



DESARROLLO DEL CORAZÓN

El desarrollo del corazón inicia en la 3ª semana durante la gastrulación, cuando las células progenitoras del corazón migran desde el epiblasto a través de la línea primitiva y se ubican en el mesodermo en dos regiones ovaladas a los lados del nodo primitivo: Las áreas cardiogénicas. Las células de las áreas cardiogénicas son inducidas por el endodermo subyacente por medio de BMP2, BMP4 y FGF, las cuales activan los factores de transcripción Nkx2.5, MEF-2 y GATA-4 responsables del inicio de la diferenciación de dichas células a miocardiocitos. Desde esa posición, cuando se inicia la tubulación (18 ± 1 día), las células progenitoras del corazón migran en dirección cefálica, colocándose rostralmente a la membrana bucofaríngea y a los pliegues neurales, quedando sólo una pequeña banda de mesodermo entre el primordio cardiaco y el borde rostral del embrión: el septum transversum. Finalmente, se forma una zona en forma de herradura: la herradura o mesodermo cardiogénico, caudal al septum transversum y rostral a la membrana bucofaríngea.

Conforme ocurre la tubulación, el mesodermo lateral se delamina formando dos capas: La somatopleura y la esplacnopleura y entre ambas el celoma intraembrionario. En la esplacnopleura, se forman pequeños islotes sanguíneos que coalescen y forman pequeños acúmulos angiogénicos, precursores de los primordios endocárdicos. Dorsal a los primordios endocárdicos, las células de la esplacnopleura forman el primordio miocárdico e inician su diferenciación a miocardiocitos. Conforme progresa la tubulación los primordios mioendocárdicos son desplazados en dirección ventro-medial y se van aproximando entre sí. Finalmente, los primordios mioendocárdicos se encuentran en la línea media ventral, se fusionan y forman un único tubo mioendocárdico: el tubo cardiaco primitivo situado por delante del intestino primitivo y rodeado por el celoma intraembrionario: futura cavidad pericárdica. Entre el primordio endocárdico y el miocárdico queda una gruesa capa de material amorfo extracelular: la gelatina cardiaca o de Davis.

El miocardio del tubo cardiaco primitivo está formado por 2 ó 3 capas de células, que han comenzado su diferenciación en miocitos, con miofibrillas en su citoplasma, que le dan ya una actividad contráctil aunque aún no se haya iniciado la circulación. Este tubo cardiaco primitivo queda unido al intestino primitivo, durante un corto tiempo, por una banda de mesodermo: el mesocardio dorsal, el cual finalmente terminará por desaparecer.

Casi inmediatamente, el tubo cardiaco comienza a flexionarse hacia la derecha y adelante, dando lugar a la formación del asa bulboventricular (22 ± 1 día), adoptando el tubo cardiaco una forma de "S". En el extremo caudal, el asa bulboventricular se continúa con los atrios primitivos y estos a su vez con las venas onfalomesentéricas en formación. En el extremo cefálico, el asa bulbo-ventricular se continúa con el primer par de arcos aórticos, que rodean por ambos lados a la faringe primitiva y finalmente se conectan con las aortas dorsales. Si bien es ampliamente conocido el mecanismo de flexión del asa bulboventricular hacia la derecha y adelante, es aún muy controvertido que la produce y se ha encontrado diferente patrón de expresión de los genes d-HAND y e-HAND en las ramas cefálica y caudal del asa. Otros factores que han sido relacionados con la formación del asa son *Nkx2.5*, *MEF-2* y el ácido retinoico.

El resultado final de la formación del asa en un corazón en forma de "S", da como resultado que la porción más caudal va a estar constituida por los atrios primitivos (parte de los futuros atrios definitivos) que conforme se desarrolla el asa van a ir quedando en posición dorsal al asa y a la porción de salida del corazón. Craneal respecto a los atrios primitivos va a quedar el asa bulboventricular, cuya rama o porción caudal recibe el nombre de ventrículo primitivo (futura porción trabeculada del VI + tracto de entrada de ambos ventrículos). La rama o porción cefálica del asa se denomina bulbus cordis (futura porción trabeculada del VD). Este bulbus cordis se continúa rostralmente con un nuevo segmento que aparece en esta etapa: el conus cordis o cono



(futuros infundíbulos ventriculares), que conecta al asa con los arcos aórticos. La flexión hacia la derecha y adelante del asa va a ir situando paulatinamente a los futuros ventrículos por delante de los futuros atrios, y al futuro ventrículo derecho: adelante y a la derecha del futuro ventrículo izquierdo. De manera simultánea con la formación y torsión del tubo cardiaco ocurre el proceso de migración del tubo cardiaco y la cavidad pericárdica en dirección caudal, el cual es debido fundamentalmente al desarrollo del pliegue cefálico, que lleva a la membrana bucofaringea, al corazón, la cavidad pericárdica y al septum transversum a un nivel más bajo que la placa neural (futuro encéfalo), después de una rotación de 180°.

ESTIRPES CELULARES

El corazón se origina de varias fuentes de células:

- El miocardio atrial y ventricular viene del mesodermo esplácnico de la herradura cardiogénica.
- El tracto de salida (cono y parte del tronco) se origina del mesodermo paraxial y lateral a la altura de la placoda ótica.
- Gran parte del componente celular del tronco se origina de las crestas neurales craneales (entre la placoda ótica y el tercer somite).
- El pericardio y las arterias coronarias principales se originan del órgano proepicárdico (mesotelio dorsal del epitelio celómico).

GELATINA CARDIACA

A partir de la formación del asa, la gelatina cardiaca, acelular y uniformemente distribuida a lo largo de todo el tubo cardiaco, va a ir sufriendo importantes cambios: Por un lado, va a ir cambiando su aspecto acelular al irse poblando de células mesenquimáticas, las cuales se originan del endocardio al ser inducido este por el miocardio, y por otro lado, va a ir remodelando a lo largo del tubo, acumulándose en algunas regiones y disminuyendo en otras para formar los esbozos de los tabiques o septos que separarán a los segmentos cardiacos. La zona de la unión entre los atrios primitivos y el ventrículo primitivo recibe el nombre de canal atrioventricular, y en su interior la gelatina cardiaca va a formar dos grandes abultamientos: los cojines endocárdicos dorsal y ventral del canal atrioventricular. A nivel del cono, la gelatina va a formar las crestas conales (dextrodorsal y sinistroventral), y a nivel del tronco va a formar las crestas truncales (superior e inferior). Este sistema de cojines y crestas formados de gelatina cardiaca, deben alinearse y continuarse adecuadamente con los primordios de los septos atrial y ventricular para formar los tabiques definitivos que separarán las cavidades derechas de las cavidades izquierdas, y en consecuencia a la sangre que por ellas discurren. De igual forma estos cojines y crestas van a participar de manera importante en la formación de las válvulas del corazón (tricúspide, mitral, aórtica y pulmonar).

FLEXIÓN DEL TUBO CARDIACO

Como antes mencionado, el desarrollo del asa bulboventricular va a ser el responsable de la posición espacial definitiva de las cavidades cardiacas, al ir situando paulatinamente (durante la 4ª semana) a:

- El bulbus cordis a la derecha y adelante del ventrículo primitivo, y
- Al asa bulboventricular completa (bulbus cordis + ventrículo primitivo) por delante de los atrios primitivos, los cuales van a ir ascendiendo por detrás del asa hasta que finalmente los atrios definitivos queden situados por detrás y cefálicos a los ventrículos definitivos derecho e izquierdo.



SENO VENOSO – VENAS SISTÉMICAS

Todos los sistemas venosos (intra y extraembrionarios) van a desembocar en una dilatación denominada seno venoso, que está situada por detrás y debajo de los atrios primitivos. Inicialmente el seno venoso es simétrico, formado por una porción central (o transversa) y dos cuernos: derecho e izquierdo. A cada cuerno llega una vena vitelina, una vena umbilical y una vena cardinal común; esta última recibe a su vez a una vena cardinal anterior y una vena cardinal posterior.

Este seno venoso se comunica con los atrios primitivos a través de un orificio: el ostium sinoatrial, el cual forma dos rebordes llamados valvas derecha e izquierda del seno venoso. Al finalizar la 4ª semana el seno venoso se desplaza a la derecha y a perder la simetría de las venas que llegan a él; esto se debe a la aparición de nuevos sistemas venosos que desvían la sangre hacia las venas derechas.

Las venas umbilical y vitelina izquierda finalmente desaparecen, mientras que la cardinal común izquierda va disminuyendo paulatinamente su calibre hasta desaparecer o formar una pequeña vena denominada vena oblicua. Todo esto hace que el cuerno izquierdo se quede sin venas tributarias importantes, recibiendo sólo las venas intracardiacas en formación. Lo que queda del cuerno izquierdo va a formar el seno coronario.

El cuerno derecho (que recibe prácticamente toda la circulación venosa) aumenta de tamaño, gira en sentido antihorario ($\pm 90^\circ$) y queda relacionado sólo con el atrio primitivo derecho, al cual se incorpora junto con la porción transversa y forman la porción sinusal del atrio derecho definitivo.

De las venas tributarias derechas:

- La umbilical derecha termina por obliterarse y desaparece.
- La vitelina derecha va a formar el segmento suprahepático (o infracardiaco) de la vena cava inferior.
- La cardinal común derecha y la cardinal anterior derecha van a formar la vena cava superior, y
- La cardinal posterior derecha va a formar la vena ácigos.

VENAS PULMONARES

Aproximadamente el día 26-28 se forma una evaginación en la pared dorsal del atrio izquierdo: la vena pulmonar primitiva, mientras que alrededor de los esbozos pulmonares en formación se desarrolla un extenso plexo venoso, el cual en este momento desemboca al sistema de las venas cardinales. Uno o dos días después, la vena pulmonar primitiva contacta con el plexo venoso peripulmonar, que forma dos venas en cada uno de los pulmones en desarrollo, y se establece la comunicación entre ambos sistemas, a la vez que dicho plexo va perdiendo su conexión con el sistema de las venas cardinales. Finalmente, la vena pulmonar común y las cuatro venas pulmonares (dos de cada pulmón) son incorporadas a la pared posterior del atrio izquierdo para formar su porción sinusal, desembocando la circulación pulmonar a través de cuatro orificios venosos independientes.

SEPTACIÓN ATRIAL

Comienza a los 28 ± 1 día, con la aparición de un tabique en forma de media luna: el septum primum, el cual surge de la pared cefálica del atrio común, entre el ostium sinoatrial y la vena pulmonar primitiva. Los extremos del septum primum se continúan con los cojines dorsal y ventral del canal A-V. Entre el borde libre



del septum primum y los cojines del canal A-V queda un amplio orificio: el ostium o foramen primum. El septum primum va creciendo en dirección al canal A-V, reduciendo paulatinamente el tamaño del foramen primum. En forma simultánea, en la parte cefálica del septum primum aparecen zonas de muerte celular fisiológica que forman varias pequeñas perforaciones que se juntan y forman un único orificio: el ostium o foramen secundum. Esto coincide con el cierre del foramen primum al fusionarse el borde libre del septum primum con los cojines dorsal y ventral del canal A-V. En este momento aparece un segundo tabique: el septum secundum, el cual se forma en el techo del atrio derecho, a la derecha del septum primum y tiene también la forma de media luna con sus astas o extremos dirigidos hacia la zona de desembocadura de la vena cava inferior. Este segundo tabique crece fundamentalmente por sus astas, que finalmente se encuentran y se fusionan, dejando desprovista de este septum la parte central, justo por debajo del ostium secundum (43 ± 1 día). Esta porción central se denomina orificio o fosa oval, con un piso o suelo formado por el septum primum, y un anillo o limbo formado por el septum secundum. Este peculiar sistema de septación tiene una función valvular durante la vida embrionaria y fetal, permitiendo el paso de sangre de derecha a izquierda, pero no a la inversa. Esta comunicación recibe también el nombre de agujero de Boal. Después del nacimiento, el cambio de presión de los atrios cierra fisiológicamente la fosa oval impidiendo el paso de la sangre de un atrio al otro. Durante los primeros meses de la vida postnatal se fusiona el septum primum con el septum secundum ocurriendo el cierre anatómico de la fosa oval.

CANAL ATRIOVENTRICULAR

El canal A-V es aquel segmento del tubo cardiaco que conecta a los atrios primitivos con el ventrículo primitivo. Inicialmente (hasta la 4ª semana) este segmento muestra una luz única y en él se acumula una gruesa capa de gelatina cardiaca. Por delante y a la derecha del canal A-V se sitúa el conus cordis en cuyo interior hay también una gruesa capa de gelatina cardiaca. Al final de la 4ª semana la gelatina cardiaca comienza a remodelarse y a ser poblada por las células mesenquimáticas. En el interior del canal A-V se forman dos grandes abultamientos: los cojines del canal A-V ventral y dorsal. Estos cojines conforme crecen se van aproximando entre sí y van a ir separando la luz del canal, originalmente único, en dos orificios: derecho e izquierdo. Ambos cojines van a quedar alineados: cefálicamente con el septum primum, y caudalmente con el septum interventricular primitivo. Hasta este momento ambos cojines son muy gruesos y tienen una forma cuadrilátera o de “yunque”. Casi inmediatamente se forman en el canal A-V otros dos abultamientos: los cojines laterales derecho e izquierdo. Durante la 5ª semana, los cojines dorsal y ventral comienzan a fusionarse entre sí separando anatómicamente los orificios derecho e izquierdo, momento que coincide con el cierre del ostium primum interatrial. Conforme avanza la fusión de los cojines, estos se van curvando quedando su borde derecho más bajo que su borde izquierdo. A partir del borde derecho se va a formar la valva septal de la tricúspide y del borde izquierdo la valva anterior o aórtica de la mitral. El cuerpo de los cojines fusionados y curvados va a formar el septum atrioventricular. Durante la 6ª semana comienzan a formarse los velos valvulares, cuerdas tendinosas y músculos papilares por un proceso denominado de delaminación y socavamiento, proceso que continuará durante varias semanas.

SEPTACIÓN VENTRICULAR

Mientras se está desarrollando la septación atrial y la separación de los orificios mitral y tricúspideo, en el interior del bulbus cordis y del ventrículo primitivo se está formando una gran trabécula muscular: el septum interventricular primitivo, el cual está creciendo desde el ápex del ventrículo primitivo hacia el canal atrioventricular y el cono. Este septum se corresponde externamente con un marcado surco entre los futuros



ventrículos derecho e izquierdo. Este septum interventricular primitivo comienza a formarse en la 5ª semana (29 ± 1 día) en la parte baja del bulbus cordis y del ventrículo primitivo en forma de media luna, con sus extremos o astas dirigidas hacia el cojín dorsal del canal A-V y hacia la zona de unión del cojín ventral del canal A-V con el conus cordis. En este momento entre el borde libre del septum interventricular primitivo y los cojines del canal A-V hay un gran orificio: el foramen interventricular, que permite el paso de sangre del ventrículo primitivo al bulbus cordis. Conforme se fusionan los cojines dorsal y ventral del canal A-V, el foramen interventricular va a ir disminuyendo su tamaño, hasta que finalmente se cierra al concluir la fusión de los cojines y la incorporación del conus cordis y fusión de sus crestas conales (que se verá más adelante); el proceso de cierre de la comunicación interventricular embrionaria ocurre al final de la 6ª semana o, a más tardar, durante la 7ª semana y al concluir se termina el paso de sangre de un ventrículo al otro. De esta manera, el septum interventricular definitivo queda constituido a manera de mosaico participando en su formación el septum interventricular primitivo, los cojines dorsal y ventral del canal A-V y las crestas conales.

SEPTACIÓN CONO-TRUNCAL (DEL TRACTO DE SALIDA)

En el corazón definitivo el tracto de salida ventricular derecho está formado por:

- El infundíbulo pulmonar.
- La valvas pulmonar, y
- El tronco de la arteria pulmonar.

Mientras que el tracto de salida ventricular izquierdo lo forman:

- El vestíbulo aórtico
- La valva aórtica, y
- La aorta ascendente

Estas porciones o tractos de salida del corazón se originan embriológicamente de:

- El conus cordis (cono).
- El truncus arteriosus.
- El saco aórtico-pulmonar.

Inicialmente estos tres segmentos muestran una luz única y se continúan entre sí, permitiendo el paso de la sangre del bulbus cordis a los arcos aórticos. Cuando se inicia la tabicación del corazón, en el interior del cono la gelatina cardiaca se va a poblar de células de mesénquima y va a formar dos abultamientos a lo largo de este segmento: las crestas conales, que por su posición espacial se denominan sinistroventral y dextrodorsal. Hacia abajo (en dirección al bulbus cordis), la cresta sinistroventral del cono se continúa sin línea de demarcación con el cojín ventral del canal A-V y con el septum interventricular primitivo, mientras que la cresta dextrodorsal se pierde en la pared libre del ventrículo derecho. Hacia arriba (en dirección al truncus arteriosus), ambas crestas conales se continúan con unos abultamientos similares que se han formado en el interior del truncus arteriosus: las crestas truncuales superior e inferior. En el interior del saco aórtico-pulmonar y separando a los 3º y 4º pares de arcos aórticos (futuro arco aórtico) de los 6º pares (futuras arterias pulmonares derecha e izquierda), se forma un repliegue: el septum aórtico-pulmonar, el cual se va a continuar por sus extremos con las crestas truncuales. Conforme avanza el desarrollo, las crestas truncuales se comienzan a fusionar entre sí,



proceso que se inicia por su extremo cefálico y progresa en dirección al cono. Cuando las crestas truncales se han fusionado en su totalidad se inicia la fusión de las crestas conales que avanza en la misma dirección, es decir, hacia el bulbus cordis. Una vez que las crestas conales han concluido su fusión, el cono ha quedado dividido en dos partes: un cono antero-lateral (futuro infundíbulo pulmonar) y un cono postero-medial (futuro vestíbulo aórtico). Esta peculiar continuidad de las crestas conales - crestas truncales – septum aórtico-pulmonar forman finalmente un tabique que describe una espiral de 180° y que separa a estos tres segmentos en dos canales o vías de salida del corazón:

- La vía de salida ventricular derecha o pulmonar, formada por el cono antero-lateral, el lado derecho del truncus arteriosus y los 6º pares de arcos aórticos, y
- La vía de salida ventricular izquierda o aórtica, formada por el cono pósteromedial, el lado izquierdo del truncus arteriosus y los 3º y 4º pares de arcos aórticos.

La espiral de 180° que forma este complejo septal es también responsable del entrecruzamiento normal que presentan las vías de salida aórtica y pulmonar. Mientras está ocurriendo la septación cono-truncal, el cono va siendo paulatinamente incorporado a la masa ventricular: El cono ánterolateral se incorpora al ventrículo derecho para formar su infundíbulo, y el cono pósteromedial se incorpora al ventrículo izquierdo para formar el vestíbulo aórtico.

VALVAS ARTERIALES

En el truncus arteriosus a nivel de su unión con el cono, la gelatina cardiaca forma seis engrosamientos mesenquimáticos: dos a cada lado del septum truncal y dos en las paredes libres del truncus (cojines intercalares); estos son los primordios de las sigmoideas aórticas y pulmonares. Cuando se fusionan las crestas truncales estos primordios se separan en dos bloques de tres. Finalmente, la pared libre del truncus se va introduciendo entre los dos bloques de primordios de sigmoideas hasta separarlas totalmente y formar dos anillos fibrosos independientes: los anillos valvulares aórtico y pulmonar, quedando en el interior de cada uno de ellos tres primordios de sigmoideas. Cuando se forman los primordios de las sigmoideas son sólidos y de forma más o menos piramidal. Poco a poco, la cara superior (arterial) de los primordios se va excavando y adelgazando, adoptando la forma de bolsa o “nido de golondrina”.

CRESTAS NEURALES

Las crestas neurales a la altura de los tres primeros pares de somitas van a migrar en dirección ventral, atraviesan los arcos faríngeos, y llegan al extremo arterial del corazón, contribuyendo al desarrollo de las grandes arterias, de la septación aórtico-pulmonar y del septum interventricular a nivel de los infundíbulos (porción de salida).

SISTEMA DE CONDUCCIÓN

En el corazón definitivo el sistema de conducción está constituido por:

- El nodo sinusal (sinoatrial).
- El nodo atrioventricular.
- El haz de His (atrioventricular).



- Ramas derecha e izquierda del haz de His, y
- Las fibras de Purkinje.

Hasta hace poco más de una década, se creía que el sistema de conducción se originaban a partir de las crestas neurales, sin embargo, cuando el tubo cardiaco primitivo comienza a contraerse y a generar una onda de contracción ordenada y unidireccional, y puede ya registrarse a partir de él un electrocardiograma, las crestas neurales aún no han alcanzado al corazón (± 21 días). Estudios recientes han demostrado que las células del sistema de conducción son miocitos cardiacos altamente especializados que contienen gran cantidad de glucógeno, que se originan directamente del miocardio preexistente de la región. En embriones de pollo se ha demostrado que las arterias coronarias son esenciales para la formación del sistema de conducción, ya que a través de la endotelina-1 que secretan estimula a los miocardiocitos para que se transformen en células del sistema de conducción.