

ANÁLISIS EXPERIMENTAL DE LA MORFOGENESIS DE LA DOBLE SALIDA DE VENTRÍCULO DERECHO EN EL EMBRION DE POLLO (*Gallus domesticus*).

J.M. Doménech Mateu

Universidad Autónoma de Barcelona
Departamento Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina
(Cátedra de Anatomía Humana: Prof. Dr. J.M. Doménech Mateu)
08193 BELLATERRA (BARCELONA)

RESUMEN

*Se estudian los defectos de tabicación interventricular asociados o no con la doble salida de ventrículo derecho originados en el corazón de embrión de pollo (*Gallus domesticus*) como consecuencia de emplazar una hebra de nylon de 90 μ . de diámetro en el surco aurículo-ventrículo-conal a los tres días (100 embriones) y a los cinco días (100 embriones) de incubación.*

Se fijan los embriones operados a los nueve días de incubación (estadio 35 de Hamilton-Hamburger), período en el que durante el desarrollo normal del corazón del embrión de pollo ya ha concluido, totalmente, la tabicación cardíaca.

Se discute la contribución que las alteraciones producidas en las distintas estructuras implicadas en la formación de la cámara de salida de ambos ventrículos pueda tener en la génesis de las malformaciones obtenidas, principalmente, en orden a explicar la morfogénesis de la doble salida de ventrículo derecho. Así mismo, se postula el importante papel que en la génesis de la misma puede jugar la imposibilidad de sínfisis entre la cresta dextro-dorsal del cono y el cojinete endocárdico inferior.

PALABRAS CLAVE:

Embriología experimental cardíaca. Doble salida de ventrículo derecho. Comunicación interventricular. Corazón de embrión de pollo.

SUMMARY

We have studied interventricular septal defects associated with and without double outlet right ventricle of chicken embryo hearts as a consequence of placing a 90 μ diameter nylon thread in the auriculoventriculoconal sulcus at three days (100 embryos) and at five days (100 embryos) of incubation. The operated embryos are fixed at nine days of incubation (Hamilton and Hamburger stage 35), the period during which, in the normal development of the chicken embryo's heart, the septum formation has been completely concluded.

We discuss the alteration produced in the different structures implicated in the formation of the outlet chambers of both ventricles and their contribution to the genesis of the obtained malformations, principally, in order to explain the morphogenesis of the double outlet right ventricle.

Thus, we postulate the importance of the impossibility of union between the right conus ridge and inferior endocardial cushion and its role in the genesis of the double outlet right ventricle.

INTRODUCCION

El conus cordis es el segmento del tubo cardíaco embrionario que continúa al bulbus cordis y a su vez se encuentra, inmediatamente, caudal al truncus cordis. De él derivan las regiones infundibulares de ambos ventrículos; si bien, cabe destacar que el tracto de salida ventricular izquierdo presenta una morfogénesis más compleja que el infundíbulo ventricular derecho. De lo anterior, se colige que el conocimiento de la embriología del conus es de capital importancia para una ordenada comprensión de la formación de las cámaras de salida del ventrículo derecho e izquierdo y, a su vez, es imprescindible para entender la embriogénesis de las malformaciones cono-truncuales, como es el caso que nos ocupa en el presente trabajo: la doble salida de ventrículo derecho.

Para el estudio de la morfogénesis conal y ulterior evolución de las estructuras de él derivadas se puede emplear: **la embriología descriptiva**, estudio de cortes seriados de embriones humanos en los distintos estadios del desarrollo; o bien, de embriones de diferentes especies animales con el fin de establecer un estudio comparativo o, simplemente, descriptivo de aquellos elementos anatómicos que ofrezcan unas peculiares características en orden a un más exhaustivo conocimiento de su morfogénesis, y **la embriología experimental** actuando directamente sobre el corazón de embrión de pollo (micromanipulación) o utilizando agentes teratógenos administrados a la hembra gestante durante el período crítico teratogénico para el corazón o introducidos en el cultivo «in ovo» de embrión de ave, o, agregados al cultivo «in vitro» de embrión de roedor o de ave.

La actuación directa sobre el corazón de embrión de pollo es una técnica muy útil, pues suministra una información precisa y completa, dado que se sabe exactamente el grado de desarrollo del corazón en el acto operatorio y, a su vez, permite determinar con exactitud las estructuras afectadas por la intervención. El pionero de este procedimiento fue STEPHAN (1948) quien utilizaba microclips para la ligadura de los arcos aórticos, también RYCHTER (1962) y

RYCHTER y LEMEZ (1959) han utilizado microclips para producir compresión de los arcos aórticos y de las aurículas. GESSNER (1966) y GESSNER y VAN MIEROP (1970) empleaban hilo de acero para afectar la región conal, con el mismo fin DOR (1976) y DOR y CORONE (1981) empleaban finos fragmentos de láminas de mica. DE LA CRUZ, M.V. (1977) y CLARK, FB et al. (1984) han efectuado constricciones de la región conotruncal practicando ligaduras con hilo de seda. También se ha actuado sobre el tubo cardíaco, pero sin manipulación directa, mediante la utilización de radiaciones X, selectivamente, aplicadas sobre distintas regiones del tubo cardíaco (LE DOUARIN, G., 1961) o mediante choques eléctricos (ISHIKAWA et al., 1982).

Nosotros, DOMENECH MATEU (1980, 1981, 1984, 1986, 1987) y DOMENECH MATEU y REIG VILALLONGA (1980, 1986) hemos utilizado hilo de nylon de 90 micras de diámetro emplazándolo en la región aurículo-ventrículo-conal del embrión de pollo a los tres días de incubación, obteniendo defectos de tabicación interventricular y doble salida de ventrículo derecho. De todas suertes, y con ánimo de profundizar más en la génesis de estas malformaciones nos planteamos la posibilidad de intervenir en estadios aún más críticos, como a los cinco días de incubación. Al propio tiempo que recientes experiencias ponen de manifiesto la contribución de la cresta neural céfalica en la formación del septo-aórtico-pulmonar; así como, la obtención de malformaciones tronco-conales después de extirpaciones de esta región de la cresta neural (KIRBY et al., 1983). Persuadidos de que por nuestros resultados y fruto de la larga experiencia que poseemos en todo este tipo de manipulaciones, podemos aportar nuevos aspectos para la comprensión de la embriogénesis de la doble salida de ventrículo derecho realizamos el presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Para este estudio se han realizado dos series experimentales de 100 embriones de pollo (*Gallus domesticus*, raza Leghorn) operados en cada una de ellas. En una serie se opera a los tres días de incubación y

en la otra serie a los cinco días de incubación. En cada una de las series se utilizan 25 embriones como controles. La técnica utilizada consiste en la introducción de los huevos fértiles en la estufa Memmert a 38° C y humedad controlada, a las 48 horas de incubación se realiza una ventana en la cáscara del huevo, previa localización del embrión por observación con el ovoscopio, a continuación se cierra la fenestación con cinta adhesiva celo y se reintroduce el huevo en la estufa. A las 72 horas (estadio 18 de Hamilton-Hamburger) se procede a la intervención, la cual se realiza bajo la observación con lupa binocular Wild, incidiendo con un micro-bisturí de tungsteno preparado «ad hoc» el proamnio, primero, y luego el pericardio; de este modo, el corazón ya puede ser manipulado. A continuación y con extremado cuidado, pues es la fase más delicada del acto quirúrgico, se emplaza un hilo de nylon de 90 μ . de diámetro en el surco aurículo-ventrículo-conal. Una vez concluida la intervención se cierra la ventana con cinta adhesiva y se reintroduce en la estufa en idénticas condiciones de temperatura y humedad. El mismo proceder se sigue con los embriones operados a los cinco días (estadio 26 de Hamilton-Hamburger). La fijación se realiza a partir de los nueve días de incubación (estadio 35 de Hamilton-Hamburger) período en el que ya está completamente concluida la tabicación cardíaca en el desarrollo normal del corazón del embrión de pollo (SISSMAN, NJ., 1970). Los embriones fijados en formol neutro al 10% y procesados con la técnica habitual para la observación a la microscopía óptica.

Los embriones controles no presentaron ninguna malformación cardíaca. Los embriones operados y supervivientes presentaban en un 90% defectos de tabicación ventricular y de éstos el 40,5% tenían además doble salida de ventrículo derecho, en la serie de embriones operados a las 72 horas, y, el 45% en los operados a los cinco días. La morfología de las dobles salidas obtenidas consistía tanto en el tipo de **infundíbulo anterior e infundíbulo posterior**, como en el tipo de **infundíbulo lado a**

lado.

La mortalidad en el grupo de embriones intervenidos fue del 30% y nula en el grupo de embriones controles.

RESULTADOS

La exposición de resultados se hace presentando los especímenes, que son más representativos de cada una de las dos series; en tanto en cuanto, son portadores de doble salida de ventrículo derecho y comunicación interventricular.

EMBRIÓN DC-750

ANÁLISIS MICROSCÓPICO DE LESIONES

Este espécimen debería, por el estadio en el momento de la fijación, presentar completada la tabicación cardíaca; sin embargo, ofrece doble salida de ventrículo derecho con pulmonar anterior y aorta posterior (Fig. 1a y 1b).

El espécimen ha sido seccionado sagitalmente y en cortes seriados.

El plano auricular es normal con una perfecta definición de atrio derecho y de atrio izquierdo separados por el septum primum en el que se aprecia el ostium secundum.

El plano aurículo-ventricular queda integrado por los orificios aurículo-ventricular derecho y aurículo-ventricular izquierdo con un perfecto desarrollo de los elementos valvulares correspondientes a cada uno de los orificios. A nivel de la válvula mitral no se observa la contigüidad mitro-aórtica, dado que la arteria aorta emerge del ventrículo derecho. De todas suertes, entre la valva mayor o derecha de la mitral y el septo interventricular se forma una disposición cameral, la cual se continúa hacia la derecha con el foramen interventricular secundario, que no se ha cerrado, y adquiriendo la **comunicación interventricular** una forma oval de diámetro mayor transversal (Fig. 1c). Por su cara craneal este foramen tiene material del cojinete endocárdico inferior y caudalmente está delimitado por el margen superior libre del septum inferius (Fig. 1c). A nivel del orificio aurículo-ventricular derecho este foramen comporta importantes relaciones con el mismo; de tal suerte, que viene a emplazarse entre la valva septal del orificio aurículo-ventricular derecho y la región infracrestal del infundíbulo ventricular derecho, región en la cual



Figura 1.

Cortes sagitales del embrión DC. 750. En la figura 1a (40x) se observa la emergencia de la arteria pulmonar del ventrículo derecho; así como, la abertura de la comunicación interventricular por debajo del septo infundibular (flecha). En la figura 1b (40x) se aprecia la relación de la comunicación interventricular con el orificio aurículo-ventrículo derecho, véase la banda de tejido miocárdico interpuesta entre la raíz aórtica y la valva septal del orificio aurículo-ventricular (*). En la figura 1c (40x) la comunicación interventricular (CIV) delimitada cranealmente por material del cojinete endocárdico inferior y caudalmente por el borde superior libre del septum inferius (SI). En la figura 1d (40x) la arteria aorta (A) emerge del ventrículo derecho.

finaliza la comunicación interventricular (Figs. 1a y 1b). No existe contigüidad entre aorta, cuya raíz emerge del ventrículo derecho (Fig. 1d) y la valva septal del orificio aurículo-ventricular derecho (Fig. 1a), dado que entre ambos elementos se interpone una muy evidente banda muscular, la cual constituye a su vez el techo del segmento terminal de la comunicación interventricular (Fig. 1a y 1b -asterisco-).

El ventrículo izquierdo presenta un incremento de trabeculación, como es propio de los casos de doble salida de ventrículo derecho (Figs. 1a, b, c y d). El ventrículo derecho presenta la emergencia de la arteria aorta y de la arteria pulmonar, ésta en situación anterior y con un excelente desarrollo del aparato valvular semilunar. La aorta en situación posterior y también con un buen desarrollo de su aparato valvular semilunar y apreciándose el origen de ambas arterias coronarias en la parte parietal de sus correspondientes senos de Valsalva (Fig. 1d). A nivel del plano valvular sigmoideo se observa entre aorta y pulmonar el septo aorto-pulmonar (Fig. 1b) y se ve muy bien como el septo infundibular se proyecta en el interior de la cámara de salida del ventrículo derecho a modo de espón (Fig. 1a).

EMBRION DC-850

ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LESIONES

El presente espécimen, cortado transversalmente, presenta comunicación interventricular con doble salida de ventrículo derecho. El plano auricular es normal; así como, la región aurículo-ventricular. En el ventrículo izquierdo se observa la formación de su cámara de salida o infundíbulo ventricular izquierdo delimitado lateralmente por la valva mayor o valva derecha de la mitral y medialmente por el septo interventricular. La configuración de dicha cámara en este espécimen es en todo superponible a los embriones normales de idéntico estadio; sin embargo, él no se constituye propiamente en la raíz aórtica sino que, al no haberse cerrado el foramen interventricular secundario, se abre hacia la derecha en el ventrículo derecho presentado en este segmento como límite las siguientes estructuras: cranealmente, la val-

va septal del orificio aurículo-ventricular derecho y caudalmente la cara superior del septum inferius (Fig. 2a). En una serie de cortes se aprecia su apertura en la luz del ventrículo derecho coincidente en la parte craneal con el orificio aurículo-ventricular derecho y caudalmente con el borde superior del septum inferius (Fig. 2a). Final-

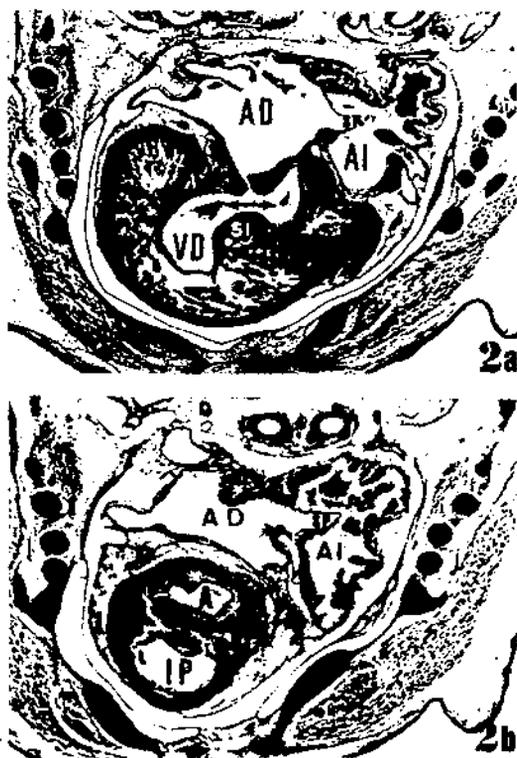


Figura 2.

Cortes transversales del embrión DC. 850. En la figura 2a (40x) se aprecia la comunicación interventricular (flechas), fruto del no cierre del foramen interventricular secundario; así como, la relación de la misma con la cara craneal del septum inferius (SI) y el orificio aurículo-ventricular derecho. En la figura 2b (40x) se observa el infundíbulo pulmonar (IP) en situación anterior respecto a la arteria aorta (A), la cual emerge del ventrículo derecho. Nótese, como el conjunto aorta-pulmonar está desplazado hacia la parte antero-lateral (derecha) respecto a la cara anterior de las aurículas, disposición típica de las dobles salidas del ventrículo derecho.

mente, se constituye propiamente la raíz de la aorta, la cual emerge del ventrículo derecho (Fig. 2b). Dicha raíz aórtica se em- plaza dorsalmente al infundíbulo pulmo- nar, manifestándose los correspondientes sistemas valvulares aórtico y pulmonar con una excelente morfología (Fig. 2b). Entre ambos sistemas valvulares se aprecia al septo aórtico-pulmonar.

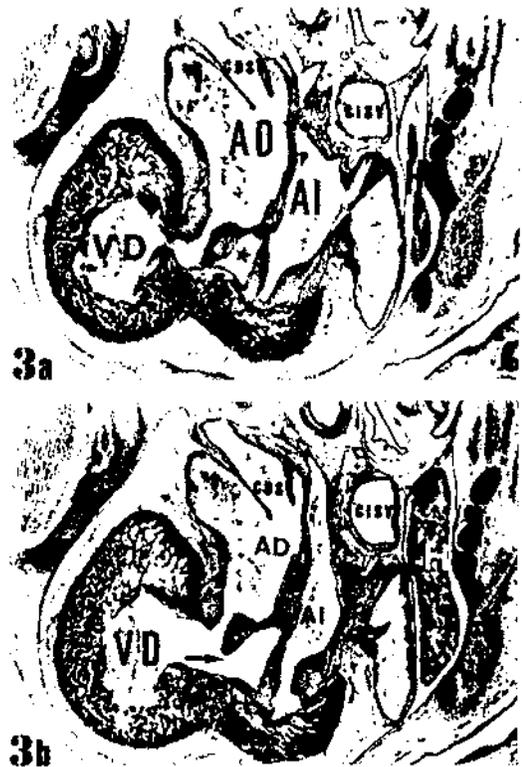
EMBRION DC-5001

ANÁLISIS MICROSCÓPICO DE LESIONES

El presente espécimen está seccionado transversalmente y en cortes seriados. El período de la intervención, a los 5 días de incubación, interesa uno de los elementos más críticos en la morfogénesis del cora- zón del embrión de pollo dado que en este período se inicia la incorporación del cono en el ventrículo.

Las aurículas (Figs. 3a y 3b) han sufrido un crecimiento, prácticamente, superponi- ble a su desarrollo normal, quedando bien configurado el atrio derecho y el atrio iz- quierdo estando separados por el septum primum en el que se observa el ostium se- cundum. Las principales alteraciones se ex- presan en la tabicación interventricular y en la constitución de la cámara de salida del ventrículo izquierdo. Así, el cojinete endocárdico inferior ha dado lugar a las correspondientes partes de la valva interna del orificio aurículo-ventricular derecho y de la valva derecha de la mitral; en el extre- mo más dorsal del septum inferius se pro- duce la unión de la vertiente craneal del mismo con la parte inferior del tubérculo derecho del cojinete posteroinferior (Fig. 3a). Ventral a este punto de contacto, queda una amplia comunicación interventri- cular de eje mayor transversal (Fig. 3b). Entre el tubérculo derecho del cojinete endocár- dico inferior, la valva derecha o mayor de la mitral y la parte superior e izquierda del septum inferius se dibuja un foramen, que vendría a representar la raíz aórtica (Fig. 4a). Este foramen, parcialmente, queda co- municado a su derecha con el ventrículo derecho, craneal al mismo se encuentra la base del septum primum. Dado que este orificio quiere representar la raíz aórtica, pero como sea que el cono postero-medial no ha sido transferido al ventrículo primiti-

vo, experimenta un muy importante fenó- meno de obliteración, apreciándose como la activa proliferación de las células del co- jinete inferior van obturando la luz del ori- ficio (Fig. 4b), quedando un fondo ciego en el propio espesor del cojinete endocárdico inferior y limitando, lateralmente, con ambos orificos aurículo-ventriculares. El ven- trículo derecho, que recibe a través de la comunicación interventricular de la sangre del ventrículo izquierdo y por el orificio au- rículo-ventricular derecho la sangre de la aurícula derecha, se constituye en el obli- gado camino del flujo sanguíneo hacia aor- ta y pulmonar. Así, en su segmento dorsal



*Figura 3.
Cortes transversales del embrión DC. 5001. En la figura 3a (40x) se aprecia el espacio delimitado entre la valva septal del orificio aurículo-ventricular derecho y la valva derecha del orificio aurículo-ventricular izquierdo, el cual en el corte de la figura 3b (40x) se abre en la luz del ventrículo derecho (comunicación interventricular).*



Figura 4.
Entre el tubérculo derecho e izquierdo del cojinete endocárdico inferior se constituye un espacio (*) equivalente a la raíz aórtica, 4a, pero como sea que el flujo sanguíneo procedente del ventrículo izquierdo aprovecha la comunicación interventricular, figura 3b, para pasar hacia el ventrículo derecho, del que nace la arteria aorta, dicho orificio queda finalmente obliterado, figura 4b. Figuras 4a y 4b pertenecientes al mismo espécimen de la figura 3. Figura 4a (40x), figura 4b (250x).

se aprecia la desembocadura o comunicación aurículo-ventricular derecha y en posición ventro-medial respecto a la misma, la abertura de la comunicación interventricular. La pared del ventrículo derecho se manifiesta bien trabeculada y su región infundibular queda delimitada por la presencia de las crestas conales, las cuales no han tabicado el conus cordis quedando con una luz única (Fig. 5). La situación del conus es anterior, pero lateral respecto a la cara anterior de las aurículas. Finalmente, y llegando al plano de las válvulas semiluna-

res aórtico-pulmonares; es decir, al segmento inicial del truncus cordis se aprecia la configuración del plano valvular sigmoideo; así como, el perfecto desarrollo de los elementos valvulares. Entre la semilunar aórtica y la semilunar pulmonar se distingue muy bien el septo aórtico-pulmonar.

EMBRION DC-5009
ANÁLISIS MICROSCÓPICO DE LESIONES

Especimen seccionado transversalmente y en cortes seriados. Plano auricular integrado por ambas aurículas de desarrollo normal. En el segmento aurículo-ventricular se observan ambos orificios aurículo-ventriculares derecho e izquierdo con sus correspondientes elementos valvulares, lo cual indica un desarrollo normal del septum intermedium con la correspondiente conexión de atrio derecho con ventrículo derecho, y atrio izquierdo con ventrículo izquierdo. Por el contrario, se aprecian graves defectos a nivel de la tabicación interventricular y de la morfogénesis conal. Así, apreciamos como por su cuerno dorsal el septum inferius establece contacto con el tubérculo derecho del cojinete endocárdico inferior; sin embargo, y ventral a dicho contacto, se observa la comunicación interventricular (Fig. 6a). Del mismo modo, el cojinete endocárdico inferior ha dado lugar a la formación de la parte posterior de la valva derecha de la mitral y se aprecia

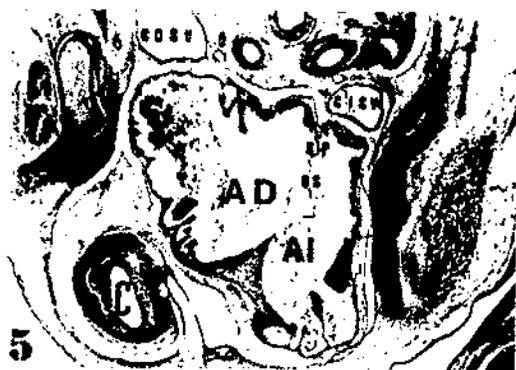


Figura 5.
Corte transversal del mismo espécimen de las figuras 3 y 4 (40x). Interesa la región infundibular. Se observa un infundíbulo común y nótese su posición respecto a la cara anterior del plano auricular (C).



Figura 6.
 Cortes transversales del embrión DC. 5009. En la figura 6a (40x) se aprecia la comunicación interventricular (flecha) y en la figura 6b (40x) el infundíbulo pulmonar en situación ventral respecto a la arteria aorta (A), la cual manifiesta una severa hipoplasia. Ambos elementos, aorta y pulmonar, emergen del ventrículo derecho.

muy bien como se constituye, aprovechando el foramen interventricular secundario, que no se ha cerrado, la comunicación interventricular (Fig. 6a). El ventrículo derecho presenta una pared muy trabeculada y en él vienen a abrirse tanto el foramen atrio-ventricular derecho, lo cual es normal, como la parte derecha del foramen interventricular, lo cual es anormal dado que en este estadio el foramen interventricular secundario debería estar ya cerrado para que tuviera lugar la formación de una perfecta cámara de salida del ventrículo izquierdo. El ventrículo derecho constituye su cámara de salida a partir de toda la re-

gión conal, dado que al no transferirse el cono posteromedial al ventrículo izquierdo, ambas regiones conales quedan en continuidad con el extremo distal del bulbus cordis (Fig. 6b). De todas suertes, en este espécimen la morfología de las crestas conales ha sufrido una profunda alteración y sólo puede individualizarse el segmento aórtico de situación posterior, respecto al segmento pulmonar de situación anterior, a nivel de los planos valvulares aórtico-pulmonar; en donde, y a partir de este momento quedan perfectamente individualizados el tronco principal de la arteria pulmonar y la porción ascendente del cayado de la arteria aorta de diámetro sensiblemente inferior al normal por estadio (Fig. 6b). O sea, la malformación ha alterado gravísimamente la morfogénesis conal; sin embargo, existe una morfogénesis correcta del truncus, y es, precisamente, a partir de su segmento proximal donde las crestas principales y las crestas intermedias han originado los correspondientes velos de las sigmoideas aórtico-pulmonares.

DISCUSION

Varias hipótesis se han emitido para explicar la génesis de la doble salida de ventrículo derecho y, prácticamente, todas ellas interesan en dicho proceso a las estructuras implicadas en la morfogénesis conal. Sin embargo, ni la embriología descriptiva ni la experimental aportan bases concluyentes para fundamentar dichas teorías; antes bien, un amplio abanico de controversias se abre a la luz de los resultados experimentales. Tanto es así que y, recientemente, gracias al conocimiento cada vez más exhaustivo que se posee de las estructuras implicadas en la tabicación tronco-conal: crestas conales, septum truncal y aórtico-pulmonar la posibilidad de acercarnos a un conocimiento más preciso de la génesis causal de las malformaciones tronco-conales se hace más evidente.

De la consideración de nuestros resultados concluimos que la integración de los datos experimentales con los suministrados por la embriología descriptiva, tanto de embrión humano, como del modelo biológico utilizado (ave), constituye un excelente camino para inferir explicaciones válidas a este respecto.

Porque en el corazón normal la arteria pulmonar nace del ventrículo derecho y la arteria aorta lo hace del ventrículo izquierdo, cuando en el tubo cardíaco embrionario en fase de asa la región conal, de la que se originan los infundíbulos de ambos ventrículos, es la continuación del bulbus cordis o sea del ventrículo anatómicamente derecho. En otras palabras, en esta importante fase de la morfogénesis cardíaca al ventriculus primitiver (ventrículo anatómicamente izquierdo) le falta la cámara de salida. Sintetizando los procesos diremos que las crestas conales: dextro-dorsal y sinistro-ventral se fusionan y dividen el conus en una región conal antero-lateral y otra postero-medial. La región conal antero-lateral mantiene siempre su relación con el bulbus cordis y se constituye en el infundibulum o cámara de salida del ventrículo derecho. De manera más compleja se constituye la región infundibular del ventrículo izquierdo, ya que el cono postero-medial debe ser transferido al **ventriculus pri-**

mitiver y fruto de un buen alineamiento entre el septum conal y el septum interventricular y al cierre del **foramen interventricular secundario**, el ventriculus primitiver adquiere su cámara de salida. Es obvio que desde el punto de vista embriogénico es fácil comprender que la doble salida de ventrículo derecho representa una disposición normal del tubo cardíaco en la fase de asa, cuando ambas regiones conales son la propia continuación del bulbus cordis. Sin embargo, la explicación morfogenética de la malformación no puede quedar en este planteamiento tan simple y, por ende, se han emitido varias hipótesis con el fin de explicar el mecanismo causal del origen de la doble salida de ventrículo derecho.

La anatomía de la malformación está representada porque ambas grandes arterias (aorta y pulmonar) emergen en su totalidad del ventrículo derecho, o bien, una nace totalmente en él y la otra presenta más de la mitad de su orificio sigmoideo en conexión con dicho ventrículo, existe además un defecto de tabicación interventricular, o sea, comunicación interventricular, que puede ser relacionada o no, considerándose excepcional el que exista un septo interventricular íntegro (OPPENHEIMER-DEKKER A, GROOT AGID., 1971) y asociarse o no continuidad mitro-aórtica o mitropulmonar. Las teorías sobre el mecanismo de la malformación se orientan, o bien, haciendo especial énfasis en la alteración de los procesos básicos de biología celular, como por una exagerada muerte celular (PEXIEDER, T., 1975; ISHIKAWA, et al. 1982), o bien, por la perturbación de los cambios que normalmente se producen en la morfogénesis de la región conal. En esta dirección se han esgrimido distintas teorías como la reabsorción conal diferencial (GOOR et al., 1973), el crecimiento conal diferencial (VAN PRAAGH et al., 1966) en que y a diferencia de lo que acaece en las transposiciones, la reabsorción o el crecimiento de ambos conos sería similar. Sin embargo, la explicación que goza de mayor aceptación postula la persistencia del espolón bulboventricular (BERSCH, W., 1971) ello origina, consecuentemente, una doble salida de ventrículo derecho. Más re-

cientemente y atendiendo a los resultados presentados por KIRBY et al. (1983) sobre el papel que la cresta neural cefálica juega en la formación del septum aórtico-pulmonar, CLARK, E.B. et al. (1984) han fundamentado la explicación de la doble salida de ventrículo derecho, por ellos obtenida en embrión de pollo realizando ligaduras del conotruncus, precisamente, en la alteración que se produciría en la emigración del material procedente de la cresta neural y del mesénquima de los arcos branquiales (septum aórtico-pulmonar).

En una serie de trabajos KIRBY et al. (1983), BESSON, W.T. et al. (1986), STEWART, D.E. et al. (1986) han demostrado que el segmento de cresta neural cefálica adyacente a los tres primeros pares de somitos occipitales contribuye a la formación del septum aórtico-pulmonar y ha dado el nombre de **cresta neural cardíaca** a esta región de la cresta neural cefálica. La utilización de la técnica de marcadores biológicos (células de codorniz, *Coturnix coturnix* japónica a pollo, *Gallus domesticus*) o de extirpación selectiva de cresta neural cardíaca ha conducido a dichos investigadores a postular, no tan sólo la participación de la cresta neural en la constitución del septum aórtico-pulmonar; sino también, en relacionar la génesis de las malformaciones cono-truncuales con la disrupción de algunas células de la cresta neural cardíaca. Es difícil admitir que las ablaciones selectivas de la cresta neural cardíaca puedan ser el mecanismo directo responsable de la génesis de la doble salida de ventrículo derecho, en tanto en cuanto que esta malformación es un prototipo de malformación conal. Substantamos lo anterior en el hecho de que la tabicación truncal se realiza a expensas del septum truncal de disposición espiroidal por la fusión de las crestas truncuales y del septum aórtico-pulmonar, que desciende contra corriente, céfalo-caudalmente, estando formado por material mesenquimal de los arcos branquiales y por células originadas en la cresta neural cefálica, hasta el plano inferior de las crestas truncuales donde contribuye a la definición del piso valvular sigmoideo aórtico-pulmonar. Así pues, este septo en

nada interviene en la tabicación conal, fruto de la fusión de las crestas conales y menos aún de los procesos que controlan la morfogénesis del infundíbulo ventricular izquierdo: evolución del cono postero-medial, cierre del foramen interventricular secundario,... De todas suertes, los mismos investigadores ya han sugerido, recientemente, que las malformaciones obtenidas en el corazón por la extirpación de la cresta neural cardíaca no se explicarían, solamente, por la lesión de dicha región crestal, sino porque ello comportaría alteraciones en las arterias derivadas de los arcos aórticos y, en consecuencia, se generarían alteraciones hemodinámicas, las cuales serían en último término las responsables del origen de las malformaciones cardíacas.

De nuestros resultados inferimos que la doble salida de ventrículo derecho es una malformación, esencialmente, conal y que en su génesis juega un papel principal la imposibilidad de fusión del cojinete endocárdico inferior con la cresta dextro-dorsal del cono o cresta parietal, fenómeno capital en la morfogénesis del tracto de salida ventricular izquierdo (DOMENECH MATIU, J.M., 1986); así como, la banda de tejido muscular interpuesto entre el anillo aórtico y el plano vascular aurículo-ventricular, para nosotros, no es otra cosa que la persistencia y desarrollo del tejido miocárdico interpuesto entre la cresta dextro-dorsal del cono y el cojinete endocárdico inferior. Esta disposición es normal en el embrión humano a los 10 mm C.R., pero a los 11-11,5 mm. C.R. ya no existe por la fusión de cresta y cojinete; lo mismo se observa en el corazón de embrión de pollo (bien evidente aún a los 5 días de incubación y ya no presente a partir de los 5 1/2-6 días de incubación, cuando tiene lugar la sínfisis entre la cresta dextro-dorsal del cono y el cojinete endocárdico inferior). Evidentemente, la alteración del flujo sanguíneo por el obstáculo mecánico emplazado, con los cambios hemodinámicos que ello comporta, juega un papel muy importante en la alteración de la morfogénesis normal cardíaca (JAFEE, O.C., 1978), como ha sido reconocido por la práctica totalidad de los autores, que se han ocupado de estos aspectos.

RELACION DE LAS ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS LEYENDAS DE LAS FIGURAS.

A: arteria aorta.	IP: infundíbulo pulmonar.
AD: aurícula derecha.	OS: ostium secundum.
AI: aurícula izquierda.	P: arteria pulmonar.
C: conus.	SI: septum inferius.
CDSV: cuerno derecho del seno venoso.	SP: septum primum.
CISV: cuerno izquierdo del seno venoso.	VD: ventrículo derecho.
CIV: comunicación interventricular.	VI: ventrículo izquierdo.
H: hígado.	

BIBLIOGRAFIA

- BERSCH, W.: On the importance of the bulboauricular flange for the formal genesis of congenital hearts defects with special regard to the ventricular septum defects. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* 354, 252-267, 1971.
- BESSION, W.T., KIRBY, M.L., VAN MIEROP, L.H.S., TEABEAUT, J.R.: Effects of the size of lesions of the cardiac neural crest at various embryonic ages on incidence and type of cardiac defects. *Circulation*, 73, 360-364, 1986.
- CLARK, E.B., HU, N., ROSENQUIST, G.B.: Effect of Conotruncal Constriction on Aortic-Mitral Valve Continuity in the Stage 18, 21 and 24 Chick Embryo. *Am. J. Cardiol*, 53, 324-327, 1984.
- DE LA CRUZ, M.V.: Double-outlet and double-inlet ventricular complexes. In: Davila, J.C., ed. *Second Henry Ford Hospital International Symposium on Cardiac Surgery*. New York: Appleton-Century-Crofts 213-220, 1977.
- DOMÉNECH MATEU, J.M.: Experimental study of the development of the outflow tract in the chick embryo. XI INTERNATIONAL ANATOMICAL CONGRESS. Abstracts Book, p. 200. Mexico, 1980.
- DOMÉNECH MATEU, J.M.: Experimental Contribution to the Genesis of a Right Ventricle Double Outlet from the Heart of the Chick Embryo. *Acta Anat.* 11/ 1-2: 34, 1981.
- DOMÉNECH MATEU, J.M.: Nuevos aportes al conocimiento del desarrollo de los tractos de salida ventriculares. Bases experimentales. Segundo Congreso Latino de CARDIOLOGIA PEDIATRICA. Panamá, 1984.
- DOMÉNECH MATEU, J.M.: Desarrollo del corazón. En: Soler, J., Bayés, A., eds. *Cardiología*. Barcelona: DOYMA. 3-13, 1986.
- DOMÉNECH MATEU, J.M.: Double-Outlet Right Ventricle: a Descriptive and Experimental Analysis. *Acta Anat.* 130/1, 26-27, 1987.
- DOMÉNECH MATEU, J.M., REIG VILALLONGA, J.: Defectos de tabicación interventricular y doble salida de ventrículo derecho producidos experimentalmente en embrión de pollo. Análisis causal. *Rev. Esp. Cardiol.*, 33, 147-156, 1980.
- DOMÉNECH MATEU, J.M., REIG VILALLONGA, J.: Experimental Production of Cardiac Malformations in the Chick Embryo by Microsurgical Techniques. *Folia Morphol.* 28, 215-217, 1980.
- DOMÉNECH MATEU, J.M., REIG VILALLONGA, J.: Embriología Experimental Cardíaca. En: Sánchez, P.A., ed. *CARDIOLOGIA PEDIATRICA*. Barcelona: Salvat. 19-31, 1986.
- DOR, X.: Etude des torsions distales de l'ébauche cardiaque. Développement normal et malformations expérimentales réalisées chez l'embryon de poulet. Thèse Sc UER, Nantes, 1976.
- DOR, X., CORONE, P.: Embryologie Normale et genèse des cardiopathies congénitales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris)*, 11001 C10, 1-16, 1981.
- GESSNER, I.H.: Spectrum of Congenital Cardiac Anomalies Produced in Chick Embryos by Mechanical Interference with Cardiogenesis. *Circulation Research*, 18, 625-633, 1966.
- GESSNER, I.H., VAN MIEROP, L.H.S.: Experimental production of cardiac defects: the spectrum of dextroposition of the aorta. *Amer. J. Cardiol.* 25, 272-278, 1970.
- GOOR, D.A., EDWARDS, J.E.: The spectrum of transposition of the great arteries. With specific reference to developmental anatomy of the conus. *Circulation*, 48, 406-415, 1973.

- ISHIKAWA, S., NAGAO, M., OKAWA, H., MASUDA, H., OKUYAMA, K., TAKAO, A., GILBERT, E.F.: The spectrum of double outlet right ventricle induced by electrical shocks to the conotruncus of the embryonic chick. *Jpn. Heart J.*, 23, 771-782, 1982.
- JAFFEE, O.C.: Hemodynamics and Cardiogenesis: The Effects of Physiologic Factors on Cardiac Development. In: Rosenquist, G.C., Bergsma, D., eds. *Morphogenesis and Malformation of the Cardiovascular System*. New York: Alan R. Liss, INC. 393-404, 1978.
- KIRBY, M.L., Gale, T.F., STEWART, D.E.: Neural Crest Cells Contribute to Normal Aorticopulmonar Separation. *Science*, 220, 1059-1061, 1983.
- LE DOUARIN, G.: Malformations résultant d'irradiations localisées de différentes parties de l'ébauche cardiaque chez l'embryon de poulet. *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 9, 556-564, 1961.
- OPPENHEIMER-DEKKER, A., GITTENBERGER-DE GROOT, A.C.: Double-outlet right ventricle with out ventricular septal defect. A challenge to the embryologist? microscopic investigation. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*, 134, 243-254, 1971.
- PEXIEDER, T.: Cell death in the morphogenesis and teratogenesis of the heart. *Avd. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 51, 1-100, 1975.
- RYCHTER, Z.: Experimental morphology of the aortic arches and the heart loop in chick embryos. In: Abercrombie, Brachet, eds. *Advances in Morphogenesis*. New York: Academic Press. 2, 333-373, 1962.
- RYCHTER, Z., LEMEZ, L.: The vascular system of the chick embryo. IV. Descriptive morphogenesis of experimentally produced defects of the interventricular septum. *Cesk Morfol*, 7, 21-32, 1959.
- SISSMAN, N.J.: Developmental Landmarks in Cardiac Morphogenesis: Comparative Chronology. *The Amer J. Cardiol.*, 25, 141-148, 1970.
- STEPHAN, F.: Sur la ligature des arcs aortiques chez l'embryon de Poulet. *Société de Biologie de Strasbourg (Séance du 18 Décembre)*, 291-293, 1948.
- STEWART, D.E., KIRBY, M.L., SULIK, K.K.: Hemodynamic Changes in Chick Embryos Precede Heart Defects After Cardiac Neural Crest Ablation. *Circulation Research*, 59, 545-550, 1986.
- VAN PRAAGH, R., VAN PRAAGH, S.: Isolated ventricular inversion. A consideration of the morphogenesis, definition and diagnosis of nontransposed and transposed great arteries. *Am. J. Cardiol.*, 17, 395-406, 1966.