señal modulan *proliferación, migración y diferenciación celular*. El **cuadro 5.4** detalla *locus génicos y factores de transcripción* afectados en CC.

GENES Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN EN CC		
Anomalías cardíacas	Locus	Factor de transcripción
Defectos en el tabique auricular	5q34	NKx-2 y 5
Defectos en el tabique AV	12q24	TBX 5
Tetralogía de Fallot	20p12	JAGGED-1
Conducto arterioso persistente	6p12	TFAP2B
Estenosis aórtica supraavalvular	7q11	Elastina
Aneurisma aórtico	15q21	Fibrilina

Cuadro 5.4 Genes y factores de transcripción en las CC.

El **cuadro 5.5** resume los *productos génicos alterados y su fenotipo cardíaco*, considerando canales iónicos, proteínas de la matriz extracelular, factores de transcripción, proteínas de señal, proteínas contráctiles y estructurales, metabolismo-bioenergética y ADN mitocondrial.

1. CANALES IÓNICOS (CANALOPATÍAS)	
SCN5A: canal de Na	Arritmias, taquicardia, muerte súbita (QT largo)
HERG (KCNH2): canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
MinK (KCNE1): canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
MiRP-1 (KCN2): canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
KVLQT-1: canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
Laminina	Defectos de conducción, CMD
RyR2: receptor rianodina: canal de Ca	Taquicardia ventricular

2. PROTEÍNAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR VASCULAR (VASCULOPATÍAS)	
FBN-1: fibrilina	Regurgitación aórtica/mitral. Muerte súbita (Marfan)
Elastina	Estenosis aórtica y sistémica (Williams).
3. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN	
GATA-4	Defectos septales
TBX-1	Síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial o CATCH 22
TBX-5	Síndrome de Holt-Oram
CSX/NKx 2 y 5	Defectos del septo AV
Dhand	Hipoplasia de VD
TFAP-2	Ductus (Char)
4. PROTEÍNAS DE SEÑAL	
SHP-2: tirosín fosfatasa (PTPN11)	Defectos de conducción, estenosis pulmonar
JAG-1: Jagged 1	Estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot (Alagille)
DMPK: mionina proteína quinasa	Arritmias, defectos de conducción
5. PROTEÍNAS CONTRÁCTILES Y ESTRUCTURALES (CARDIOMIOPATÍAS)	
β miosina: cadena pesada	CMH (cardiomiopatía hipertrófica)
α miosina: cadena esada	CMH
Miosina (cadena ligera)	CMH
Actina	CMH, CMD (cardiomiopatía dilatada)
α tropomiosina	CMH
Troponina cardíaca	CMH
Desmina	CMD
Sarcoglicanos	CMD
Proteína C unida a miosina	CMH-CMD
Titina	CMH
Distrofina	CMD
Cardiomiopatía dilatada ligada al X	Distrofia muscular tipo Duchenne y Becker

6. METABOLISMO-BIOENERGÉTICA (METABOLOPATÍAS)	
MTP: proteína trifuncional mitocondrial	Arritmias, muerte súbita, CMH
CPT: carnitina plamitol transferasa	Arritmias, muerte súbita
Transportador de carnitina (OCTN2)	CMH-CMD
Tafazina (G4,5)	CMH
Hierro mitocondrial (frataxina)	CMH
Dehidrogenasa (VLCAD)	Muerte súbita
α glucosidasa lisosomal (glucógeno)	Excitación ventricular, CMH
Enzima desdobladora de glucógeno	CMH
α galactosidasa (GLA)	CMH
Activadora de AMP (AMPK)	Wolf-Parkinson-White
7. ADN MITOCONDRIAL	
Subunidades complejo mitocondrial	CMH, CMD
Citocromos complejo mitocondrial	CMH
Deleciones del ADN mitocondrial	CMH, defectos de conducción

Cuadro 5.6 Mutaciones genéticas causantes de defectos cardíacos congénitos. (Cruz Robles D. y col., modificado).

Aunque existen grandes avances en la genética de las CC, en la mayoría de los pacientes no se han identificado las variaciones en las formas esporádicas.

En el **cuadro 5.6** se muestran ejemplos y porcentajes de frecuencia de anomalías genéticas en miocardiopatías ventriculares y defectos septales AV.

MIOCARDIOPATÍAS Y DEFECTOS DEL TABIQUE A-V		
Anormalidad genética	Miocardiopatía ventricular	Defecto septal AV
Down	40%	60%
Trisomía 18	95%	55%
Trisomía 13	80%	36%
Deleción 8p12	75%	40%
Deleción 3p25	25%	35%

Cuadro 5.6 Miocardiopatías y defectos del tabique AV.

Las células poseen mitocondrias con un diminuto genoma de ADN. La **herencia mitocondrial** se hereda de las *mitocondrias del óvulo*, de modo que los varones afectados no transmiten la enfermedad.

El **ADN mitocondrial** forma círculos de unos pocos micrones de largo y contienen 16.569 nucleótidos. En sus dos cadenas codifica ARN ribosómicos (ARNr: 16S y 12S), 22 ARN de transferencia (ARNt) y solo 13 polipéptidos que forman parte de la cadena respiratoria en 4 complejos (**fig. 5.5**).

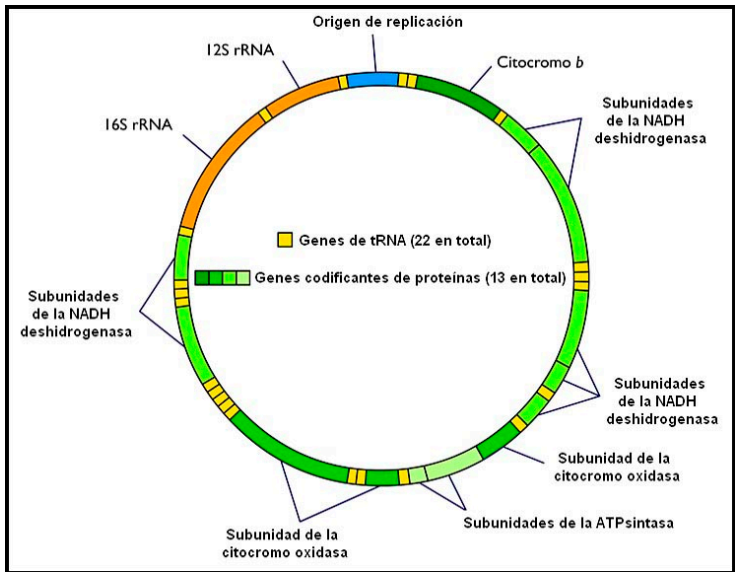


Fig 5.5. ADN mitocondrial (estructura circular) (wikimedia).

Las mutaciones del ADN mitocondrial determinan alteraciones en la *fosforilación oxidativa* que pueden estar asociadas a *miocardiopatía hipertrófica* (MDH).

Bibliografía

- Abrisqueta JA. Perspectivas actuales de la Genética Humana. Departamento Fisiopatología y Genética Molecular Humana: <http://dialnet.unirioja.es>
- Aracena AM Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. Rev Chil Pediatr 74 (4): 426-431, 2003.
- Arquitectura genética de los defectos cardíacos congénitos. Diagnóstico Genético, 2016.
- Baban A et al. Identification of TBx5 mutations in a series of 94 patients with Tetralogy of Fallot. Am J Med Genet A 164A:3100-7, 2014.
- Basson CT et al. Mutations in human TBx5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. Nat Genet 15:30, 1997.
- Benson DW. Genetic origins of pediatric heart disease. Pediatr Cardiol 31:422-429, 2010.
- Biben C et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene Nkx2.5. Circ Res 87:888-895, 2000.
- Bittel DC et al. Análisis estructural genómico de un gen de alta resolución en un defecto cardíaco congénito no sindrómico: la Tetralogía de Fallot. 9(1):e87472, 2014.
- Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, et al: CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr 37: 159-174, 1998.
- Blue GM et al. Avances en la genética de la cardiopatía congénita: guía clínica. J Am Coll Cardiol 69(7):859-870, 2017.

- Bossert T, Walther T, Gummer J, Hubald R, Kostelka R. Cardiac malformations associated with the Holt-Oram syndrome report on a family and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 59: 312-314, 2002.
- Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP: A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor TBx5 in cardiogenesis and disease. *Cell* 106: 709-721, 2001.
- Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 451:943-948, 2008.
- Bruyer HJ et al. The causes and underlying developmental mechanisms of congenital cardiovascular malformation: a critical review. *Am J Med Genet* 3:411, 1987.
- Buendía Hernández A et al. Síndromes asociados a cardiopatías congénitas. *Pac Pediatría. Acad Mex Pediatr Méxicopg* 569-571, 2004.
- Buendía Hernández A y col. Deleción en el cromosoma 22 (22q11.2). Etiología se cardiopatías congénitas troncoconales. *Arch Inst Cardiol Mex* 70:148-153, 2000.
- Buendía Hernández A, Calderón Colmenero J. Aspectos de interés en las cardiopatías congénitas. Optimización de recursos, estudio y manejo. *Arch Cardiol Mex* 80(2):65-66, 2010.
- Butler TL et al. GATA4 mutations in 357 unrelated patients with congenital heart malformation. *Genet Test Mol Biomarkers* 14:797-802, 2010.
- Calderón Colmenero J. Genética y cardiopatías congénitas. *Arch Cardiol Mex* 77(4):58-62, 2007.
- Cardiopatías congénitas. MedLine Plus. Enciclopedia Médica, 2013. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001114.htm>
- Collins FS, Morgan M, Patrinos A. A human genome: lessons from large-scale biology. *Science* 300:286-290, 2003.
- Craig Venter J et al. The sequence of the human genome. *Science* 211:1304-1351, 2001.

- Cruz Robles D et al. Genética y biología molecular de la enfermedad cardíaca congénita y adquirida. *Arch cardiol Mex* 75 (4): 467-482, 2005.
- Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face. *Curr Opin Pediatr* 13: 465-472, 2001.
- Deepak S and Olson E. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 407, 221-226, 2000.
- Elliot DA et al. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 41:2072-2076, 2003.
- Finch Ana D. La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas. *Rev Esp Cardiol* 59(Supl.3):23-28, 2006.
- Fish A, Chen L, Capra JA. Los potenciales reguladores de genes con actividad evolutivamente conservada son más pleiotrópicos que aquéllos con actividad específica de especie. *Genome Biol Evol* 2017, en prensa.
- Franco D et al. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 55:167-184, 2002.
- Furtado MB et al. Las mutaciones puntuales en Nkx2-5 murino copian la enfermedad cardíaca congénita humana e inducen la señalización Wnt patogénica. *JCI Insight* 2(6):e88271, 2017.
- Garg V et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal in interaction with TBX5. *Nature* 424:443-447, 2003.
- Garg V. Insights into genetic basis of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci* 63:1141-1148, 2006.
- Goldmütz E et al. Microdeleciones y microduplicaciones en pacientes con enfermedad congénita del corazón y anomalías congénitas múltiples. *Congenit Heart* 6(6):592-602, 2011.
- Goldmütz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clinics in Perinatology* 28: 1-10, 2001.

- Granados-Riveron JT et al. Combined mutation screening of NKX2-5, GATA4 y TBX5 in congenital heart disease: multiple heterozygosity and novel mutations. *Congenit Heart Dis* 7(2):151-159, 2012.
- He YE et al. El análisis de microarrays revela genes clave y vías en la tetralogía de Fallot.
- Huang JB, Liu YL, Sun Pi, Lu XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol* 29(5):359-372, 2010.
- Hutson MR, Kirby ML. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Sem Cell Dev Biol* 18:1001-110, 2007.
- Jiang JQ et al. Prevalence and spectrum of GATA5 mutations associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 165:570-573, 2013.
- Kirk EP et al. Mutations in cardiac T-box factor gene tBX20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 81:280-291, 2007.
- Klein Zigelboim E. Genética de las cardiopatías congénitas. *Rev Per Cardiol*, 1999.
- Kobylinska J et al. Morphological and molecular bases of cardiac development. *Postepy Hig Med Dosw* 67:950-957, 2013.
- Lee CL, Hsieh KS, Chen YL, Shiue YL. Identificación de genes candidatos en las comunicaciones interventriculares congénitas con pérdida de heterocigosis de HSA22q11. *Rev Esp Cardiol* 62:263-272, 2009.
- Lewin MB, Glass IA, Power P. Genotype-phenotype correlation in congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 19: 221-227, 2004.
- Lin AE. Chromosomal abnormality associated with congenital heart defect. *Am J Med Genet* 35(4): 590-1, 1990.
- Li QY et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBx5, a member of the Brachyury (t) gene family *Nat Genet* 15:21, 1997.

- Liu X et al. La compleja genética del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. *Nat Genet* 49(7):1152-1159, 2017.
- Lu CX et al. Una nueva mutación HAND2 de pérdida de función responsable de la tetralogía de Fallot. *Int J Mol Med* 37(2):445-451, 2016.
- Marcheco B. Cubas National Medical Genetics Program. *Medic Review* 11(1):11-13, 2009.
- Marín García J. Avances en genética molecular de las cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol* 62(3):242-245, 2009.
- Marín-García J. Cardiología pediátrica en la era de la genómica. *Rev Esp Cardiol* 57:331-346, 2004.
- Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 9:303-315, 2000.
- Martínez Martínez R, Ruíz C, Cardosa Pérez J, Fragoso R, Cantú JM. Síndrome de Turner en el recién nacido. Análisis clínico en 12 pacientes con cariotipo 45x. *Bol Med Hosp Infant Mex* 43:412-116, 1986.
- McCulley DJ, Black BL. Vías de transcripción y enfermedad cardíaca congénita. *Curr Top Dev Biol* 100:253-277, 2012.
- Moreno García M, Gómez Rodríguez MJ, Barreiro Miranda E. Genética de las cardiopatías congénitas. *An Esp Pediat* 53:30-39, 2000.
- Morgenthau A, Frishman WH. Orígenes genéticos de la tetralogía de Fallot. *Cardiol Rev*, 2017.
- Nakajima Y. Mecanismo responsable de la D-transposición de las grandes arterias: ¿es parte del espectro de la isomería derecha? *Congenit Anom* 56(5):196-202, 2016.
- Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 313:1922-1927, 2006.
- Paz y Miño C, López-Cortéz A. Genética Molecular y Citogenética Humana. www.udla.edu.ec/pdf/librogeneticamolecular
- Pennisi E. From genes to genome Biology. *Science* 272:1736-1738, 1996.

- Tong YF. Mutations of NKx-2.5 and GATA4 genes in the development of congenital heart disease. *Gene* 588(1):86-94, 2016.
- Pennisi E. The human genome. *Science* 291:1177-1180, 2001.
- Pierpont ME, Craig T, Basson D. et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. *Circulation* 115:3015-3038, 2007.
- Qian Y et al. Variaciones genéticas múltiples contribuyeron a la cardiopatía congénita a través de la regulación transcripcional de la familia GATA. *J Transl Med* 15:69, 2017.
- Quesada Quesada T, Navarro Ruiz CM. Cardiopatías congénitas hasta la etapa neonatal. Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Acta Med Centro* 8: 149-162, 2014.
- Ranson J, Srivastava D. The genetics of cardiac birth defects. *Sem Cell Dev Biol* 18:132-139, 2007.
- Santos de Soto J. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol* 5:77-89, 2008.
- Schott JJ et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2.5. *Science* 281:108-111, 1998.
- Spicer RL. Enfermedades cardiovasculares en el síndrome de Down. *Clin Pediatr Norteam* 6:1345-1358, 1984.
- Srivastava D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. *Anu Rev Physiol* 63:451-469, 2001.
- Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol* 1:199-213, 2006.
- Svensson EC et al. A syndrome of tricuspid atresia in mice with a targeted mutation of the gene encoding Fog-2. *Nat Genet* 25:353-356, 2000.
- Thomas JA, Graham JM: Chromosome 22q11 Deletion Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clin Pediatr* 253- 266, 1997.
- Thorsson T et al. Desequilibrios cromosómicos en pacientes con defectos cardíacos. *Congenit Heart* 10(3):193-208, 2015.

- University of Maryland Medical Center. Cardiopatías congénitas. Overview, Baltimore: UMMC, 2012.
- Vaughan CJ, Basson CT. Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. *Am J Med Genet* 97:304-309, 2000.
- Velasco Sánchez R, Santamaría Díaz H, Gómez Gómez M, Alva Espinosa C, Jiménez Arteaga S, Martínez Sánchez A. Cardiopatías congénitas y síndromes genéticos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 44(6):486-497, 1987.
- Velázquez Arellano A: El complejo problema de la relación entre el genotipo y el fenotipo. En Antonio Velázquez A. *Lo que somos y el Genoma Humano*. Ed. Fondo de Cultura Económica, México DF. :105-117, 2004.
- Villagra F. Web de cardiopatías genéticas, 2017.
- Wang J et al. HAND1 loss-of-function mutation causes Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 38(3):547-557, 2017.
- Wang J et al. Investigation of somatic NKX2-5, GATA4 and HAND1 mutations in patients with Tetralogy of Fallot. *Pathology* 43:322-326, 2011.
- Ware SM et al. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet* 74:93-105, 2004.
- Wessels MW et al. Factores genéticos en las malformaciones congénitas no sindrómicas del corazón. *Clin Genet* 78(2):103-123, 2010.
- Yamagishi H et al. The combinatorial activities of NKx2.5 and dHAND are essential for cardiac ventricle formation. *Dev Biol* 239:190-203, 2001.
- Yang YQ et al. GATA4 loss-of-function mutations underlie familial tetralogy of Fallot. *Hum Mutat* 34(12):1662-71, 2013.
- Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagül I, Campbell CE, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet* 80:510-517, 2007.

CAPÍTULO 6

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS

Las *cardiopatías congénitas (CC)* constituyen *anomalías embriológicas estructurales del corazón y grandes vasos* con alta repercusión sistémica. En la etiología de las CC se señalan *factores ambientales (2%)*, *alteraciones genéticas (8%)* y *causas multifactoriales* con el más alto porcentaje (80%) (**cuadro 6.1**).

ETIOLOGÍA DE LAS CC

Factores ambientales (2%)

- Infecciones maternas: rubéola, parotiditis, CMV.
- Drogas: talidomida, difenilhidantoína, cocaína.
- Deficiencia de vitamina B, ácido fólico, litio.
- Enfermedades maternas: diabetes, lupus.
- Radiaciones.
- Alcohol, tabaco.

Alteraciones genéticas (8%)

- Trisomía 13-15-21.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Marfan.
- Miocardiopatía hipertrófica familiar.

Multifactorial (80%)

Cuadro 6.1 Etiología de las principales CC (CMV: citomegalovirus).

CC NO CIANÓTICAS (70%)

- Comunicación interauricular (CIA) (10%)
- Comunicación interventricular (CIV) (30%)
- Síndrome de Eisenmenger (SE)
- Ductus o conducto arterioso persistente (CAP) (10%)
- Estenosis aórtica (EA) (5%)
- Estenosis pulmonar (EP) (7%)
- Coartación aórtica (CoA) (6%)
- Canal aurículoventricular persistente (CAVP) (5%)

CC CIANÓTICAS (30%)

- Tetralogía de Fallot (TF) (7%)
- Trasposición de grandes vasos (TGV) (5%)
- Atresia tricuspídea (AT) (2%)
- Atresia pulmonar (AP) (2%)
- Anomalia de Ebstein (AEbs) (0.5%)
- Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA) (2%)
- Tronco arterial común (TAC) (2%)
- Ventrículo izquierdo hipoplásico (VIH) (1%)
- Ventrículo único (VU) (< 1%)

Cuadro 6.2 Clasificación de las principales CC

(www.bdigital.unal.edu.co).

El abordaje de las CC comprende:

1. Historia clínica del paciente y materna.
2. Árbol genealógico.
3. Exploración física.
4. Estudios complementarios: Rx de tórax, ECG, ecocardiograma.
5. Cariotipo, pruebas moleculares.

La **incidencia** es 8-10 de 1.000 recién nacidos (RN) y la **frecuencia** es 1%.

Requieren *tratamiento especializado*: 5 de 1.000; necesitan cirugía: 3 de 1.000 y la mortalidad asciende al 15%. Un 80% llega a la juventud, 20% son complejas y requieren cateterismo o cirugía. Un 40% necesita tratamiento con especialistas.

En las **CC complejas** hay que analizar los siguientes segmentos: *auricular*, *ventricular* (porción de entrada, trabeculada y porción de salida) y *segmento arterial* (aorta y pulmonar).

1. Nivel atrial: *situs solitus*, *situs inversus*, *situs* isomérico derecho e izquierdo.

2. Nivel aurículo-ventricular (AV): tipos (concordante, discordante, ambigua, doble entrada, ausencia de conexión) y modo de conexión (perforado, imperforado, cabalgante, común).

3. Nivel ventrículo-arterial: tipos (concordante, discordante, doble salida, única salida) y modo de conexión (perforado, imperforado, cabalgante).

4. Lesiones asociadas: estenosis, hipoplasia, atresia, interrupción, comunicación, conexiones venosas.

5. Particularidades adicionales: posición del corazón dentro del tórax, origen y distribución de las coronarias y del sistema de conducción.

Las CC pueden presentar:

1. Cortocircuitos:

A. Izquierda-derecha:

- *Pretricuspídeos*: sin cianosis, hiperflujo pulmonar, sobrecarga de volumen de VD.

- *Drenaje venoso pulmonar anómalo parcial (DVPAP)*.

- *Comunicación interauricular (CIA)*.

- *Postricuspídeos*: sin cianosis, hiperflujo pulmonar, sobrecarga de volumen en VI.

- *Canal aurículo ventricular persistente (CAVP)*.

- *Comunicación interventricular (CIV)*.

- *Conducto arterioso persistente (CAP)*.

B. Derecha-izquierda (obstáculo): cianosis, isquemia pulmonar, circulación pulmonar *ductus* dependiente, crisis hipoxémicas (TF)

- *Atresia tricuspídea (AT)*.

- *Atresia pulmonar (AP) (con o sin CIV)*.

- *Tetralogía de Fallot (TF)*.

C. Bidireccionales (mezcla): cianosis, hiperflujo pulmonar, circulación pulmonar o sistémica *ductus* dependiente, hipertensión arterial pulmonar precoz.

- Drenaje venoso pulmonar anómalo total (DVPAT).
- Trasposición de grandes vasos (TGV).
- Ventrículo derecho de doble salida (VDDS).
- Aurícula única (AU).
- Ventrículo único (VU).
- Tronco arterial común (TAC).
- Ventrículo izquierdo hipoplásico (VIH).

2. Sin cortocircuitos:

- **Lesiones del corazón izquierdo:** estenosis venas pulmonares, estenosis/insuficiencia mitral, estenosis aórtica (subvalvular, valvular, supravalvular), coartación de aorta (CoA).

- **Lesiones del corazón derecho:** anomalía de Ebstein, estenosis pulmonar (subvalvular, valvular, supravalvular).

- **Miocardopatías:** dilatada, hipertrófica, restrictiva.

En la **figura 6.1** se presentan ejemplos de CC según la **fisiopatología**, considerando la presencia o ausencia de **cianosis**, **flujo pulmonar** y **trofismo ventricular** (**fig. 6.1**).

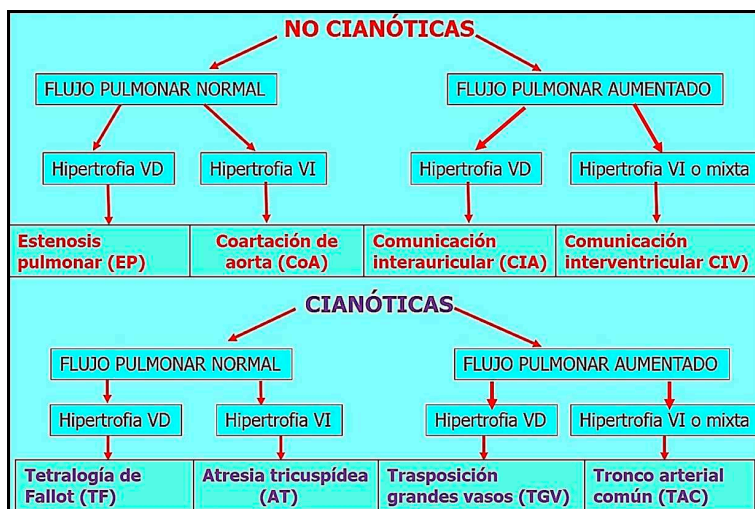


Fig 6.1 Clasificación fisiopatológica de algunas CC
(www.bdigital.unal.edu.co).

1. Comunicación interauricular (CIA)

La *comunicación interauricular (CIA)* muestra un defecto del *tabique interauricular* que comunica las dos aurículas permitiendo el flujo de sangre entre ambas (**fig. 6.2**).

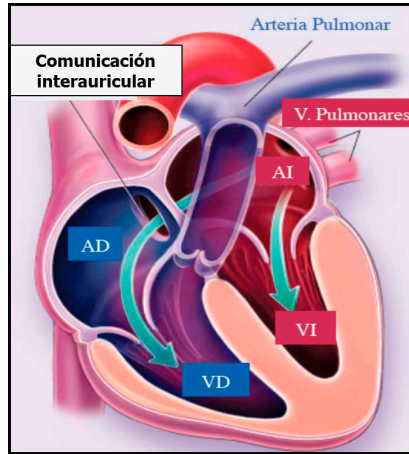


Fig. 6.2 Comunicación interauricular (CIA)
(B. Plata Izquierdo: campus.usal.es/).

Presenta una frecuencia del 7-10% y la relación es a favor del sexo femenino (2:1). Tiene un *cortocircuito de izquierda a derecha*. La CIA puede ser *alta o baja*, según la altura del defecto en el tabique interauricular.

El 80% del *agujero oval se cierra luego del parto* con incremento de la presión sanguínea en el lado izquierdo. Un 20% *puede quedar abierto con un cortocircuito de izquierda a derecha* que determina *aumento de la presión en el lado derecho* y provoca *dilatación de las cavidades derechas*. En adultos se presentan arritmias e hipertensión pulmonar con inversión del cortocircuito. Puede aparecer **síndrome de Eisenmenger** que muestra **CIA más hipertensión pulmonar**.

El cortocircuito depende de varios factores tales como tamaño del defecto, resistencia pulmonar/sistémica y capacidad de distensión del VD.

Clasificación

1. **CIA medioseptal: ostium secundum (OS)** (orificio 2) o foramen oval (70%).
2. **CIA del seno coronario (posteroinferior) (CS)** (2%).
3. **CIA del seno venoso: desembocadura de una cava** (5-10%).
4. **CIA septal inferior: ostium primum (OP)** (orificio 1) (20%).
5. **Aurícula única** (sin tabique interauricular completo) (rara).

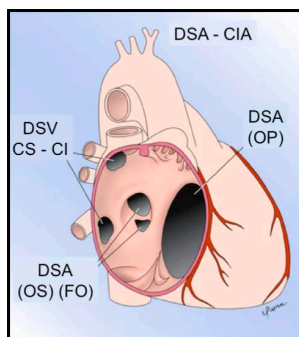


Fig. 6.3 tipos de CIA (B. Plata Izquierdo). CIA: 1. DSA: defecto septal auricular (OP: ostium primum). 2. DSV: defecto septal venoso: CS: cava superior, CI: cava inferior. 3. DSA: Defecto septal auricular: ostium secundum; FO: foramen oval (B. Plata Izquierdo).

Fisiopatología

La CIA permite un cortocircuito entre las dos aurículas, cuya importancia y dirección va a depender del tamaño del defecto y del gradiente de presión entre ambas cavidades, regulada por la distensibilidad del VD y la relación entre resistencias vasculares pulmonares y sistémicas.

Se establece un *cortocircuito de izquierda a derecha con sobrecarga de volumen en las cavidades derechas y aumenta el flujo pulmonar*,

con dilatación del tronco y de las ramas de la arteria pulmonar. Hay estenosis relativa de la válvula pulmonar.

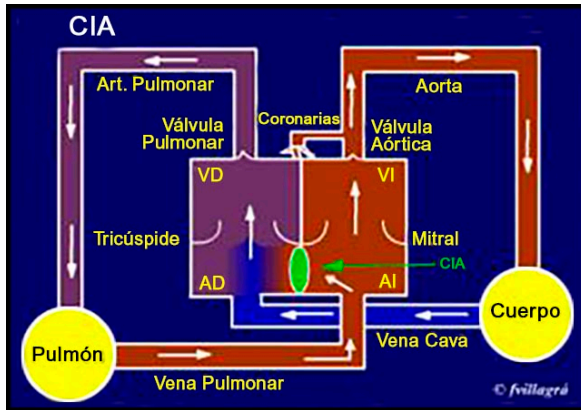


Fig. 6.4 Fisiopatología de CIA (Villagrà F).

Clínica

La mayor parte de los pacientes son asintomáticos. Los lactantes con CIA severa presentan *hipodesarrollo, disnea, bronquitis repetidas e insuficiencia cardíaca*.

1. *Soplo sistólico eyectivo (borde esternal izquierdo) por estenosis relativa de la válvula pulmonar y segundo ruido cardíaco desdoblado permanente por sobrecarga en VD y cierre tardío del componente pulmonar.*

2. *En CIA severa se detecta un soplo protomesodiastólico (borde esternal izquierdo bajo) por estenosis relativa de la válvula tricúspide con hiperflujo.*

La CIA asociada a estenosis mitral se designa como **síndrome de Lutembacher**.

Diagnóstico

ECG: normal o con eje a la derecha, *hipertrofia de AD, ritmo sinusal, ondas P altas, crecimiento del VD por sobrecarga diastólica y bloqueo incompleto de rama derecha.*

Rx de tórax: cardiomegalia, cavidades derechas dilatadas, arteria pulmonar dilatada, hiperflujo pulmonar (**fig. 6.5**).

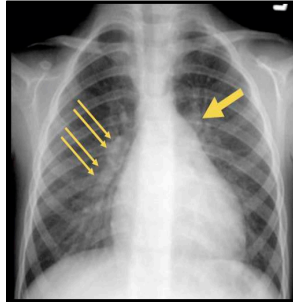


Fig 6.5 Rx de tórax de CIA. Flechas finas: hipervascularización por hiperflujo pulmonar; flecha gruesa: arco pulmonar dilatado (B. Plata Izquierdo).

Ecocardiograma: mide grado del defecto y repercusión hemodinámica: dirección del cortocircuito, grado de dilatación de cavidades derechas, movimiento septal y presión pulmonar (**fig. 6.6** con CIA de 13 mm).

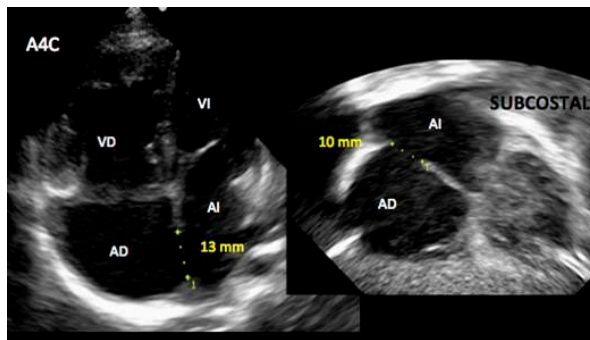


Fig 6.6 Ecocardiograma de CIA (B. Plata Izquierdo).

Evolución clínica

1. Asintomática.
2. Cortocircuito izquierda a derecha o su inversión.
3. Infecciones respiratorias.
4. Arritmias auriculares.

5. Hipertensión pulmonar.
6. Insuficiencia cardíaca a los 30-40 años.

Tratamiento

A. Puede haber cierre espontáneo de la CIA antes de los 18 meses.

B. Cirugía. Edad de cierre: 3 a 5 años. Tienen indicación de cierre cuando el flujo pulmonar/flujo sistémico es mayor de 0.5 a 2 veces. Si el cierre se hace antes de los 25 años la supervivencia es similar a la de la población general.

C. Dispositivo percutáneo (Amplatzer) a través de un catéter. Su cierre es seguro y eficaz. La tasa de compromiso hemodinámico es muy baja (**fig. 6.7**).

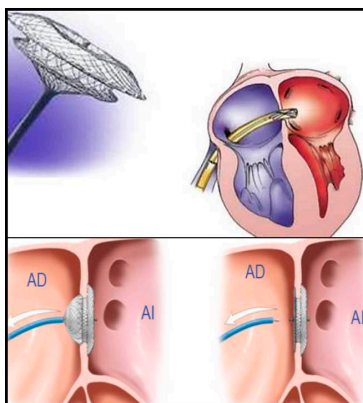


Fig 6.7 Dispositivo percutáneo para el tratamiento de la CIA
(B. Plata Izquierdo).

2. Comunicación interventricular (CIV)

La *comunicación interventricular (CIV)* es la *cardiopatía congénita más común en niños (25-30%)*. Se produce un *defecto de cierre en el tabique interventricular*. Esto tiene una explicación embriológica ya que para formar el tabique interventricular deben unirse *tres esbozos del tabique membranoso y uno del tabique muscular (fig. 6.8)*.

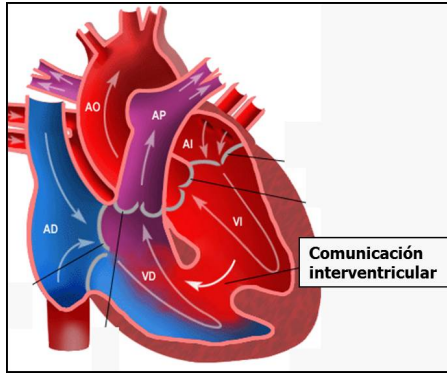


Fig 6.8 Comunicación interventricular (CIV).

(Stanfordchildren's.org).

Clasificación (fig. 6.9)

1. **CIV perimembranosa** (80%). Se complica con aneurismas dando insuficiencia aórtica.
2. **CIV del septo de salida** (anterosuperior) (5-8%). Suele tener un cierre espontáneo.
3. **CIV muscular** (central o apical) (5-20%). Tiene un frecuente cierre espontáneo.
4. **CIV del septo de entrada** (canal AV) (< 5%). Se asocia a síndrome de Down.

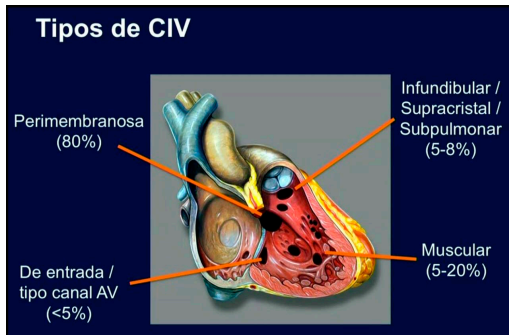


Fig 6.9 Tipos de CIV *(Texas Children's Hospital).*

Fisiopatología

En la CIV se produce un *cortocircuito de izquierda a derecha* que determina *hiperflujo pulmonar*, *hipertensión sistólica en la arteria pulmonar* y *sobrecarga de volumen en VI* (Fig. 6.10).

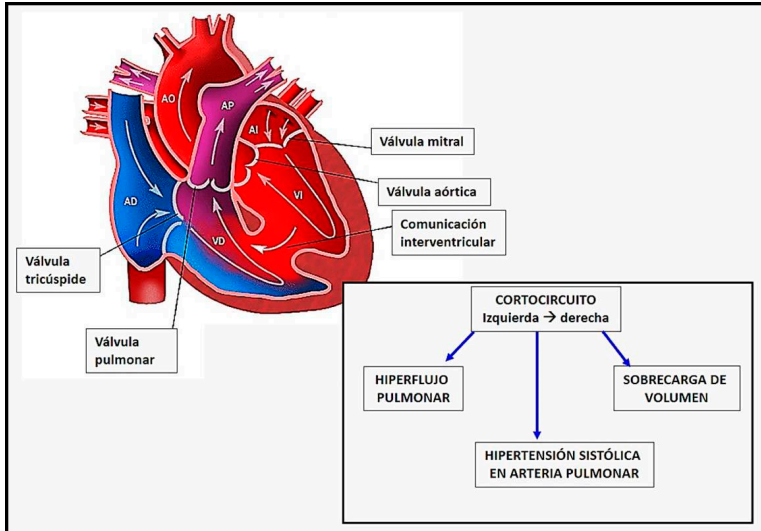


Fig 6.10 Fisiopatología de la CIV (Pérez Rojas N).

En el **cuadro 6.3** se presentan los grados de: cortocircuito, sobrecarga de volumen del VI, hipertensión pulmonar y soplo en la CIV.

CIV	Leve	Moderada	Severa
Cortocircuito	Reducido	Moderado	Severo
Sobrecarga volumen VI	No	Sí	Sí
Hipertensión pulmonar	No	Sí	Sí Eisenmenger
Soplo	Holosistólico	Según severidad	-----

Cuadro 6.3 Grados de los parámetros en CIV.

Clínica

CIV pequeña con ligero cortocircuito:

Presenta leve sobrecarga ventricular con *soplo holosistólico*. Se produce por cierre espontáneo en un 35%. Suele cursar asintomática con desarrollo corporal normal.

CIV de tamaño medio y cortocircuito mediano:

Muestra ligera resistencia al flujo sanguíneo. Si baja la resistencia pulmonar hay *gran cortocircuito de izquierda a derecha con aumento del retorno pulmonar y dilatación de las cavidades izquierdas*. Se detecta un *soplo holosistólico* en el 3°-4° espacio intercostal izq., con frémito. Puede presentar *insuficiencia cardíaca, fatiga y sudoración, retraso del crecimiento e infecciones respiratorias*.

CIV de tamaño grande y cortocircuito severo:

Presenta un *soplo diastólico de llenado mitral* con un 2° ruido único. Hay *taquipnea y disnea*. Puede aparecer *cianosis progresiva y edema pulmonar* que lleva a *enfermedad vascular pulmonar*. Se registra disminución del gasto sistémico y desarrolla una *insuficiencia cardíaca temprana*.

Diagnóstico

ECG: hipertrofia VI o biventricular.

Rx de tórax: *cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas, pedículo vascular amplio e hiperflujo pulmonar (fig. 6.11).*



Fig 6.11 Rx de tórax de CIV (*web*).

Ecocardiograma: permite valorar el cortocircuito, la respuesta de las cámaras y el grado del flujo pulmonar (**Fig. 6.12**).



Fig 6.12 Ecocardiograma de CIV (Cuenllas Alvarez G, 2014).

CIV grande con presiones normales en las cavidades derechas

- Clase I: eco-Doppler
- Clase IIa: Rx tórax y ECG
- Clase III: cateterismo cardíaco

CIV grande con presiones anormales en las cavidades derechas

- Clase I: eco-Doppler
- Clase IIa: Rx tórax y ECG
- Clase IIb: cuantificación del cortocircuito con isótopos
- Clase III: cateterismo cardíaco

Subgrupo B1: presión del VD < presión del VI.

- Clase I: eco-Doppler
- Clase IIa: Rx tórax
- Clase IIb: ECG, cuantificación del cortocircuito con isótopos
- Clase III: cateterismo cardíaco

Si edad > 4 años, se debe efectuar corrección quirúrgica

Subgrupo B2: presión en el VD = presión en el VI

- Clase I: eco-Doppler. Tratamiento médico. Cirugía correctora antes del año de edad

- Clase IIa: Rx tórax y ECG
- Clase IIb: cateterismo cardíaco. Pruebas farmacológicas de vasoreactividad pulmonar

Tratamiento

A. Medicamentoso: digoxina, inhibidores de angiotensina, diuréticos, vasodilatadores.

B. Cateterismo: determina presiones pulmonares, cuantifica el cortocircuito y determina la anatomía de la CIV. En la **figura 6.13** se ve una CIV membranosa.

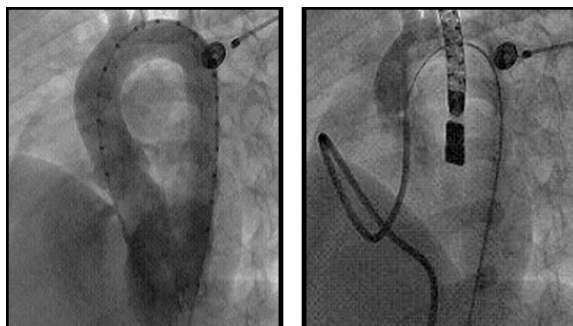


Fig 6.13 Cateterismo en la CIV membranosa (Pérez Rojas N).

Indicaciones quirúrgicas en la CIV	
CIV sintomáticas	
Insuficiencia cardíaca y/o hipertensión pulmonar	Inicio de tratamiento médico
Ninguna respuesta al tratamiento	Cirugía correctora inmediata
Mala respuesta al tratamiento	Corrección dentro del primer año
CIV asintomáticas u oligosintomáticas	
$Qp/Qs > 2$, sin hipertensión pulmonar ni EPI	Cirugía correctora: 1-2 años
$Qp/Qs > 2$ con elevación significativa de RVP	La cirugía no debe ser demorada
$Qp/Qs < 1,5$	No existe indicación quirúrgica

Cuadro 6.4 Indicaciones quirúrgicas de la CIV. EPI: estenosis pulmonar infundibular; RVP: resistencias vasculares periféricas. Qp: flujo pulmonar; Qs: flujo sistémico (Baño A et al).

C. Reparación quirúrgica temprana:

Cierre del defecto con circulación extracorpórea en lactantes de menos de 6 meses, con insuficiencia congestiva no controlada e hipertensión pulmonar. Está indicada en la CIV membranosa con insuficiencia aórtica (**fig. 6.14**).

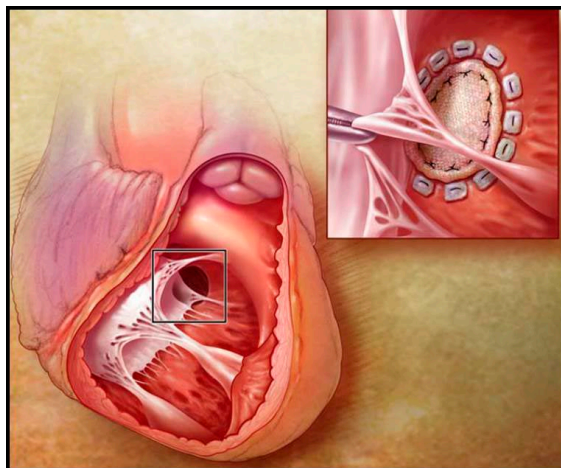


Fig 6.14 Cierre de CIV con parche (G. Cuellas-Alvarez).

3. Síndrome de Eisenmenger (SE)

En 1897, el Dr. V. Eisenmenger detectó el primer caso. En 1958, Paul Wood definió al SE como: “una hipertensión pulmonar a nivel sistémico debida a resistencias vasculares pulmonares elevadas con un flujo bidireccional o reverso a través de un defecto septal”.

La hipertensión pulmonar se puede agrupar en:

- A. Síndrome de Eisenmenger (SE) (**fig. 6.15**).
- B. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuito sistémico-pulmonar.
- C. Hipertensión arterial pulmonar asociada a pequeños defectos septales.
- D. Hipertensión arterial pulmonar *postoperatoria*.

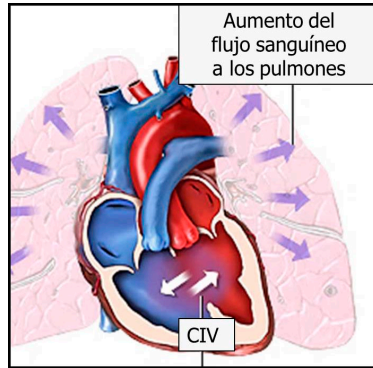


Fig 6.15 Síndrome de Eisenmenger (SE) (MedlinePlus).

Fisiopatología

El SE muestra un *cortocircuito de izquierda a derecha* con *flujo pulmonar aumentado* que provoca una *disfunción endotelial* que incrementa la *resistencia vascular pulmonar* con *inversión del cortocircuito*.

Las alteraciones histopatológicas siguen 3 estadios:

A. Hipertrofia de la media.

B. Neomuscularización arterial.

C. Fibrosis de la íntima con disminución de la luz vascular.

En la remodelación vascular participan las células endoteliales, los miocitos lisos de la media y los fibroblastos de la adventicia. Se produce hipertrofia de la media y proliferación de la íntima. La vasoconstricción, la trombosis y la remodelación vascular anormal condicionan la obstrucción de los vasos pulmonares con incremento de la resistencia vascular y de la presión arterial pulmonar. Esto provoca aumento de la postcarga ventricular derecha y conduce a la falla ventricular.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) regulan el crecimiento, proliferación y apoptosis con evidencia del descenso en la expresión del receptor 2 de la BMP que facilitaría la hipertensión arterial pulmonar. Otros receptores TGF β estimularían la proliferación de los miocitos lisos de las arteriolas pulmonares. El desequilibrio BMP/

TGF β provocaría efectos proliferativos y antiapoptóticos. Además, el endotelio sufre inflamación que desencadena *trombosis* (fig. 6.16).

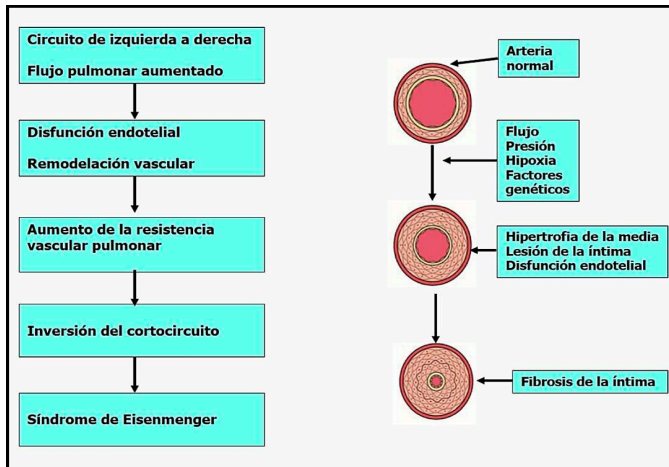


Fig 6.16 Fisiopatología del SE (Calderón Colmenero J et al, modificado).

Clínica

Presenta *disnea*, *cianosis* y progresa a la *insuficiencia cardíaca derecha*.

Auscultación: ausencia de soplo de CIV, segundo ruido reforzado, soplo sistólico expulsivo y soplos de insuficiencia pulmonar.

Diagnóstico

ECG: hay crecimiento de AD y VD. Identifica grados de hipertrofia y ritmo.

Rx de tórax: se observa aumento de AD, VD y arteria pulmonar. Permite estudiar los campos pulmonares y el tamaño cardíaco.

Ecocardiograma: es el principal estudio no invasivo para definir el tipo de CC y clarifica función ventricular, competencia valvular y otros aspectos hemodinámicos.

Cateterismo: mide presiones pulmonares, resistencia vascular pulmonar y respuesta a vasodilatadores.

Angiografía: define la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC y la operabilidad.

Tratamiento

Se basa más en la experiencia clínica que en estudios especializados.

Factores de riesgo en pacientes pediátricos: falla de VD, progresión de los síntomas, factor natriurético elevado, dilatación severa y disfunción del VD, presión pulmonar media/sistémica elevadas y aumento de la resistencia vascular pulmonar.

A. Farmacológico (terapias vasodilatadoras):

a. Antagonistas de la endotelina (Bosentán).

b. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil) y prostanoides (Epoprostenol).

c. Trombosis: anticoagulantes.

d. Oxígeno.

B. Quirúrgico:

- **Cirugía de Mustard:** la redirección del flujo reduce la hipoxia en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a CC.

- **Fístula sistémico-pulmonar tipo Potts:** anastomosis entre rama pulmonar izquierda y aorta descendente.

4. Conducto arterioso persistente (CAP) o ductus

En las primeras semanas de vida el *conducto arterioso (ductus)* conecta la *aorta descendente* con la *arteria pulmonar* y permite que la sangre oxigenada vuelva a circular por los pulmones. Su presencia es vital en la vida fetal para desviar la sangre del tronco pulmonar a la aorta. Al nacimiento, el proceso de cierre se realiza en dos etapas: en la *etapa inicial* (12-15 hs de vida) se produce *contracción y migración del músculo liso y oclusión de la luz por protrusión de la íntima con necrosis*. En la *segunda etapa* (2-3 semanas) hay *proliferación del tejido*

conectivo (íntima y media), con *atrofia de los miocitos*, *formación de fibras musculares espirales y fibrosis terminal*. Se cierra en un 80% a los 20-30 días y forma el **ligamento arterial** (fig. 6.17).

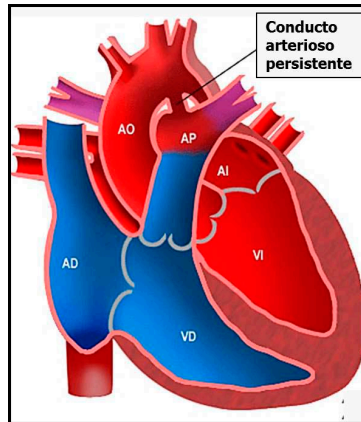


Fig 6.17 Conducto arterioso persistente (CAP)
(Stanford Children's Health).

El *conducto arterioso persistente (CAP)* (20%) une la *porción distal del arco aórtico* con la *región proximal de la arteria pulmonar izquierda*. Los factores que aumentan su incidencia son: pretérmino, síndrome de distrés respiratorio por falta de surfactante, sobrecarga venosa, asfixia perinatal, síndromes congénitos (rubéola), altitud, trisomías 21, 18 y 13.

Clasificación

1. Silentes: *no presentan soplo* ni datos de hipertensión arterial pulmonar y son diagnosticados sólo por ecocardiografía.

2. Pequeños: con *soplo continuo audible*, insignificantes cambios hemodinámicos, sin sobrecarga en cavidades izquierdas, ni hipertensión arterial pulmonar.

3. Moderados: con *soplo continuo*, pulsos amplios, sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. Con o sin datos de insuficiencia cardíaca leve (compensada).

4. Grandes: con *soplo continuo*, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar moderada o severa, con datos clínicos de *insuficiencia cardíaca descompensada*.

Fisiopatología

Las *prostaglandinas* (PGE2) y *prostaciclina* (PGI2) circulantes y locales, muy elevadas en el feto, inducen vasodilatación del ductus. Después del nacimiento, el brusco incremento en la *tensión arterial de oxígeno* inhibe los *canales del calcio* dependientes de potasio del músculo liso ductal, aumentando el calcio intracelular lo que condiciona la constricción del ductus. Los niveles de PGE2 y PGI2 caen abruptamente. Las fibras musculares de la capa media se contraen, descendiendo el flujo sanguíneo luminal con isquemia de la pared interna, dando lugar al cierre definitivo del *ductus*.

El *ductus grande* *baja la resistencia vascular pulmonar* y se produce un *cortocircuito de izquierda a derecha* con *hiperflujo pulmonar* que determina *aumento de volumen y presión en AI y VI*. Se registra *aumento de la presión sistólica y descenso de la presión diastólica* (fig. 6.18).

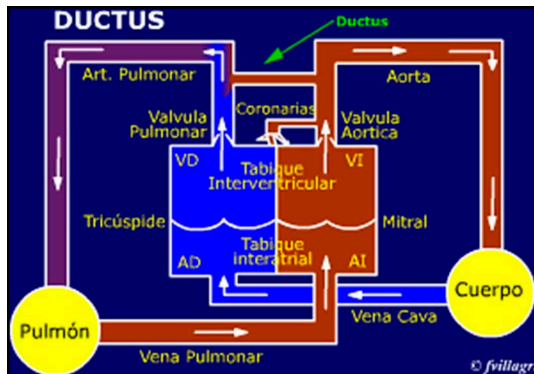


Fig 6.18 Fisiopatología del CAP (Villagrà F).

La *hipertensión pulmonar* progresa a una *enfermedad vascular pulmonar*. Cuando hay *inversión del cortocircuito* aparece el **síndrome de Eisenmenger** que se forma por **CIV más hipertensión pulmonar**.

Clínica

Ductus pequeño (menos de 1,5 mm): sufre un cierre espontáneo y, por lo general, es asintomático o **silente** y se diagnostica por ecografía. Puede detectarse un *soplo sistólico eyectivo* en foco pulmonar o región infraclavicular izquierda.

Ductus moderado (2 a 3,5 mm): presenta *congestión venosa pulmonar* con *disnea de esfuerzo* (sobrecarga de cavidades izquierdas), *infecciones respiratorias recurrentes* e *hipodesarrollo corporal*. Se ausculta *soplo sistodiastólico continuo* (*en máquina de vapor*) en foco pulmonar o en la región infraclavicular izquierda, con segundo ruido reforzado. *Hipertensión pulmonar* leve a moderada e *insuficiencia cardíaca leve* (compensada).

Ductus grande (más de 4 mm): cursa con *disnea*, *taquicardia de reposo*, *infecciones respiratorias recurrentes* y *desnutrición crónica*. A la auscultación se presenta hiperdinamia precordial (VI), *soplo sistólico eyectivo* (*máquina de vapor*) en foco pulmonar y *soplo diastólico* en foco mitral con *segundo ruido reforzado*. Hay pulsos amplios. La *hipertensión arterial pulmonar* es moderada o severa (control: presión media de la arteria pulmonar: mayor de 25 mm Hg durante el ejercicio) y se registra *insuficiencia cardíaca descompensada*.

Presión arterial pulmonar: leve: 25-40 mm Hg; **moderada:** 41-55 mm Hg y **severa:** más de 55 mm Hg.

Diagnóstico

Rx de tórax: *cardiomegalia con aumento del VI y AI, incremento del flujo pulmonar y dilatación del arco pulmonar y del botón aórtico* (**Fig. 6.19**).

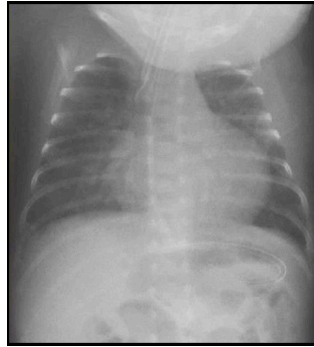


Fig 6.19 Rx de tórax del CAP (*web*).

ECG: en ductus moderado hay *onda P bifásica* y *signos de sobrecarga volumétrica de VI*. En ductus grandes hay *sobrecarga biventricular*.

Ecocardiograma: registra morfología y diámetros del ductus, datos indirectos de sobrecarga y presión arterial pulmonar, grado de dilatación de AI/VI y repercusión hemodinámica (**Fig. 6.20**).

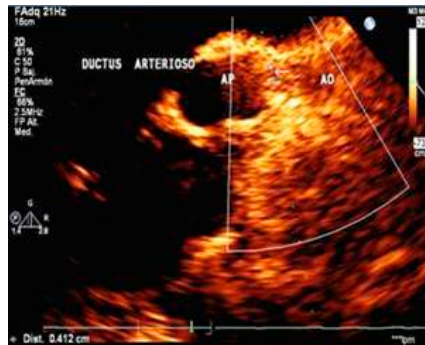


Fig 6.20 Ecocardiograma del CAP (ductus) (*Valdes Martín A*).

El **cuadro 6.5** presenta los hallazgos ecográficos en CAP pequeño, moderado y grande.

Hallazgos ecográficos	Pequeño	Moderado	Grande
Diámetro ductus	< 1.5 mm	1.5-2 mm	> 2 mm
AI/Ao	< 1.4	1.4-1.6	>1.6
Fracción acortamiento	> 40%	30-40%	< 30%

Cuadro 6.5. Hallazgos ecográficos en el CAP. AI: aurícula izquierda/Ao: raíz aórtica.

Cateterismo: permite el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar, con prueba de reactividad vascular utilizando vasodilatadores (óxido nítrico).

Angiografía pulmonar: sirve para ver la morfología arterial-arteriolar y la resistencia vascular pulmonar y sistémica.

Tratamiento

1. **Ductus permeable:** **prostaglandina 1 (PGE1) e indometacina** antes de los 7 días de vida (0.2 mg/Kg cada 12-24 hs vía naso-gástrica, 3 dosis: 90% de éxito). No se da indometacina si hay sangrado digestivo o daño renal.

2. **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca.**

3. **Cateterismo terapéutico** si hay repercusión hemodinámica

4. **Cierre percutáneo con catéter transeptal (Amplatzer) (90% de éxito) (cuadro 6.6).**

5. **Cirugía** (10% restante). Pacientes de menos de 8 kg con insuficiencia cardíaca (**fig. 6.21**)

6. **Profilaxis de infecciones: antibióticos.**

Indicaciones para la intervención de cierre del ductus:	
Clase I	Hay acuerdo para el cierre: a. Asintomáticos b. Con soplo continuo c. Asintomáticos con soplo sistólico
Clase II	El cierre puede o no estar indicado: Ductus silentes como hallazgo ecocardiográfico
Clase III	Hay acuerdo en que el cierre es inapropiado: Enfermedad vascular pulmonar irreversible

Cuadro 6.6. Indicaciones del cierre del ductus (Medrano C. et al).

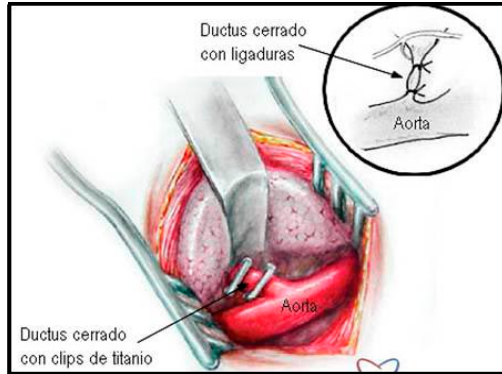


Fig 6.21 Tratamiento quirúrgico del ductus
(Cardiocongenitas.com.ar).

5. Estenosis valvular aórtica (EA)

La frecuencia es de 5-7% con predominio masculino (4:1). La EA tiene un *desarrollo inadecuado de las valvas aórticas* que están *engrosadas y fusionadas con disminución del área de apertura valvular*. Hay *obstrucción al flujo de salida del VI (fig. 6.22)*.

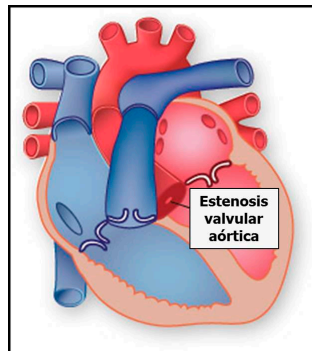


Fig 6.22 Estenosis valvular aórtica (EA) (Ecu Red).

En la mayoría de los casos se trata de una *válvula bicúspide* con *velos desiguales*, pero también puede ser *unicúspide* (fig. 6.23).

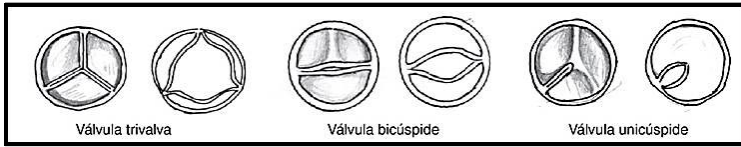


Fig 6.23 Tipos de válvulas aórticas (García ML et al.).

Clasificación

1. **Valvular:** válvula hipoplásica, displásica o anormal en número.
2. **Subvalvular:** engrosamiento en el anillo (forma hereditaria). Las mutaciones en los genes NOTCH, que codifican proteínas receptoras transmembrana, causan lesiones en el desarrollo valvular (transmisión autosómica dominante).
3. **Supravalvular.** Se detecta mutación del gen de la elastina y pueden estar alteradas las coronarias y las arterias pulmonares.

Fisiopatología

Se presenta una *obstrucción del flujo de salida del VI* que determina un *aumento de presión sistólica con hipertrofia y disfunción del VI*. Además, el aumento del tiempo de eyección del VI lleva a un *incremento en el consumo de O₂ miocárdico* que produce *isquemia y fallo del VI*. La isquemia aumenta con el aumento de presión diastólica del VI y el descenso de la presión aórtica que contribuyen a descender el O₂ miocárdico (**fig. 6.24**).

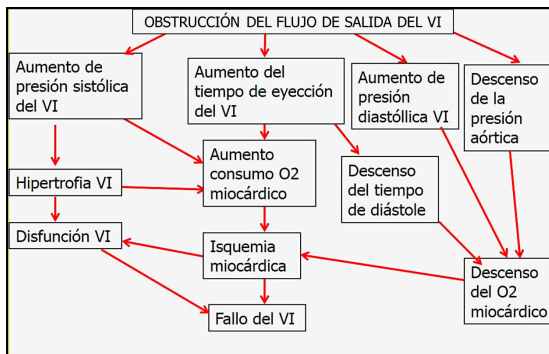


Fig 6.24 Fisiopatología de la EA (Avilés A).

Clínica

El paciente puede estar asintomático largo tiempo y en algunas ocasiones, se registra un *soplo sistólico*.

EA del RN: presenta *insuficiencia cardíaca congestiva* y *shock cardiogénico con pulsos débiles*. La presencia de un ductus permeable con un *cortocircuito de derecha a izquierda* constituye un mecanismo compensador.

EA del RN/lactante: *soplo sistólico eyectivo rudo* en borde paraesternal izquierdo que se irradia al cuello y función cardíaca conservada.

EA del niño mayor: puede presentar fatiga, angor y síncope ante esfuerzos. Hay click seguido de *soplo sistólico rudo con frémito*.

Diagnóstico

Rx de tórax: *normal o hipertrofia de VI, dilatación postestenótica de la aorta, congestión venosa pulmonar (fig. 6.25)*.

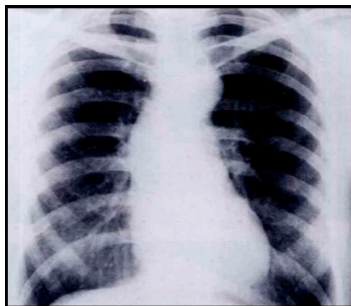


Fig 6.25 Rx de tórax de la EA (web).

ECG: *normal o hipertrofia de VI y trastornos de repolarización*.

Ecocardiograma: valora la morfología valvular, su grado de severidad y la presencia de insuficiencia aórtica.

Doppler: mide presión transvalvular y estado hemodinámico.

- *EA ligera:* gradiente Mx < 40 mm Hg.
- *EA moderada:* gradiente Mx 40-70 mm Hg.
- *EA severa:* gradiente Mx > 70 mm Hg.

Angiografía: valora el grado y nivel de la estenosis (fig. 6.26).

Cateterismo: previo a la valvuloplastia.

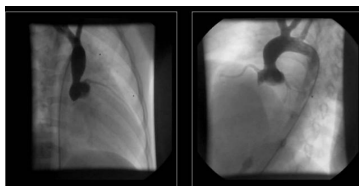


Fig 6.26 Angiografía de la EA (slideshare).

Tratamiento

- **EA leves a moderadas:** tratamiento conservador.

- **EA del RN:** mantener el *ductus abierto con PEG1* y regular *acidosis*. Cuando se presenta disfunción miocárdica se prescriben *inotrópicos* y si hay alto riesgo de endocarditis bacteriana se dan *antibióticos*. En los casos con hipertensión pulmonar se usa el óxido nítrico

- **EA severas:**

1. **Valvuloplastia percutánea.**

2. **Valvulotomía quirúrgica (fig. 6.27):** se agranda el anillo aórtico (balón) o se hace resección sub o supraaórtica.

3. **Recambio valvular:** valvuloplastia o valvulotomía.

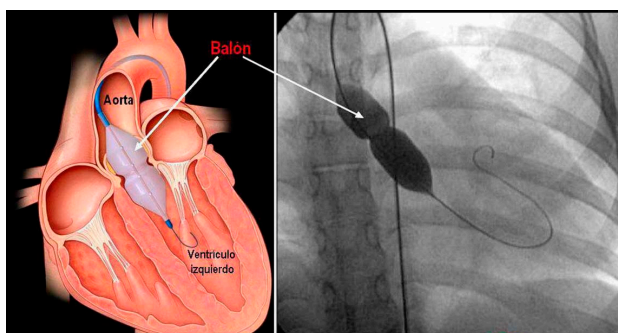


Fig 6.27 Valvulotomía mediante balón (www.cardiocongenitas.com.ar).

6. Estenosis valvular pulmonar (EP)

Presenta una frecuencia del 8%. La *estenosis pulmonar (EP)* se produce por fusión o ausencia de las comisuras y se origina en un desarrollo alterado del bulbo cardíaco. La EP determina *dilatación postestenótica del tronco de la arteria pulmonar* con una *hipertrofia de VD, infundíbulo y AD* en la etapa inicial. En un 20% de los casos, la válvula es bicúspide y en un 10% presenta valvas muy gruesas, displásicas, formadas por tejido mixomatoso (**fig. 6.28**).

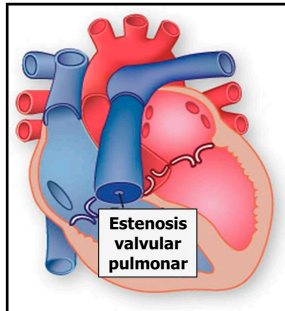


Fig 6.28 Estenosis valvular pulmonar (EP)
(FotoseImagenes.net).

Clasificación

Se presentan 3 tipos (**fig. 6.29**).

- A. Estenosis supravalvular.**
- B. Estenosis valvular.**
- C. Estenosis subvalvular.**

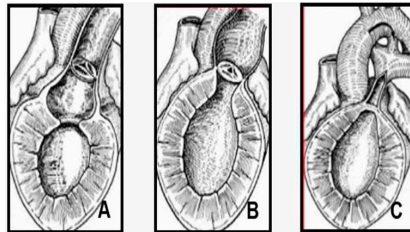


Fig 6.29 Tipos de EP (slideshare).

Fisiopatología

La obstrucción de la válvula pulmonar determina un *mayor tiempo de vaciamiento del VD*, con *aumento concomitante de la presión sistólica y de la sobrecarga de volumen* en dicho ventrículo. Esto lleva a la *hipertrofia del VD* y a una *progresiva insuficiencia cardíaca derecha*. Se mantiene un *gasto pulmonar normal*. La menor distensibilidad ventricular y la menor resistencia al vaciamiento generan *hipotrofia del VD* (**fig 6.30**).

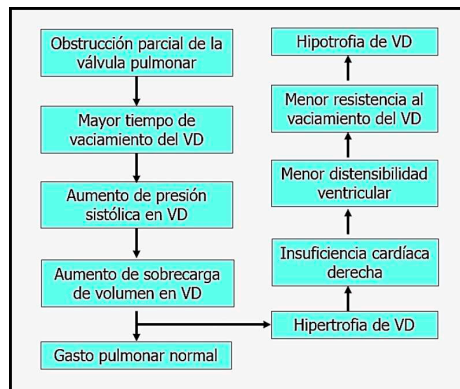


Fig 6.30 Fisiopatología de la EP.

Clínica

EP ligera: niños asintomáticos cuando la obstrucción es leve. Se ausculta *soplo sistólico rudo en foco pulmonar* precedido de click.

EP moderada: hay disnea al esfuerzo. Auscultación: *soplo sistólico intenso y segundo ruido disminuido* por restricción de la movilidad valvular.

EP severa: cursa con *hipertrofia de VD*. La forma severa del RN presenta cianosis, hipoxemia y acidosis.

Diagnóstico

ECG: detecta *hipertrofia de VD* con sobrecarga sistólica y *crecimiento de AD*.

Rx de tórax: presenta *prominencia del tronco de la arteria pulmonar* por dilatación post-estenosis e *hipertrofia del VD* (**fig. 6.31**).

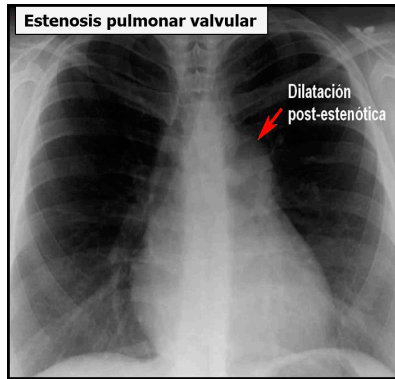


Fig 6.31 Rx de tórax de la EP (CardioCongenitas).

Ecocardiograma-Doppler: estrechamiento del anillo valvular engrosado. Valora válvula, VD, arteria pulmonar y gradientes de presión con flujo turbulento postestenótico.

Si la EP es severa, el VD aparece hipoplásico con paredes hipertróficas, pudiendo progresar a atresia pulmonar (fig. 6.32).

EP ligera: menos de 40 mm Hg.

EP moderada: 40-60 mm Hg.

EP severa: más de 60 mm Hg.

Cateterismo: solo cuando se indica valvuloplastia.

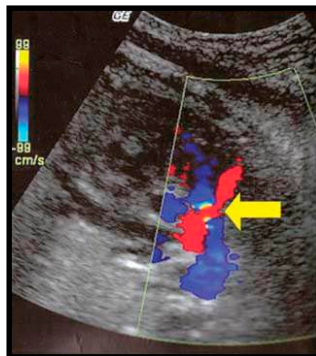


Fig 6.32 Ecocardiograma fetal Doppler color de EP: eje corto en la salida del VD, se observa el anillo pulmonar pequeño < 3mm flecha) (Hernández Herrera R. et al).

Tratamiento

1. **Profilaxis de infecciones:** antibióticos.
2. **RN:** PEG1 para mantener ductus abierto y control de acidosis.
3. **Valvuloplastia con catéter balón:** con gradientes bajos y escasa lesión anatómica.

4. **Valvulotomía:** se hace liberación de las adherencias valvulares.

5. **Valvectomía:** se remueve la válvula y se ensancha el anillo con parche. Se hace cuando la válvula es muy displásica o tiene anillo hipoplásico.

6. **Reemplazo valvular con prótesis:** se recomienda en adultos.

El tratamiento de elección es la *valvuloplastia pulmonar percutánea*, indicada con gradientes por encima de 40-50 mmHg en mayores de 2 años. La valvuloplastia está indicada a cualquier edad con gradientes por encima de 80 mmHg (**fig. 6.33**).

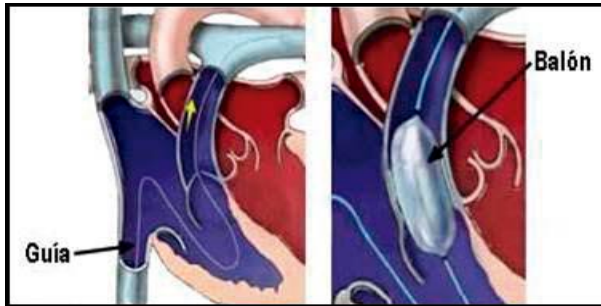


Fig 6.33 Tratamiento de EP con balón (*CardioCongenitas.com.ar*)

7. Coartación de aorta (CoA)

Presenta una frecuencia del 6-8%. La *coartación de aorta (CoA)* muestra *constricción de la luz aórtica* localizada por lo general en la *unión del cayado con aorta descendente*. Predomina en el sexo femenino (2:1). Puede estar asociada con un síndrome de Turner. Un 70% de los casos presentan *válvula aórtica bicúspide* (**fig. 6.34**).

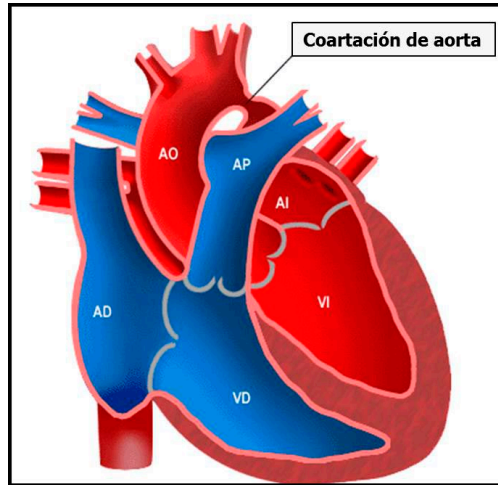


Fig 6.34 Coartación de aorta (CoA) (Stanford Children's).

Clasificación

- En función de la edad:
 - **Infantil:** hipoplasia tubular del arco aórtico proximal al conducto arterioso. Es asintomática en primera infancia.
 - **Del adulto:** repliegue aislado (membrana) de la aorta frente al conducto arterioso cerrado (ligamento arterial) y en posición distal a los vasos del cayado.
- De acuerdo a su relación con el ductus (**fig. 6.35**):
 - **Pre-ductal.**
 - **Yuxtaductal:** 98% de los casos es distal a la arteria subclavia.
 - **Post-ductal.**
- Según la presencia o no de lesiones asociadas:
 - **Simple.**
 - **Compleja.**

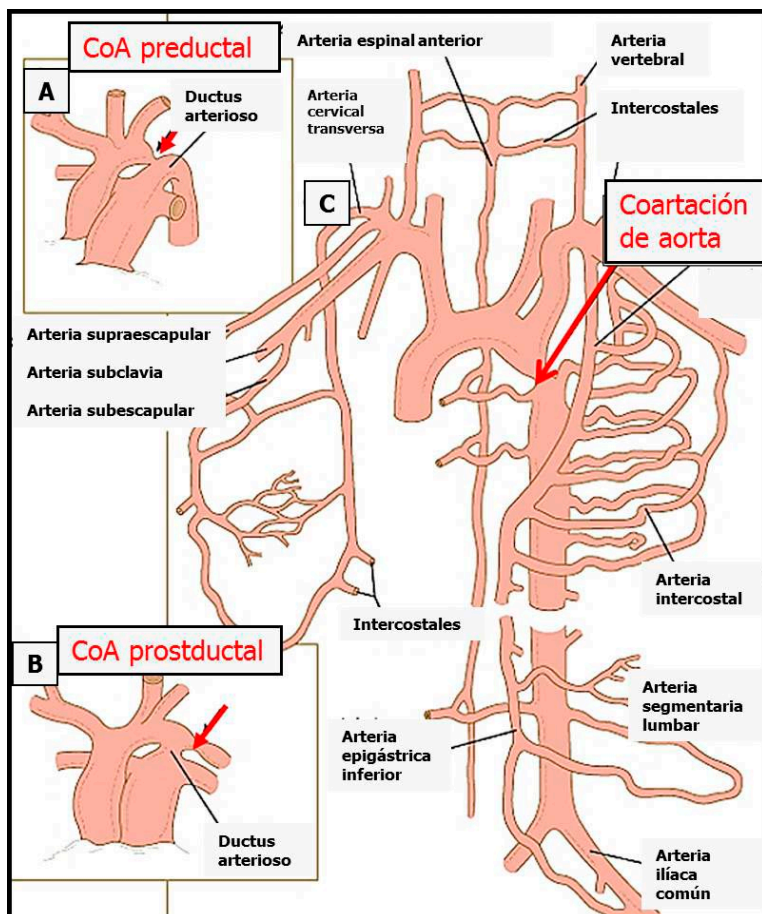


Fig 6.35 Coartación aórtica pre y postductal (Carlson BM).

Fisiopatología

La mayor parte de los casos de CoAo consiste en una estenosis de la parte superior de la aorta torácica descendente a nivel del ductus (yuxtaductal). En el neonato, tras el cierre del *foramen oval* y del ductus arterioso, todo el gasto cardíaco debe atravesar el segmento aórtico estenótico. La presencia de *coartación aumenta la resistencia*

al flujo de salida del VI, lo cual eleva la presión telediastólica del VI, la aorta y sus ramas. Dependiendo de la severidad de la estenosis, el gasto cardíaco y la presencia de colaterales, el gradiente de presión que se genera entre la parte proximal y distal a la obstrucción aórtica alcanza los 50-60mmHg. Entre los diferentes mecanismos de compensación, quizá el más importante es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, que intenta normalizar el estrés de su pared y la postcarga ventricular, tratando de mantener la función sistólica dentro de los límites normales.

Clínica

1. CoA neonatal: severa. Puede asociarse a hipoplasia del istmo aórtico y a gran ductus con *flujo de derecha a izquierda* hacia aorta descendente. Cuando el ductus se cierra hay *shock, oliguria, acidosis y distrés respiratorio. No se palpan pulsos femoral y axilar.*

2. CoA neonatal a partir de las 3 semanas de vida: con obstrucción aórtica, *diferencia de pulsos y tensión arterial entre miembros superiores e inferiores.* Insuficiencia cardíaca e infecciones respiratorias.

3. CoA del niño mayor: asintomáticos. Motivo de consulta: *soplo sistólico. Asimetría de pulsos y tensión arterial entre ambos brazos y soplo sistólico (2º-3er espacio intercostal izq./área interescapular). Ausencia de pulsos femorales.*

Diagnóstico

EGC: el RN y lactante con CoA severa muestra *hipertrofia del VD y bloqueo incompleto de rama derecha.* Niños mayores: *normal o con hipertrofia de VI.*

Rx de tórax: el lactante con CoA severa presenta *cardiomegalia* (aumento del VI) con *congestión venosa pulmonar.* En algunos casos se observa *erosión costal* (borde inferior de las costillas).

Ecocardiograma: diagnóstico de la zona coartada y valoración del grado de severidad.

Eco Doppler: estudia gradiente a través de la CoA. Es el método de elección (**fig. 6.36**).



Fig 6.36 En la flecha la CoA (*Centella Hernández et al.*).

Angio-RMN: el cateterismo y la angiografía permiten demostrar la anatomía de la zona coartada, su severidad y extensión (**fig. 6.37**).

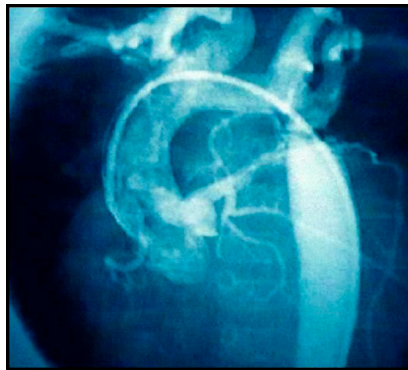


Fig 6.37 Angiografía de la CoA (*slideshare*).

Tratamiento

- **RN/lactante con CoA severa:** PGE1 para mantener el ductus abierto, inotrópicos, regulación de la acidosis y reparación quirúrgica.

- **Paciente asintomático:** en el RN se hace dilatación con balón y se repite el procedimiento al año.
- **Angioplastia con balón:** en lactantes de más de 1 mes con marcada inestabilidad hemodinámica.
- **Resección y anastomosis término-terminal.**
- **Aortoplastia con stent (fig. 6.38).**
- **Aortoplastia con flap de subclavia.**
- **Interposición de injerto.**

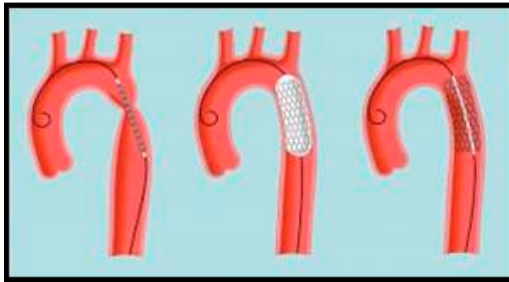


Fig 6.38 Aortoplastia con stent (<https://ductusarteriosuspersistente.coartacion.weebly.com/coartacion-aortica.html>).

8. Canal aurículo ventricular persistente (CAVP)

Presenta una frecuencia del 4%. El canal AV persistente (CAVP) implica alteraciones en las válvulas AV, en el septum interauricular y en el septum interventricular. En el proceso de cardiogénesis hay ausencia de ácido retinoico, con falla en el desarrollo embriológico de los cojinetes endocárdicos. La relación entre ambos sexos es de 1:1. Puede ser *parcial o completo* (insuficiencia cardíaca). Presenta retraso del crecimiento, hepatomegalia, cianosis mínima e infecciones intercurrentes (fig. 6.39).

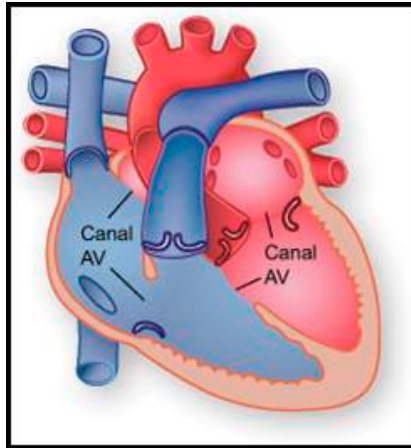


Fig 6.39 Canal AV persistente (CAVP) (MedlinePlus).

Clasificación

1. Canal AV parcial: tiene el anillo mitral y tricúspideo separados. Presenta los siguientes rasgos anatómicos aislados o combinados.

- A. Comunicación interauricular tipo *ostium primum*.
- B. Comunicación interventricular del tracto de entrada.
- C. Hendidura de la válvula mitral anterior.
- D. Hendidura de la válvula septal tricúspidea.

2. Canal AV completo:

Tiene un defecto septal grande y compromete los componentes interauricular e interventricular con válvula AV común (cinco valvas).

Fisiopatología

La alteración hemodinámica está definida por los *cortocircuitos en los niveles auricular y ventricular, la regurgitación AV y la relación entre la resistencia pulmonar y sistémica*. Los cortocircuitos a través de CIA-CIV generan *cardiomegalia con dilatación de ambos ventrículos y del anillo AV*.

Clínica

1. Canal AV parcial tipo *ostium primum*: al principio hay pocos síntomas. Luego evolucionan a una forma de CIA tipo *ostium secundum*. Cuando aparece insuficiencia mitral hay limitación de la actividad física con infecciones respiratorias, taquipnea e hipodesarrollo pondoestatural. Puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca congestiva. Auscultación: *soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar con segundo ruido desdoblado*. Cuando se asocia a insuficiencia mitral severa hay sobrecarga volumétrica del VI y soplo sistólico.

2. Canal AV completo: presentan *severa falla cardíaca* durante el primer año de vida con taquipnea, falta de desarrollo corporal y pobre perfusión periférica. Auscultación: *soplo pansistólico en borde esternal izquierdo y segundo ruido reforzado*. Puede evolucionar a una enfermedad vascular pulmonar.

Diagnóstico

Rx de tórax:

A. Canal AV parcial: hallazgos similares a una CIA: *cardiomegalia moderada con prominencia de cavidades derechas*.

B. Canal AV completo: *cardiomegalia importante a expensas de todas las cavidades, arteria pulmonar dilatada y trama vascular pulmonar aumentada*.

ECG: signos de *hipertrofia biventricular o derecha*, ondas P normales o altas, *retraso de conducción del VD* y prolongación ocasional de PR.

Cateterismo y angiografía: magnitud del cortocircuito, gravedad de la hipertensión pulmonar, grado de elevación de las resistencias vasculares y gravedad de la insuficiencia.

Oximetría: identifica los cortocircuitos, mide saturación de O₂ y confirma la gravedad de la enfermedad vascular pulmonar.

Ecocardiograma: registra *aumento del VD*, superposición de ecos en válvula mitral, posición muy baja de las válvulas AV y *deformación en “cuello de ganso” en el tracto de salida del VI*. Evalúa: **(fig. 6.40)**.

1. Magnitud de los cortocircuitos.

2. Grado de elevación de la resistencia vascular pulmonar.
3. Gravedad de la insuficiencia de las válvulas AV.

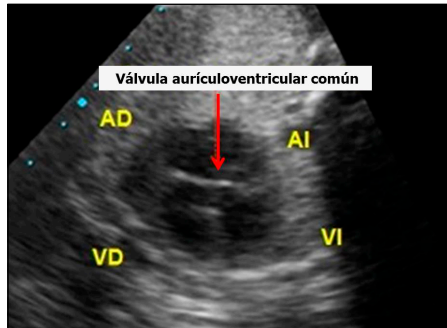


Fig 6.40 Ecocardiograma del CAVP (*CardioCongenitas.com.ar*).

Tratamiento (fig. 6.41)

1. **Canal AV parcial:** diuréticos, reducción de la precarga, inhibidores de ECA. Cuando se agravan se cierra la CIA tipo *ostium primum*

2. **Canal AV completo:** se opera entre los 4-6 meses con doble parche. Los pacientes que sobreviven sin ser operados desarrollan enfermedad vascular pulmonar o estenosis pulmonar.

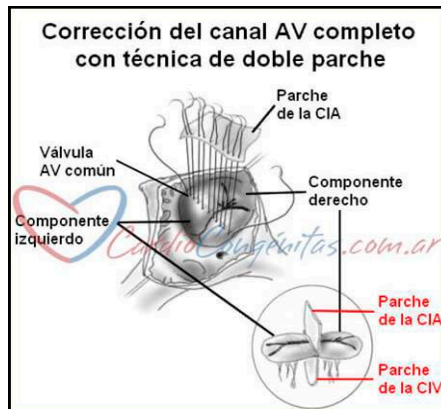


Fig 6.41 Tratamiento quirúrgico del CAVP (*CardioCongenitas.com.ar*).

Bibliografía

- Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Pulmonary vascular disease. *Chest* 137:52-62, 2010.
- Amato JJ, Douglas WI, James T, Desai U. Coarctation of the aorta. *Ann Sem Thorac Pediatr Card Surg* 3:125-141, 2000.
- Benson LN, Freedom RM. Atrial septal defect. In: Neonatal heart Disease. Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (ed). London: Springer Verlag p.1633-1643, 1992.
- Bullock F. Closing the patent duct: context and controversy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017. doi: 10.1136/archdischild-2017-313593.
- Calderón-Colmenero J, Sandoval Zárate J, Beltrán Gámez M. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. *Arch Cardiol Mex* 85(1):32-49, 2015.
- Calkoen EE et al. Defecto septal auriculoventricular: desde el desarrollo embrionario hasta el seguimiento a largo plazo. *Int J Cardiol* 202:784-795, 2016.
- Cardiopatías congénitas. MedLine Plus, Enciclopedia Médica, 2013: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001114.htm>
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Elsevier, 2009.
- Cassalett Bustillo G, Carrillo Angel GA, Franco Rivera JA. Estenosis pulmonar. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu
- Centella Hernández T et al. Coartación de aorta. Interrupción del arco aórtico. *Cir Cardiovasc* 21:97-106, 2014
- D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Resp Rev* 126:328-337, 2012.

- Daliento L, Somerville P, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 19:1845-1855, 1998.
- De la Cruz MV, Sánchez Gómez C. Consideraciones anatómicas y embriológicas de la septación cardíaca normal y patológica. Septum interauricular. *Bol Med Hosp Inf Mex* 46(3):198-202, 1989.
- Demir T, Ozlunc F, Eroglu AG et al. Outcome for patients with isolated atrial septal defects in the oval fossa diagnosed in infancy. *Cardiol Young* 18(1):75-78, 2008.
- Díaz Góngora GF, Fragoso Cuello C, Gordillo Tobar L. Comunicación interauricular (CIA): defectos del complejo septal interauricular. En *Cardiopatías congénitas* www.bdigital.unal.edu
- Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 27:1737-1742, 2006.
- Elsayed YN, Fraser D. Patent ductus arteriosus in preterm infants, Part 1: Understanding the pathophysiologic link between the patent ductus arteriosus and clinical complications. *Neonatal Netw* 36(5):265-272, 2017.
- Fathallah M, Krasuski RA. Pulmonic valve disease: Review of pathology and current treatment options. *Current Cardiol Rep* 19(11):108, 2017.
- Fedderly RT. Left ventricular out flow obstruction. Valvar aortic stenosis. In: Berger Sed. *The Pediatric Clinics of North America. Pediatric Cardiology* p. 376-383, 1999.
- Feldt RH, Edwards WD, Puga FJ. Atrial septal defect and atrioventricular canal. In: *Heart disease in infants, children and adolescents* 3rd ed. Adams FH, Emmanouilides GC (ed). Williams and Wilkins p.118-134, 1983.
- Fernández Gómez OM, Manrique Rincón FL. Coartación aórtica. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu

- Florez Cabeza ME. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu
- Fragoso C, Cadavid E, García A. Estenosis valvular aórtica. En: Díaz G, Sandoval N, Vélez J, Carrillo G (Ed). *Cardiología Pediátrica*. 1ª edición. McGraw-Hill, p. 635-650, 2003.
- Franco Rivera JA, Carrillo Angel, GA, Cassalett Bustillo G. Canal auriculoventricular. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu
- Furrer D, Ross JP, van Dam R. The primum defects (ventral atrial septal defects). *Am Heart J* 7r:642, 1996.
- Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Breathe-5. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 114:48-54, 2006.
- García ML, Izquierdo Riezu A, Pastor EJ. Estenosis aórtica: valvular, subvalvular y supravalvular. Cap 21. www.scielo.cl/scielo.php=sci
- García Torres A, Vélez Moreno JF. Estenosis aórtica. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu*
- Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet* 383(9932):1921-1932, 2014. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725467.
- Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U, Greber-Platzer S, Male C. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics* 118(4):1560-1565, 2006.
- Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 89:34-38, 2002.
- Información sobre la cardiopatía congénita de la válvula pulmonar. España: Medtronic Ibérica S. A. 2010.
- Insa Albert B, Malo Concepción P. Comunicación interventricular. *Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia*
- Jensen B et al. Desarrollo del septo auricular en relación con la anatomía posnatal y las comunicaciones interauriculares. *Heart* 103(6):456-462, 2017.

- Kirklin J, Barrat-Boyes B. Aortic atresia and other forms of hypoplastic left heart physiology. In: Kirklin J. Cardiac Surgery. 3ed. NewYork: Churchill Livingstone:1377-1400, 2013.
- Kouchoukos NT, Blacstone EH et al. Congenital aortic stenosis. In: Kirklin JW, Barrat-Boyes eds. Cardiac Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone p 1265-1313, 2003.
- Lev M. The pathologic anatomy of ventricular septal defects. *Dis Chest* 35:533-545, 1989.
- Mahoney LT, Truesdell SC, Krzmarzick TR, Lauer RM. Atrial septal defects that present in infancy, *Am J Dis Child* 140:115-118, 1986.
- Marelli AJ. Congenital heart disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 69, 2016.
- Maroto Monedero C, Enríquez de Salamanca F, y col. Guías de la práctica clínica en las cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol* 54(1):49-66, 2001.
- Medrano C, Zavarella C. Ductus arterioso persistente (en el niño a término) y ventana aortopulmonar. Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Moore K, Persaud T. Embriología humana con orientación clínica. Ed. Panamericana, el desarrollo del ser humano. 7ma ed. Madrid. Elsevier: 368-375, 2010.
- Morris MJ, McNamara DG. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. Garson A Jr, Bricker J Timothy, Fisher DJ, Neih SR, eds. The science and practice of pediatric cardiology. Williams & Wilkins 1:1317-1346; 1998.
- O'Byrne ML et al. Transcatheter device closure of atrial septal defects: more to think about than just closing the hole. *Current Opin Cardiol*, 2017. doi: 10.1097/HCO.00476.
- Pascual Concepción P. Comunicación interventricular. Protocolos diagnósticos y terapéuticos: www.secardiolped.org
- Peixoto Ferraz de Campos F, Benvenuti LA. Síndrome de Eisenmenger. *Autops Rep* 7(1):5-7, 2017.

- Perich Durán RM. Cardiopatías congénitas más frecuentes. *Pediatr Integral* XII (8):807-818, 2008.
- Prakash SK et al. Una hoja de ruta para investigar la base genética de la válvula aórtica bicúspide y sus complicaciones. *J Am Coll Cardiol* 64(8):832-839, 2014.
- Restivo A et al. La malformación de Eisenmenger: un estudio morfológico. *Cardiol Young* 26(2):269-279, 2016.
- Ronderos M, Piñeros D, García A. Estenosis pulmonar. En: *Cardiología Pediátrica*. Diaz G, Sandoval N, Velez JF, Carrillo G (Eds). McGraw Hill. Bogotá p. 653-665, 2003.
- Rowe R, Freedom RM. Atrial septal defect. In: *The neonate with congenital heart disease*. Rowe R, Freedom RM, Merizi A, Bloom K (ed). *Major problems in clinical pediatrics*. Saunders Company p. 595-601, 1981.
- Sadler TW. Lagman. *Embriología Médica con orientación clínica*, 8va ed., 2010.
- San Luis Miranda, Arias-Monroy LG y col. Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Seg Soc* 50(4):453-463, 2012.
- Santos de Soto J. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol Supl* 5:77-89, 2008.
- Silverman NH. Interatrial communication. In *Pediatric echocardiography*. Williams & Williams, pg 109-121, 1993.
- Soto B, Becker AE, Moulart AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J* 43:332-343, 1980.
- Spicer DE et al. Defecto septal ventricular. *Orphanet J Rare Dis* 9:144, 2014.
- Spies C, Ujivari F, Schrader R. Transcatheter closure of a 22 mm patent ductus arteriosus with Amplatzer atrial septal occluder. *Caterer Cardiovasc Inter* 64(3):352-355, 2005.
- Staper Ortega CM. Ductus arterioso persistente. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu

- Timmis GC, Gordon S, Reed JO. Spontaneous closure of atrial septal defect. *JAMA* 196:137-139, 1996.
- Tracy E et al. Quantification of the area and shunt volume of multiple, circular, and noncircular ventricular septal defects: A 2D/3D echocardiography comparison and real time 3D color Doppler feasibility determination study. *Echocardiography*, 2017. doi: 10.1111/echo.13742.
- Turner DR et al. Cierre de defecto septal auricular secundario con ocluser septal Amplatzer: un estudio prospectivo, multicéntrico, postaprobación. *Circ Cardiovasc Interv* 10(8), 2017.
- University of Maryland Medical Center. Cardiopatías congénitas. Overview. Baltimore: UMMC; 2012. http://www.umm.edu/esp_ency/article/001114.htm
- Wolf D, Daniels O. Management of valvar aortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 23:375-377, 2002.

1. Tetralogía de fallot (TF)

La *tetralogía de Fallot (TF)* presenta una frecuencia del 7-10%. Se origina en una anomalía del *septo troncoconal desplazado a la derecha*. El cortocircuito de derecha a izquierda lleva a la **cianosis** y el descenso de la resistencia periférica provoca **crisis hipóxicas**. Ha sido llamada la “*maladie bleu*”.

Etiología

- Anomalías cromosómicas: se identifican en el 16% de los niños con el *síndrome CATCH22* (microdelección del 22q11) y en el 15% de los pacientes con *síndrome de Down*.
- Alcoholismo.
- Diabetes.
- Rubéola durante el embarazo.
- Fármacos anticonvulsivantes.
- Fenilcetonuria materna.
- Nutrición deficiente durante la gestación.

- Causa desconocida.

Componentes (fig. 7.1):

1. Estenosis pulmonar.
2. Hipertrofia de VD.
3. Comunicación interventricular (subaórtica).
4. Aorta cabalgante (dextroposición).

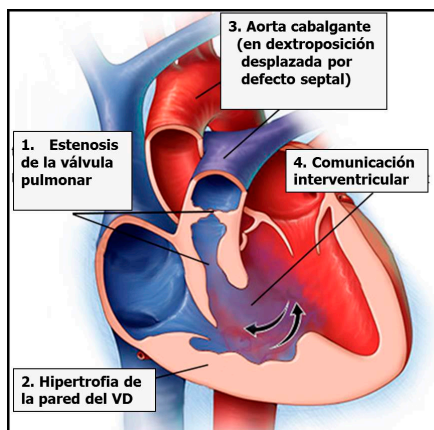


Fig. 7.1 Componentes de la tetralogía de Fallot (TF) (Mayo Clinic).

Clasificación

1. Fallot típico (estenosis pulmonar moderada): 70%.
2. Fallot rosado (15%).
3. Fallot extremo (5%).
4. Fallotización de una CIV (5%).

Fisiopatología

La estenosis pulmonar sumada a una CIV crea una *sobrecarga del VD* que determina un *cortocircuito de derecha a izquierda*. Esto se asocia a un descenso de la resistencia periférica, un flujo preferencial hacia la aorta e *hipoflujo pulmonar (isquemia)*. Pueden presentarse **crisis hipóxicas** con taquipnea, síncope, pérdida de con-

ciencia, convulsiones, ACV y muerte. La hipoxia crónica lleva a una *acidosis metabólica* y a diversas complicaciones (fig. 7.2).

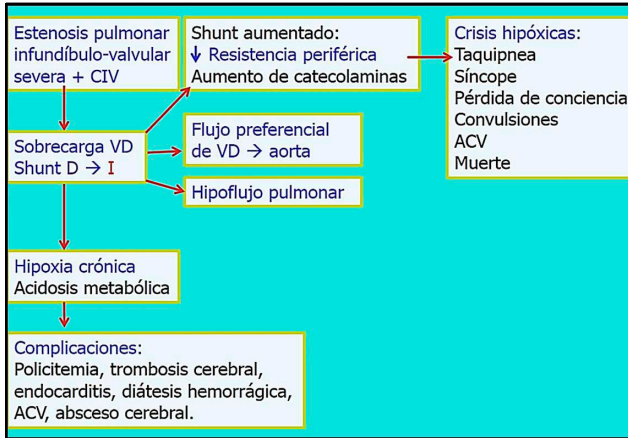


Fig. 7.2 Fisiopatología de la TF.

Clínica

- **Cianosis progresiva.**
- Menor tolerancia al esfuerzo.
- **Soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar** (estenosis pulmonar) con frémito y segundo ruido único disminuido (fig. 7.3).

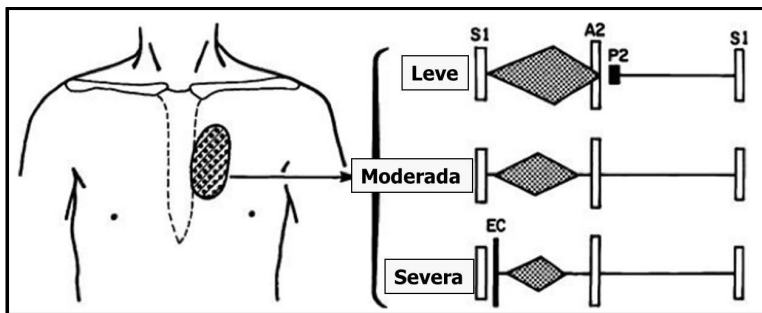


Fig. 7.3 Auscultación en TF (Cuellas Alvarez G.).

- Se desarrollan **crisis hipóxicas** con disnea, cianosis y pérdida de la conciencia en las que una *posición en cuclillas* mejora el cuadro al aumentar el retorno venoso.

- **Cianosis crónica:** se forman los *dedos en palillo de tambor* (fig. 7.4).



Fig. 7.4 Dedos en palillo de tambor (TF) (Carlson BM).

- Con el tiempo aparecen *áreas eritematosas* en pómulos y lóbulos de orejas. El *crecimiento es anormal* y puede aparecer *anemia*.

- La inserción de una *endocarditis infecciosa* lleva a la *insuficiencia cardíaca*.

Diagnóstico

Rx de tórax: presenta un *arco medio pulmonar excavado*, disminución del flujo pulmonar, *hipertrofia del VD*, *arco aórtico derecho* (25%) y es característico un **corazón en zueco** (punta levantada) (Fig. 7.5).

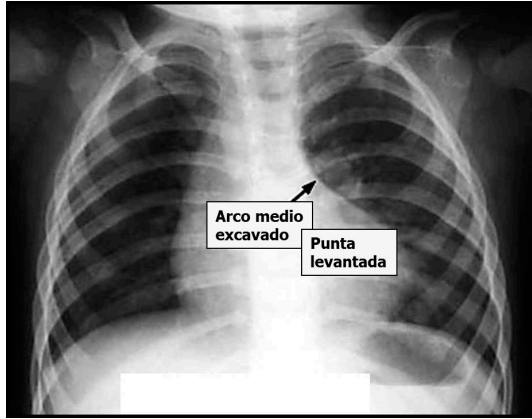


Fig. 7.5 Rx de tórax de la TF (*CardioCongenitas.com.ar*).

ECG: registra un eje a la derecha por hipertrofia de VD y crecimiento de AD. Onda R dominante en derivaciones precordiales derechas. Onda P alta y puntiaguda con bloqueo de rama derecha.

Ecocardiograma: permite registrar el tamaño y extensión de la CIV, grado de cabalgamiento de aorta, severidad de obstrucción del VD, tamaño de arterias pulmonares, anatomía de las arterias coronarias, arco aórtico y *ductus* (fig 7.6).



Fig. 7.6 Ecocardiograma de la TF (*Quiroga H*).

Cateterismo: se indica cuando el eco no define la anatomía.

RMN: permite el seguimiento a largo plazo.

Evolución clínica

- Pronóstico pobre en infantes que presentan **cianosis precoz**.
- Peor pronóstico cuando aparecen **crisis de cianosis**.
- Complicaciones frecuentes: ACV y absceso cerebral.
- Sin cirugía: 1/3 muere antes del año, ½ restante a los 3 años, resto a los 10 años.
- Menos del 5% sobrevive hasta los 30 años.

Tratamiento

1. Médico:

Anemia: se da suplemento de hierro.

Antifebriles, hidratación.

Crisis hipóxica: posición en cuclillas, morfina, bicarbonato, oxígeno, propanolol.

Prevención de endocarditis: se suministran antibióticos.

PGE1: para mantener el ductus abierto.

2. Quirúrgico (temprano: 3-6 meses):

A. Paliativo:

- Corrección de las fistulas aorto-pulmonares/sistémico-pulmonares.
- *Angioplastia infundibular pulmonar* transcutánea.
- Cateterismo intervencionista: implante de un *stent* en *ductus*.

B. Reparador (fig. 7.7).

- *Cierre de la CIV* con parche.
- *Corrección del cabalgamiento aórtico*.
- *Ampliación del tracto de salida del VD:* se hace un conducto valvulado entre el VD y la arteria pulmonar.
- *Resección infundibular pulmonar* con parche transanular y comi-surotomía valvular pulmonar.

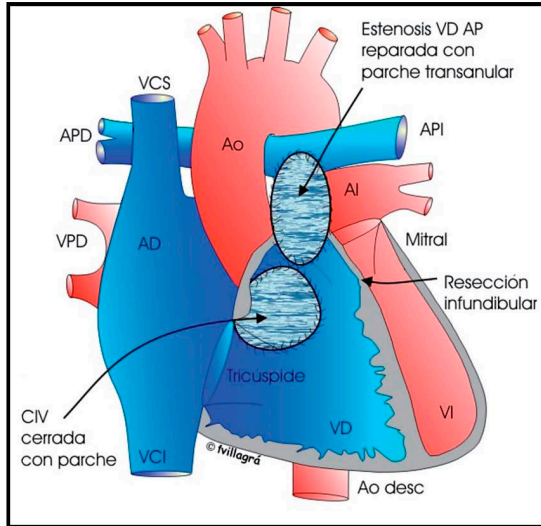


Fig. 7.7 Corrección quirúrgica completa de la TF. 1. Cierre de la CIV con parche de pericardio, ampliación del tracto de salida del VD con parche transanular y resección de tractos musculares infundibulares (Villagrà F).

2. Transposición de grandes vasos (TGV)

La *transposición de grandes vasos (TGV)* tiene una frecuencia del 5-9%. Es la *CC cianógena más común en la infancia*. Predomina en el sexo masculino (3:1). Se produce por una alteración en el tabicamiento de las crestas troncoconales que provoca una posición invertida de las grandes arterias y de su relación con los respectivos ventrículos. Se puede asociar a CIA, CIV (20%) o *ductus* (50%) que cierra al año (**fig. 7.8**).

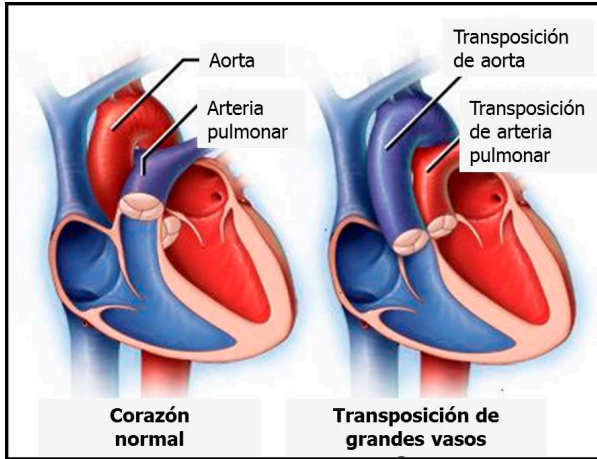


Fig. 7.8 Transposición de grandes vasos (TGV) (Mayo Clinic).

Fisiopatología

Tiene 2 circulaciones en paralelo con cortocircuito bidireccional: (fig. 7.9)

Para vivir se requiere: CIA, CIV o ductus permeable ya que la sangre oxigenada llega a la circulación sistémica. El paciente tiende a desarrollar *enfermedad vascular pulmonar*.

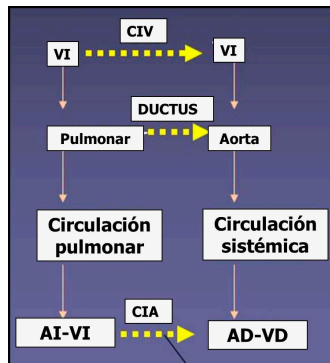


Fig. 7.9 Fisiopatología de la TGV.

Clínica

Tipo I. Sin CIV o con CIV reducida y flujo pulmonar aumentado:

A. *Taquipnea y cianosis temprana* que no mejora con la administración de O₂.

B. *Insuficiencia cardíaca congestiva.*

C. Se ausculta *soplo sistólico eyectivo.*

Tipo II. Con CIV (cortocircuito amplio) y flujo pulmonar aumentado:

A. Aparece luego de varias semanas. *Cianosis leve.*

B. Al final del primer mes: *insuficiencia cardíaca congestiva.*

C. Se ausculta *soplo* relacionado con la CIV.

Tipo III: CIV y obstrucción del tracto de salida del VI con flujo pulmonar restringido: cursa con *cianosis severa* desde el nacimiento.

Tipo IV: CIV y flujo pulmonar restringido secundario a hipertensión pulmonar severa: presenta *hipertensión pulmonar severa* con incremento de la **cianosis**.

Diagnóstico

ECG: *sin CIV* se observa un *eje a la derecha y sobrecarga sistólica del VD*; *con CIV* hay *sobrecarga biventricular con predominio del VD.*

Rx de tórax: **corazón ovoide y pedículo vascular estrecho** por *superposición de vasos* en sentido anteroposterior. Sin CIV hay flujo pulmonar normal y *con CIV* se registra **hiperflujo pulmonar (fig. 7.10).**

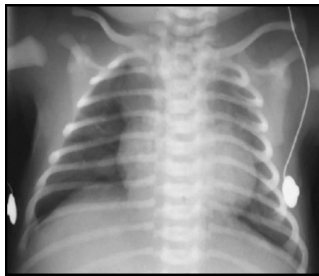


Fig. 7.10 Rx de tórax de la TGV: corazón ovoide o en gota (slideshow).

Ecocardiograma: permite medir los diferentes parámetros (**fig.7.11**).

Cateterismo: se hace cuando hay dudas con el eco. La TGV es incompatible con la vida a menos que haya CIA, CIV o *ductus* permeable.

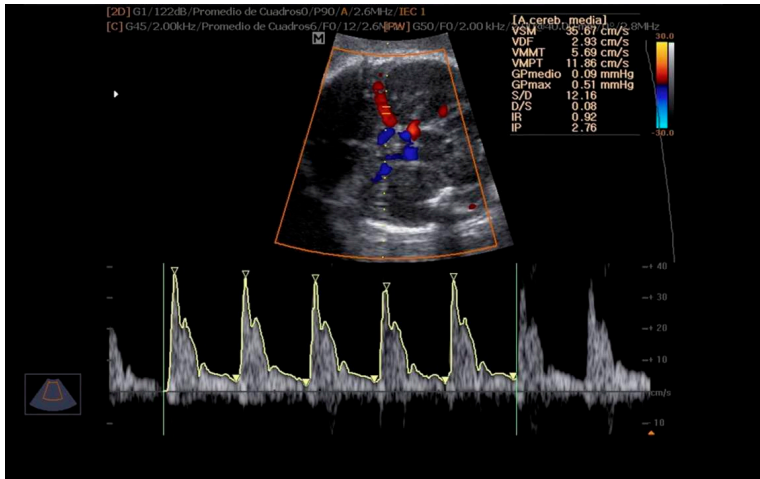


Fig. 7.11 Ecocardiograma de la TGV (You Tube).

Evolución

Cianosis, hipoxemia severa, mal estado general e insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Sin tratamiento fallece el 90% en el primer año de vida. El 30% muere en la primera semana, el 50% en el primer mes, el 70% en los primeros 6 meses y el 90% en el primer año.

Preoperatorio:

- Corregir acidosis e hipoglucemia.
- Tratar con PGE1 para mantener ducto abierto.

Quirúrgico (fig. 7.12):

1. TGV con septo ventricular íntegro:

- Disección de los grandes vasos.
- Sección del ductus.
- Extracción de los botones coronarios y anastomosis a la neoaorta.
- Se pasa la neoaorta por detrás de la pulmonar.
- Se crea la neopulmonar.

2. TGV con CIV:

- Cierre de la CIV y resto igual al tipo anterior.

3. TGV con CIV y estenosis pulmonar:

- Crear una *fístula sistémico-pulmonar* asociada a *septectomía atrial* para mejorar la mezcla sanguínea. Se usa un catéter-balón que se infla en la AI y se retira bruscamente a la AD con el fin de romper el tabique interauricular (**atrioseptostomía de Rashkind**).

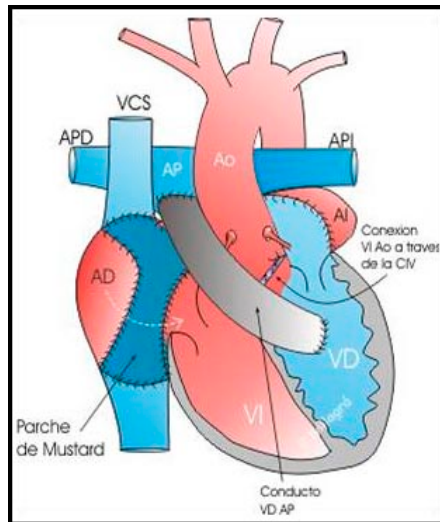


Fig. 7.12 Cirugía de la TGV (Villagrà F.)

3. Atresia tricuspídea (AT)

Presenta una frecuencia del 2%. En la *atresia tricuspídea (AT)* hay falta de desarrollo de la *válvula tricúspide* y anomalía en el canal AV

que altera la conexión entre AD-VD, con hipoplasia del VD. La AD envía sangre a través de una CIA (**fig. 7.13**).

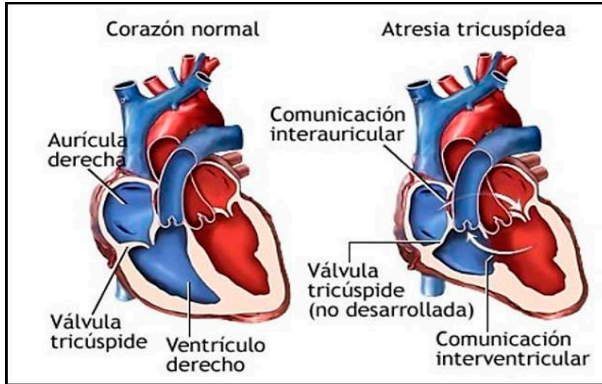


Fig. 7.13 Atresia tricúspide (AT) (ADAM).

Clasificación

Tipo I (69%)

La sangre va del VI a la aorta y de la cámara infundibular a la arteria pulmonar. Se asocia a: atresia pulmonar, CIV grande con estenosis pulmonar o sin estenosis pulmonar.

Tipo II (28%)

La arteria pulmonar nace del VI y la aorta de la cámara infundibular derecha.

- a. Con atresia pulmonar.
- b. Con estenosis pulmonar.
- c. Sin estenosis pulmonar.

Tipo III (3%)

Con TGV

- a. Con estenosis pulmonar.
- b. Con estenosis subaórtica.

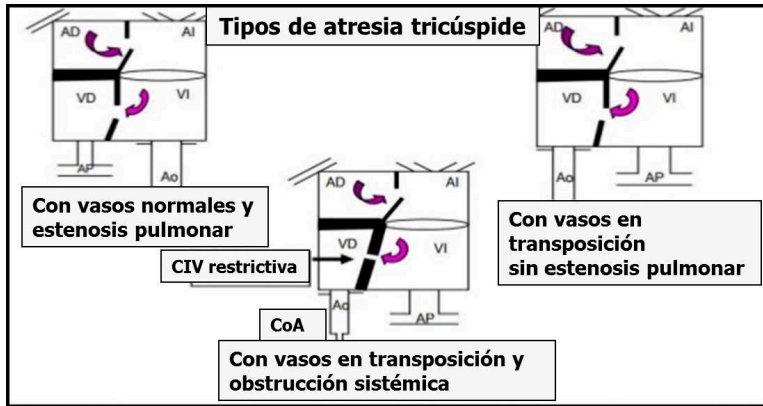


Fig. 7.14 Tipos de AT (Montaño Castellón I).

Fisiopatología

Hay 4 factores que se combinan:

1. *Tamaño de CIV.*
2. *Tamaño del defecto del tabique IV.*
3. *Diámetro de la válvula pulmonar.*
4. *Presencia de ductus.*

La sangre llega a la AD, se desvía por una CIA a la AI donde se mezcla con sangre oxigenada proveniente de venas pulmonares, pasa al VI siguiendo la vía aorta o vía pulmonar (cámara infundibular). Hay *cortocircuito de derecha a izquierda*.

Clínica

- **Hipoflujo pulmonar:** AT más *estenosis pulmonar* con **cianosis**.
- **Hiperflujo pulmonar:** AT con *insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar*.
- **Hiperflujo pulmonar y obstrucción sistémica:** registra *insuficiencia cardíaca, cianosis, soplos, retención de líquidos* (piernas, tobillos y pies hinchados) y *fatiga*.

El examen físico suele detectar un *segundo ruido cardíaco* (S_2) *único* y un *soplo holosistólico 2-3/6* o un *soplo protosistólico* de CIV en la parte inferior del borde esternal izquierdo. Puede haber un retumbo diastólico apical en caso de aumento marcado del flujo sanguíneo pulmonar. La **cianosis**, cuando persiste durante más de 6 meses, puede causar *hipocratismo digital*.

Diagnóstico

- **Rx de tórax** (fig. 7.15)

1. **Flujo pulmonar disminuído:** *disminución del VD, concavidad del área de la arteria pulmonar y VI redondeado.*

2. **Flujo pulmonar aumentado:** *pulmones congestivos, crecimiento cardíaco y un cortocircuito de izquierda a derecha.*

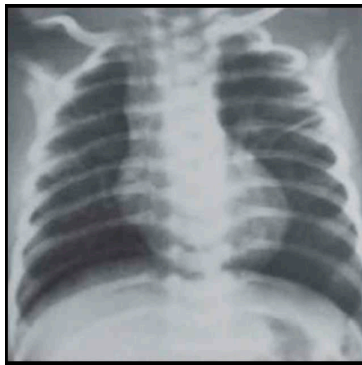


Fig. 7.15 Rx de tórax de la AT (web).

- **ECG:** *ondas P prominentes, hemibloqueo anterior y aumento del VI.*
- **Ecocardiograma:** *registra anomalía en la válvula tricúspide, tamaño del VD, insuficiencia valvular, relación entre los grandes vasos, tamaño de la CIV, presencia y tamaño de la CIA (fig 7.16).*
- **Cateterismo:** *se hace cuando el eco no clarifica el cuadro.*

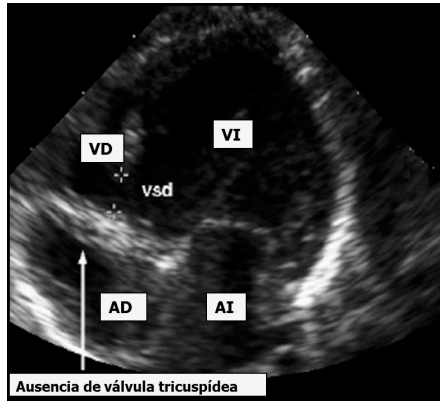


Fig. 7.16 Ecocardiograma de la AT (Davide Magnani).

Tratamiento

1. Médico:

Con hipoflujo pulmonar:

- Regulación del equilibrio ácido-base.
- Administración de **PGE1**.
- Falla cardíaca: se recetan inotrópicos y diuréticos.

2. Quirúrgico reparador (fig. 7.17):

A. RN con hipoflujo pulmonar:

- Se administra **PGE1** que mantiene el *ductus* abierto.
- *Fístula sistémico-pulmonar* para conectar pulmonar con arteria subclavia.

B. RN con hiperflujo pulmonar/obstrucción del tracto de salida ventricular.

- Falla cardíaca: se dan digitálicos y diuréticos.
- Se hace un *cerclaje de la arteria pulmonar*.

C. Luego del período neonatal, con hipoflujo pulmonar:

- Cursan con sobrecarga del ventrículo único.
- **Cirugía de Glenn**: se hace la anastomosis de la vena cava superior (VCS) con la arteria pulmonar.

- **Cirugía de Fontan:** se realiza una conexión entre AD y arteria pulmonar para derivar el flujo venoso sistémico.
- **Vía percutánea** (actualidad): se perfora y amplía el parche que cierra la anastomosis de la AD al borde inferior de la pulmonar y se coloca prótesis entre cavas.

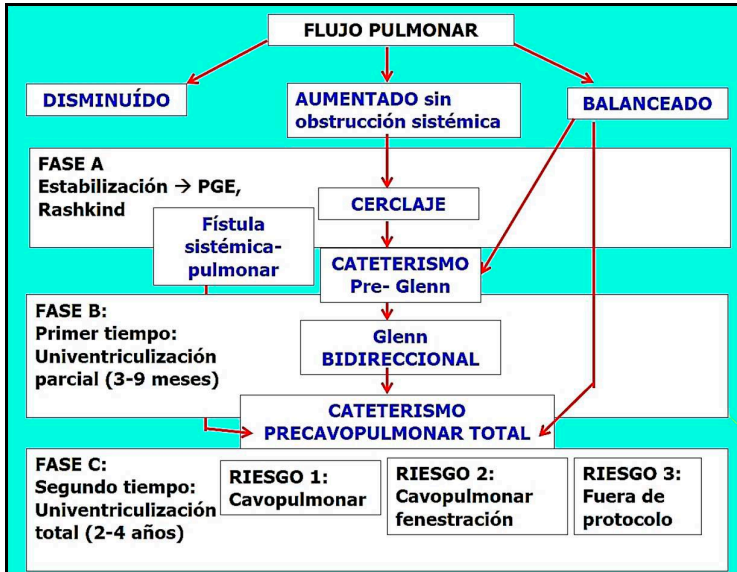


Fig. 7.17 Tratamiento de la AT (Cazzaniga M. et al.).

4. Atresia pulmonar (AP)

Tiene una frecuencia del 2%. Presenta una *atresia de la válvula pulmonar* y puede haber compromiso del tronco y ramas pulmonares o del tracto de salida del VD. Cursa con **cianosis**, VD hipoplásico, discontinuidad AD/VD y sobrecarga del VI. Tiene una mortalidad de 38% al año de vida (fig. 7.18).

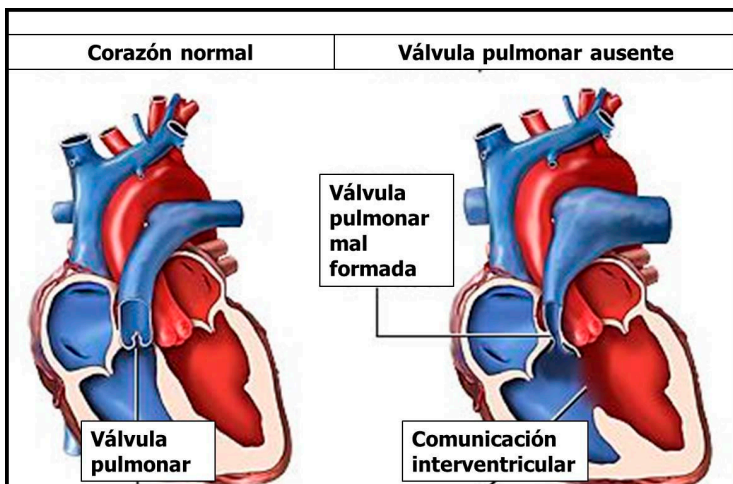


Fig. 7.18 Atresia pulmonar (AP) (MedlinePlus).

Clínica

Cuando se cierra el *ductus* se observa:

- Taquipnea.
- Disnea.
- **Cianosis:** cortocircuito de derecha a izquierda.
- Auscultación: soplo sistólico eyectivo.

Diagnóstico

ECG: eje a la derecha.

Rx tórax (fig. 7.19): AP leves-moderadas: se ve una silueta cardíaca normal. Niños mayores: hay *prominencia del cono de la pulmonar*. Si aparece falla cardíaca se observa *cardiomegalia*.

Ecocardiograma (fig. 7.20):

- Diagnóstico de EP.
- Estudio de gradientes.
- Medición del área valvular.

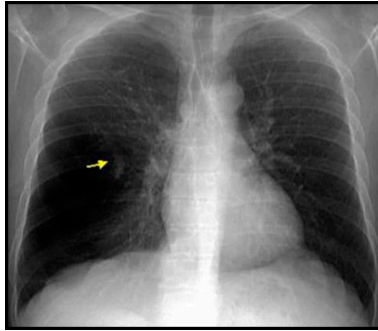


Fig. 7.19 Rx de tórax de la AP (web).

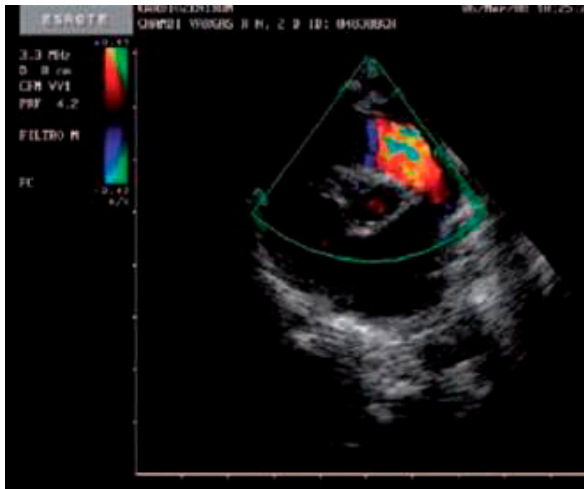


Fig. 7.20 Ecocardiograma de la AP (Heath A. et al.).

Tratamiento médico:

- PGE1 para mantener el ductus abierto.
- Regular el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
- **Cateterismo:** balón para mejorar gradientes.

Tratamiento quirúrgico (fig. 7.21):

- Valvuloplastia.

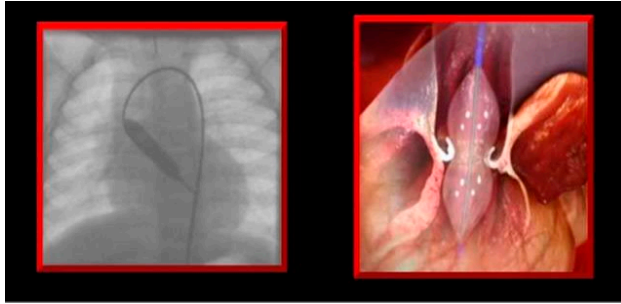


Fig. 7.21 Tratamiento quirúrgico de la AP (*CardioCongenitas.com.ar*).

5. Anomalia de Ebstein (AEbs)

Tiene una frecuencia baja (0.5%). Las valvas de la *válvula tricúspide* se originan casi exclusivamente del miocardio embrionario del VD con una delaminación incompleta que no llega al anillo tricuspídeo. Las valvas están situadas en lo profundo del VD, con adosamiento de los velos valvulares al endocardio ventricular. Esto crea una *auriculización del VD* y una *insuficiencia tricuspídea* de grado variable. (**fig. 7.22**).

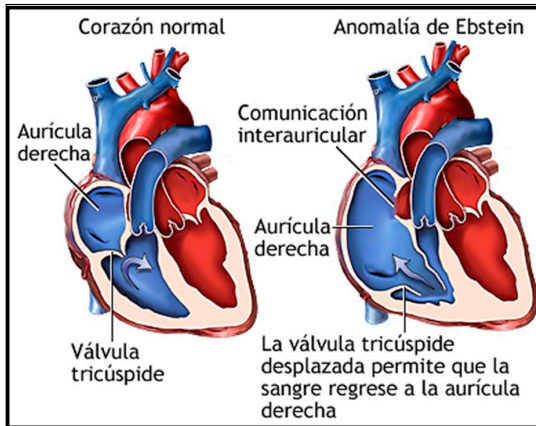


Fig. 7.22 Anomalia de Ebstein (AEbs) (*Medline Plus*).

Fisiopatología

Hay grados variables según la incidencia de tres factores:

- *Insuficiencia tricuspídea.*
- *Disfunción del VD.*
- *Cortocircuito derecha a izquierda* en la aurícula.

La anomalía hemodinámica más común es la insuficiencia tricuspídea que sumado a la estenosis aumenta la presión en la AD con un *cortocircuito derecha a izquierda*. La sangre no va a los pulmones y vuelve a la AD, aumentando la **cianosis**. Además, hay dilatación de la porción atrializada del VD y de la unión atrioventricular.

Clínica

Casos leves: asintomáticos o con mínima cianosis.

En el RN hay **cianosis intensa**, *insuficiencia cardíaca*, *taquipnea* y *crisis hipóxicas*.

En lactantes y niños mayores se presenta **cianosis**, *taquiarritmias* y *soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea*.

Diagnóstico

ECG: se ve *bloqueo AV de primer grado* (40%), *ondas P picudas* y *disminución de las fuerzas derechas*.

Rx de tórax: se observa grados variables de *cardiomegalia* (aumento de la AD), segmento de *arteria pulmonar retraído con pedículo estrecho* y *flujo pulmonar disminuído* (**fig. 7.23**).

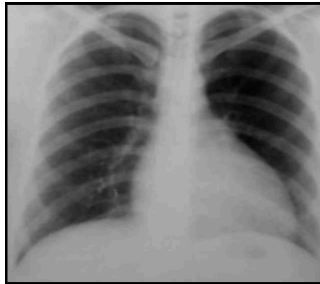


Fig 7.23 Rx de tórax de la AEbs (Slideshare).

Ecocardiograma: registra el desplazamiento valvular y el grado de insuficiencia tricúspide. Establece el grado de competencia valvular (fig. 7.24).

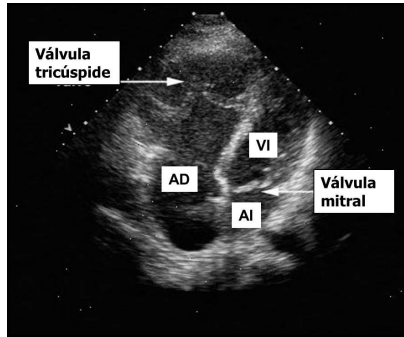


Fig 7.24 Ecocardiograma de la AEbs (*pecaq.notesup.com*).

Tratamiento

Médico:

- Control de insuficiencia cardíaca y arritmias.
- PGE1 para mantener *ductus* abierto.
- Manejo de la acidosis.
- Control de la ventilación.

Quirúrgico (fig. 7.24):

- Atrioplastia y cierre de CIA.
- Reparación valvular tricúspide.
- Reemplazo valvular.

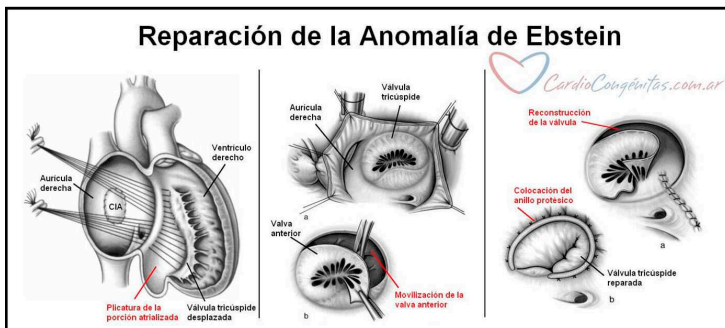


Fig 7.25 Tratamiento quirúrgico de la AEbs (*CardioCongénitas.com.ar*).

6. Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA)

Tiene una frecuencia del 2% y predomina en el sexo masculino (3:1). En el DVPA total las 4 venas pulmonares no se conectan normalmente con la AI (fig. 7.26). Para que el niño pueda vivir debe existir CIA.

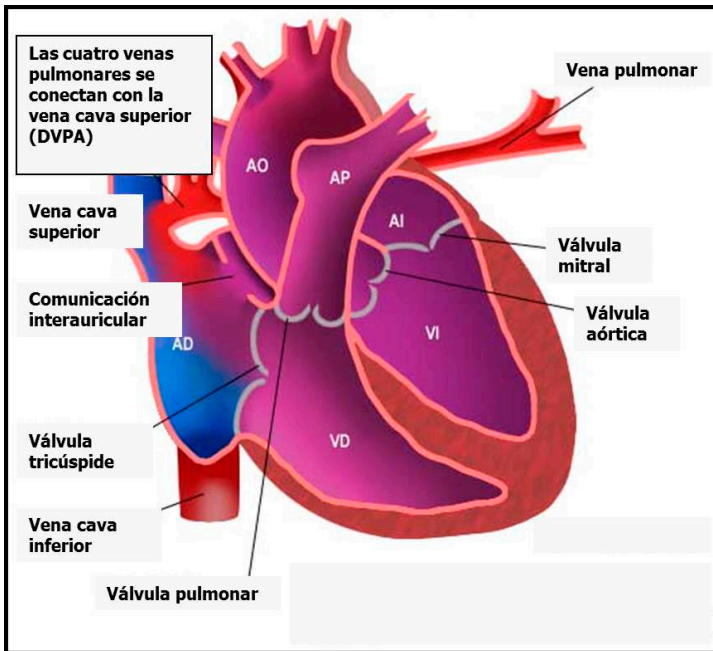


Fig 7.26 Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA)
(pipediatria.blospot.com.es).

Clasificación

Tipos (fig. 7.27)

1. **Supracardíaco** (50%): cuando las venas pulmonares drenan o se conectan a la vena cava superior derecha, a la vena cava superior izquierda o a la vena innominada.

2. **Intracardiaco** (35%): el drenaje se hace directamente en la aurícula derecha o en el seno coronario.

3. **Infracardiaco** (15%): el drenaje desemboca en la vena cava inferior o sus tributarias (ej.: en vena porta).

4. **Mixto**: las venas pulmonares se conectan a más de uno de los sitios mencionados.

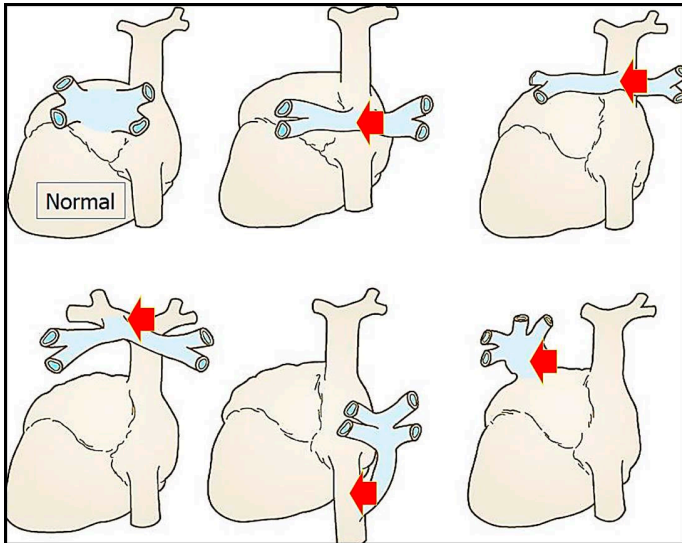


Fig 7.27 Tipos del DVPA (Carlson MB).

Según el drenaje pulmonar la DVPA puede ser:

- **Obstructiva**
- Por compresión extrínseca del vaso colector.
- Por disminución del calibre del vaso colector.
- Por obstrucción intracardiaca.
- **No obstructiva.**
- **DVPA total.**
- **DVPA parcial.**

Fisiopatología

Las *venas pulmonares drenan en la AD* y la sangre llega a la *AI* mediante una *CIA*. La saturación de O_2 depende de la relación entre flujo pulmonar/flujo sistémico y el gasto cardíaco depende del tamaño de la *CIA*.

Con una *CIA* pequeña baja el gasto cardíaco y aumenta la presión en la *AD*.

Con una *CIA* amplia aumenta el flujo sistémico y bajan las resistencias pulmonares. Cuando baja el flujo sistémico aumentan las resistencias pulmonares (**fig. 7.28**).

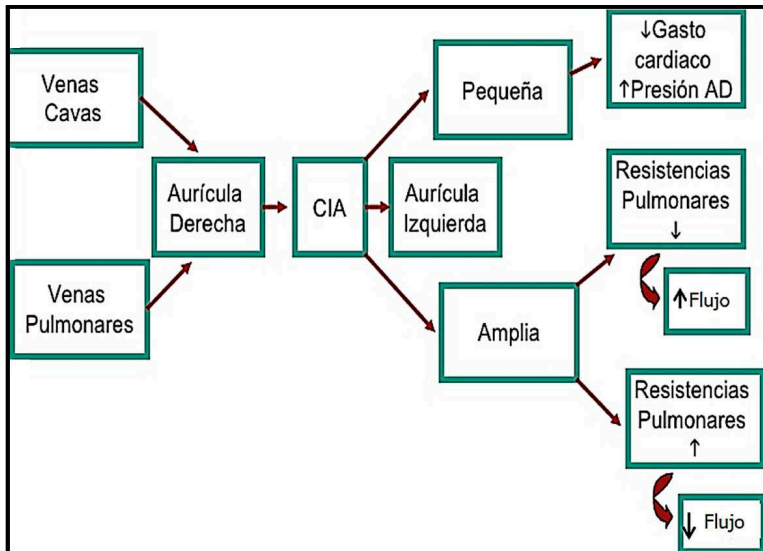


Fig 7.28 Fisiopatología del DVPA (Yáñez Gutiérrez L. et al.).

DVPA total no obstructiva (supracardiaca): hay *gran sobrecarga de volumen en cavidades derechas* que se dilatan en forma progresiva. El tamaño de la *CIA* regula la cantidad de mezcla sanguínea que pasa a las cavidades izquierdas y a la aorta.

DVPA total obstructiva (infracardiaca o infradiafragmática): hay una obstrucción con sobrecarga de presión venocapilar que lleva al edema intersticial y al *edema pulmonar precoz* que altera la hematosis.

Clínica

DVPA total no obstructiva: aparece en el segundo o tercer mes de vida y presenta *síndrome de dificultad respiratoria, cianosis moderada e insuficiencia cardíaca* en la mayoría de los casos. Hay prominencia paraesternal por *aumento del VD*.

DVPA total obstructiva: aparece **cianosis** en la primera semana de vida, *dificultad respiratoria e insuficiencia cardíaca*.

Auscultación: *desdoblamiento del segundo ruido con reforzamiento del componente pulmonar*. Hay un *soplo sistólico inespecífico* en el borde paraesternal izquierdo. Con hipertensión pulmonar es frecuente hallar un *soplo sistólico* de regurgitación tricuspídea. En el cuadro de *insuficiencia cardíaca* se detecta *taquicardia, galope ventricular y estertores alveolares* por edema pulmonar.

Diagnóstico

ECG: sin diferencias si hay o no obstrucción. *Eje desviado a la derecha con hipertrofia ventricular* y R altas en precordiales derechas.

Rx de tórax (fig. 7.29):

Sin obstrucción se ve *cardiomegalia por aumento de cavidades derechas*. Si hay DVPA total supracardiaca aparece una imagen en *muñeco de nieve o imagen en 8*. Hay *flujo pulmonar aumentado* y *crecimiento del VD*.

Con obstrucción se observa un *corazón pequeño con ligera dilatación del tronco de la pulmonar, signos de congestión venocapilar* que se evidencia en un patrón reticular de edema intersticial.

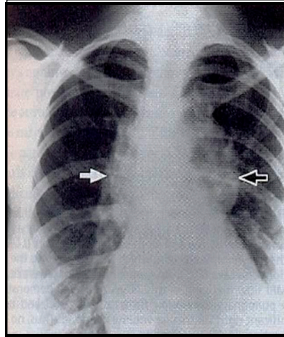


Fig 7.29 Rx de tórax del DVPA (slideshare).

Ecocardiograma (fig. 7.30):

- Dilatación de cavidades derechas.
- Movimiento septal paradójico.
- AI y VI pequeños.
- Arteria pulmonar dilatada.
- Imagen del colector venoso por detrás de la aorta.

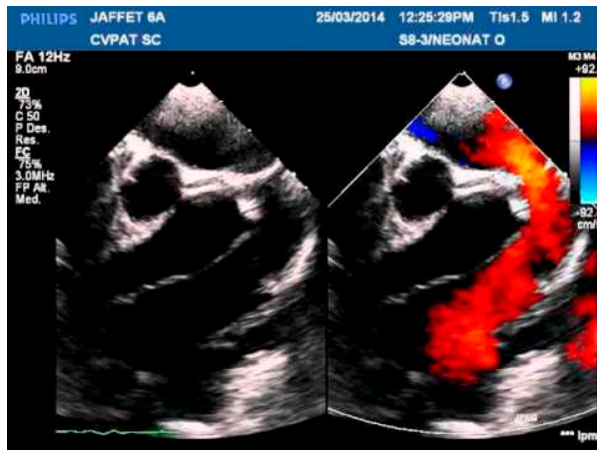


Fig 7.30 Ecocardiograma del DVPA (YouTube).

Tratamiento

1. Medicamentoso:

- Regular el equilibrio ácido-base.
- Inotrópicos, vasodilatadores, diuréticos.

2. Quirúrgico:

- **Paliativo:** atriostomía de Rashkind.
- Conexión de las venas pulmonares a AI y cerrar CIA (fig. 7.31).

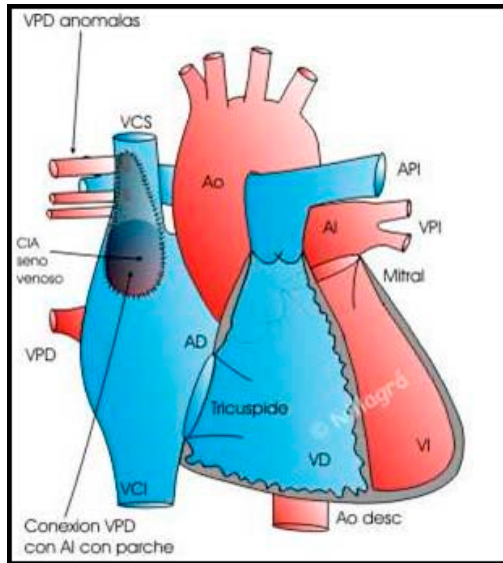


Fig 7.31 Cirugía del DVPA (Villagrà F).

7. Tronco arterial común (TAC)

Tiene una frecuencia de 2%. Un 33% se asocia al síndrome de DiGeorge que presenta una microdelección del cromosoma 22 (locus 22q11). La anomalía embriológica se halla en el desarrollo del trococono regulado por células de la cresta neural cardíaca. La al-

teración septal lleva a la formación de un único tronco arterial que sale de los VD-VI. La válvula troncal puede ser tricúspide (70%), tetracúspide, bicúspide o pentacúspide. No hay 2 vasos (aorta y pulmonar) sino un tronco arterial común (TAC) que recibe sangre de ambos ventrículos y alimenta la circulación sistémica, pulmonar y coronaria. Suele asociarse a una CIV (**fig. 7.32**).

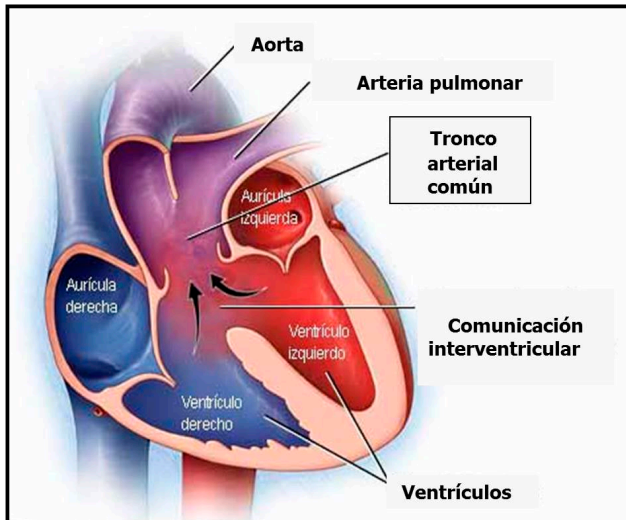


Fig 7.32 Tronco arterial común (TAC) (*CardioCongenitas.com.ar*).

Clasificación

Tipo I (50-70%): presenta un septo aortopulmonar parcial.

Tipo II (30-50%): ambas ramas pulmonares nacen adyacentes a la parte posterior del tronco.

Tipo III (6-10%): las ramas pulmonares nacen separadas a ambos lados de la parte posterior del tronco.

Tipo IV: el flujo sanguíneo pulmonar deriva de colaterales aortopulmonares.

Clinica

La edad media de muerte es de 5 semanas. La sobrevida es de 15% al año. La más frecuente causa de muerte al año es la insuficiencia cardíaca congestiva. Presenta **cianosis sistémica**, *aumento del flujo sanguíneo pulmonar y riesgo de hipertensión pulmonar irreversible*. Tiene un precordio hiperactivo con taquicardia.

Auscultación: *soplo pansistólico en borde paraesternal izquierdo*. Si hay insuficiencia valvular troncal es audible un *soplo diastólico*. Se palpan *pulsos periféricos amplios e intensos*. Si sobreviven hay enfermedad pulmonar severa, endocarditis, absceso cerebral.

Diagnóstico

ECG: eje normal o con ligera desviación a la izquierda. Se ve *hipertrofia biventricular*.

Rx de tórax: se observa *cardiomegalia* temprana con *crecimiento de la AI y vasos pulmonares dilatados*.

Ecocardiograma: hace diagnóstico prenatal. Registra la morfología del TAC y las características de la válvula troncal (**fig. 7.33**)

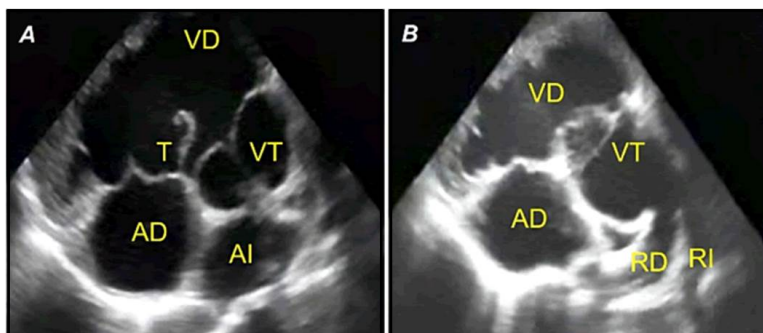


Fig 7.33 Ecografía de TAC. A. Vista de eje corto paraesternal alto: vaso troncal, ventrículo derecho dilatado y tejido tricuspídeo accesorio. B. Tronco arterioso tipo I. AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, RD: rama pulmonar derecha, RI: rama pulmonar izquierda, T: tejido tricuspídeo accesorio, VD: ventrículo derecho, VT: vaso troncal (Serrano G et al).

Tratamiento

Quirúrgico (fig. 7.34):

- Cierre de la CIV.
- Colocar un tubo valvulado desde VD hasta arteria pulmonar.
- Trasplante cardíaco.

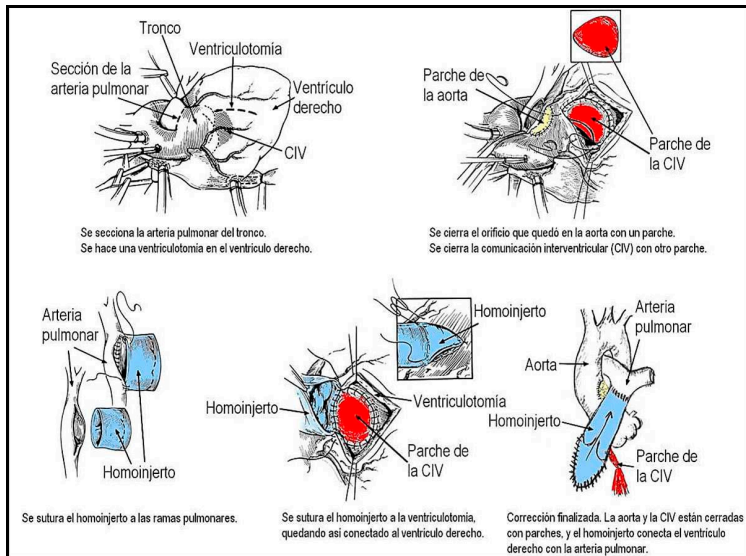


Fig 7.34. Cirugía del TAC (*CardioCongenitas.com.ar*).

8. Ventrículo izquierdo hipoplásico (VIH)

Presenta una frecuencia del 1%. Hay hipoplasia de VI y no se envía suficiente sangre al cuerpo (fig. 7.35).

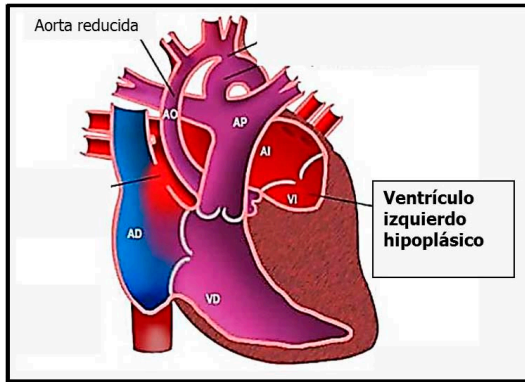


Fig. 7.35 Ventrículo izquierdo hipoplásico (VIH) (SlideShare).

Clínica

Se observa **cianosis**, *palidez*, *sudoración*, *taquipnea*, *disnea* y *pulsos débiles*.

Diagnóstico

ECG: menor actividad eléctrica, paredes delgadas en VI.

Rx de tórax: se ve hipoplasia del VI.

Ecocardiograma: valoración de la anomalía.

Tratamiento

Médico:

Digitálicos, diuréticos.

Quirúrgico: (fig. 7.36)

1. Recién nacido o lactante menor de 6 meses:

- Regular el flujo sanguíneo pulmonar y sistémico con una anastomosis subclavia-pulmonar o cerclaje de la arteria pulmonar. En caso de obstrucción sistémica efectuar una operación de **Norwood** que transforma al VD en la principal cámara de bombeo del flujo sanguíneo hacia el cuerpo. También se realiza la conexión de **Blalock-Taussig** para permitir el paso de la sangre hacia los pulmones.

2. Niños mayores de 6 meses a 2 años:

Se hace una **derivación de Glenn** que reemplaza la conexión Blalock-Taussig y permite una conexión cavo-pulmonar.

3. **A partir de los 2 años:** se realiza *by pass* total con conducto extracardíaco o anastomosis cavo-pulmonar total. Se aplica el **procedimiento de Fontan** que cierra las comunicaciones entre los hemicardios derecho e izquierdo y conecta la vena cava superior con la arteria pulmonar derecha. Una segunda conexión conduce la sangre desde vena cava inferior hacia la arteria pulmonar derecha.

4. Trasplante cardíaco

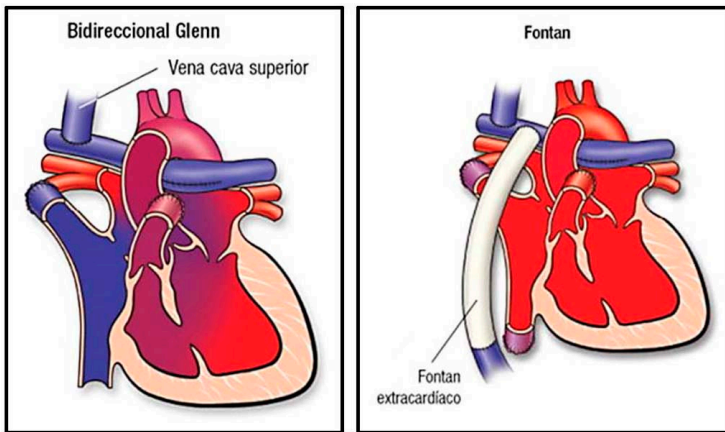


Fig. 7.36 Tratamiento quirúrgico del VIH (*American Heart Association*).

9. Ventrículo único (VU)

El ventrículo único (VU) se define por la presencia de dos aurículas conectadas a una cámara ventricular dominante, pudiendo existir una pequeña cámara adyacente. La forma más frecuente de VU es la doble

entrada de un ventrículo de morfología izquierda (**fig. 7.37**). La explicación embriológica es la detención del tabicamiento interventricular.

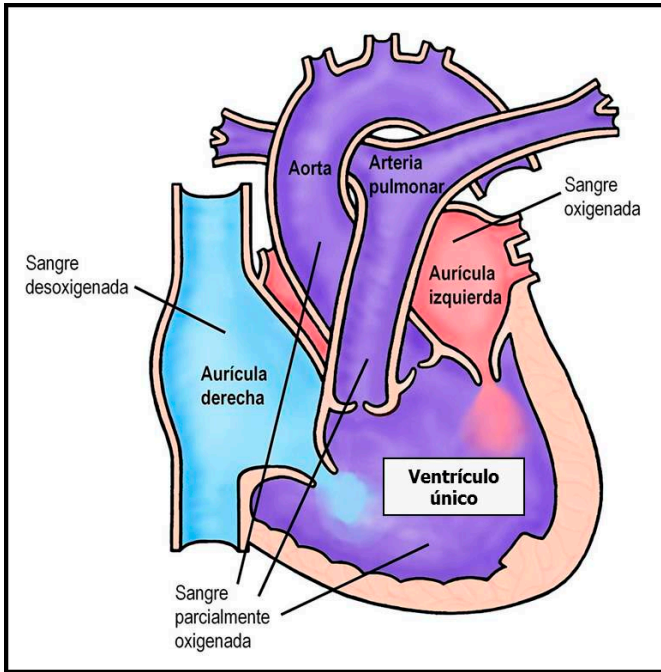


Fig. 7.37 Ventrículo único (VU) (*CardioCongenitas.com.ar*).

Clasificación (fig. 7.38)

1. Doble entrada: es la más frecuente. El VU (morfología de VI) recibe sangre de las dos aurículas a través de dos válvulas AV y se conecta a las arterias de modo variable.

2. Con atresia tricuspídea: no existe pasaje de sangre desde la AD al VU. La circulación se hace desde las cavas a la AD y por una CIA la sangre pasa a la AI y de ésta al VU.

3. Canal AV disbalanceado: es el tipo menos frecuente. Hay una válvula AV única con CIA y CIV.

4. **Atresia pulmonar con septo intacto:** hay un VD sin desarrollo adecuado. Esta patología se comporta también como VU.

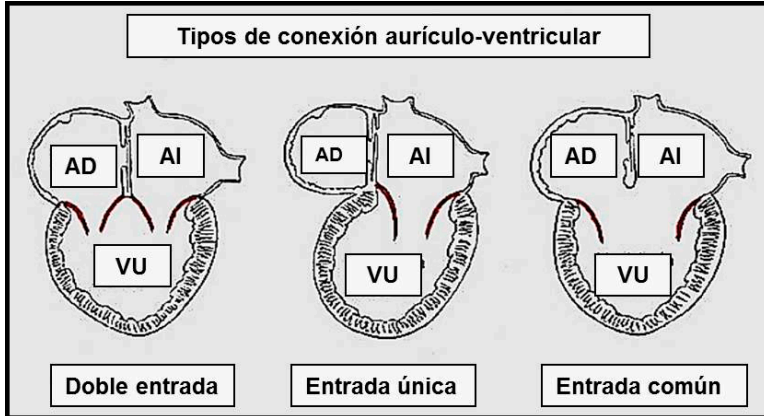


Fig. 7.38 Tipos de conexión AV del VU (*CardioCongénitas.com.ar*).

Clínica

1. **Flujo pulmonar aumentado:** *falla cardíaca, cianosis leve.*
2. **Flujo pulmonar disminuido:** *falla cardíaca, cianosis marcada.*

Diagnóstico

Rx de tórax: *borde izquierdo disminuido y flujo pulmonar incrementado (fig. 7.39).*

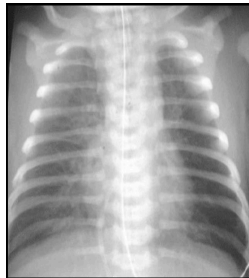


Fig. 7.39 Rx de tórax del VU (*web*).

Ecocardiograma: estudia aurículas, drenajes venosos, morfología del VU, conexión AV, grandes vasos y estructuras valvulares (fig. 7.40)

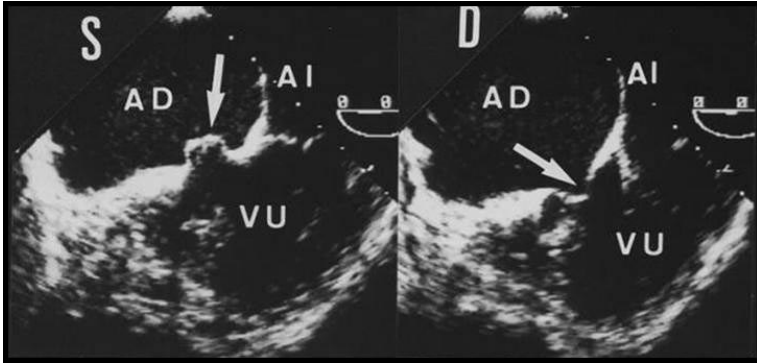


Fig. 7.40 Ecografía del VU (*Revista Española de Cardiología*).

Tratamiento

Médico:

- PGE1 si se asocia a CoA o estenosis subpulmonar.
- Tratar falla cardíaca.

Quirúrgico (fig 7.41A-B):

- **Fístula de Blalock-Taussig:** en casos de obstrucción pulmonar (atresia pulmonar con septo íntegro).
- **Norwood:** cuando hay obstrucción sistémica.
- **Cirugía de Glenn.**
- **Procedimiento de Fontan:** se crea un conducto entre AD y arteria pulmonar.

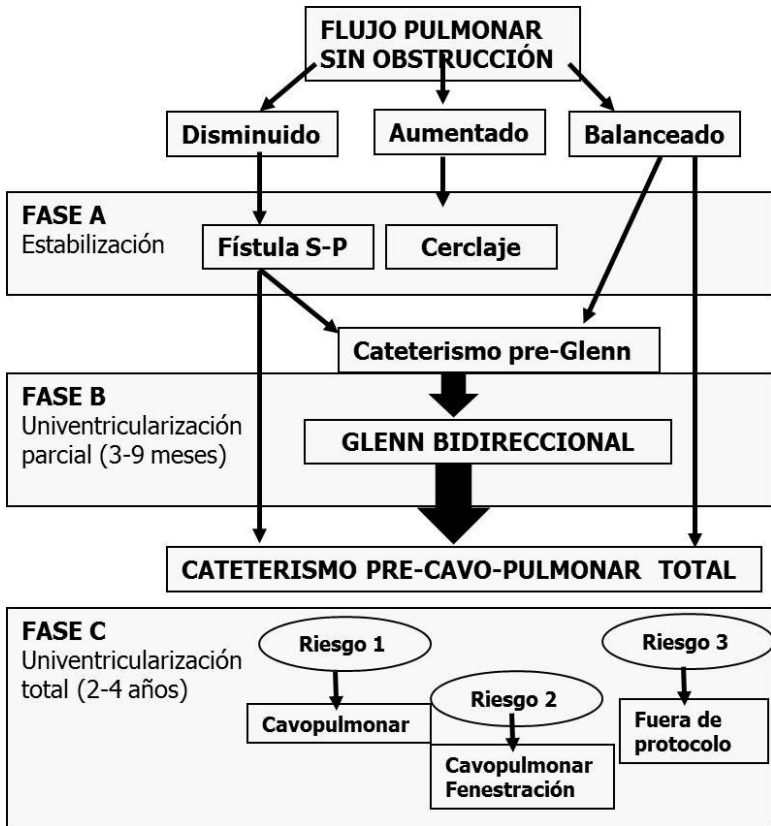


Fig. 7.41A Tratamiento del VU sin obstrucción
(Cardioatrio.com, modificado).

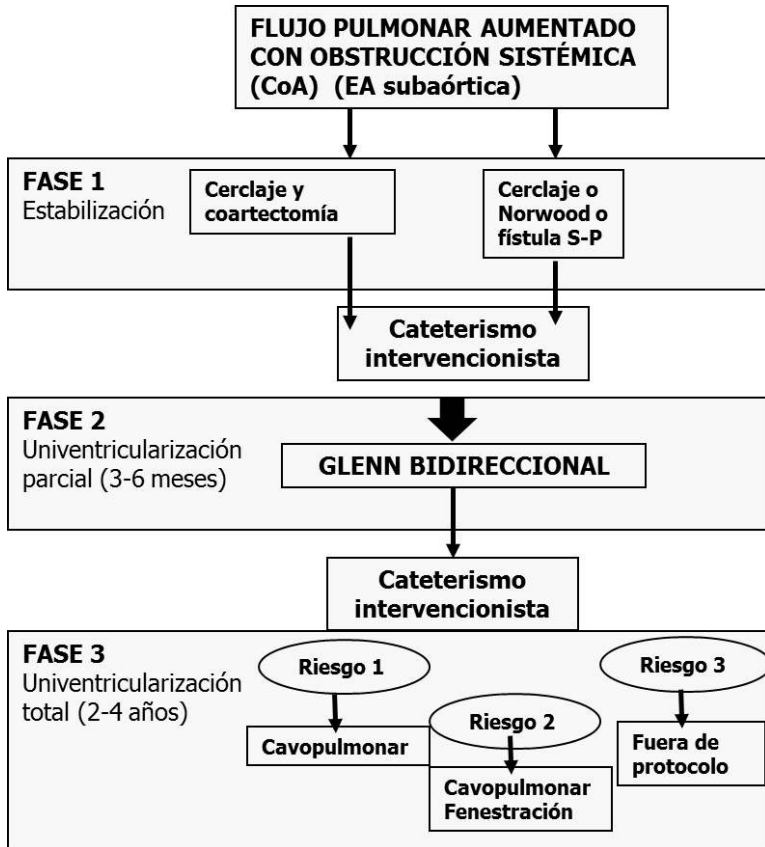


Fig. 7.41B Tratamiento del VU con obstrucción
(*Cardioatrio.com, modificado*).

Bibliografía

Ajami G et al. Persistent truncus arteriosus with intact ventricular septum: Clinical, hemodynamic and short-term surgical outcome. *Iran J Pediatr* 25(5):e2081, 2015.

- Alsoufi B et al. Influence of morphology and initial surgical strategy on survival of Infants with tricuspid atresia. *Ann Thorac Surg* 100(4):1403-9, 2015.
- Anderson RH et al. Tetralogía de Fallot: consideraciones nosológicas, morfológicas y morfogenéticas. *Cardiol Young* 23(6):858-866, 2013.
- Apostolopoulou SC et al. Pulmonary vasodilator therapy in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and major aortopulmonary collaterals: case series and review of literature. *Cardiol Young* 27(9):1861-1864, 2017.
- Bailliard F, Anderson RH. Tetralogía de Fallot. *Orphanet J Rare* 4:2, 2009.
- Caicedo Cuenca LM, Caicedo Ayerbe VM. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Elsevier, cuarta ed. 2009.
- Carminati et al. Echocardiographic assessment after surgical repair of Tetralogy of Fallot. *Front Pediatr* 3:3, 2015.
- Cazzaniga M, Vázquez Martínez JL. Atresia tricuspídea y corazón univentricular. Cap. 28. *Protocolos de la secardioped*, 2010.
- Celermajer DS, Dood SM, Greenwad SE, Wyse RK, Deanfield JE. Morbid anatomy in neonate with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophy siologic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 19:1049-1053, 1992.
- Crucean A et al. Reevaluación del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico desde una perspectiva evolutiva y morfológica. *Orphanet J Rare* 12(1):138, 2017.
- Davidson DL, Bando K, Helfaer M, Cameron DE. Ebstein's anomaly. In: Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC (eds.). *Critical Heart Disease in infants and children*. St. Louis. MI. Mosby-Year Book p 907-921, 1995.

- Díaz G, Fernández O, Manrique F. Transposición completa de grandes arterias. En: Díaz G, Sandoval N, Carrillo G, Vélez JF (eds.). *Cardiología Pediátrica*. 1ª edición. Bogotá: McGraw-Hill p. 600-620, 2003.
- Díaz G. Cardiopatías congénitas: www.bdigital.unal.edu
- Díaz Góngora GF, Sandoval Reyes NF, Vanegas Gascón E. Conexión venosa pulmonar anómala total. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu
- Downing TE, Kim YY. Tetralogy of Fallot: General Principles of Management. *Cardiol Clin* 33(4):531-541, 2015.
- Duro RP et al. Anatomophysiologic basis of tetralogy of Fallot and its clinical implications. *Rev Port Cardiol*:591-630, 2010.
- Epstein ML. Congenital stenosis and insufficiency of the tricuspid valve. In: Allen AD, Gutegell HP, Clark HP, Driscoll DJ (eds.). *Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents*. Baltimore. Williams & Wilkins p 810-816, 2001.
- Ferreira MS et al. Conexión venosa pulmonar anómala total. *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc* 19(1):11-16, 2012.
- Finch Ana D. La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas. *Rev Esp Cardiol* 59(Supl 3):23-28, 2006.
- Fraser CD, Carberry KE. Congenital heart disease. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 59, 2012.
- Freedom RM, Benson LN. Tricuspid atresia. In: Freedom RM, Benson LN and Smallhorn JF, editors. *Neonatal heart disease*. London: Springer Verlag p 269-284, 1992.
- Freedom RM. Truncus arteriosus or common arterial trunk. In: Freedom RM, Mawson JB, Yoo SJ. *Congenital heart disease: textbook of angiocardiology*. Armonk NY. Futura Publishing Co 219-240, 1997.

- García Guevara C, Arencibia Faife J, Hernández Martínez Y, Crespo del Río A, García Morejón C, Savío Benavides A. Valor de la vista ecocardiográfica de los tres vasos en el pesquaje de cardiopatías congénitas. <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n1/rgc020110.pdf>
- González Trujillo ML, Margarita Torres Clúa A, Rodríguez Zorrilla L, Larrondo Castañeda BE, González Rodríguez R. Díaz Martínez M. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. *Medicentro Electrón*, 2011. <http://www.medicentro.sld.cu/pdf>
- Gupta SK et al. Clarificación de la anatomía y fisiología de la conexión venosa sistémica totalmente anómala. *Ann Pediatr Cardiol* 10(3):269-277, 2017.
- Hagler DJ, Edwards WD. Univentricular atrioventricular connection. En Moss and Adams. *Heart disease in infants, children and adolescents*. Sixth edition. 2001.
- Heredia MF. Ventrículo único: cirugía de Glenn y Fontan. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp* XIV, 2: 7-25, 2007.
- Jaquiss R, Imamura M. Single ventricle physiology: surgical options, indications and outcomes. *Curr Opin Cardiol* 24: 113-118, 2009.
- Jonas RA, DiNardo J. Hypoplastic left heart syndrome. In: *Comprehensive surgical management of congenital heart disease*. London: Arnold:341-356, 2004.
- Kim YH. Valvulotomía pulmonar con guía ecocardiográfica en neonatos con atresia pulmonar y tabique ventricular intacto. *Cateter Cardiovasc Interv* 85 (4): E123-138, 2015.
- Kirklin J, Barrat-Boyes B. Aortic atresia and other forms of hypoplastic left heart physiology. In: Kirklin J. *Cardiac Surgery*. 3ed. NewYork: Churchill Livingstone:1377-1400, 2013.
- Lalezari S et al. El tracto de salida en la trasposición de las grandes arterias: un estudio anatómico y morfológico. *Ann Thorac Surg* 88(4): 1300-5, 2009.
- Manrique Rincón FL, Fernández Gómez OM. Tronco arterial común. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu

- Manuel V et al. Anomalía de Ebstein. *Rev Port Cardiol* 34(10):607-612, 2015.
- Marcos Alonso S. Ventrículo único, 2011. Cardioatrio.com
- Marelli AJ. Congenital heart disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 69, 2016.
- Marin E. Drenaje venoso pulmonar anómalo total. En: *Cardiología Pediátrica*. Sánchez P (ed) Salvat p 258-274, 1986.
- Mavroudis C, Backer CL. Transposition of the great arteries. En: Mavroudis C, Backer CL (eds.). *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd edition. Chicago, Mosby p. 442-475, 2003.
- Moore K, Persaud T. Embriología humana con orientación clínica. Ed. Panamericana, el desarrollo del ser humano. Madrid: Elsevier: 368-375, 2010.
- Mussewe NN, Smallhorn JF, Freedom RM. Anomalies of the pulmonary venous connection including cor triatriatum and stenosis of individual pulmonary veins. In: *Neonatal heart disease*. Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (eds). Springer Verlag, London p 309-331, 1992.
- Penny DJ, Anderson RH. Other forms of function univentricular hearts. *Paediatric Cardiology*. Third edition. Churchill Livingstone. Chapter 31: 665-696. ISBN: 978-0-7020-3064-2, 2010.
- Perich Durán RM. Cardiopatías congénitas más frecuentes. *Pediatr Integral* XII (8):807-818, 2008.
- Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, Territo MC. Cyanotic congenital heart disease: a multisystem disorder. In: Perloff JK, Childs JS, (eds.). Philadelphia: WB Saunders p 199-226, 1998.
- Rathgeber S et al. Resultados de la perforación por radiofrecuencia para atresia pulmonar y septum ventricular intacto: Experiencia de Centro Único. *Pediatr Cardiol* 38 (1):170-175, 2017.
- Rodríguez Fernández M, Villagrà Blanco F. Tetralogía de Fallot: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología. Cap 2, p. 317-331. Secardioped.org/readcontents.php

- Rubio L, Deiros M, del Cerro MJ, García G, Rodríguez R, Moreno F. Ecografía tridimensional: experiencia preliminar en las cardiopatías congénitas. *Anales Españoles de Pediatría* 69: 141-146, 2008.
- Sachdeva S et al. Anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: Single-center intermediate-term experience. *Pediatr Cardiol*, 2017. doi: 10.1007/s00246-017-1715-5.
- Sadineni RT et al. Prenatal sonographic diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Int J Appl Basic Med Res* 7(3):213-215, 2017.
- Sadler TW. *Lagman Embriología Médica con orientación clínica*, 8va ed., 2010.
- Sahayaraj RA et al. Impresión 3D para modelar la reparación quirúrgica de la transposición compleja corregida congénitamente de las grandes arterias. *World J Pediatr Congenit Heart Surq*, 2017. doi: 10.1177/2150135117704655.
- Sandoval Reyes NF, Carrillo Angel GA, Díaz Góngora GF, Franco Rivera JA. *Atresia tricuspídea*. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu
- Santos de Soto J. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol Supl* 5:77-89, 2008.
- Traisrisilp K et al. Prenatal differentiation between truncus arteriosus (Types II and III) and pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46(5):564-570, 2015.
- Turon-Viñas A et al. Características y resultados de la trasposición de grandes arterias en el período neonatal. *Rev Esp Cardiol* 67(2):114-119, 2014.
- University of Maryland Medical Center. *Cardiopatías congénitas*. Overview. Baltimore: UMMC; 2012. http://www.umm.edu/esp_ency/article/001114.htm
- van den Akker NM et al. Tetralogía de Fallot y alteraciones en la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular. *Circ Res* 100(6):842-849, 2007.

- Vanegas Gascón E, Correa Ortiz JR, Núñez Ricardo FJ. Tetralogía de Fallot. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu
- Valente AM, Geva T. How to image repaired Tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging* 10(5), 2017.
- Vélez Moreno JF, Echeverri Leal ML. Trasposición de grandes arterias. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: www.bdigital.unal.edu
- Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital heart disease. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 62, 2015.
- Wernorvsky G, Bove EL. Single Ventricle Lesions. *Pediatric Cardiac Intensive Care*. Williams and Wilkins, pg 271-287, 1998.
- Yeo L, Romero R. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart and coarctation of the aorta with color Doppler FINE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(4):543-544, 2017.
- Zhao Y et al. Supervivencia prenatal y postnatal de la tetralogía fetal de Fallot : un metanálisis de los resultados perinatales y los trastornos genéticos asociados. *J Ultrasound Med* 35 (5): 905-915, 2016.
- Zunzunegui Martínez JL, Briales Casero C. Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Cap 31: 443-451: www.secardioped.org/protocolos.

CAPÍTULO 8

TERAPIA GÉNICA Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La *terapia génica* (TG) abre promisorias perspectivas para el tratamiento de las *cardiopatías congénitas* (CC) y permite insertar un *gen exógeno normal* a fin de *corregir un error genético congénito* o *dotar de una nueva función a las células* (**fig. 8.1**).



Fig. 8.1 *Terapia génica* (earth.com).

El concepto de *enfermedad* incluye *alteraciones funcionales, psicológicas y sociales*. La presencia de un gen patógeno hace que la persona sea considerada enferma aunque todavía no tenga síntomas. Los *aspectos bioéticos* a considerar en una *enfermedad genética* son: grado de probabilidad de que ocurra daño, edad en la que aparecerá, gravedad y probabilidad de revertir o prevenir el trastorno.

Los *procedimientos genéticos diagnósticos* comprenden: historia familiar, cariotipo, consejo genético, diagnóstico prenatal (fetal), estudio de líquido amniótico y vellosidades coriónicas, ecocardiograma.

La *terapia génica somática (TGS)* no crea tantos problemas éticos como la *terapia génica germinal (TGG)* que entorpece la variabilidad genética y podría acarrear efectos colaterales indeseables para las futuras generaciones.

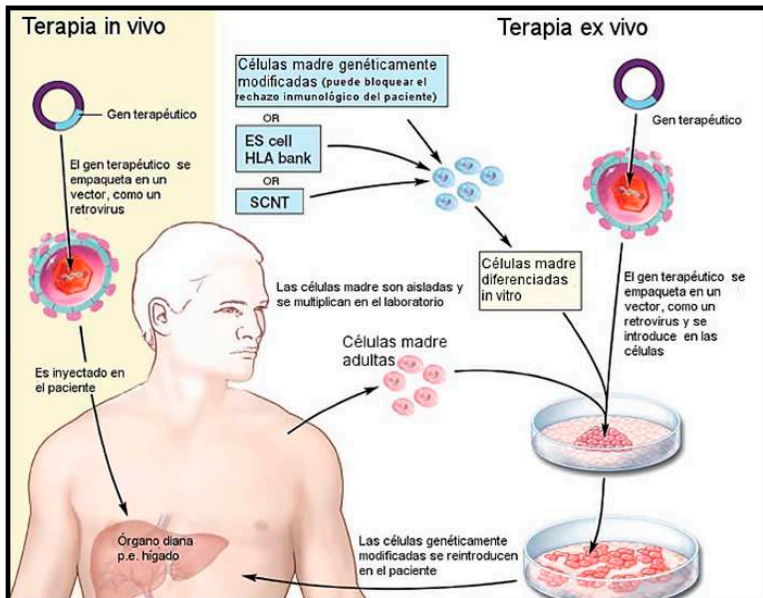


Fig. 8.2 Terapias génicas *in vivo* y *ex vitro* (slideshare).

En la **figura 8.2** se presenta una **terapia in vivo** que utiliza un **gen terapéutico** empaquetado en un **vector viral** (retrovirus) luego inyectado en un **órgano diana** capaz de producir **células madre** que son aisladas y multiplicadas en el laboratorio.

La **terapia ex vivo** usa un **gen terapéutico** empaquetado en un **vector** (retrovirus) que se introduce en las **células diferenciadas in vitro** (provenientes de células madre genéticamente modificadas). En las **dos terapias** se obtienen **células genéticamente modificadas** que se introducen en el paciente.

En la **figura 8.3** se observa la aplicación de un gen terapéutico utilizando un vector.

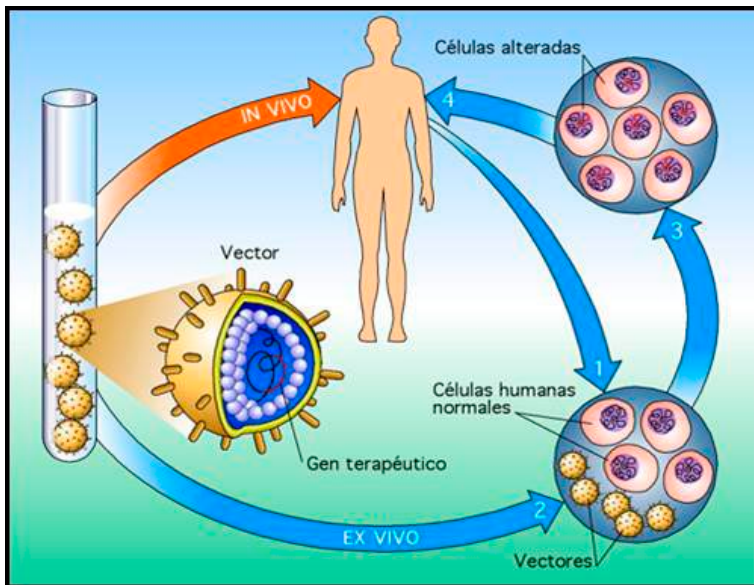


Fig. 8.3 Terapias génicas mediante vector (*slideshare*).

Se ha logrado el **clonado de genes** por hibridación diferencial o **muestreo diferencial** que *permite identificar y aislar los genes altera-*

dos en determinado trastorno. Para ello, se hizo: síntesis química de oligonucleótidos, cultivo de células de mamíferos y aislamiento de enzimas modificadoras de ADN y ARN. La *transcriptasa inversa* es capaz de copiar un *ADN complementario del ARN molde*.

A. Clonado de genes mediante:

1. Empleo de *genotecas de sustracción*.
2. *Microsecuenciación de proteínas* en geles.
3. *Muestreo diferencial*: rápida identificación de los genes y posterior recuperación de los ADN copias.

B. Modelos de animales transgénicos que permiten estudiar *in vivo* los efectos de la expresión de los genes en determinados estados patológicos. En los animales transgénicos se introduce un *transgén* (molécula de ADN) que se trasmite a la descendencia por herencia mendeliana. Para ello se siguen los siguientes pasos:

1. Preparación de un gen específico.
2. Introducción del transgén en embriones precoces.
3. Implantación y desarrollo del embrión transgénico en madres adoptivas.
4. Selección de los ratones transportadores del transgén. En la actualidad, se puede inactivar un gen (*gene knockout*) a fin de provocar la ausencia de una proteína o de introducir mutaciones puntuales que determinen la sustitución o eliminación de un solo aminoácido (*gene replacement*).

C. Terapia génica que permite vislumbrar nuevos tratamientos usando **retrovirus o adenovirus**. La *pérdida, mutación o alteración de los genes* que codifican moléculas involucradas en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular marcan el desarrollo embrionario, con activación de *genes promotores* del crecimiento. La *terapia génica* puede ser definida como una herramienta transmisora de *genes, fragmentos de genes o secuencias reguladoras de la transcripción del gen a transferir*. Los **vectores** pueden ser **no virales**: *ADN desnudo, liposomas y complejos*

ADN-proteína o **virales**: retrovirus, herpesvirus, adenovirus, virus adenoasociados, lentivirus.

El **vector** también puede ser introducido en las *células somáticas del paciente* con estricta ponderación de los riesgos y beneficios. Las mejores CC candidatas para terapia génica son las de *herencia monogénica* (mutación de un único gen). En los casos poligénicos y de anomalías cromosómicas el problema es más complicado y deberían desarrollarse *mecanismos represores de la expresión génica*.

Existen varias *estrategias de terapia génica* (**cuadro 8.1**):

1. **Terapia génica antiangiogénica.**
2. **Terapia génica suicida.**
3. **Terapia génica inmunomoduladora:**
 - Inmunización activa.
 - Modificación genética de las células inmunes.
4. **Terapia génica correctiva:**
 - Inactivación de genes.
 - Introducción de genes.

Cuadro 8.1 Estrategias de terapia génica.

1. Terapia génica antiangiogénica: el crecimiento celular depende del flujo sanguíneo mediante *neoangiogénesis*. Se utilizan *factores angiogénicos o antiangiogénicos*. Entre los primeros pueden citarse: el *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF), el *factor de crecimiento α derivado de las plaquetas* (PDGF α), el *factor de crecimiento fibroblástico básico* (FGFb), el *factor de crecimiento epidérmico* (FGE) y la *interleuquina 8* (IL-8). Otros factores actúan como *inhibidores angiogénicos*: *trombospondina 1*, *factor plaquetario 4* (FP4), *angiostatina* y *endostatina*.

2. Terapia génica suicida: cuando se necesita destruir células se usa un *vector adenoviral recombinante timidina kinasa*: el **RAdTK**, transportando el *gen suicida HSV-1 timidina kinasa*, bajo el control del pro-

motor del citomegalovirus humano (CMVh). Se lo usa para transferir el gen de la TK a células de las líneas tumorales GH₃ y AtT₂, y al ser tratadas con la prodroga *ganciclovir* se produce gran destrucción de los cultivos, ya que deviene tóxica luego de su fosforilación. En la **figura 8.4** se observa la actividad suicida de una proteína de fusión PFV/TK.

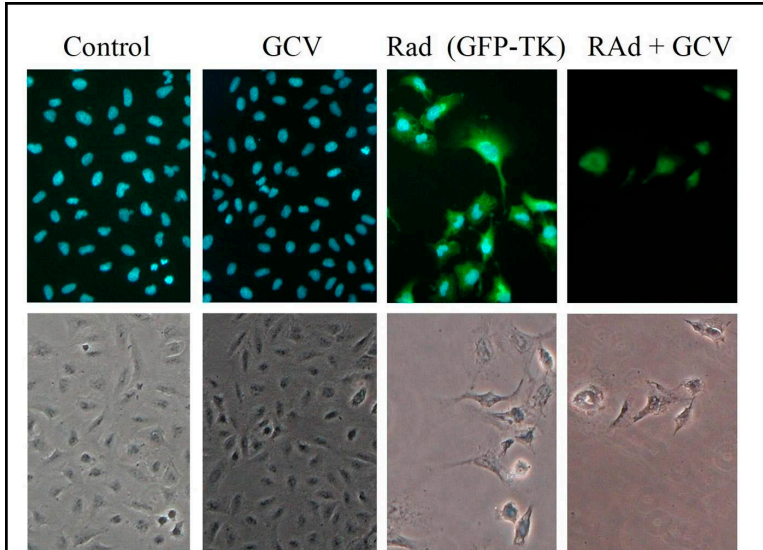


Fig. 8.4 Actividad suicida de una proteína de fusión PFV/TK. Paneles superiores: imágenes de fluorescencia y paneles inferiores: contraste de fases. Panel extremo izquierdo: células control (DAPI: fluorescencia azul). Segundo panel izquierdo: células incubadas 4 días con 100 μ M de ganciclovir (GCV), con buena viabilidad celular. Tercer panel: células incubadas durante 4 días con RAAd-(PFV/TK)_{fus}. Células transducidas: fluorescencia verde. Panel derecho: células incubadas 4 días con el vector con 100 μ M GCV: actividad suicida de la proteína de fusión (IF x200) (Rodríguez, Cónsole, 2009).

3. Terapia génica inmunomoduladora: la modificación genética de las células permite que expresen diferentes citoquinas (*interleuquinas: IL-2, IL-12*), *factor estimulante de la colonia granulocítica-macrofágica* y *factor de necrosis tumoral*, que son factores quimiotácticos

para las células presentadoras de antígenos y activadores de la respuesta inmune. Puede hacerse una *inmunización activa* o una *modificación genética de las células inmunes*.

4. Terapia génica correctiva: se introduce una copia correcta del gen supresor para restaurar el crecimiento celular normal o para inducir apoptosis. Por ejemplo, la terapia génica *antisense* usa oligonucleótidos que suprimen la expresión de genes nocivos. Estos oligonucleótidos son pequeñas cadenas de ARN modificado que contienen una secuencia complementaria a un ARN blanco, interfiriendo en su transporte, corte y traslación. Para la introducción de estos oligonucleótidos se han usado **vectores virales y no virales**. La *terapia génica (TG) mediante vectores virales* es una promisorio alternativa para mejorar las CC.

La TG requiere: *identificación del gen o grupo de genes* que causan la alteración, su *aislamiento* y *clonación*.

Las vías de inyección del vector son:

a. Vía anterógrada en coronarias (cateterismo): se dan agentes que aumenten la permeabilidad vascular como: factor de crecimiento endotelial (VEGF), histamina, nitroglicerina.

b. Vía retrógrada en coronarias (no tan recomendado).

c. Inyección intramiocárdica. Sería de elección porque evita alteraciones metabólicas, neutralización mediante anticuerpos y respuesta de linfocitos T.

Los **vectores adenovirales** tienen **ventajas**:

a) Capacidad de transporte de grandes cantidades de ADN.

b) Posibilidad de lograr transferencias *in vivo* en una amplia variedad de células (benignas o malignas).

c) Habilidad para infectar células mitóticas y post-mitóticas.

d) Facilidad para la producción del vector. Los adenovirus poseen doble cadena de ADN y luego de la transfección, la expresión del gen decrece en no más de 4 semanas. Además, estos virus no se integran al genoma de la célula blanco. El proceso de entrada del virus a la célula es iniciado por su unión a una proteína de membrana denominada Receptor de Cocksakie y Adenovirus (**CAR**) y luego se internaliza a nivel cito-

plasmático. Una disminución del pH en la vesícula endosómica provoca un cambio conformacional de las proteínas de la cápside del virión y esto resulta en la liberación de la cápside viral en el citoplasma. Luego sigue su camino hasta el núcleo donde comienza la replicación.

Desventajas: resultan altamente inmunogénicos por lo que su nueva administración resulta menos efectiva a medida que se desarrolla la respuesta inmune. Para evitarlo, se han diseñado nuevos vectores adenovirales que resultan menos inmunogénicos. Existen **genes tempranos** que codifican proteínas reguladoras expresadas antes de la replicación del ADN y **genes tardíos**, expresados después de la replicación de ADN y que codifican proteínas estructurales. La región genómica temprana E1 es delecionada en los vectores adenovirales para tomarlos como replicación-defectivos. Esta región genómica E1 debe ser complementada en posición *trans* (en un ADN separado) para replicar el vector que es provisto por medio de una línea celular como la HEK 293, transfectada con los genes virales delecionados. La primera generación de vectores adenovirales recombinantes adolece de las regiones genómicas E1 y E3, siendo la última delecionada para hacer más espacio en las secuencias exógenas. La expresión de la proteína viral estimula una fuerte respuesta inmune, caracterizada por linfocitos T citotóxicos que eliminan las células infectadas. Para superar esta limitación, otras regiones genómicas se delecionaron para obtener nuevos vectores adenovirales.

Los más prometedores son los denominados adenovectores **Helpers-Dependientes (HD)**, en los cuales los genes adenovirales son delecionados y conservan sólo las terminales repetidas invertidas (TRI). Dichas terminales son necesarias para la replicación viral y para la señal de encapsulación. Como el vector no puede expresar ninguna proteína viral, la generación de los vectores HD requiere que todos los genes adenovirales provistos estén en posición *trans*, usualmente mediante coinfección con un adenovirus, denominado "*virus colaborador*". Dicho virus, usado para generar los vectores HD, permanece a modo de contaminante. Varios sistemas se diseñaron para minimizar los títulos de virus colaboradores en los stocks virales HD.

En **cuadro 8.2** se presentan las características de los diversos tipos de vectores virales:

Características	Adenovirus (Ads)		Virus Herpes Simplex		Retrovirus		AAV
	1° generación adenovirus recombinantes	HD-Ads	Amplificones	Recombinante	Clásicos	Lentivirus	
Integración genoma-huésped	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Capacidad: Tamaño máximo de inserción	8 Kb	36 Kb	15 Kb	Depende de los genes deletionados	7 Kb	7 Kb	4 Kb
Proliferación en células infectadas	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis	Mitosis	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis
Immuno-genicidad en huésped	Alta	Baja	Baja	Variable	Baja	Baja	Baja
Expresión a largo plazo	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí
Preparación y manipulación	Fácil	Dificultad: eliminación de stocks Poner en escala	Fácil manipulación. Se contamina con virus colaboradores	Fácil	Fácil	Fácil	Dificultad: purificar Poner en escala
Ventajas para el tratamiento	Buen tropismo Transducción Altos títulos	Buen tropismo Infección Mayor expresión transgén	Buen tropismo Baja toxicidad	Buen tropismo Capacidad Transgénica	Expresión transgénica persistente	Buen tropismo Transducción	Ninguna
Desventajas para uso clínico	Inflamación Expresión transgén: a corto plazo	Contamina con virus helpers.	Expresión no neuronal transitoria	Expresión no neuronal transitoria	Mutagénesis insercional	Potencial actividad infectiva	Mutagénesis insercional

Cuadro 8.2 Tipos de vectores virales (Rodríguez, Cónsole, 2009).

En la **figura 8.5** se presenta el ciclo de infección de un adenovirus (Ad) y de un vector adenoviral recombinante (RAD). **A) Adenovirus**

(Ad): un Ad de tipo salvaje se une de modo específico a receptores de membrana y a continuación es endocitado. Luego el ADN viral es transferido al núcleo donde permanece como un **episoma**. Después de la replicación viral, se expresan genes virales que endocodifican proteínas estructurales. La mayor parte de las proteínas recién sintetizadas van al núcleo donde se ensamblan para generar **cápsides**. El ADN viral es luego empaquetado generando partículas adenovirales maduras que llenan la célula huésped y por citólisis liberan los virus.

B) Vectos adenoviral recombinante (RAd): Los vectores adenovirales en replicación defectuosa entran a las células blanco y transfieren su ADN al núcleo como ya se describió. Sin embargo, como el genoma del vector Ad no tiene una región genómica E1, no ocurre la replicación del ADN viral. El **transgén** (usualmente bajo el control de promotor fuerte) es activamente expresado, dando altos niveles de proteína transgénica. No se generan nuevas partículas virales y no ocurre citólisis. Los genomas virales correspondientes se muestran en la parte inferior de la **fig. 8.5**.

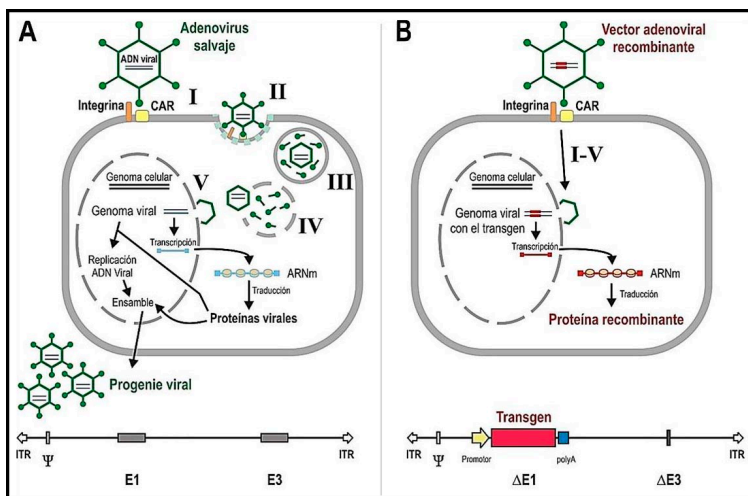


Fig. 8.5 Ciclo de infección de adenovirus (Ad) y de vector adenoviral recombinante (RAd) (Rodríguez, Cónsole, 2009).

El progreso de la *Biología Molecular* conlleva a una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, considerando la posibilidad de un **tratamiento genético**.

Bibliografía

- Arbatli S et al. Stem Cells in Regenerative Cardiology. *Adv Exp Med Biol*, 2017, doi: 10.1007/5584_2017_113.
- Balakrishnan B, Jayandharan GR. Basic biology of adeno-associated virus (AAV) vectors used in gene therapy. *Curr Gene Ther* 14(2):86-100, 2014.
- Bera A, Sena D. Promesa del virus adeno-asociado como un vector de terapia genética para enfermedades cardiovasculares. *Heart Fail Rev*, 2017, doi: 10.1007/s10741-017-9622-7.
- Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, Horwitz MS, Crowell RL, Finberg RW. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 275(5304):1320-1323, 1997.
- Berger EM. Terapia génica in :Gert B et al. *Morality and the new genetics*. London. Jones and Bartlett International p. 209-223, 1996.
- Blesch A. Lentiviral and MLV based retroviral vectors for ex vivo and in vivo gene transfer. *Methods* 33(2):164-172, 2004.
- Cruz Díaz G, Citlali García Plata D. El papel del tratamiento con vectores víricos en enfermedades cardíacas. *Medigraphic.com* 54(258), 2015.
- Der Sarkissian S et al. Optimización de células madre para reparación cardíaca: estado actual y nuevas fronteras en cardiología regenerativa. *World J Stem Cells* 9 (1): 9-25, 2017.
- Flotte TR et al. El Programa de recursos de terapia génica : una década de dedicación a la investigación traslacional por el Instituto

- Nacional del Corazón , los Pulmones y la Sangre. *Human Gene Ther Clin Dev*. Doi: 10.1089 / humc.2017.170.
- Ghanbari JA, Salehi M, Zadeh AK, Zadeh SM, Beigi VB, Ahmad HK, Mahaki B, Beiraghdar M. A preliminary step of a novel strategy in suicide gene therapy with lentiviral vector. *Adv Biomed Res* 3:7, 2014.
- Gilboa E. Retroviral gene transfer: applications to human therapy. *Adv Exp Med Biol* 241:29-33, 1988.
- Goins WF, Huang S, Cohen JB, Glorioso JC. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. *Methods Mol Biol* 1144:63-79, 2014.
- Gonçalves GAR, Paiva RMA. Terapia génica: avances, desafíos y perspectivas. *Einstein* 15 (3): 369-375, 2017.
- Hidaka C, Milano E, Leopold PL, Bergelson JM, Hackett NR, Finberg RW, Wickham TJ, Kovesdi I, Roelvink P, Crystal RG. CAR-dependent and CAR-independent pathways of adenovirus vector-mediated gene transfer and expression in human fibroblasts. *J Clin Invest* 103(4):579-587, 1999.
- Hitt M, Bett AJ, Addisson CL, Prevec L, Graham FL. Techniques for human adenovirus vector construction and characterization. *Meth Mol Gen* 7:13-30, 1995.
- Ilan Y, Prakash R, Davidson A, Jona V, Droguett G, Horwitz MS, Chowdhury NR, Chowdhury JR. Oral tolerization to adenoviral antigens permits long-term gene expression using recombinant adenoviral vectors. *J Clin Invest* 99(5):1098-1106, 1997.
- Jain KK. *Textbook of gene therapy*. In: Hogrefe and Huber publishers, Seattle, 1998.
- Kobayashi E, Kishi H, Ozawa T, Horii M, Hamana H, Nagai T, Muraguchi A. Retroviral vectors for homologous recombination provide efficient cloning and expression in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(3):319-324, 2014.
- Kohn Loncarica AG et al. Gene therapy: medical treatment, eugenics or inheritance's higiene? *Acta Bioethica* 10(2), 2004.

- Lähteenjuo J, Ylä-Herttua S. Advances and Challenges in Cardiovascular Gene Therapy. *Human Gene Ther* 28(11):1024-1032.
- Lim GB. Gene therapy: Human genome editing in heart disease. *Nat Rev Genet* 18(10):580, 2017.
- Miller AD. Retroviral vector production. *Curr Protoc Hum Genet* 80: Unit 12.5, 2014.
- Murphy NP et al. Advancements in the use of gene therapy for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm* 14(7):1061-1062, 2017.
- Nasri M, Karimi A, Allahbakhshian Farsani M. Production, purification and titration of a lentivirus-based vector for gene delivery purposes. *Cytotechnology* 66(6):1031-38, 2014.
- Paquin A, Jaalouk DE, Galipeau J. Retrovector encoding a green fluorescent protein-herpes simplex virus thymidine kinase fusion protein serves as a versatile suicide/reporter for cell and gene therapy applications. *Hum Gene Ther* 12(1):13-23, 2001.
- Parks RJ, Chen L, Anton M, Sankar U, Rudnicki MA, Graham FL. A helper-dependent adenovirus vector system: removal of helper virus by Cre-mediated excision of the viral packaging signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(24):13565-70, 1996.
- Parks RJ, Graham FL. A helper-dependent system for adenovirus vector production helps define a lower limit for efficient DNA packaging. *J Virol* 71(4):3293-98, 1997.
- Prel A, Sensebe L, Pages JC. Influence of untranslated regions on retroviral mRNA transfer and expression. *BMC Biotechnol* 13:35, 2013.
- Rasekhi M et al. A novel protocol to provide a suitable cardiac model from induced pluripotent stem cells. *Biologicals*, 2017. doi: 10.1016/j.biologicals.2017.09.003.
- Roche Collado E et al. Molecular cardiology: towards gene therapy. *Med Clin (Barc)* 110:621-629, 1998.

- Rodríguez S, Castro M, Brown O, Goya R, Cónsole G. Gene therapy of the treatment of pituitary tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 4(4):359-370, 2009.
- Roizman B. The function of herpes simplex virus genes: a primer for genetic engineering of novel vectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(21):11307-12, 1996.
- Sajeesh S, Lee TY, Hong SW, Dua P, Choe JY, Kang A, Yun WS, Song C, Park SH, Kim S, Li C, Lee DK. Long dsRNA-mediated RNA interference and immunostimulation: a targeted delivery approach using polyethyleneimine based nano-carriers. *Mol Pharm* 11(3):872-884, 2014.
- Segura MM, Mangion M, Gaillet B, Garnier A. New developments in lentiviral vector design, production and purification. *Expert Opin Biol Ther* 13(7):987-1011, 2013.
- Song YH et al. Exosomes derived from embryonic stem cells as potential treatment for cardiovascular diseases. *Adv Exp Med Biol* 998:187-206, 2017.
- Tang DC, De Vit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 356(6365):152-154, 1992.
- Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet* 4(5):346-358, 2003.
- Tratamiento y curación de la enfermedad: terapia génica y celular. <http://www.scielo.org.pe/img/revistas>, 2009.
- Villagrà F. Cardiopatías congénitas. Herencia. CC.net
- Wolfe D, Goins WF, Yamada M, Moriuchi S, Krisky DM, Oligino TJ, Marconi PC, Fink DJ, Glorioso JC. Engineering herpes simplex virus vectors for CNS applications. *Exp Neurol* 159(1):34-46, 1999.
- Yang Y, Nunes FA, Berencsi K, Furth EE, Gonczol E, Wilson JM. Cellular immunity to viral antigens limits E1-deleted adenoviruses for gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(10):4407-11, 1994.

- Ylä-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular Gene Therapy: Past, present, and future. *Mol Ther* 25(5):1095-1106, 2017.
- Zahn P, Jiang Q, Wang ZG, Li N, Yu H, Ding B. DNA nanostructure-based imaging probes and drug carriers. *Chem Med Chem* 9(9):2013-20, 2014.
- Zhang Y et al. Características y funciones de los exosomas en la enfermedad cardiovascular. *DNA Cell Biol* 36 (3): 202-211, 2017.

Esta obra permite integrar aspectos embriológicos, genéticos y moleculares del desarrollo cardíaco humano normal y patológico.

Se aporta una exhaustiva revisión de las cardiopatías congénitas cianóticas y acianóticas, considerando sus aspectos embriológicos, genéticos, moleculares, clínicos, radiológicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y terapéuticos.

La obra está dedicada los profesionales y estudiantes avanzados que deseen actualizar sus conocimientos embriológicos moleculares y genéticos de las cardiopatías congénitas, a fin que optimicen las estrategias terapéuticas.

La Dra. Gloria Cónsole-Avegliano es Especialista en Anatomía Patológica y se ha desempeñado como profesora titular de la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata y como Investigadora de CICBA-UNLP.

Gloria M. Cónsole-Avegliano

Médica. Doctora en Medicina. Especialista en Anatomía Patológica.

Médica Patóloga en el Hospital San Juan de Dios y en el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata. Profesora Titular de la Cátedra B de Citología, Histología y Embriología, Departamento de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (U.N.L.P.).

Investigadora Independiente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.

Docente-Investigadora (categoría I) del Programa de Incentivos de la U.N.L.P.

Se ha dedicado durante cinco décadas a la enseñanza de la Histología-Patología-Embriología.

Su interés por la investigación se centró en el estudio de la glándula hipófisis, desarrollando numerosos proyectos colaborativos que analizaron diferentes condiciones experimentales.