

RELACIÓN ENTRE LAS ARRITMIAS CARDIACAS Y EL DESARROLLO PRENATAL

Autores: MSc. Eliane de la Torres Núñez¹; Dra. Mayra V. Sánchez Martínez²

¹Especialista de 1er grado, Departamento Ciencias Morfológicas, ELAM, Habana, Cuba

²Especialista de 1er grado, Departamento Ciencias Morfológicas, ELAM, Habana, Cuba

eliane@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: Se denomina arritmia a cualquier irregularidad, falta del ritmo regular o desigualdad en las contracciones del corazón. Las arritmias suelen ser vinculadas con anomalías estructurales del corazón, como los defectos congénitos cardiacos. **Objetivo:** Describir la relación entre las arritmias cardiacas y el desarrollo prenatal. **Desarrollo:** La etiología de las arritmias cardíacas está relacionada con el desarrollo embrionario y la fisiología normal del corazón. Las arritmias son causas de algunos trastornos como la hidropesía fetal, mientras que otros son consecuencias de malformaciones como la de Ebstein. **Conclusiones:** Las arritmias cardiacas frecuentemente resultan de la presencia de defectos cardiacos congénitos y las arritmias cardiacas fetales pueden determinar el pronóstico del embarazo.

Palabras claves: Arritmias cardiacas, embriogénesis, defectos congénitos

INTRODUCCIÓN

Las arritmias se definen como cualquier irregularidad, falta del ritmo regular o desigualdad en las contracciones del corazón. Las arritmias resultan de alteraciones en la conducción del impulso eléctrico cardíaco y suelen ser vinculadas con anomalías estructurales del corazón, como los defectos congénitos cardiacos. Aunque, las arritmias también se asocian a componentes del estilo de vida, varios estudios citan la asociación de arritmias con anomalías cardiacas congénitas, incluso existen arritmias idiopáticas asociadas a áreas específicos del corazón.^{1,2}

La etiología de las arritmias se puede establecer a partir de su relación con el desarrollo embrionario y la fisiología normal del corazón. De esta forma, las arritmias son causas de algunos trastornos como la hidropesía fetal, mientras que se observan que son consecuencias de otros trastornos, como cardiopatías congénitas.²

Objetivo: Describir la relación entre las arritmias cardíacas y el desarrollo prenatal.

DESARROLLO

Las variedades de arritmias y sus asociaciones embriológicas.

Las arritmias se dividen en dos variedades generales, los ritmos lentos y los rápidos. Entre estos dos grupos, la Fundación Española del Corazón reconoce la existencia de tres categorías principales de arritmias que son las bradiarritmias, las taquiarritmias supraventriculares y las taquiarritmias ventriculares. Estas categorías a su vez se constituyen por tipos distintos y bien particulares de arritmias, las arritmias con mayor asociación a fallos en el desarrollo embrionario son las taquiarritmias de reentrada atrioventriculares, las taquicardias supraventriculares, las taquicardias ventriculares, la fibrilación auricular paroxística, y las arritmias extrasístoles auriculares, extrasístoles supraventriculares sostenidas y aleteos auriculares.^{2,3}

Las bradiarritmias incluyen los trastornos eléctricos que provocan que las frecuencias cardíacas sean inferiores a las normas correspondientes con la edad del paciente. Aunque algunas bradiarritmias se deben a alteraciones del automatismo sinusal y al bloqueo sinoatrial o atrioventricular, también se describen bradiarritmias secundarias a anomalías congénitas, la detección de una bradiarritmia prenatal, específicamente en el primer trimestre, tiene implicaciones en el progreso del embarazo.^{2,4}

Dentro de las taquiarritmias, en relación con alteraciones del desarrollo embrionario, se destacan las taquicardias supraventriculares, las taquiarritmias de reentrada atrioventriculares, las taquicardias ventriculares y las extrasístoles auriculares. En los niños, las taquicardias supraventriculares comúnmente se presentan como taquiarritmias de reentrada atrioventriculares, que incluye la arritmia clásica del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Las extrasístoles auriculares, como su nombre indica, se originan en las aurículas. Son las arritmias más frecuentes en recién nacidos sanos. Además, existen las arritmias de reentrada en las cuales el nodo atrioventricular participa en el circuito de reentrada. Estas taquicardias son descritas como las arritmias más frecuentes en la edad pediátrica. Se producen por la falta de regresión de conexiones anómalas a nivel auriculoventricular presentes durante la vida fetal.²

Las causas subyacentes principales de las arritmias, especialmente en los pacientes pediátricos, son enfermedades cardíacas congénitas. Específicamente, las bradicardias se relacionan con problemas postoperatorios de determinadas cardiopatías, como la comunicación interauricular de tipo seno venoso. Cuando se sospecha una causa congénita y está presente al nacimiento, puede ser debida a hipotiroidismo o disfunción sinusal generalmente ligada a determinadas cardiopatías congénitas con dilatación auricular derecha, por ejemplo, en la malformación de Ebstein. La anomalía de Ebstein es un defecto en el cual hay disfunción tanto anatómica como fisiológica de la válvula tricúspide, de tal manera que permite retroceso de sangre desde el ventrículo derecho hacia la aurícula derecha, la prevalencia de las taquicardias supraventriculares es mucho mayor en los niños gravemente enfermos con esta cardiopatía congénita. Las causas de las taquicardias ventriculares generalmente indican una patología miocárdica seria, la cual ocurre en la tetralogía de Fallot.^{2,5}

Sin embargo, no todos los defectos congénitos y anomalías estructurales asociados a arritmias son los factores causales ni contribuyentes a la etiología de las arritmias con las cuales se asocian. De hecho, algunos trastornos parecen ser provocados por la presencia de arritmias fetales y, además, algunas arritmias prenatales parecen llevar un valor predictivo o diagnóstico en ciertas circunstancias.^{5,6}

Los defectos congénitos y anomalías estructurales más asociados a arritmias.

Existen síndromes y malformaciones que producen cambios patológicos estructurales que conllevan, entre otras consecuencias, arritmias cardíacas. Un ejemplo clásico es el síndrome de Wolff-Parkinson-White que se asocia con taquiarritmias de reentrada atrioventricular. Asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White, la malformación de Ebstein en algunas ocasiones se asocia con taquicardia supraventricular y en otras instancias se asocia con bradicardia sinusal.⁶⁻⁸

Un 50% de los casos de bradicardia causada por bloqueo atrioventricular congénito se asocia con isomerismo de la aurícula izquierda, la transposición de los grandes vasos, defectos del canal auriculoventricular y defectos del tabique interventricular. El bloqueo auriculoventricular congénito se asocia con una morbilidad fetal relativamente alta. Al contrario, otro fallo estructural, la tetralogía de Fallot, se asocia con la taquicardia ventricular.^{2,8,9}

La cardiomiopatía hipertrófica es un desorden heredado que causa lesiones y cicatrización coronarias que interfieren con la actividad eléctrica y, por lo tanto, altera el ritmo de la

bomba cardiaca, de tal manera puede provocar muerte súbita. La cicatrización del tejido cardiaco, el agujero oval redundante, aneurisma del agujero oval, la isquemia y el infarto y los tumores como rabdomiomas, se asocian con arritmias extrasístoles auriculares.^{2,6-10}

Hay trastornos que son resultantes de arritmias prenatales. Así, se puede clasificar la relación entre la hidropesía fetal y la taquicardia fetal. La hidropesía fetal es la acumulación severa de líquido en dos o más zonas corporales del feto, a veces asociada con pre-excitación de la aurícula izquierda y un pequeño agujero oval, la taquicardia fetal puede llevar al feto a presentar una hidropesía fetal. Unas fuentes especifican que la taquicardia se presenta en forma de una arritmia supraventricular prenatal sostenida que trae consigo alta riesgo de hidropesía fetal. Por otro lado, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho en el área del tracto de salida del mismo origina arritmias ventriculares.^{8,11,12}

Sin embargo, existen arritmias ventriculares del tracto de salida ventricular derecho en pacientes sin enfermedad estructural del corazón aparente, aunque algunos estudios han reportado áreas sutiles de adelgazamiento focal y anomalías segmentarias de contracción en algunos casos. Las arritmias del tracto de salida, sin embargo, parecen ser causada por actividad estimulada por adenosina monofosfato cíclico que resulta en la generación de un potencial de acción cuando la célula está en reposo y no se ha aplicado ningún estímulo externo, tal fenómeno se denomina posdespolarización retardada.^{5,13,14} Los síntomas de la presencia de este tipo de arritmia se manifiestan entre las segunda y quinta décadas de vida como ritmos ventriculares ectópicos paroxísticos que dan la sensación de palpitaciones. Tanto la arritmogenicidad del tracto de salida ventricular derecho, como otras alteraciones relacionadas con las arritmias, se pueden entender mejor a partir del conocimiento del desarrollo embrionario del sistema de conducción cardiaco y las otras áreas implicadas en la ocurrencia de las arritmias.^{5,11-14}

El desarrollo normal de estructuras coronarias relacionadas con arritmias.

La mayor parte del corazón, que entiende las aurículas, el ventrículo izquierdo y la mayoría del derecho, se origina de las células del campo cardiogénico primario de la capa esplácnica del mesodermo lateral. Las células del campo cardiogénico secundario de la capa esplácnica del mesodermo, ubicado posteriormente al esbozo faríngeo, originan los demás componentes del corazón, destacando la otra parte del ventrículo derecho y su tracto de salida del corazón. Además, especialmente en esta área del tracto de salida

ventricular derecho, las células de las crestas neurales participan en el desarrollo del corazón.¹⁵

Durante la tercera semana de desarrollo, las células del campo cardiogénico primario se conglomeran en dos masas laterales por delante de la membrana bucofaríngea y forman dos tubos endocárdicos. Posteriormente, estos tubos se fusionan en la línea media en la región torácica, facilitado por el plegamiento embrionario. Las células del campo cardiogénico secundario se incorporan en el tubo, la estructura se alarga y se somete a un proceso de plegamiento que facilita la formación del asa cardiaca que, luego, toma su configuración y posición definitiva dentro de la cavidad pericárdica. Con la participación de las crestas neurales, se cumple el proceso de tabicamiento que divide el corazón en cuatro cámaras distintas que se comunican entre sí a través de los componentes del sistema de conducción cardiaco y el esqueleto cardiaco. Además, las células de las crestas neurales participan en la formación del tracto de salida ventricular derecho, el cual se asocia con arritmogenicidad.^{15,16}

Al inicio del desarrollo, el centro cardiorregulador natural se localiza en la parte caudal del tubo cardíaco izquierdo. Después, forma parte del seno venoso que se incorpora en la aurícula derecha, originándose así el nodo sinusal. Tanto las células de la pared izquierda del seno venoso como las del conducto auriculoventricular primitivo originan al nodo atrioventricular y al haz de His. La incorporación del seno venoso en el atrio derecho da lugar a la posición definitiva de estas estructuras.¹⁵⁻¹⁷

Después de la formación del tabique interventricular, ocurre el fenómeno de remodelación de las trabéculas a través de la compactación. Este proceso consiste en la compresión de las mismas hacia la capa compacta externa que, a su vez, aumenta de espesor mientras que incrementa el volumen de los ventrículos. Ocurre en el sentido desde el epicardio al endocardio y desde la base del corazón hacia el ápex del ventrículo izquierdo. Sin embargo, es menos pronunciado en el ventrículo derecho; por lo tanto, este ventrículo conserva cierto grado de trabéculas endocárdicas en la etapa adulta. La coalescencia de algunas trabéculas origina los músculos papilares anterior y posterior que son componentes del esqueleto cardiaco, las demás se reabsorben culminando con el aspecto definitivo del ventrículo izquierdo.^{17,18}

En la adultez, el nodo sinusal, el nodo atrioventricular y el haz de His, se disponen de una rica innervación; sin embargo, el sistema de conducción está bien desarrollado antes de que estos nervios penetren al corazón. Hasta hace pocos años, se pensaba que el sistema de conducción se desarrollaba a partir de las crestas neurales; sin embargo,

alrededor de 21 días de desarrollo, cuando el tubo cardiaco 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, en este momento de desarrollo las crestas neurales todavía no han alcanzado al corazón. Estudios recientes mencionan que las células del sistema de conducción son cardiomiocitos altamente especializados, que se originan directamente en el miocardio preexistente.¹⁸⁻²⁰

Unas fuentes plantean que, en momentos posteriores, la migración de las crestas neurales tanto al polo arterial como al polo venoso es imprescindible en el proceso de miocardialización del tracto de salida ventricular derecho. La miocardialización es el proceso a través del cual el tejido endocárdico de zonas particulares del corazón con propiedades más mesenquimatosas están remplazadas por cardiomiocitos. La zona más destacada y con mayor asociación a las arritmias es el tracto de salida ventricular derecho. En adición, las células de las crestas neurales intervienen en la diferenciación del tejido miocárdico especializado del nodo auriculoventricular, el haz de His y el tejido auricular, aunque no se han puntualizado detalladamente los pasos en la formación de estas estructuras.^{5,9}

El impulso cardiaco se regula molecularmente a nivel de las membranas celulares que permiten el inicio y la propagación de este impulso a través de los componentes del sistema de conducción cardiaco. Inicialmente, el impulso cardiaco se propaga desde el seno venoso en la parte más caudal del tubo endocárdico hacia el tracto de salida primordial ubicado cranealmente. Luego, la propagación de este impulso, que se inició de forma lenta, empieza a aumentar su velocidad gradualmente. Este aumento facilita que la secuencia de activación ventricular y del resto del corazón se coordinen adecuadamente con el flujo de sangre. Finalmente, la secuencia aún inmadura de la activación ventricular de la base al ápex se somete a un aparente retroceso, alterándose hacia un patrón maduro del vértice a la base, que es una característica de la función del sistema His-Purkinje. Así, se describe la cascada de eventos que resultan de la expresión génica diferencial y logra distinguir al sistema de conducción cardiaco de otros componentes cardiacos.¹⁹⁻²²

Las alteraciones en el desarrollo embrionario asociadas con arritmogenicidad.

La arritmogenicidad del tracto de salida parece estar vinculada con un fallo en el proceso de compactación. En la etapa embrionaria, el sistema de conducción cardiaco abarca mayor superficie funcional que el sistema de conducción cardiaco adulto. Sin embargo, en

pacientes con arritmias del tracto de salida ventricular derecho, el sistema de conducción mantiene una superficie de cobertura parecida a la abarcada durante la etapa fetal; por lo tanto, parece que la arritmia ventricular del tracto de salida ventricular derecho corresponde a un retroceso o re-expresión, de este fenotipo embriológico. En otras instancias, se relaciona este tipo de arritmia con la presencia de restos de tejidos embrionarios que no se sometieron adecuadamente al proceso de la compactación.⁵

Se vinculan fallos en la migración celular y función de las crestas neurales en el corazón derecho con las anomalías eléctricas, en particular con las arritmias supraventriculares y alteraciones similares de la conducción atrioventricular. Se debe esta migración celular inadecuada a una expresión no homogénea de conexinas, por lo tanto, se asocia una insuficiencia en su expresión con la migración incorrecta de estas células al corazón en desarrollo. Este malfuncionamiento de las conexinas puede afectar de forma nociva la miocardialization del tracto de salida ventricular derecho, lo que causa heterogeneidad de repolarización, característica de un patrón de arritmia.^{9,23}

También, se describe un proceso de miocardialización de las venas pulmonares que tiene relación con la arritmogenicidad de estas estructuras. A través de este proceso, las venas pulmonares adquieren una cubierta miocárdica que tiene mayor longitud en la vena pulmonar izquierda superior y menor en la izquierda inferior. La longitud, también, se relaciona con la arritmogenicidad de estas estructuras. Por lo tanto, la vena izquierda superior tiene mayor arritmogenicidad que las otras venas y cuando a partir de la miocardialización aumenta la longitud del miocardio que se extiende en las otras venas pulmonares, su arritmogenicidad también aumenta. Además, se plantea la posibilidad de que existe una variedad distinta de células miocárdicas en estas venas que les hacen más susceptibles a participar en la generación de arritmias. Específicamente, se destaca la presencia de células P marcapasos y células de Purkinje en estas venas con propiedades electrofisiológicas particulares que los distinguen de las mismas células que se encuentran en el atrio izquierdo.²⁴

El apéndice del atrio izquierdo se deriva del atrio primitivo durante la cuarta semana, cuando el atrio primitivo se somete al proceso de plegamiento del corazón en sentido lateral derecho hacia su posición definitiva. Subsecuentemente, se reconoce una fase de protrusión celular en la cual la capa basal de mesodermo se hace maciza y, además, se forman los músculos pectinados trabeculados. Cuando se desarrollan los pulmones, una evaginación del esbozo de las venas pulmonares se conecta al atrio primitivo para completar así el desarrollo del atrio izquierdo alrededor del día 50 del desarrollo.

Aneurismas congénitos del apéndice del atrio izquierdo se asocian con displasia del musculo pectinado. De esta manera, su presencia provoca predisposición a la formación de trombos y arritmias supraventriculares con posterior ruptura.²⁵

Los falsos tendones del ventrículo izquierdo son estructuras cardiacas anormales compuestas de tejido muscular cardiaco y tejido conectivo que se extienden entre el tabique interventricular o el musculo papilar y la pared ventricular, se originan de la capa muscular interna de corazón primitivo. Algunos estudios, plantean que los falsos tendones juegan un papel en el origen de las arritmias, dado que algunos contienen tejido del sistema de conducción cardiaco a través del cual interactúan eléctricamente con la rama izquierda del haz de fibras atrioventriculares, de esta forma contribuye a la etiología de arritmias ventriculares reentrantes.²⁵

En la cardiomiopatía hipertrófica, hay mutaciones de los genes que regulan la producción de proteínas de los cardiomiocitos, lo que provoca un engrosamiento patológico de las paredes del corazón que suele ocurrir a nivel de los tabiques interatriales e interventriculares, como resultado, las paredes se vuelven rígidas, lo que causa disminución de la eficiencia de la contractilidad cardiaca y restringe la capacidad sanguínea de las cavidades. En algunas formas de esta enfermedad, el grosor que alcanzan las paredes provoca obstrucción de los tractos de salida.¹⁰

Los quistes broncogénicos son formaciones congénitas que derivan del desarrollo fetal anómalo del árbol traqueobronquial y que provocan arritmias, particularmente fibrilación auricular paroxística, incluso en la ausencia de cardiopatías como tal. En un caso particular, el quiste broncogénico se localizó en el mediastino posterior, desde tal punto comprimía tanto la aurícula izquierda como las venas pulmonares, lo que causó que la desembocadura de la vena pulmonar inferior derecha fuera alargada y distorsionada y de esta manera, provocó una fibrilación auricular paroxística de las venas pulmonares. En todos los distintos casos descritos en este estudio, las arritmias desaparecieron con eliminación del quiste.²⁶

Las implicaciones del diagnóstico de arritmias cardiacas prenatales.

La detección y el monitoreo de la frecuencia cardiaca es imprescindible en el seguimiento de los embarazos; alteraciones letales del ritmo y de la frecuencia cardiacos ocurren en embarazos aparentemente normales e, incluso, con ritmos y frecuencia aparentemente normales. Sin embargo, en estas situaciones se describen anomalías en la polarización y despolarización resultantes de patologías con origen genético de los canales

iónicos, las cuales se aproximan a ser responsable de casi el 10% de los fallecimientos fetales inexplicables. Por eso, aunque se clasifican la mayoría de las arritmias fetales como benignas, la detección de esta anomalía debe continuar con una interconsulta de cardiología fetal, especialmente en los casos de arritmias sostenidas.⁸

Cuando un feto presenta arritmias extrasístoles ventriculares, puede deberse a un posible agujero oval redundante, aneurisma del agujero oval, isquemia, infarto, o tumor como los rabdomiomas. Como ya se mencionó, una arritmia supraventricular lleva alto riesgo de progresar hasta hidropesía fetal, por lo cual deben ser tratadas tras exclusión de una posible anomalía de Ebstein o insuficiencia mitral. Este hecho es imprescindible dado que la tasa de mortalidad asociada a la presencia de hidropesía fetal junto con estas arritmias es de 17%, mientras que la mortalidad por la arritmia sin hidropesía fetal es de 0%. La bradiarritmia frecuentemente se asocia con bloqueo atrioventricular congénito resultante de defectos cardíacos congénitos, como transposición de los grandes vasos. Este bloqueo atrioventricular se asocia con morbilidad fetal significativa. Además, las bradiarritmias se presentan en fetos de madres con anticuerpos característicos de enfermedades autoinmunes, como anti-Ro.⁸

Es de interés especial un estudio que describió la bradiarritmia como indicador de aborto espontáneo fetal en el primer trimestre. Se reconoció esta arritmia fetal como indicador de aborto espontáneo temprano, posiblemente resultante de cromosomas anormales, como triploidía, que causan desarrollo anormal del sistema atrioventricular de conducción o anomalías estructurales del corazón en el proceso de formación.⁴

Estas investigaciones evidencian la utilidad de la detección y el diagnóstico precoz de las arritmias fetales cuya presencia informa de potenciales diagnósticos de defectos congénitos o, incluso, tiene valor predictivo en la viabilidad del embarazo. Todo eso, facilita que las familias afectadas por estas circunstancias tengan la mayor cantidad de información lo más temprano posible para tomar una decisión adecuada y determinar el curso del embarazo.^{27,28}

CONCLUSIÓN

En relación con el desarrollo prenatal, las arritmias frecuentemente resultan de la presencia de defectos cardíacos congénitos; sin embargo, también se ha descrito que las arritmias tienen importancia en el diagnóstico, e incluso la etiología, de defectos congénitos y en la determinación del pronóstico del embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mecanismos de las arritmias cardiacas. RevEspCardiol. 2012;65(2):174–185. Citado el 24 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org>.
2. Sánchez Pérez I. Arritmias en la edad pediátrica. RevEspPediatr 2011; 67(4): 189-201. Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: <https://medes.com/publication/68227>.
3. Fundación Española del Corazón. Tipos de Arritmias. 2019. Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/arritmias/tipo-de-arritmias.html>
4. Vaccaro H, Amor F, Leyton M, Sepulveda W. Arrhythmia in early pregnancy: a predictor of first-trimester pregnancy loss. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:248–251. Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/9819855/>.
5. Calvo N, Jongbloed M, Zeppenfeld K. RF Ablation of Idiopathic RVOT Arrhythmias. Indian Pacing and Electrophysiology Journal (ISSN 0972-6292), 13 (1): 14-33 (2013). Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: www.ipej.org.
6. Centella Hernández T, Cazzaniga Bullón M. El paciente adulto con cardiopatía congénita. ¿Una nueva especialidad?. RevEspPediatr 2011; 67(4): 217-222. Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: <https://medes.com/publication/68227>.
7. Sealy WC. The Wolff – Parkinson White Syndrome and the Beginnings of Direct Arrhythmia Surgery. The Annals of Thoracic Surgery 1984; 38(2): 176 – 180. Citado el 8 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497510622308>.
8. Sosa Olavarría A. Terapéutica fetal no invasiva. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 2016; 62 (2): 189 – 201. Citado el 8 de abril de 2019. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1902>.
9. Capulzini L, Brugada P, Brugada J y Brugada R. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. RevEspCardiol. 2010;63(8): 963-83. Citado el 8 de abril de 2019. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/arritmias-enfermedades-del-corazon-derecho/articulo/13154087/>.

- 10.ElumalaiG, Ezzeddin EA. "The sudden soul reaper" – Hypertrophic Cardiomyopathy – Its embryological basis.Elixir Embryology 2016; 99: 43284-43288. Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: www.elixirpublishers.com.
- 11.Sosa Olavarria A, Flores Pérez FF. Flujiometriadoppler en venas pulmonares fetales. Dopplerfluxometry in fetal pulmonaryveins. Rev. Latin. Perinat. 2017; 20(4): 243 – 251. Citado el 4 de abril de 2019. Disponible en: www.revperinatologia.com.
- 12.Corrado D, Basso C, Leoni L, et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mappingand histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. J Am CollCardiol2008; 51:731–739.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/18279737/>.
- 13.Wilber DJ, Baerman J, Olshansky B, Kall J, Kopp D. Adenosine sensitive ventriculartachycardia: clinical characteristics and response to catheter ablation. Circulation1993; 87:126-134. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/8418999/>.
- 14.Lerman BB, Belardinelli L, West GA, et al. Adenosine sensitive ventricular tachycardia:evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. Circulation 1986; 74: 270-80. Disponible en:<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.74.2.270>.
- 15.Sadler TW. Langman Embriología Médica. Lippincott Williams & Williams, Barcelona, España2012; 12.
- 16.Sánchez-QuintanaaD, Hob SY. Anatomía de los nodos cardíacos y del sistema de conducción específico auriculoventricular. RevEspCardiol 2003;56(11):1085-92. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: <http://www.revespcardiolo.org>.
- 17.Allende NG. Miocardiopatía no compactada. PROSAC 2012; 8(1): 35 – 47. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.google.com/amp/s/docplayer.es/amp/62011853-Miocardiopatia-no-compactada.html>.
- 18.Gómez-Gómez M,Danglot-Banck C, Santamaría-Díaz H, Riera-Kinkel C. Desarrollo embriológico y evoluciónanatomofisiológica del corazón.RevMexPediatr 2012; 79(3); 144-150. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: www.medigraphic.org.mx.

19. Leung C. Cardiomyocyte Polarity and Embryonic Heart Development: Role of Rac1. Electronic Thesis and Dissertation Repository 2015: 3285. Citado el 01 de mayo de 2019. Disponible en: <https://ir.lib.uwo.ca/etd>.
20. Eisenberg LM, Markwald RR. Cellular recruitment and the development of the myocardium. *Developmental Biology* 2004; 274: 225 – 232. Citado el 01 de mayo de 2019. Disponible en: www.sciencedirect.com.
21. Sedmera D. Development of cardiac conduction system in mammals. *J Appl Biomed* 2007; 5: 115 – 23. Citado el 01 de mayo de 2019. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://pdfs.semanticscholar.org/381a/9e3689d12a0391e5807c35e61f771c3cd62a.pdf&ved=2ahUKewi7xYKRgLvIAhWl11kKHdCyA0cQFjAAegQIAxAB&usq=AOvVaw1e1cxKY_gQzY13BAYz8jV6.
22. Andrés-Delgado L, Mercader N. Interplay between cardiac function and heart development. *Biochimica et Biophysica Acta* 1863 (2016) 1707–1716. Citado el 01 de mayo de 2019. Disponible en: www.elsevier.com/locate/bbamcr.
23. Van den hoff et al. *Developmental Biology* 212, 477–490 (1999) Article ID dbio.1999.9366. Citado el 01 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.idealibrary.com>
24. Mirzoyev S, McLeod CJ, Asirvatham SJ. Embryology of the Conduction System for the Electrophysiologist. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2010; 10(8): 329–338. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: www.ipej.org.
25. Naksuk N, Padmanabhan D, Yogeswaran V, Asirvatham SJ. Left Atrial Appendage Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention. *JACC* 2016; 2(4):403 – 12. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2016.06.006>.
26. Cosío-Pascal M, Cosío-Lima L, Lezama-Urtecho CA, Ríos-Reyna JL. Quiste broncogénico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2014; 73(1):24 – 34. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: www.medigraphics.org.mx.
27. Gutiérrez Pérez de Lis A, Sánchez Torrente M. Evolución de los pacientes con diagnóstico cardiológico prenatal. Universidad de Valladolid 2016. Citado el 01 de abril de 2019. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/19212>.
28. Sánchez Tapia C. Análisis de la memoria cardíaca a través de modelos de propagación eléctrica en miocitos de corazón humano. Universidad de

Zarazoga2009. Citado el 06 de mayo de 2019.Disponible en:https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.materib.es/descarga_memoria_pdf.php%3Fver%3D71&ved=2ahUKEwjkoerQibviAhVOZN8KHUSCCngQFjAAegQIAxAB&usg=AOvVaw2o_wHk8IB_Om6tX4NIc.