

Desarrollo embriológico y evolución anatomofisiológica del corazón (Segunda parte)

(Embryological development and anatomo-physiological evolution of the heart. Part two)

Manuel Gómez-Gómez,* Cecilia Danglot-Banck,* Honorio Santamaría-Díaz,* Carlos Riera-Kinkel*

SEXTA Y SÉPTIMA SEMANAS DE VIDA

Los principales acontecimientos de la embriogénesis del corazón entre el día 36 y 49 son: a) El cierre del tabique *conal* del infundíbulo y b) El cierre de la parte membranosa del tabique ventricular, el que ordinariamente se cierra entre los días 38 y 45 de de la gestación. Al final de la séptima semana el corazón llega a su etapa final de desarrollo.

Si bien el feto no utiliza sus pulmones, la mayor parte de la sangre del niño en gestación se desvía a la circulación sistémica: lo que se logra mediante una maniobra de cortocircuito de derecha-izquierda entre las dos aurículas, donde el *foramen oval* y el *septum primum* controlan la comunicación de derecha a izquierda. A este respecto, cabe mencionar que el *septum primum* actúa como válvula del *foramen oval*.

Una vez que el niño hace uso de sus pulmones por primera vez, como consecuencia fluye un volumen mayor de sangre en la circulación pulmonar. El aumento de la presión en la aurícula izquierda (donde drenan las venas pulmonares) obliga a que el *septum primum* sea empujado hacia el *septum secundum* y poco después estos dos *septums* se fusionen en un tabique auricular común.

Destino del seno venoso (formación de la aurícula derecha). A diferencia de la aurícula, el seno venoso continúa siendo una estructura pareada, con «cuernos» izquierdo y derecho. Cada uno de estos cuernos recibe sangre venosa de tres vasos: 1. La vena vitelina, 2. La vena umbilical y 3. La vena cardíaca común. La co-

municación entre el seno venoso, la aurícula primitiva y el orificio sinusal ubicado en el centro.

Poco a poco el orificio sinusal se desplaza a la derecha lo que es ocasionado por el flujo de sangre en esta misma dirección, hasta que el seno venoso se comunica sólo con la aurícula derecha. La evolución de cada estructura es la siguiente:

- Se amplía el cuerno sinusal derecho.
- La vena cardinal derecha anterior se convierte en la **vena cava superior**.
- La vena vitelina derecha se convierte en la **vena cava inferior**.
- La vena umbilical derecha se **oblitera** (Figura 12).

Por el contrario, se obliteran las venas izquierdas de la contraparte y disminuye el cuerno del seno izquierdo y forma el seno coronario y la vena oblicua del ventrículo izquierdo. Internamente, el orificio sinusal está flanqueado por dos válvulas venosas derecha e izquierda. En la parte superior estas dos válvulas se unen para formar el *septum spurium*. El cuerno izquierdo se abre abajo del orificio del cuerno derecho (orificio sinusal), que es el orificio del seno coronario (Figura 13).

Más adelante en el desarrollo, el cuerno sinusal derecho se incorpora a la aurícula derecha en expansión y a medida que la aurícula se expande, el tejido suave del seno venoso desplaza el tejido trabecular de la aurícula primitiva derecha anterior y lateral que se convierte en la aurícula derecha del adulto. El tejido suave forma la parte de la aurícula conocida como *sinus venarum*. La cresta de tejido situado a la derecha del orificio sinusal llamada *crista terminalis* es el límite entre la aurícula y el *sinus venarum*.

Venas pulmonares (formación de la aurícula izquierda). El desarrollo de la aurícula izquierda ocurre simultáneamente con el de la aurícula opuesta: los pri-

* Instituto Cardio-Infantil de México, S.C., Hospital Infantil Privado, México, D.F.

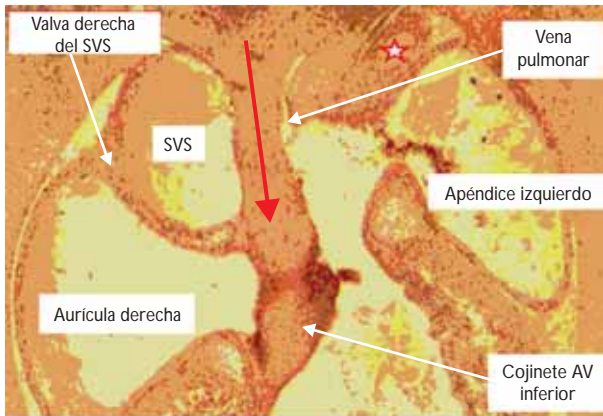


Figura 12. Embrión humano de 5 semanas de desarrollo. En el plano de cuatro cámaras, se puede ver el orificio de la vena pulmonar solitaria intercalada en esta etapa entre la confluencia venosa de la cara izquierda (estrella), ahora incorporado en la ranura del tabique AV izquierdo y el remanente del seno venoso sistémico (SVS), ahora una parte integral de la aurícula derecha en vías de desarrollo. Note la conexión con el mesénquima faríngeo (flecha). Ésta es la columna vestibular.

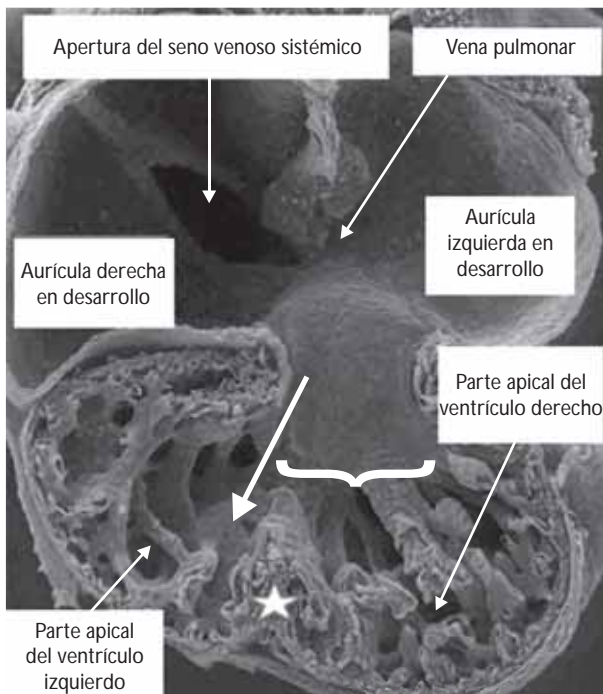


Figura 13. Microscopia electrónica del corazón de un embrión de 5 semanas. Se muestra cómo el aglobamiento de las partes apicales de los ventrículos se asocia con la formación de la parte apical del tabique interventricular muscular (estrella). También ya hay una comunicación directa desde el canal AV con el ventrículo derecho (flecha); a pesar de que el canal se apoya principalmente por el desarrollo del ventrículo izquierdo. Los cojinetes AV (llave) ocupan casi en su totalidad el canal AV, dejando canales de drenaje muy estrechos a los ventrículos.¹⁴

meros días de la cuarta semana aparece una derivación de las venas pulmonares de la aurícula izquierda. Estos «brotes» se bifurcan hasta que hay cuatro venas que crecen hacia las yemas pulmonares¹⁵⁻¹⁸ (Figura 14).

La aurícula izquierda comienza a crecer gradualmente con la invaginación de las cuatro ramas de las venas pulmonares. Como la pared auricular se expande, el tejido suave de las venas pulmonares es incorporado a la pared de la aurícula y desplaza el tejido trabecular anterior y lateral, que conformará después las aurículas del corazón adulto.

Canales auriculoventriculares (AV). El *bulbus cordis* proximal da origen al ventrículo derecho. De tal manera que la sangre fluye desde la aurícula primitiva al ventrículo izquierdo y luego al ventrículo derecho. No hay ninguna comunicación directa entre las aurículas y el ventrículo derecho, incluso después de la formación del asa bulbo ventricular. El canal AV debe girar a la derecha para lograr comunicación al ventrículo derecho e izquierdo. Durante esta fase el *bulbus cordis* proximal se amplía y el borde bulboventricular comienza a retroceder; los brotes de los tejidos mesenquimales y de los cojines endocárdicos aparecen en los bordes del canal AV. Es así como hay cuatro almohadillas: inferior y superior (dorsal y ventral), izquierda y derecha. Estos brotes le dan al canal AV forma en «hueso de perro».¹⁹

Aproximadamente al día 42 de la gestación los cojinetes superiores e inferiores se fusionan formando el canal AV izquierdo y derecho. La aurícula izquierda se comunica con el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha se comunica con el ventrículo derecho (Figura 15).

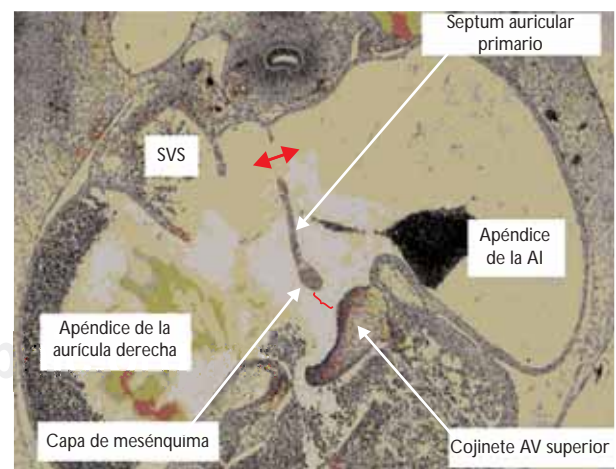


Figura 14. Se muestra en el plano de cuatro cámaras el tabique auricular primario, con su capa mesenquimal, creciendo hacia el cojinete AV superior. Note las comunicaciones primaria (llave) e interauricular secundaria (flecha). Seno venoso sistémico (SVS).

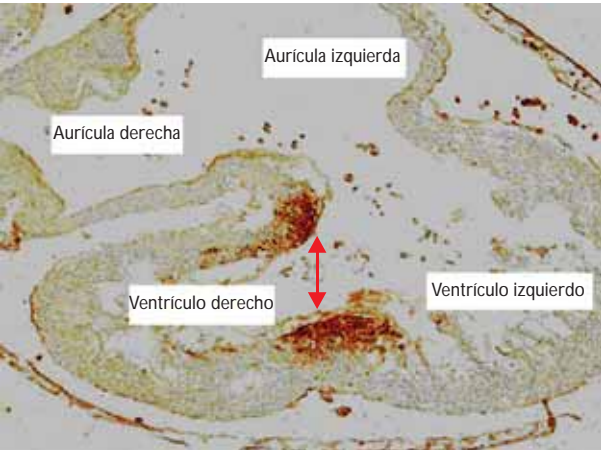


Figura 15. Embrión humano de 5 semanas de desarrollo. La imagen muestra la ubicación del anillo de células (flecha de doble punta) del ganglio nodoso antes de la expansión del canal AV. Este anillo delimita el miocardio que rodea el llamado foramen principal, una parte del tubo primario del corazón que define la salida del ventrículo izquierdo en formación y la entrada del ventrículo derecho en formación.

El proceso de cambio hace que el *conus cordis* quede superior al agujero interventricular, que en este punto no se ha obliterado. Los cojinetes endocárdicos también son responsables del cierre del *ostium primum* al fusionarse con el borde libre del *septum primum* (Figura 16) (Cuadro 7).

Formación de los ventrículos. En el asa bulbo ventricular recién formada, los ventrículos primitivos derecho e izquierdo aparecen como expansiones en el tubo cardíaco. Externamente el surco interventricular separa los ventrículos derecho e izquierdo e internamente están separados por el surco bulbo ventricular. El ventrículo derecho surge del *bulbus cordis* proximal²⁰⁻²⁶ (Figura 17).

Durante el desplazamiento del canal AV el *bulbus cordis* proximal se expande formando el ventrículo derecho. Ambos ventrículos se continuarán expandiendo hasta finales de la séptima semana y principios de la octava. El crecimiento de los ventrículos es debido al crecimiento centrífugo del miocardio y a la «diverticulación» de las paredes internas; ésta es la razón por lo que el ventrículo tiene un aspecto trabeculado. El *septum* interventricular muscular se forma como resultado de la expansión de los ventrículos. Las paredes de los ventrículos derecho e izquierdo crecen en oposición mutua para formar el tabique muscular. Así, el tabique dejará de crecer cuando ya no se estén ampliando las paredes ventriculares.²⁴⁻²⁷

Partición de las vías de salida. Los cambios finales en la evolución morfológica del corazón dan lugar a la partición de las vías de salida, en la aorta: el tronco arte-

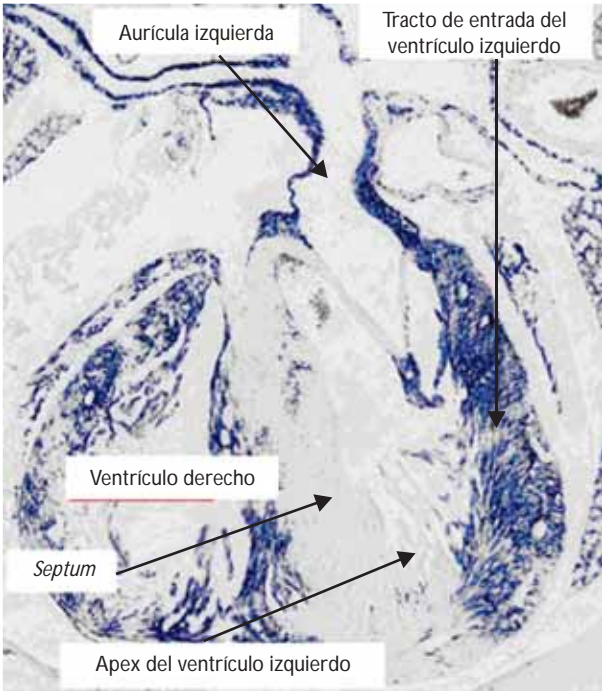


Figura 16. Esta imagen muestra un corte transversal del corazón de un embrión de 6 semanas. La entrada del ventrículo izquierdo es de color oscuro, ya que las células que forman esta parte del ventrículo se derivaron del canal AV. El tabique y el componente apical están en gran medida sin marcar.

Cuadro 7. Detalle del desarrollo cardiovascular en las semanas 6 y 7.

Semana	Día	Longitud	Evento
VI	37	14 mm	Deja de crecer el <i>septum secundum</i> ; su borde libre forma el foramen oval
	42		Se fusionan los cojinetes endocárdicos superior e inferior
VII	46	49	Deja de crecer el <i>septum</i> ventricular. Se forma el seno coronario
			El canal interventricular se oblitera por completo

rial y el *conus cordis* y el tronco pulmonar. Esto acontece mediante el desarrollo de un tabique generado en las vías de salida y la formación de los dos grandes vasos. El *septum* forma dos pares de brotes que crecen en las paredes de las vías de salida originando el brote del tronco y el brote del conus.

Brote troncular: el superior derecho, crece distal a la izquierda y el inferior izquierdo, crece distal y a la derecha. Ambos se desarrollan en la parte proximal del tronco y continúan creciendo en dos direcciones: 1) la distal hacia el saco aórtico y 2) a la luz de las vías de salida, donde eventualmente se fusionan.

Brote del conus: dorsal derecho, se continúa con el superior derecho; y el **izquierdo ventral**, se continúa con el inferior izquierdo como el **brote troncular**, por otra parte el *brote conal* crece distal y dirigido a los otros, pero aparecen después de la primera pareja. Los brotes del conus eventualmente se fusionan con el brote troncular²⁸⁻³⁰ (Figura 18).

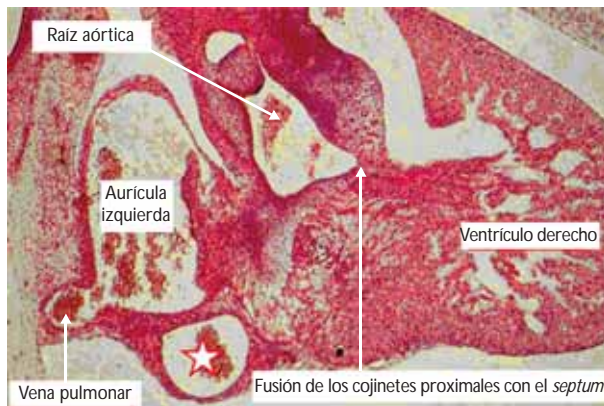


Figura 17. Embrión humano de 7 semanas de desarrollo en el plano frontal, replicando el corte ecocardiográfico subcostal oblicuo, muestra cómo la fusión de los cojinetes muscularizados del tracto de salida proximal con las paredes del tabique ventricular y la aorta sale del ventrículo izquierdo. La estrella muestra el seno coronario. Note el orificio venoso pulmonar adyacente a los senos en esta etapa de desarrollo.²⁴

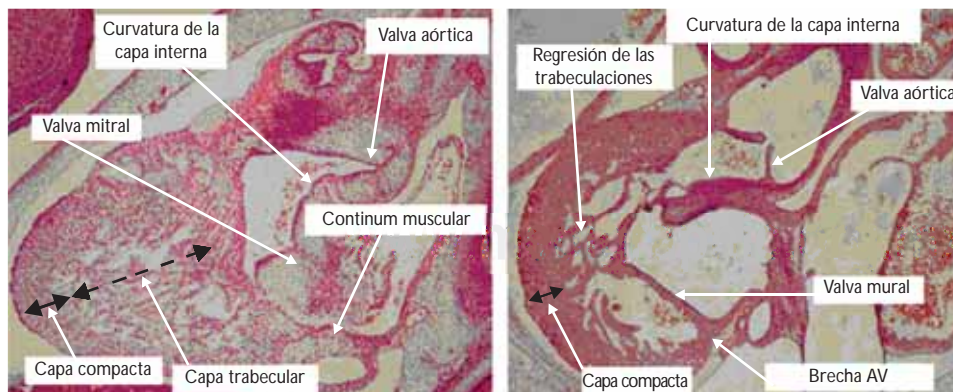


Figura 18. Partición de las vías de salida. En A, embrión humano en la séptima semana, eje largo del ventrículo izquierdo. Hay una extensa red trabecular (flecha negra segmentada) relativa al espesor de la capa compacta (flecha negra continua). Note el desarrollo de las valvas de las válvulas mitral y aórtica que todavía están separados por la curvatura interior muscular del corazón. Note la continuidad muscular decreciente a través de la unión AV. En B, embrión humano en la octava semana, eje largo del ventrículo izquierdo, posterior al cierre del foramen interventricular embrionario. Note que el miocardio auricular ahora está separado de la musculatura ventricular a través de la unión AV, pero que aún hay músculo entre las valvas en desarrollo de las válvulas aórtica y mitral.

ARCOS AÓRTICOS

El conocimiento acerca del desarrollo de los arcos es útil para la comprensión de las anomalías en los anillos vasculares. Como puede verse en la figura 19 y la imagen correspondiente al desarrollo 8 (Figura 19.8) los asteriscos indican la presencia de los quintos arcos a nivel bilateral, presentes normalmente en cerca de un tercio de los embriones humanos en esta etapa. Hay cuatro interrupciones normales en el sistema de los arcos aórticos: a) la involución del conducto arterial o sexto arco aórtico derecho (Figura 19.12); b) y c) involución del ducto carotíco bilateral (es decir, la involución de la aorta dorsal entre los arcos 3 y 4, bilateralmente) (Figura 19.13) y d) involución de la aorta dorsal derecha distal a la séptima arteria intersegmental (parte de la arteria embrionaria subclavia derecha), resultando en un arco aórtico izquierdo (Figura 19.14). Si persiste la aorta dorsal izquierda, se tiene un arco aórtico izquierdo. Si persiste la aorta dorsal derecha y la izquierda involucionan, se tiene un arco aórtico derecho. Si persisten ambas aortas dorsales, el resultado es un doble arco aórtico. Si la aorta dorsal derecha involucionan proximal o cefálica a la séptima arteria intersegmental el resultado es una arteria subclavia derecha aberrante, que surge como la última arteria braquicefálica de la parte superior de la aorta torácica descendente. Los cuartos arcos aórticos (izquierdo y derecho) normalmente siempre persisten, independientemente de si está presente a la izquierda o es un arco aórtico derecho. Por lo tanto, qué arco aórtico está presente si se determina no por el cuarto arco aórtico, sino por qué aorta dorsal persiste y cuál involucionan (Figura 19.14).⁵

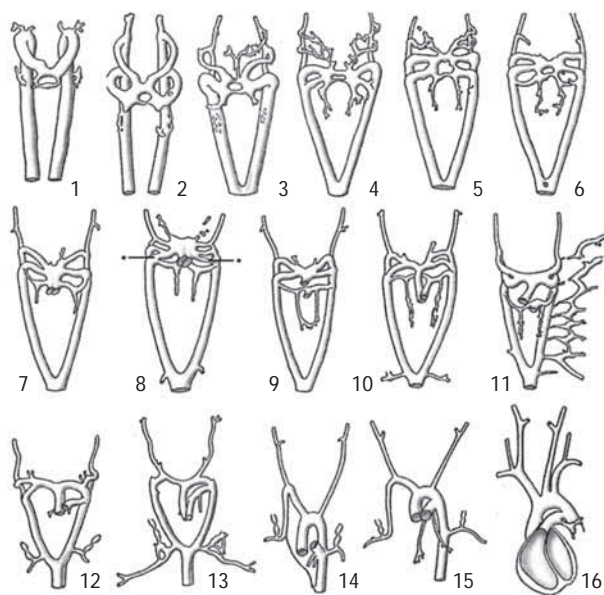


Figura 19. Desarrollo de los arcos aórticos. En la etapa más temprana, sólo el primer arco está presente, mientras que en la última (feto de término), los vasos han adquirido casi su forma adulta.

SISTEMA DE CONDUCCIÓN

En el corazón el sistema de conducción está constituido por: a) El *nodo sinusal* (sinoatrial) (SA); b) El nodo atrioventricular (AV), c) El haz de His (atrioventricular) y sus ramas y d) Las fibras de Purkinje.

El ritmo intrínseco del corazón adulto se encuentra determinado dentro de los tejidos involucrados en el marcapasos cardíaco: el *nodo sinusal*. El nodo SA está situado a la entrada del corazón en la frontera de la vena cava superior y la aurícula derecha. Tras la apertura de un potencial de acción cardíaco dentro del nodo, la onda de activación se propaga por las fibras del miocardio auricular, para finalmente converger en el nódulo AV. Como su nombre indica, el nodo AV se encuentra en el cruce de las aurículas y ventrículos y funciona como un generador de retardo en la propagación de la activación. Así, tras la salida del nodo AV, se propaga rápidamente la activación a lo largo del haz de His y sus ramas; y finalmente activando los ventrículos a través de una red ramificada de fibras de Purkinje. Juntos, este sistema de conducción rápida de fibras de Purkinje constituye el último de los principales elementos del sistema de conducción cardíaco (SCC). Los principales componentes del SCC muestran notable conservación evolutiva. El desarrollo de la función de SCC durante la embriogénesis sigue en las fases importantes de la morfogénesis cardíaca.³¹

Hasta hace pocos años, se pensaba que el sistema de conducción era a partir de las crestas neurales; sin embargo, cuando el tubo cardíaco primitivo comienza a contraerse y a generar una onda de contracción ordenada y unidireccional, puede ya registrarse la transmisión eléctrica por un electrocardiograma; sin embargo, las crestas neurales aún no han alcanzado al corazón (± 21 días).

Estudios recientes mencionan que las células del sistema de conducción son miocitos cardíacos, altamente especializados, que contienen glucógeno y se originan directamente en el miocardio preexistente. Por otra parte, el nódulo SA, el nódulo AV y el haz de His disponen de una rica innervación, no obstante que el sistema de conducción está bien desarrollado aun antes de que estos nervios penetren al corazón. Normalmente, este tejido especializado constituye la única comunicación en las aurículas y los ventrículos: por el crecimiento de una banda de tejido conjuntivo desde el epicardio conforme se desarrollan las cuatro cámaras cardíacas; sin embargo, este tejido separa después el músculo auricular del ventricular y forma parte del esqueleto cardíaco.

Inicialmente las fibras musculares de las aurículas y ventrículos son indiferenciables, de tal manera que la aurícula primitiva actúa como el marcapasos temporal del corazón, pero el seno venoso se hace cargo de esta función en poco tiempo. El nodo SA se desarrolla a lo largo de la quinta semana. En un principio se encuentra en la pared derecha del seno venoso, pero se incorpora con éste a la pared de la aurícula derecha.

Tras la incorporación del seno venoso, las células de su pared izquierda aparecen en la base del tabique interauricular, delante de la desembocadura del seno coronario. Y junto con las células de la región AV forman el nodo y haz AV, situados inmediatamente encima de los cojinetes endocárdicos. El nodo AV y su haz de His tienen dos orígenes: 1) Las células de la pared izquierda del seno venoso, 2) y las células del canal AV. Una vez que el seno venoso se ha incorporado a la aurícula derecha, estas células adoptan su posición definitiva en la base del tabique interauricular.³²

Inicialmente el impulso se propaga de manera lenta e isotropa desde el seno venoso (la parte más caudal del corazón tubular) al tracto de salida primitivo ubicado cranealmente.³³

En tanto que la velocidad aparente de propagación del impulso cardíaco aumenta gradualmente, la secuencia de activación ventricular y los bucles del corazón siguen el flujo de sangre y finalmente, la secuencia aún inmadura de la activación ventricular de la base al ápex se somete a un aparente retroceso, alterando un patrón maduro del vértice a la base, que es una característica

de la función del sistema His-Purkinje.³⁴⁻³⁶ Es así como la cascada de eventos resultantes de la expresión génica diferencial que distingue al SCC del miocardio costó mucho trabajo de ser conocido.^{37,38}

Recientemente se han descrito determinantes moleculares del nodo SA, se sabe ahora que éstos tienen una combinación de factores de transcripción: Nkx2.5, Tbx3 y Pitx2c.³⁹ Además, se ha encontrado en el miocardio auricular el transcriptor Nkx2.5, que suprime la expresión de los marcapasos canal del gen Hcn4 y al factor de transcripción T-box Tbx3, restringiendo su dominio en la expresión relativa a la formación del nodo sinusal del transcriptor Nkx2.5 negativo y de los cuernos del seno, lo que define un límite de expresión de los genes entre el atrio y el nodo SA. A su vez el Tbx3 suprime el programa de diferenciación de la cámara, ya que proporciona un mecanismo adicional de reforzamiento de la identidad nodal.

La deficiencia en Tbx3 da lugar a una expansión del programa de expresión génica auricular en el área nodal y una pérdida parcial de la expresión génica nodal, considerando que su sobreexpresión suprime recíprocamente el programa auricular e induce un fenotipo de marcapaso.⁴⁰ En cuanto al transcriptor Pitx2c, es un gen que determina la lateralidad que suprime el programa de formación del nodo SA en el lado izquierdo, lo que da lugar a la posición normal de cara a la derecha del nodo. En cuanto a la determinación del nodo AV, ésta se encuentra vinculada con la formación del canal en el corazón en vías de desarrollo, o más bien, la diferenciación de las cámaras auriculares y ventriculares del miocardio AV del tubo cardiaco primitivo.⁴¹

Una transcripción de cualquiera de las combinaciones de los factores Tbx2 y la señalización en que participa Tbx5,⁴² siendo éste el factor determinante en la formación del canal AV, así como del sistema de conducción ventricular. El Tbx2 es inducido por la expresión de BMP2 y reprimido por Hsr1, expresado en el miocardio auricular y el Hsr2 en el miocardio ventricular.⁴³ La señalización de Nkx2.5 es fundamental no sólo para las primeras etapas de la cardiogénesis,⁴⁴ ya que es regulado hasta las últimas etapas de la formación del sistema de conducción ventricular, es decir, la diferenciación de las fibras de Purkinje en el pollo.⁴⁵ En los mamíferos es necesario el Nkx2.5 para la formación normal del nodo AV y las ramas del haz de His.⁴⁶ En el pollo, se ha identificado endotelina como un factor secretor capaz de convertir en marcadores de SCC en cardiomiocitos embrionarios;⁴⁷ otros estudios sugieren que este transcriptor está también involucrado en el inicio del programa específico, con relación a las fibras de Purkinje *en vivo*.⁴⁸ Hay también pruebas de que este transcriptor está involucrado en la inducción de SCC

en mamíferos, pero aún se necesitan más investigaciones para confirmar esta hipótesis.

En resumen, el miocardio se deriva del mesodermo precardiaco y su formación es objeto de una regulación positiva y negativa por varios genes: después de la formación de un corazón tubular con una modalidad de contracción muscular distinta a la de etapas posteriores, el corazón en desarrollo logra el aumento inicial de la masa ventricular, durante el periodo de formación de las cámaras en el desarrollo de trabéculas, sello de corazones de mamíferos. Estructuras similares (músculos pectinados) son desarrollados más tarde en las aurículas y la compactación trabecular coincide con la implementación de la circulación coronaria y la formación de cámaras ventriculares, con capas compactas vascularizadas y el lumen claramente delineado: estructuras que son capaces de un rendimiento alto para la generación de presión y fracción de eyección de los ventrículos avasculares, esponjosos.

Es conveniente recordar que la contracción del corazón en desarrollo es orquestada por su sistema de marcapaso y conducción que se desarrolla y cambia de manera paralela a la morfogénesis del corazón. Recientemente se ha conocido la determinación molecular del nodo sinusal y AV, las vías implicadas en la inducción y los patrones del sistema His-Purkinje ventricular que aún están sujetos a investigación.

Referencias

1. Langman J. *Medical embryology*. 2a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969.
2. Streeter GL. *Developmental horizons in human embryos*. Age groups XI to XXIII En: Embryology Reprint. Washington, DC: Carnegie Institute; 1951: II.
3. Mall FP. Report upon the collection of human embryos at the Johns Hopkins University. The Anatomical Record. 1911; 5: 343-57.
4. <http://pediatriccardiology.uchicago.edu/index.htm.embriology>. accesada: 21 08 2012.
5. Van Praagh R. Embriology. In: Keane, editor. *Nadas pediatric cardiology*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006.
6. Arteaga-Martínez M, Gallegos-Serrano SP. *Desarrollo del corazón*. México: Departamento de Embriología, UNAM; 2010.
7. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the Heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart* 2003; 89: 806-14.
8. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the Heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart* 2003; 89: 949-58.
9. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the Heart: (3) Formation of the ventricular outflow tract, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart* 2003; 89: 1110-8.
10. Salazar-García M, Sánchez-Gómez C, Contreras-Ramos A, Carrillo-Ávalos BA, Revilla-Monsalve MC, Palomino-Garibay MA. Los segmentos cardiacos primitivos, su implicación en la cardiogénesis normal aplicada a la cardiología pediátrica. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76(Supl 4): S46-57.

11. Nilsson L, Hamberger L. Nacer. *La gran Aventura*. Barcelona: Salvat Editores; 2006.
12. Ernst LM. Heart and blood vessels. En: Ernst LM, Ruchelli ED, Huff DS, editors. *Color atlas of fetal and neonatal histology*. New York: Springer; 2011: 3-18.
13. García-Cavazos R, Gómez-Saviñón VG. Embriogénesis cardiovascular. En: Ruesga-Zamora EA, Saturno-Chiu G, editores. *Cardiología*. 2a ed. México: Manual Moderno; 2011: 55-60.
14. Baldwin HS, Dees E. Embriology and physiology of the cardiovascular system. En: Gleason CA, Devaskar SV, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 9a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
15. Snarr BS, Wessels A, McQuinn T. Cardiovascular development. En: Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. *Fetal and neonatal physiology*. 4a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: 696-704.
16. De la Cruz MV, Markwald RR, editors. *Living morphogenesis of the heart*. Boston: Birkhauser; 2000.
17. Harvey RP, Rosenthal N, editors. *Heart development*. San Diego: Academic Press; 1999.
18. Clark EB, Nakazawa M, Takao A, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: Twenty years of progress in genetics and developmental biology*. Armonk, NY: Futura Publishing; 2000.
19. Reyes-Téllez GJ, López-Cuellar MR, Díaz-Araújo AE. División anatómo-embriológica de los ventrículos. Concepto que debe incorporarse en la enseñanza de la anatomía. *Rev Mex Cardiol* 2003; 14(2): 61-3.
20. Sizarov A, Ya J, de Boer BA, Lamers WH, Christoffels VM, Moorman AFM. Formation of the building plan of the human heart. Morphogenesis, growth and differentiation. *Circulation* 2011; 123: 1125-35.
21. Module 16. Cardiovascular system. Embriology. Universidad de Fribourg, Laussane, accesado el 15 03 2012. <http://www.embriology.ch/anglais/pcardio/objetcardio01.html>
22. Sedmera D, McQuinn T. Embryogenesis of the heart muscle. *Heart Failure Clin* 2008; 4: 235-45.
23. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular embryology. *Pediatric Cardiol* 2004; 25: 191-200.
24. Moorman AEM, Brown N, Anderson RH. Embriology of the heart. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernobsky G, editors. *Pediatric cardiology*. 3a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010: 37-55.
25. Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 2003; 83: 1223-67.
26. Asami I. Partitioning of the arterial end of the embryonic heart. In: Van Praagh R, Takao A, editors. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing; 1980: 51.
27. Holterman MJ, Oladapo A, Abdulla R. *Clinically relevant embryology: new approach to education*. Washington, DC: American Academy of Pediatrics; 1999.
28. Kirby ML. *Cardiac development*. New York: Oxford University Press; 2007.
29. Wellman C, McNulty JA. Desarrollo del corazón. <http://www.mainframeheartdevelopment.mht>.
30. Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 185-92.
31. Gourdie RG, Harris BS, Bond J, Justus C, Hewett KW, O'Brien TX et al. Development of the cardiac pacemaking and conduction system. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 46-57.
32. Arteaga-Martínez M, Gallegos-Serrano SP. Desarrollo del sistema de conducción. México. *Departamento de Embriología*, UNAM; 2010.
33. Kamino K. Optical approaches to ontogeny of electrical activity and related functional organization during early heart development. *Physiol Rev* 1991; 71: 53-91.
34. Chuck ET, Freeman DM, Watanabe M, Rosenbaum DS. Changing activation sequence in the embryonic chick heart. Implications for the development of the His-Purkinje system. *Circ Res* 1997; 81: 470-6.
35. Reckova M, Rosengarten C, deAlmeida A, Stanley CP, Wessels A, Gourdie RG et al. Hemodynamics is a key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system. *Circ Res* 2003; 93: 77-85.
36. Rentschler S, Vaidya DM, Tamaddon H, Degenhardt K, Sassoon D, Morley GE et al. Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development* 2001; 128: 1785-92.
37. Myers DC, Fishman GI. Toward an understanding of the genetics of murine cardiac pacemaking and conduction system development. *Anat Rec* 2004; 280A: 1018-21.
38. Sedmera D. Development of cardiac conduction system in mammals. *J Appl Biomed* 2007; 5: 115-23.
39. Mommersteeg MT, Hoogaars WM, Prall OW, de Gier-de Vries C, Wiese C, Clout DE et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ Res* 2007; 100: 354-62.
40. Hoogaars WM, Engel A, Brons JF, Verkerk AO, de Lange FJ, Wong LY et al. Tbx3 controls the sinoatrial node gene program and imposes pacemaker function on the atria. *Genes Dev* 2007; 21: 1098-112.
41. Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 2003; 83: 1223-67.
42. Moskowitz IP, Pizard A, Patel VV, Bruneau BG, Kim JB, Kupersmidt S et al. The T-Box transcription factor Tbx5 is required for the patterning and maturation of the murine cardiac conduction system. *Development* 2004; 131: 4107-16.
43. Kokubo H, Tomita-Miyagawa S, Hamada Y, Saga Y. Hsr1 and Hsr2 regulate atrioventricular boundary formation in the developing heart through the repression of Tbx2. *Development* 2007; 134: 747-55.
44. Lyons I, Parsons LM, Hartley L, Li R, Andrews JE, Robb L et al. Myogenic and morphogenetic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeobox gene Nkx2-5. *Genes Dev* 1995; 9: 1654-66.
45. Harris BS, Spruill L, Edmonson AM, Rackley MS, Benson DW, O'Brien TX et al. Differentiation of cardiac Purkinje fibers requires precise spatiotemporal regulation of Nkx2-5 expression. *Dev Dyn* 2006; 235: 38-49.
46. Jay PY, Harris BS, Maguire CT, Buerger A, Wakimoto H, Tanaka M et al. Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. *J Clin Invest* 2004; 113: 1130-7.
47. Gourdie RG, Wei Y, Kim D, Klatt SC, Mikawa T. Endothelin induced conversion of embryonic heart muscle cells into impulse-conducting Purkinje fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6815-8.
48. Takebayashi-Suzuki K, Yanagisawa M, Gourdie RG, Kanzawa N, Mikawa T. *In vivo* induction of cardiac Purkinje fiber differentiation by coexpression of preproendothelin-1 and endothelin converting enzyme-1. *Development* 2000; 127: 3523-32.

Correspondencia:
Dr. Manuel Gómez Gómez,
Parque Zoquiapan Núm. 25,
Col. del Parque, 53398, Naucalpan,
Estado de México,
Teléfono 55 76 56 06
E-mail: mangomez@prodigy.net.mx