

Revisión de la literatura

Efecto de la Tetralogía de Fallot sobre la contracción del músculo estriado cardiaco en neonatos. Revisión de la literatura.

Effect of Tetralogy of Fallot on contraction of striated cardiac muscle in neonates. Literature review.

Valentina Colmenares-Muñoz^{1,a}, Ángela María Liévano-Escobar^{1,a}, Isabella Florez-Neira^{1,a},
Freddy Moreno-Gómez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor (c) en Humanidades, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

CORRESPONDENCIA

Isabella Florez-Neira
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0007-0736-6514>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: Isa2901@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 02 de octubre de 2023.

ACEPTADO: 10 de diciembre de 2023.

RESUMEN

Introducción: La tetralogía de Fallot es una afección congénita que causa mal funcionamiento en el corazón del neonato. Se caracteriza por cuatro defectos: Estenosis pulmonar, hipertrofia ventricular, comunicación interventricular y cabalgamiento de la aorta. **Objetivo:** Identificar el efecto de la hipertrofia ventricular en la contracción del miocardio de neonatos con tetralogía de Fallot. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura siguiendo el protocolo de la Declaración PRISMA. Para ello se identificaron y seleccionaron en Medline (a través de PubMed) artículos científicos que respondieran la pregunta orientadora. **Conclusión:** La tetralogía de Fallot corresponde a una cardiopatía congénita que conlleva a la hipertrofia e hiperplasia de los miocardiocitos y a la alteración de la organización histológica y anatómica del ventrículo derecho, lo que genera una hipertrofia de pared ventricular que pretende compensar las deficiencias. Además, se generan desorganización celular y fibrosis, afectando la función cardiaca normal. Si no se corrige, se puede comprometer la calidad de vida y la vida misma del individuo afectado con tetralogía de Fallot.

Palabras clave: Hipertrofia ventricular, tetralogía de Fallot, músculo estriado cardiaco, neonatos.

ABSTRACT

Introduction: Tetralogy of Fallot is a congenital condition that disrupts the normal functioning of a neonate's heart. It is characterized by four defects: pulmonary stenosis, ventricular hypertrophy, ventricular septal defect, and an overriding aorta. **Objective:** To identify the effect of ventricular hypertrophy on the myocardial contraction of neonates with Tetralogy of Fallot. **Materials and Methods:** A systematic literature search was conducted following the PRISMA Declaration protocol. Scientific articles that addressed the research question were identified and selected from Medline (via PubMed). **Conclusion:** Tetralogy of Fallot constitutes a congenital heart disease that leads to hypertrophy and hyperplasia of myocardial cells and alters the histological and anatomical organization of the right ventricle. This results in ventricular wall hypertrophy, which attempts to compensate for deficiencies. Additionally, cellular disorganization and fibrosis occur, affecting normal cardiac function. If not corrected, the quality of life and the life itself of individuals affected by Tetralogy of Fallot may be compromised.

Key words: Ventricular hypertrophy, tetralogy of Fallot, myocardium, neonate.

Colmenares-Muñoz V, Liévano-Escobar AM, Florez-Neira I, Moreno-Gómez F. Efecto de la Tetralogía de Fallot sobre la contracción del músculo estriado cardiaco en neonatos. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(4):71-80.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La cardiogénesis corresponde a un proceso biológico que describe el desarrollo del corazón entre la tercera y la sexta semana, a partir de la descripción de los procesos secuenciales que permiten la conformación morfofuncional del órgano en el contexto del sistema cardiovascular. Estos procesos incluyen la histogénesis (conformación de los tejidos de las tunicas cardiacas a través de los procesos celulares de división, proliferación, crecimiento, diferenciación, migración y muerte celular programada), la organogénesis (asociación de los tejidos de las tunicas para formar la pared cardiaca y estructuras anexas) y la morfogénesis (integración morfofuncional del corazón a los diferentes sistemas morfofuncionales).^{1,2}

En este sentido, la cardiogénesis implica la formación secuencial del corazón a partir de cuatro períodos o etapas (Figura 1):

1. La conformación del campo cardiogénico en el extremo cefálico de la hoja esplácnica del mesodermo intraembrionario lateral a través de la migración de células progenitoras cardiacas pluripotenciales (primer campo cardiogénico) provenientes desde la línea primitiva del epiblasto y células progenitoras cardiacas pluripotenciales (segundo campo cardiogénico) provenientes del mesodermo intraembrionario faríngeo (hoja esplácnica ventral a la parte posterior del intestino primitivo faríngeo).³⁻⁵
2. La conformación de dos cordones mesenquimáticos que se canalizan para formar dos tubos cardiacos endoteliales, durante el plegamiento del embrión en sentido lateral, que se fusionan en un solo tubo cardiaco conformado por los tejidos que darán origen el endocardio, el miocardio y al pericardio.³⁻⁵
3. La conformación del asa cardiaca a partir del alargamiento, plegamiento y morfodiferenciación (tronco arterioso, bulbo cardiaco, seno venoso, ventrículo primitivo y atrio primitivo) del tubo cardiaco durante la incorporación del corazón a la cavidad pericárdica por delante del intestino primitivo anterior y por debajo de la membrana bucofaríngea durante el plegamiento del embrión en sentido cefalocaudal.³⁻⁵
4. La tabicación y compartimentalización del corazón primitivo a través de los cojinetes o almohadillas endocárdicas, cuyo crecimiento contralateral ocurre a partir de las relaciones epitelio-mesenquimales de una población de células de la cresta neural (denominadas cardiacas) que migraron desde el rombencéfalo (rombómeros 6 y 8) a través del tercer y cuarto/sextos arcos faríngeos, para la conformación del canal atrioventricular (separación del atrio y el ventrículo primitivo), la conformación de los tabiques primarios y secundarios (separación del atrio derecho e izquierdo), la conformación del septo interventricular (separación definitiva del ventrículo derecho e izquierdo) y la configuración del conotrunko cardiaco.³⁻⁵

Es precisamente este conotrunko o bulbo arterial del corazón el que le da origen al tracto de salida ventricular, al tronco pulmonar y a la aorta, proceso influenciado por la migración de la población de las células de la cresta neural y que ocurre en el período de asa cardiaca, a cuya falla se le han asociado un grupo de anomalías congénitas cardiacas o cardiopatías congénitas reconocidas como defectos del conotrunko cardiaco, los cuales son producto de alteraciones de la cardiogénesis durante las primeras ocho semanas de desarrollo embrionario. Las cardiopatías congénitas derivadas de defectos del desarrollo del conotrunko son la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos, la atresia pulmonar, el tronco arterioso persistente y el ventrículo derecho de doble salida, todas ellas con un alto índice de morbimortalidad, siendo las cardiopatías congénitas más comunes al constituir del 15% al 20% de los casos diagnosticados en individuos nacidos vivos y el 30% del total de nacimientos, dentro de los cuales la tetralogía de Fallot resulta la más común. Asimismo, representa del 7% al 10% de los defectos congénitos, afectando a hombres y mujeres por igual con una ocurrencia de tres a cinco de cada 10.000 nacidos vivos.^{4,6-8} En Colombia la frecuencia se ha identificado entre un 2,7% y un 6,8%.^{9,10}

La tetralogía de Fallot, históricamente, se conoce como tetralogía Steno-Fallot, siendo descrita por primera vez por el médico anatomista danés Dane Niels Stensen. Corresponde a una cardiopatía congénita que afecta la estructura y funcionamiento del corazón en neonatos, debido a una serie de malformaciones que se dan durante en el embrión y en el feto durante la gestación. De igual forma, se ha reconocido como la cardiopatía cianótica más común en niños que han sobrevivido sin tratamiento más allá de la edad neonatal con necesidad de una intervención en el primer año de vida.¹¹

El desarrollo de la anomalía es multifactorial, asociada con diabetes materna no tratada, ingesta materna de ácido retinoico, fenilcetonuria, anomalías cromosómicas (trisomías 21, 18 y 13), microdeleciones del cromosoma 22q11.2 y síndrome de Alagille con mutaciones JAG1/NOTCH2. Otras anomalías genéticas con predisposición a la tetralogía de Fallot incluyen mutaciones en el factor de transcripción NKX2.5, polimorfismo de la metilentratridrofolato reductasa y mutaciones en TBX1 y ZFPM. Para el caso de las anomalías cardiovasculares asociadas al síndrome de deleción 22q11.2 se encontró de un 10% al 21% para tetralogía de Fallot seguido por un 20% al 41% para tronco arterioso persistente y por un 78% para defecto interventricular semimembranoso, todos ellos defectos interventriculares de origen conotrunkal.^{12,13} También se ha identificado que fallas en los factores de transcripción ligados a NK, MSX1 y MSX2 se han asociado al 12,5% de defectos conotrunkales relacionados con diagnóstico de tetralogía de Fallot.¹⁴ En todos los casos, indiferente de las causas genéticas identificadas, la tetralogía de fallot se caracteriza por la presencia de cuatro defectos cardiacos (Figura 2):

Tetralogía de Fallot y contracción del músculo estriado cardíaco

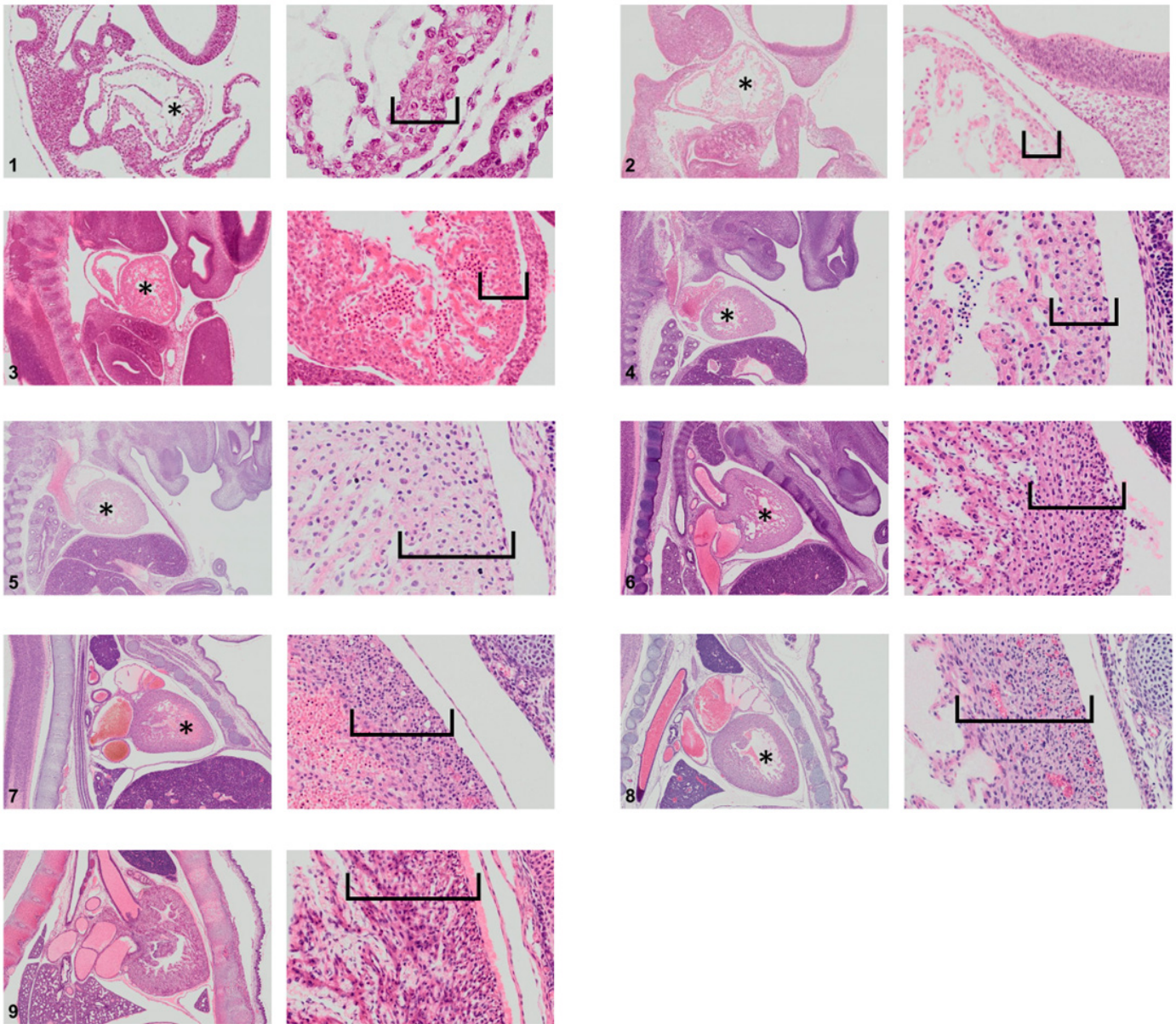


Figura 1. Histogénesis cardíaca. Las imágenes histológicas en hematoxilina-eosina corresponden a embriones de ratón magnificadas a 1:8 (izquierda) y 1:2 (derecha) en las que se hace énfasis en el corazón, la cavidad ventricular (*) y la túnica muscular o miocardio de la pared cardíaca ventricular en desarrollo (llave). 1. Embrión en estadio de Theiler 14 (día 9) en el que se observa la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo primitivo; 2. Embrión en estadio de Theiler 16 (día 10,5) en el que se observa la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho en septación; 3. Embrión en estadio de Theiler 18 (día 11 - 11,5) en el que se observa la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho; 4. Embrión en estadio de Theiler 21 (día 12,5) en el que se observa el engrosamiento de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho; 5. Embrión en estadio de Theiler 22 (día 13,5) en el que se observa el engrosamiento de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho; 6. Embrión en estadio de Theiler 23 (día 14,5) en el que se observa el inicio de la conformación del sincitio de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho; 7. Embrión en estadio de Theiler 24 (día 15,5) en el que se observa la continuación de la conformación del sincitio de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho; 8. Embrión en estadio de Theiler 25 (día 16,5) en el que se observa el sincitio de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho; y 9. Embrión en estadio de Theiler 26 (día 17,5) en el que se observa el sincitio de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho. Imágenes obtenidas y modificadas de <https://www.emouseatlas.org/emap/home.html>

1. Un defecto del tabique interventricular que permite la comunicación entre los ventrículos derecho e izquierdo de tal forma que la sangre pobre en oxígeno que viene de las venas cavas superior e inferior se mezcla con la sangre rica en oxígeno proveniente de las venas pulmonares.
2. La estenosis pulmonar que impide el flujo normal de la sangre hacia los pulmones llevando al corazón a realizar más esfuerzo del normal para eyectar la sangre.
3. El cabalgamiento de la aorta que normalmente debería salir del ventrículo izquierdo pero que, al dextrapositionarse, se desvía hacia la derecha apoyándose sobre la comunicación interventricular.
4. El engrosamiento de la pared ventricular derecha o hipertrofia ventricular derecha como consecuencia de los tres defectos anteriores.

Diferentes factores pueden contribuir a la obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho ocasionando la hipertrofia de la tónica media de músculo estriado cardíaco, tales como la conformación de una válvula pulmonar bicúspide y estenótica, el anillo valvular pulmonar hipoplásico, la desviación del tabique infundibular que provoca una obstrucción subvalvular y la hipertrofia de las bandas musculares en esta región anatómica.¹¹

Dado a que el grado de la aorta dominante suele variar y recibe flujo sanguíneo de ambos ventrículos, el proceso fisiológico que rodea los episodios hiper cianóticos o “episodios de Tet” consisten en una disminución de la resistencia vascular sistémica o en un aumento de la resistencia pulmonar que contribuye a un cortocircuito de derecha a izquierda a través del defecto del tabique interventricular, lo que finalmente provoca una marcada desaturación que contribuye a que en el neonato disminuya la cantidad de oxígeno en la sangre y se presenten episodios cianóticos súbitos de hipoxemia, hiperpnea e irritabilidad que, en caso de progresar en forma descontrolada, pueden llevar a pérdida de conciencia, acidosis metabólica, convulsión y muerte.¹⁵

En condiciones fisiológicas de homeostasia, los ventrículos reciben la sangre proveniente de los atrios. En el caso del ventrículo derecho, la sangre pobre en oxígeno o venosa proviene del atrio derecho para ser eyectada a los pulmones a través de las arterias pulmonares para el intercambio gaseoso; mientras que, en el caso del ventrículo izquierdo, la sangre rica en oxígeno o arterial proviene del atrio izquierdo para ser distribuida al resto del cuerpo a través de la arteria aorta. Este doble sistema de circulación de la sangre resulta posible debido al funcionamiento del corazón a manera de una bomba de propulsión en la que el músculo estriado cardíaco que constituye el miocardio se contrae a partir del flujo de potenciales de acción. Estos potenciales de acción cuentan con determinadas fases que pueden variar en el fenotipo celular dependiendo si se dan en las células musculares cardíacas o en las células de Purkinje. El modelo estándar para comprender el

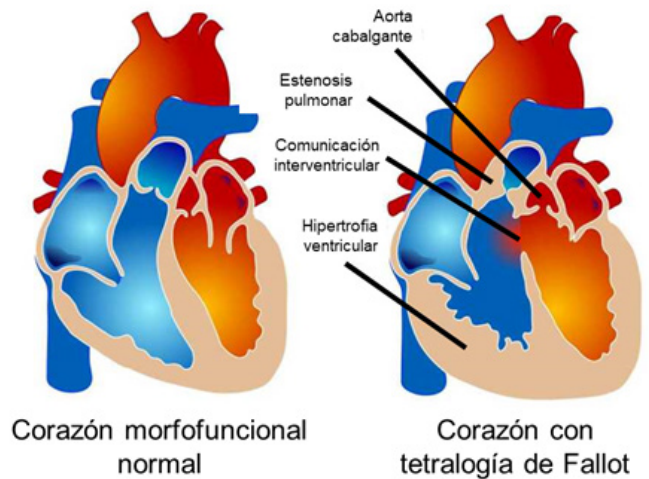


Figura 2. Comparativa entre un corazón morfofuncional sano y un corazón con tetralogía de Fallot en el que se pueden identificar los cuatro defectos característicos de la tetralogía de Fallot: 1. Comunicación interventricular; 2. Estenosis pulmonar; 3. Cabalgamiento de la aorta; 4. Hipertrofia ventricular derecha. Tomada y adaptada de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513288/#article-30004.s2>

potencial de acción cardíaco consta de cinco fases, numeradas del 0 al 4, en donde esta última fase corresponde al potencial de reposo de la membrana y describe el potencial de acción cuando la célula no está estimulada. Cuando la célula es estimulada eléctricamente (normalmente por una carga eléctrica proveniente de una célula adyacente), empieza una secuencia de acciones, que incluyen la entrada y salida de múltiples cationes y aniones que, en conjunto, producen el potencial de acción celular, propagando la estimulación eléctrica a las células adyacentes hasta alcanzar todas las células de sincitio que constituye el miocardio.¹⁶⁻¹⁸

La fase 0 corresponde a la fase de despolarización rápida, la cual se debe a la apertura de los canales rápidos de Na^+ , lo que genera un rápido incremento de la conductancia de la membrana para el Na^+ que permite una rápida entrada de iones Na^+ hacia el interior celular. Este cambio en la conductancia modifica el potencial de membrana en la medida que se aleja del potencial de equilibrio del potasio (-96 mV) y se acerca al potencial de equilibrio del sodio (+52 mV). La fase 1 del potencial de acción ocasiona la inactivación de los canales rápidos de Na^+ en donde la repolarización del potencial de acción se debe al movimiento de K^+ a través de una corriente transitoria dirigida por las corrientes I_{to1} y I_{to2} . La fase 2 o fase de meseta mantiene un equilibrio entre el movimiento hacia el interior de Ca^{2+} a través de los canales iónicos para el calcio de tipo L (que se abren cuando el potencial de membrana alcanza -40mV) y el movimiento hacia el exterior del K^+ a través

de los canales lentos de potasio. La fase 3 o fase de repolarización rápida implica que los canales voltaje-dependientes para Ca^{2+} se cierran, mientras que los canales lentos de K^{+} permanecen abiertos, lo que asegura una corriente hacia fuera que corresponde al cambio negativo en el potencial de membrana favoreciendo la apertura de canales rápidos para el K^{+} , de tal forma que esta corriente neta positiva hacia fuera genera la repolarización celular. Los canales de K^{+} lentos se cierran cuando el potencial de membrana recupera un valor de -80 a -85 mV, mientras que los canales rápidos continúan funcionando a través de la fase 4, contribuyendo a mantener el potencial de membrana de reposo. Finalmente, la fase 4 corresponde al potencial de reposo de la membrana en donde la célula permanece en reposo hasta que es activada por un estímulo eléctrico, que proviene de una célula adyacente. Esta fase del potencial de acción se encuentra asociada con la diástole del corazón.¹⁶⁻¹⁸

Las células de Purkinje también cuentan con fases de potencial de acción, sin embargo, no cuentan con fase 2 o fase de meseta, la cual permite llevar un ritmo entre la sístole y la diástole para que los atrios y los ventrículos no se contraigan a destiempo. Lo ideal es que el ciclo cardíaco cuente con periodos tanto de contracción (sístole) como de relajación (diástole), para que el corazón tenga tiempo de llenar las cavidades de sangre para poderla eyectar. No obstante, este ciclo cardíaco puede presentar alteraciones ocasionadas por diversas patologías que, como en el caso de la tetralogía de Fallot, pueden llevar a que aumente la precarga ocasionando un aumento en el grosor de la túnica muscular de los ventrículos, reconocida como hipertrofia ventricular.¹⁶⁻¹⁸

Poco se sabe sobre la fisiopatología de la contractibilidad del miocardio en el estado hipertrófico. Si bien, las células musculares cardíacas presentan diferenciación terminal, factores como mitógenos no actúan durante la cardiogénesis como un estímulo para la división o proliferación celular, sino que inducen un estado hipertrófico que conlleva a un aumento de la masa muscular. En la tetralogía de Fallot se desarrolla una hipertrofia concéntrica caracterizada por un aumento desproporcionado en el ancho de las células musculares cardíacas con respecto a la longitud, debido a una sobrecarga de presión en el ventrículo derecho impuesta por la comunicación interventricular y la obstrucción del tracto de salida. La hipertrofia puede provocarse por diferentes causas, como incrementos transitorios en la concentración de Ca^{2+} durante el potencial de acción, por factores hipertróficos, neurohormonales o endocrinos, y por estímulos mecánicos.¹

En condiciones de homeostasia, las concentraciones de Ca^{2+} están aumentadas en sístole para permitir la interacción actina-miosina, sin embargo, se conocen que las reservas del Ca^{2+} no solo están presentes en el retículo sarcoplasmático, sino que también atienden a efectos en la membrana nuclear de las células musculares cardíacas, como los receptores inositol trifosfato ubicados alrede-

dor de la membrana. Por medio de mensajeros químicos se desencadenan vías de señalización intracelular usando mecanismos de fosforilación o desfosforilación de proteínas intracelulares, que involucran algunos agentes en la modificación de proteínas como la miotrofina (*Myo/V1*) y la citocina cardiotrofina 1 (*CT-1*), al igual que las catecolaminas, la angiotensina II, la endotelina 1 y los factores de crecimiento. De forma similar, existen proteínas que funcionan como sensores para el estiramiento mecánico que dan lugar a cambios en la expresión génica, activando la transcripción de filamentos contráctiles, en especial, las isoenzimas de la miosina responsables de la hipertrofia cardíaca.^{19,20} Es por ello que el objetivo de esta revisión de la literatura consistió en identificar el efecto de la hipertrofia ventricular en la contracción del miocardio de neonatos con tetralogía de Fallot.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura siguiendo el protocolo de la Declaración PRISMA.²¹ Para ello se incluyó la pregunta orientadora de esta revisión de la literatura *How does ventricular hypertrophy affect contraction of the myocardium in neonates with tetralogy of Fallot?* en MeSh on Demand para obtener los Descriptores en Salud tipo MeSh “*ventricular hypertrophy*”, “*tetralogy of Fallot*” y “*myocardium*”. Para identificar artículos científicos en la base bibliográfica Medline, se cruzaron los descriptores entre sí en el directorio PubMed, empleando el conector booleano “AND” y los filtros “*humans*” y “*newborn*”, para seleccionar 126 publicaciones de (*ventricular hypertrophy*) AND (*Myocardium*), 51 de (*Myocardium*) AND (*tetralogy of Fallot*) y 52 de (*ventricular hypertrophy*) AND (*tetralogy of Fallot*). Se leyeron los títulos y resúmenes de las 229 publicaciones para incluir en la discusión cuatro publicaciones que respondían la pregunta orientadora.

RESULTADOS

De los cuatro artículos se extrajo la información para hacer una aproximación a la manera como la hipertrofia ventricular afecta la contracción del miocardio de neonatos con tetralogía de Fallot en términos morfofisiológicos (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La cardiogénesis de los vertebrados se caracteriza por la hiperplasia de las células musculares cardíacas durante la miogénesis del miocardio. En el neonato, las células musculares cardíacas pierden la capacidad de mitótica y el crecimiento adicional del corazón se debe a la hipertrofia de las células musculares y a la hiperplasia de células no musculares, con lo que el volumen de células miocárdicas aumenta entre 30 y 40 veces su volumen. Esta transición del crecimiento hiperplásico a hipertrófico está relacionada con la formación de células miocárdicas binucleadas como resultado de

Tabla 1. Estudios incluidos en la discusión a partir del proceso de búsqueda sistematizada de la literatura

Autores	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Población y muestra	Resultados	Conclusión	La hipertrofia ventricular afecta la contractibilidad (SI / No)
Bulkley <i>et al</i>	1977	Observacional descriptivo	Examinar sistemáticamente corazones normales y en desarrollo con malformaciones congénitas u otras enfermedades para determinar si algunas de las circunstancias en las que pueden desarrollarse tanto la hipertrofia septal asimétrica	Se estudiaron 77 corazones a través de preparaciones histológicas en hematoxilina-eosina de cortes transversales y perpendiculares a diferentes aumentos.	Se detectó hipertrofia septal asimétrica en 35 corazones de adultos normales. Los miocitos estriados cardíacos mostraron un patrón similar en diferentes etapas de desarrollo. La desorganización de los miocitos en el ventrículo derecho afectó la estructura de los sarcómeros, influyendo en la contractilidad celular. En corazones con síndrome de corazón izquierdo (atresia aórtica y mitral), hubo afectación del grosor del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, además de desorganización en los miocitos del corazón izquierdo. En 23 corazones con anomalías en el tracto de salida del ventrículo derecho se encontró hipertrofia en el ventrículo derecho.	La hipertrofia septal asimétrica y el desorden de los miocitos estriados cardíacos pueden estar presentes en el desarrollo de corazones normales y malformados. De igual forma se demostró que la hipertrofia septal asimétrica y el desorden de los miocitos estriados esqueléticos son características morfológicas importantes de la miocardiopatía hipertrófica, incluyendo la afectación del tracto de salida, la obliteración de la cavidad cardíaca y la hipertrofia de la pared libre del ventrículo izquierdo; sin embargo, no es signo patognomónico de la miocardiopatía hipertrófica.	Si
Oparil	1985	Revisión de la literatura	Revisar la fisiología de la hiperplasia de los miocitos estriados cardíacos durante el desarrollo embrionario y fetal del corazón de los vertebrados.	Se hace un paralelo entre el desarrollo embrionario fisiológico y el desarrollo embrionario patológico.	El crecimiento del corazón de los vertebrados durante la vida embrionaria y fetal se caracteriza por hiperplasia de los miocitos estriados cardíacos cuando estas pierden su capacidad mitótica. La transición de crecimiento hiperplásico a hipertrófico está relacionada con la formación de miocitos estriados cardíacos binucleados en respuesta del corazón al aumento de las demandas metabólicas y/o al aumento de la carga de trabajo.	Con la hipertrofia de los miocitos estriados cardíacos se produce una remodelación estructural de las paredes cardíacas aumentando la fuerza de contracción a partir del estímulo de diferentes vías endocrinas y metabólicas.	Si
Sánchez <i>et al</i>	1996	Observacional descriptivo	Comparar el patrón macroscópico de los miocitos estriados cardíacos en corazones normales con corazones con tetralogía de Fallot.	Cuatro corazones normales y nueve con tetralogía de Fallot fueron disecados para realizar un estudio morfológico macroscópico.	En los corazones normales se encontraron las características superficiales típicas en cuanto a la orientación de los miocitos estriados cardíacos, diferente a lo encontrado en los corazones con tetralogía de Fallot. Cuando la tetralogía se complicó con atresia pulmonar, la hipertrofia ventricular derecha fue particularmente marcada, aumentando el diámetro anteroposterior del corazón. En los corazones con tetralogía de Fallot, los miocitos estriados cardíacos del ventrículo izquierdo presentaban una marcada disposición circular discontinua únicamente a nivel de la comunicación interventricular. De igual forma, se encontró una capa intermedia de miocitos estriados cardíacos en el ventrículo derecho.	Los corazones con tetralogía de Fallot mostraron modificaciones en la forma de disposición en el ventrículo derecho. Los cambios en la mioarquitectura pueden ser consecuencia del defecto estructural.	Si
Knoll <i>et al</i>	2009	Observacional descriptivo	Evaluar el remodelado miocárdico en corazones a través de biopsias endomiocárdicas.	Se analizaron un total de 192 cortes histológicos preparados a partir de ocho piezas anatómicas de corazones con defectos congénitos que caracterizan la Tetralogía de Fallot.	El diámetro medio de los cardiomiocitos subendocárdicos es similar al de los sub epicárdicos en todas las regiones, excepto en el infundíbulo, en el que los cardiomiocitos subendocárdicos son significativamente mayores en relación a los del subepicardio. Los diámetros de los miocitos estriados cardíacos del ventrículo derecho de los especímenes estudiados fueron mayores a los valores normales reportados en la literatura para el mismo rango de edad.	Los cambios miocárdicos postnatales en la tetralogía de Fallot se distribuyen homogéneamente en las mitades subepicárdica y subendocárdica de las paredes ventriculares, excepto en el infundíbulo, que tiene características peculiares de remodelado y, por lo tanto, no es representativo de las otras regiones y capas ventriculares para estudios morfométricos.	Si

cariocinesis (división longitudinal de los cromosomas durante la división del núcleo y del citoplasma) sin citocinesis (separación física del citoplasma en dos células hijas durante la división celular). De igual forma, el crecimiento hiperplásico a hipertrófico del corazón se ve influenciado por el aumento de las demandas metabólicas y al aumento de la carga de trabajo dependientes de la edad y del estrés. Durante la vida fetal y neonatal temprana, en la fase hiperplásica del crecimiento del miocardio que va desde el nacimiento hasta los cuatro días después del parto, el corazón se agranda al aumentar el número de células musculares cardíacas mononucleadas. Asimismo, la imposición de cargas aumentadas en el corazón da como resultado una hipertrofia cardíaca debido a la hiperplasia de células musculares y no musculares que favorece la remodelación estructural del sincitio del miocardio y de las cavidades del corazón. Los estímulos de hiperplasia e hipertrofia cardíaca incluyen el aumento de la fuerza sistólica por la tensión generada por las fibras miocárdicas (sobrecarga de presión), el aumento del estrés de la pared diastólica final (sobrecarga de volumen) y los factores neuroendocrinos, como el aumento de las catecolaminas circulantes, la descarga de los nervios simpáticos cardíacos, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de los niveles de tiroxina y hormona del crecimiento.²²

Mecanismo celular de la hipertrofia

El mecanismo celular de la hipertrofia se encuentra determinado por la edad en la que se encuentra el individuo al momento de introducir el estímulo y del patrón de crecimiento miocárdico fisiológico. Durante la vida fetal y neonatal temprana, en la fase hiperplásica del crecimiento miocárdico, el corazón aumenta de tamaño al aumentar el número de células miocárdicas mononucleadas. Al nacer, casi todas las células musculares cardíacas son mononucleadas, en los individuos adultos, entre el 18% y el 25% de las células musculares son multinucleadas, asociado a la fusión de células mononucleadas durante la miogénesis y la división mitótica de núcleos sin separación citoplásmica (cariocinesis sin citocinesis). De igual forma, la pérdida del potencial mitótico de las células musculares cardíacas ante la disminución de la actividad de las enzimas necesarias para la replicación del ADN durante los primeros días de vida neonatal, de tal forma que el crecimiento hiperplásico (aumento del número) e hipertrófico (aumento del volumen) de las células musculares y no musculares del miocardio se da en respuesta al aumento de la carga funcional del corazón en este período de tiempo, de tal forma que una vez finaliza el crecimiento hiperplásico, el volumen individual de las células musculares cardíacas aumenta entre 30 a 40 veces.²²

Posteriormente, durante la vida adulta, los efectos del estrés en la homeostasia del control psiconeuroendocrinoinmunológico pueden ocasionar hiperplasia del miocardio asociado a la mitosis de células no musculares y al aumento de la síntesis de componentes

fibrilares y no fibrilares de la matriz extracelular del intersticio cardiaco, e hipertrofia de las células musculares por aumento de la carga de trabajo, ocasionando que las células musculares cardíacas experimenten aumento de longitud e incremento en el número de mitocondrias y de los componentes fibrilares que constituyen los sarcómeros, en donde la expansión de la banda Z (en donde se unen los sarcómeros adyacentes) resulta evidente. De igual forma se ha identificado el aumento del área de contacto superficial en los discos intercalados, principalmente en el componente transversal o paralelo, en donde aumenta la conformación de desmosomas y el número de sarcómeros asociados. Con todo ello, la cardiogénesis embrionaria y fetal y el crecimiento del corazón postnatal en los primeros días de vida implican un proceso de remodelación de las células y la matriz extracelular del miocardio, proceso que podrá aumentar en la edad adulta dependiendo del estímulo a la hipertrofia por aumento de carga y estrés.²²

Patogénesis de la hipertrofia ventricular en tetralogía de Fallot

Postnatal, las células musculares cardíacas ya se encuentran diferenciadas y especializadas, por lo que no pueden proliferar; sin embargo, pueden reaccionar a factores externos que hacen que aumenten su tamaño, de tal forma que la hipertrofia ventricular derecha que se genera en la tetralogía de Fallot se asocia al estrés mecánico al que se encuentra sometido el corazón. Bulkley *et al*, manifestaron que la hipertrofia asimétrica del septo interventricular puede afectar la contractibilidad del miocardio, lo que conduce a una falla en el tracto de salida de la sangre, ocasionando que el corazón deba ejercer más fuerza para bombear la sangre, esfuerzo mecánico final que conlleva a que se empeore la condición de hipertrofia de las células musculares de la pared cardíaca ventricular. El factor clave que explica la afectación de la contractibilidad del miocardio radica en que la hipertrofia de las células musculares cardíacas, sobre todo del ventrículo derecho, afecta la organización de los sarcómeros respecto a sí mismos (banda Z) y a los discos intercalares (componente transversal), lo que finalmente entorpece la relación morfofuncional de las proteínas contráctiles disminuyendo la contractibilidad celular manifestada en la pérdida de dirección durante las contracciones isométricas. En las cardiopatías congénitas en donde la carga sobre la pared cardíaca es diferente entre los ventrículos derecho e izquierdo, el lado del corazón en el que predomine el flujo sanguíneo será el lado dominante, de tal forma que sus paredes ventriculares serán ligeramente más gruesas y la contractibilidad de las musculares cardíacas será deficiente, lo que genera una disminución en la función cardiovascular y por ende en la cantidad de oxígeno que reciba el cuerpo.²³

Desde el punto de vista de los factores mecánicos, el aumento en el tamaño del corazón a expensas de la hipertrofia ventricular derecha genera un aumento en la tensión y en la presión de la pared cardíaca del ventrículo izquierdo. El músculo cardíaco aumenta

de tamaño para compensar la carga de trabajo impuesta en el ventrículo asociada a la fuerza o tensión sistólica generada por las células musculares cardíacas. Las relaciones entre la tensión de la pared ventricular izquierda, la presión intraventricular y el tamaño del corazón se pueden explicar mediante la ley de Laplace, de tal forma que, cuando se impone una carga de presión aumentada en el ventrículo, el grosor de la pared ventricular izquierda aumenta para que el pico sistólico de la tensión de la pared ventricular izquierda permanezca sin cambios y dentro de los límites normales, lo cual resulta directamente proporcional a la presión intraventricular, y en los casos en que la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo es normal, a la presión arterial sistólica. No obstante, si existe una obstrucción del tracto de salida, como es el caso de la estenosis pulmonar y el cabalgamiento de la aorta características de la tetralogía de Fallot, el ventrículo izquierdo con sobrecarga de presión tenderá a desarrollar una hipertrofia concéntrica de las células musculares cardíacas y una relación aumentada del grosor de la pared cardíaca respecto a la cavidad ventricular derecha. La hipótesis morfofuncional que relaciona el estrés de la pared y los patrones de hipertrofia ventricular derecha, en donde la tensión de la pared ventricular sistólica es un estímulo para la hipertrofia, sugiere que el estímulo primario para la hipertrofia es la sobrecarga de presión del ventrículo derecho por la obstrucción del tracto de salida, con lo que el aumento agudo resultante en la tensión de la pared sistólica máxima conduce a la replicación en serie de sarcómeros, al alargamiento de las células musculares cardíacas, a la hipertrofia concéntrica, a la ampliación de la cavidad intraventricular y al engrosamiento de la pared, la cual será suficiente para devolver la tensión sistólica máxima a la normalidad.²²

De igual forma, existen factores neuroendocrinos no mecánicos que se encuentran asociados a la etiopatogénesis de la hipertrofia del miocardio, dentro de los cuales se encuentran la influencia de predisposiciones genéticas, la presencia de enfermedades sistémicas crónicas (síndrome metabólico, cardiopatías adquiridas, enfermedad renal crónica, etc.), el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento de catecolaminas circulantes, el aumento en la liberación de tiroxina y hormona del crecimiento, y el envejecimiento fisiológico entre otros. Respecto al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha demostrado que la angiotensina II estimula la síntesis de ADN, ARN y proteínas miocárdicas, por lo que se ha asociado con el desarrollo de la hipertrofia del miocardio en estados hipertensivos en los que los niveles circulantes de renina se encuentran elevados. Para el caso del aumento de catecolaminas circulantes, se identificó que la norepinefrina induce hipertrofia de las células musculares cardíacas, en relación con la hipertensión, afectando de forma generalizada el miocardio.²²

Para tetralogía de Fallot, Sánchez *et al*, describieron la presencia de un patrón característico, en la disposición del músculo estria-

do cardíaco de la pared cardíaca ventricular y en la amplitud de la cavidad intraventricular. Estos cambios morfológicos tienen repercusión en la contracción del miocardio, sugiriendo una adaptación a las necesidades tanto en la sístole como en la diástole, lo que conlleva a una disfunción cardíaca. Al estudiar corazones con tetralogía de Fallot, las disecciones permitieron observar la afectación de las células musculares cardíacas dispuestas en las capas media y profunda, propias de cada ventrículo, y no de la capa superficial compartida por ambos ventrículos. Para el caso del ventrículo derecho las capas superficial y profunda se observaron normales, pero en la capa media la disposición de las células musculares cardíacas pasó de una disposición fisiológica transversal a una disposición patológica circular, asociada a la resistencia que se ofrece a la salida de la sangre desde la cavidad intraventricular derecha por la estenosis pulmonar, de tal forma que la capa media del miocardio de la pared cardíaca ventricular derecha adopta la misma disposición circular que la capa media del miocardio de la pared cardíaca ventricular izquierda (en esta fisiológica), como una forma de compensación por el aumento de la poscarga. Con esto, el ventrículo derecho adquiere un patrón sincrónico con una única fase de contracción, igual que el ventrículo izquierdo. En este punto, es importante recordar que el patrón de contracción del ventrículo derecho, en condiciones fisiológicas (poscarga normal), consta de dos fases de contracción, una temprana y otra tardía, por lo que el patrón de contracción es asimétrico. Esta capa media del miocardio de la pared cardíaca del ventrículo derecho se adquiere postnatal ante un cambio adaptativo frente a la carga ventricular, por tanto, implica una adaptación fisiológica neonatal cuya remodelación (cambio en el patrón de orientación de las células musculares cardíacas) corresponde a una característica anormal durante el desarrollo cardíaco. Al cambio en la disposición y la hipertrofia de las células musculares cardíacas se le suma el aumento de síntesis de componentes fibrilares de la matriz extracelular por parte de células musculares, lo que conlleva a fibrosis del tejido conectivo laxo del intersticio cardíaco asociado al miocardio, afectando finalmente a los procesos electrofisiológicos de la función mecánica del corazón.²⁴

De acuerdo a Knoll *et al*, en la tetralogía de Fallot los estudios histológicos del miocardio han demostrado la existencia de hipertrofia acompañada de fibrosis, lo que genera desorden en el patrón de orientación de las células musculares cardíacas dentro del sincitio del miocardio y edema intersticial cardíaco, mucho más marcado en la región infundibular del ventrículo derecho (el infundíbulo o cono arterial corresponde a una región de superficie lisa no trabeculada que da paso a la arteria pulmonar). La caracterización histológica del tracto de entrada, la pared anterior y el infundíbulo del ventrículo derecho y la pared libre del ventrículo izquierdo ha permitido identificar el grado de hipertrofia de las células musculares cardíacas, la vascularización y la fibrosis intersticial. Este tipo de análisis ha permitido concluir que las diferencias en el aumento de volumen de las células musculares

cardíacas del ventrículo derecho en muestras de corazón con y sin tetralogía de Fallot de fetos y neonatos, resultan evidentes en la vida postnatal, de tal forma que el aumento de longitud es postnatal y progresivo conforme aumenta la sobrecarga de presión tras la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho. Intrauterino, la comunicación intraventricular compensa la poscarga del ventrículo izquierdo lo que disminuye el estímulo que se genera para la remodelación del ventrículo derecho, sin embargo, después del nacimiento se aumenta la poscarga del ventrículo izquierdo que se manifiesta también en el ventrículo derecho debido a la comunicación interventricular, lo que, concomitante con la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho desarrolla un estímulo intenso que activa la remodelación del miocardio de la pared cardíaca del ventrículo derecho, lo que ocasiona una disfunción ventricular derecha asociada a fallas en la contracción muscular. Por tanto, los cambios hemodinámicos en el corazón de un individuo con tetralogía de Fallot presionan al músculo estriado cardíaco del ventrículo derecho a que desarrolle un proceso de adaptación que conlleva a la hipertrofia de las células musculares cardíacas, acompañada de una desorganización del sincitio regional, formación de edema, infiltración de células inmunológicas mononucleares y fibrosis de la matriz extracelular del sincitio cardíaco, esta última asociada a la remodelación ventricular.²⁵

CONCLUSIONES

La hipertrofia y la hiperplasia de las células musculares cardíacas en un individuo con tetralogía de Fallot implica un cambio en la organización histológica, anatómica y funcional de la túnica muscular de la pared cardíaca del ventrículo derecho, lo cual explica una de las cuatro anomalías de la cardiopatía congénita como lo es la hipertrofia ventricular. Los estudios han demostrado que, durante la vida intrauterina, el embrión y el feto, con y sin tetralogía de Fallot, remodelan el miocardio durante la cardiogénesis a partir de procesos celulares embrionarios y fisiológicos miogénicos. Sin embargo, después del nacimiento, la estenosis pulmonar y el cabalgamiento de la aorta, además del aumento de presión y tensión que ocurre en la pared cardíaca y en la cavidad intraventricular izquierda por el paso de sangre a través de la comunicación intraventricular, generan un aumento de carga en la pared cardíaca y en la cavidad intraventricular derecha, lo que ocasiona una hipertrofia de las células musculares cardíacas de la capa media del miocardio del ventrículo derecho para aumentar la fuerza de bombeo y propulsión. Asimismo, además de la hipertrofia de las células musculares y no musculares del miocardio ventricular, se ha identificado una serie de cambios histológicos como desorganización en la orientación de las células musculares cardíacas y desarrollo de fibrosis y de edema en el sincitio cardíaco de la región ventricular derecha, lo que contribuye con la generación de un funcionamiento alterado de la fisiología cardíaca normal, que de no ser corregida comprometerá la calidad de vida y la vida misma de un individuo con tetralogía de Fallot.

REFERENCIAS

1. Sadler TW. Embriología médica de Langman. Décima segunda edición. Lippincot Williams & Wilkins: Barcelona; 2012
2. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016.
3. Núñez-Patiño R, Yepes N, Solorza-Kasperson M, Moreno F. Cardiogénesis: Bases estructurales y moleculares a partir del modelo de rata Wistar. *Salutem Scientia Spiritus* 2017; 3(1):37-45.
4. Montoya J, Guevara MC, Moreno F. Células de la cresta neural y su rol en el desarrollo del conotrongo cardíaco durante la cardiogénesis: Una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):70-80.
5. Ramírez-Soto N, Laverde-Sudupe N, Moreno-Gómez F. Estandarización de los periodos morfogenéticos de la cardiogénesis de rata Wistar (*Rattus norvegicus*). *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(4):30-37.
6. Lin M, Zheng J, Peng R, Du L, Zheng Q, Lei T, Xie H. Prenatal diagnosis of chromosomal aberrations in fetuses with conotruncal heart defects by genome-wide high-resolution SNP array. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020; 33(7):1211-7. DOI: 10.1080/14767058.2018.1517316
7. Vaidyanathan B, Kumar S, Sudhakar A, Kumar RK. Conotruncal anomalies in the fetus: referral patterns and pregnancy outcomes in a dedicated fetal cardiology unit in South India. *Annals of pediatric cardiology*. 2013; 6(1):15. DOI: 10.4103/0974-2069.107227
8. Lahiri S, Gil W, Daria S, Joshua G, Parul J, Redmond B, Elizabeth W. Genetic abnormalities/syndromes significantly impact perioperative outcomes of conotruncal heart defects. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2020; 13(1):38. DOI: 10.4103/apc.APC_51_19
9. Tassinari S, Martínez-Vernaza S, Erazo-Morera N, Pinzón-Arciniegas MC, Gracia G, Zarante I. Epidemiología de las cardiopatías congénitas en Bogotá, Colombia, entre 2001 y 2014: ¿mejoría en la vigilancia o aumento en la prevalencia? *Biomédica*. 2018; 38(supl 1): DOI: 10.7705/biomedica.v38i0.3381
10. Méndez-Durán L, Echeverría-Consuegra R, Pérez-Pérez O, Barbosa-Sarabia V, Contreras-Wilches LM, Cañón-Ferreira K. Prevalencia de cardiopatías congénitas diagnosticadas o tratadas por cateterismo cardíaco en pediatría. *Rev Colomb Cardiol*. 2021; 28(2): 146-152. DOI: 10.24875/rccar.m21000028
11. Diaz-Frias J, Guillaume M. Tetralogy of Fallot. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020660/>
12. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *The American journal of cardiology*. 2010; 105(11):1617-24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.333
13. Çabuk F, Karabulut HG, Tuncali T, Karademir S, Bozdayı M, Tükün A. TBX1 gene mutation screening in patients with non-syndromic Fallot tetralogy. *Turk J Pediatr*. 2007; 49:61-68.
14. Chen YH, Ishii M, Sun J, Sucov HM, Maxson Jr RE. Msx1 and Msx2 regulate survival of secondary heart field precursors and

- post-migratory proliferation of cardiac neural crest in the outflow tract. *Developmental biology*. 2007; 308(2):421-37. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.05.037
15. Sharkey AM, Sharma A. Tetralogy of Fallot: anatomic variants and their impact on surgical management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 16(2):88-96. DOI: 10.1177/1089253211434566
 16. Kleber A, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004; 84:431-488.
 17. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85:1205-1253.
 18. Matteo E, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 2008; 88:919-82.
 19. Ulate Montero G, Ulate Campos A. El calcio en los miocitos cardíacos y su papel en las miocardiopatías. *Rev. costarric. cardiol*. 2006; 8 (1): 19-25.
 20. Boron WF, Boulpaep EL. *Fisiología médica*. Tercera edición. Madrid: Elsevier; 2017.
 21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
 22. Oparil S. Pathogenesis of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5(6 Suppl):57B-65B. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80528-3
 23. Bulkley BH, Weisfeldt ML, Hutchins GM. Asymmetric septal hypertrophy and myocardial fiber disarray. Features of normal, developing, and malformed hearts. *Circulation*. 1977; 56(2):292-8. DOI: 10.1161/01.cir.56.2.292
 24. Sánchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart*. 1996; 76(3):280-6. DOI: 10.1136/hrt.76.3.280.
 25. Knoll MC, Pinheiro CR, Mello V, de Almeida A, Barbosa AA, Dermachi V. The myocardium in tetralogy of Fallot: a histological and morphometric study. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(3):160-7. DOI: 10.1590/s0066-782x2009000300002