



ABRIR II

III. TESTIGOS DE HEPARINA

De los 113 embriones destinados a este grupo (TABLAS 6, 7 y 8):

- 15 fueron "procesados para su estudio a microscopía óptica" (→ MO).

- 44 fueron "procesados para su estudio a microscopía electrónica de barrido" (→ MEB).

- 33 "murieron" (+).

- 21 "no fueron considerados" (n.c.) por presentar hemorragia en el momento de la intervención o por morir en el transcurso de los primeros 30 min. tras la intervención.

De los 92 embriones considerados:

- 33 murieron, lo que supone una "mortalidad" del 35'8%.

- 10 presentaron "malformaciones morfológicas externas", lo que supone un 10'8%.

De los 44 → MEB, 20 presentaron "malformaciones cardíacas", lo que supone un 45'4%.

Hemos seleccionado los corazones más representativos de cada uno de los tres estadios de intervención.

Los hemos denominado "Mh X" ("M" Murillo, "h" heparina y "X" número del embrión).

A continuación vamos a describir los resultados obtenidos en cada uno de los tres estadios de intervención.

1.- Testigos de heparina intervenidos en el E 22 HH.

Han sido intervenidos 48 embriones (TABLA 6) de los que:

- 5 → MO.
- 18 → MEB.
- 17 (+).
- 8 n.c.

a) Mortalidad.

De los 40 embriones considerados, 17 murieron, lo que supone una mortalidad del 42'5%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 40 embriones considerados 3 p r e s e n t a b a n malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 7'5%.

De estos 3 embriones malformados fueron fijados vivos 1.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 24):

- Embrión Mh 83 (+):
 - Celosomía tóracoabdominal.
- Embrión Mh 85 (+):
 - Celosomía tóracoabdominal.
- Embrión Mh 87 (E 35 HH) → MO:
 - Hipoplasia del pico.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 18 → MEB, 9 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 50%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 25):

- Embrión Mh 94 (LAMINA 37: Fotos 1 y 2):

- Retraso en el proceso de trabeculización. Nótese la falta de madurez en las trabéculas del ventrículo izquierdo. Destaca también lo trabeculado que está el *septum interventriculare* por su lado derecho por un retraso en el proceso de compactación

- En la foto 2 de la lámina 36 se observa una invaginación en el infundíbulo aórtico por un retraso en su proceso de remodelación.

- Embrión Mh 95 (LAMINA 37: Fotos 3, 4 y 5):

- Retraso en el proceso de trabeculización, especialmente en el de remodelación del infundíbulo aórtico.

- Embrión Mh 96 (LAMINA 37: Foto 6):

- Retraso en el proceso de trabeculización, especialmente en el proceso de compactación trabecular.

- Embrión Mh 100 (LAMINA 37: Foto 7):

- Retraso en el proceso de trabeculización a nivel del proceso de compactación trabecular.

- Embrión Mh 101:

- Retraso en el proceso de trabeculización: retraso en la remodelación del infundíbulo pulmonar que aparece trabeculado, así como en los procesos de trabeculización de ambos ventrículos.

- Embrión Mh 103 (LAMINA 38: Fotos 1 y 2):

- Cardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo.

- Embrión Mh 104:

- Cardiopatía hipertrófica de ambos ventrículos.

- Embrión Mh 106 (LAMINA 38: Fotos 3 y 4):

• Retraso en el proceso de trabeculización, fundamentalmente a nivel de la porción muscular de la valva parietal del orificio aurículoventricular derecho, y en el infundíbulo pulmonar que aparece trabeculado.

- Embrión Mh 108 (LAMINA 38: Fotos 5 y 6):

• Retraso en el proceso de trabeculización: se ha producido un trastorno tanto en la remodelación del infundíbulo pulmonar, que aparece trabeculado, así como en el de la porción muscular de la valva parietal del orificio aurículoventricular derecho.

TABLA 24.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS TES-
TIGOS DE HEPARINA INTERVENIDOS
EN EL ESTADIO 22 HH.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mh 83	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-
Mh 85	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-
Mh 87	-	-	-	*	*	-	-	-	-	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 25.

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS TESTIGOS DE HEPARINA INTERVENIDOS EN EL ESTADIO 22 HH.

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mh 94	*	-	-
Mh 95	*	-	-
Mh 96	*	-	-
Mh 100	*	-	-
Mh 101	*	-	-
Mh 103	-	-	*
Mh 104	-	-	*
Mh 106	*	-	-
Mh 108	*	-	-

LAMINA 37.

Foto 1. — Embrión **Mh 94** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha.

Barra: 1000 μ m.

Foto 2. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 1.

IA: infundíbulo aórtico.

Barra: 100 μ m.

Foto 3. — Embrión **Mh 95** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μ m.

Foto 4. — Detalle de la pared posterior del infundíbulo aórtico de la foto 3.

IA: infundíbulo aórtico; **VI:** ventrículo izquierdo.

Barra: 100 μ m.

Foto 5. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 4.

Barra: 10 μ m.

Foto 6. — Embrión **Mh 96** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

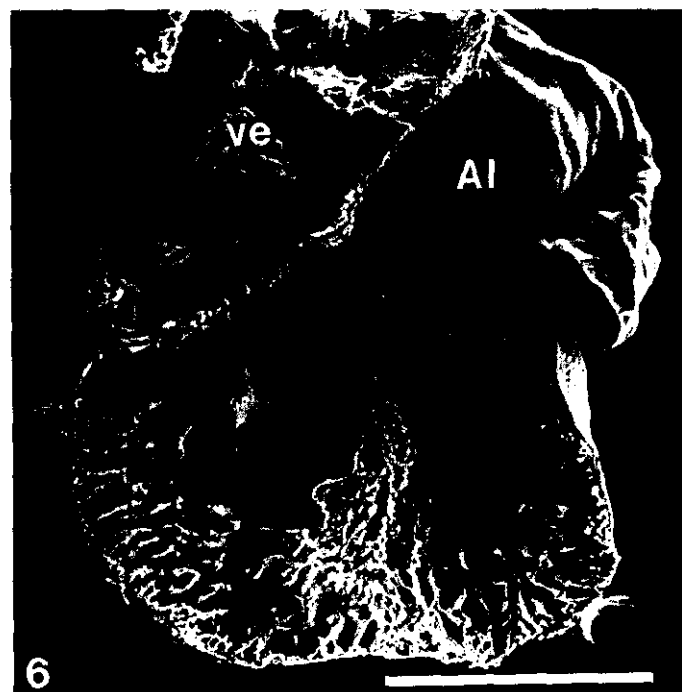
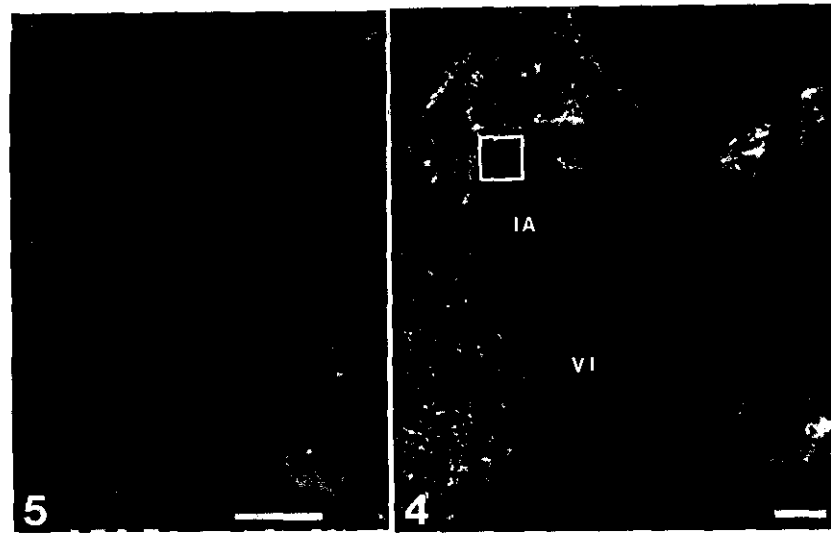
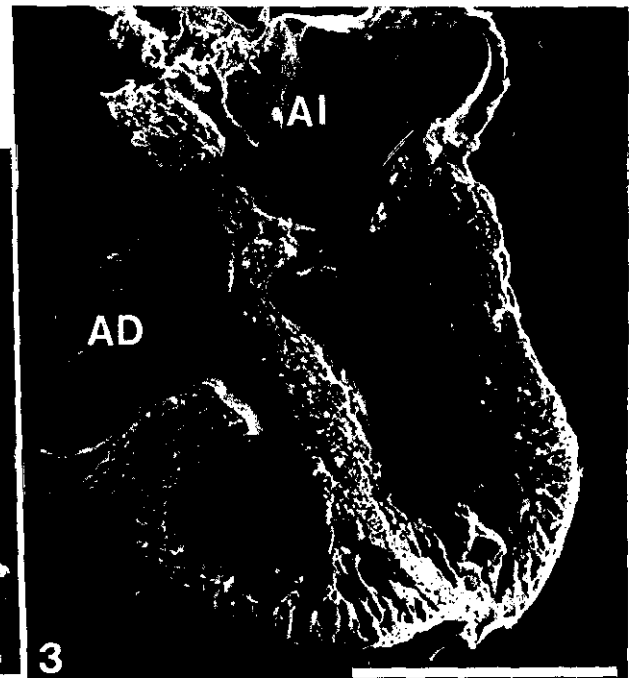
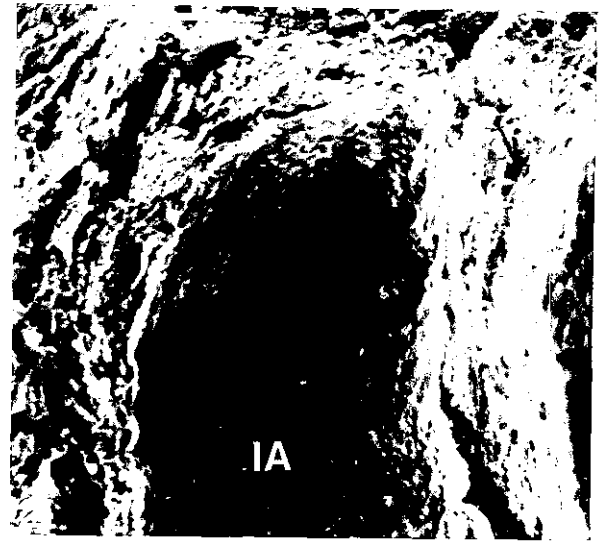
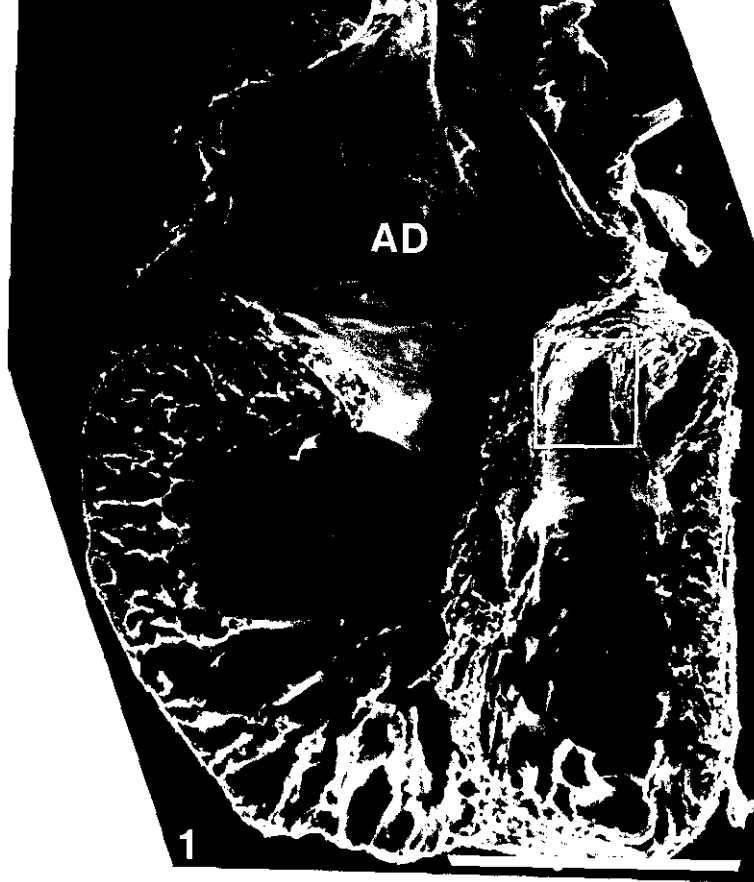
AI: aurícula izquierda; **ve:** vellosidades epicárdicas.

Barra: 1000 μ m.

Foto 7. — Embrión **Mh 100** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha.

Barra: 1000 μ m.



LAMINA 38 .

Foto 1 . — Embrión **Mh 103** (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AI: aurícula izquierda; **oavd:** orificio auriculoventricular derecho.

Barra: 1000 μ m.

Foto 2 . — Embrión **Mh 103** (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha; **IA:** infundíbulo aórtico.

Barra: 1000 μ m.

Foto 3 . — Embrión **Mh 106** (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento basal, visión caudal.

AI: aurícula izquierda; **oavd:** orificio auriculoventricular derecho; **IA:** infundíbulo aórtico; **IP:** infundíbulo pulmonar.

Barra: 1000 μ m.

Foto 4 . — Embrión **Mh 106** (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento apical, visión craneal.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μ m.

Foto 5 . — Embrión **Mh 108** (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento basal, visión caudal.

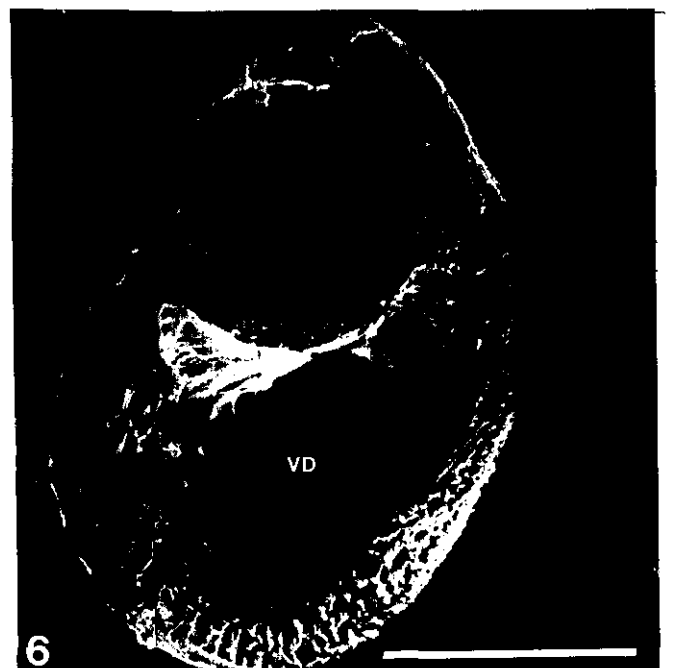
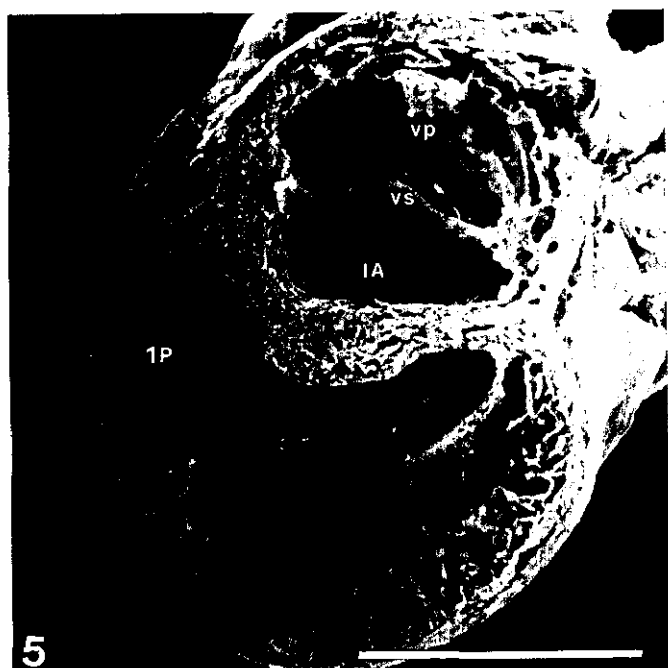
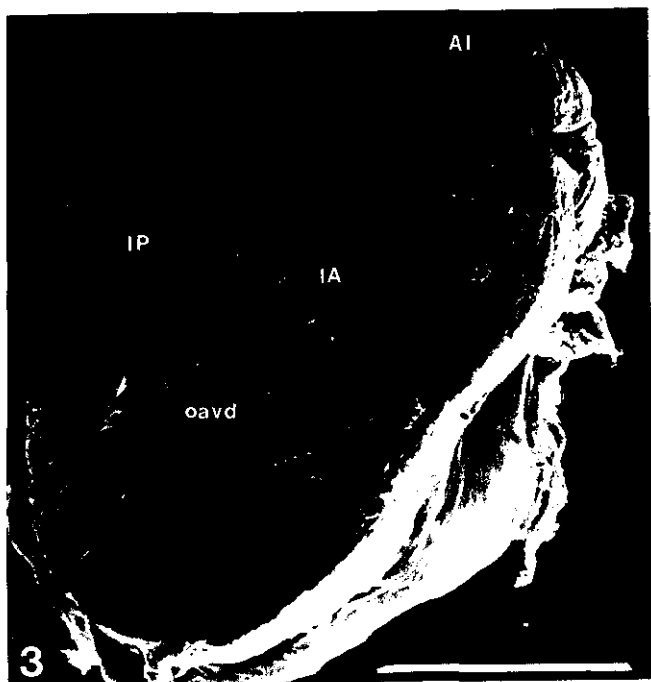
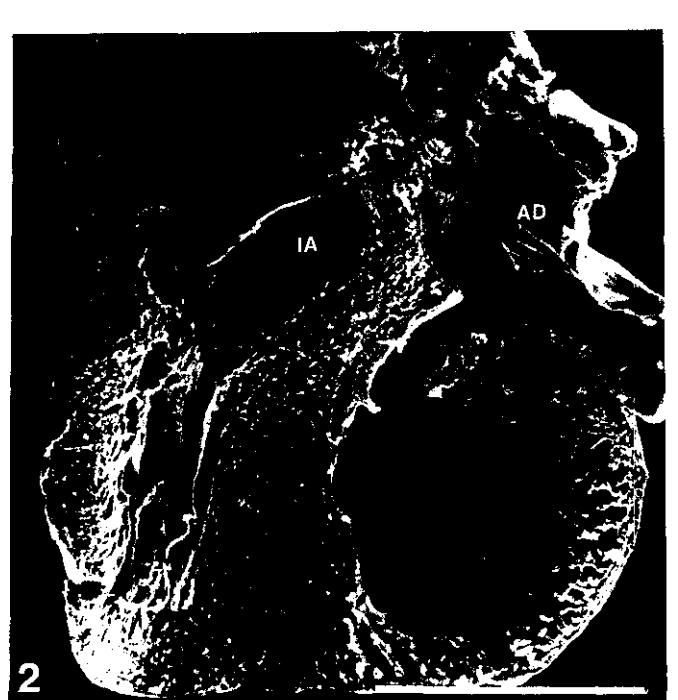
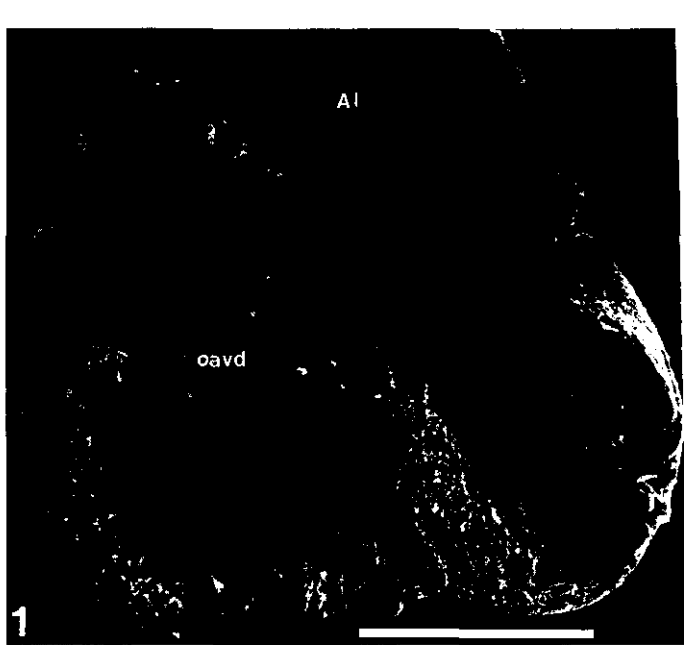
IA: infundíbulo aórtico; **IP:** infundíbulo pulmonar; **vp:** valva parietal; **vs:** valva septal.

Barra: 1000 μ m.

Foto 6 . — Embrión **Mh 108** (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento apical, visión craneal.

VD: ventrículo derecho.

Barra: 1000 μ m.



2.- Testigos de heparina intervenidos en el E 25 HH.

Han sido intervenidos 43 embriones (TABLA 7) de los que:

- 5 → MO.
- 15 → MEB.
- 11 (+).
- 12 n.c.

a) Mortalidad.

De los 31 embriones considerados, 11 murieron, lo que supone una mortalidad del 35'4%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 31 embriones considerados 4 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 12'9%.

De estos 4 embriones malformados ninguno fue fijado vivo.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 26):

- Embrión **Mh 12** (+):
 - Celosomía abdominal.
- Embrión **Mh 14** (+):
 - Hipoplasia mandibular.
 - Celosomía abdominal.
- Embrión **Mh 17** (+):
 - Celosomía abdominal.

- Embrión Mh 18 (+):

- Celosomía abdominal

c) Malformaciones cardíacas.

De los 15 → MEB, 3 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 20%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 27):

- Embrión Mh 9 (LAMINA 39: Foto 1):

- Cardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo, que afecta a la totalidad del ventrículo. Así, están hipertrofiados las paredes septal y libre, el ápex, lo mismo que las trabéculas.

- Embrión Mh 20 (LAMINA 39: Foto 2):

- Cardiopatía hipertrófica de ambos ventrículos.
- Estenosis subaórtica.

- Embrión Mh 25 (LAMINA 39: Foto 3):

- Hipertrofia del *septum interventriculare*. Estenosis subaórtica.

TABLA 26.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS TES-
TIGOS DE HEPARINA INTERVENIDOS
EN EL ESTADIO 25 HH.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mh 12	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
Mh 14	-	-	-	-	*	-	-	-	*	-
Mh 17	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
Mt 18	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 27.

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS TESTIGOS DE HEPARINA INTERVENIDOS EN EL ESTADIO 25 HH.

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mh 9	-	-	*
Mh 20	-	-	*
Mh 25	-	-	*

LAMINA 39.

Foto 1. — Embrión **Mh 9** (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha; **IA:** infundíbulo aórtico.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Embrión **Mh 20** (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral. Infundíbulo aórtico estenosado (Punta de flecha).

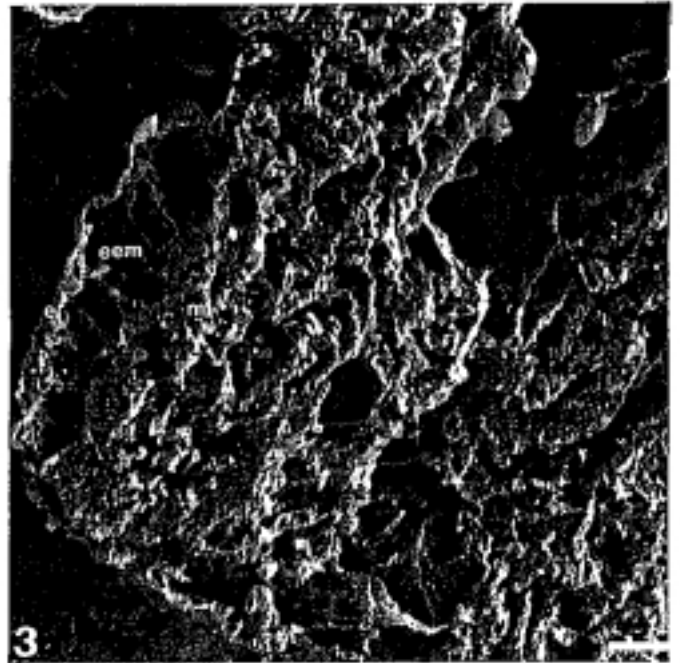
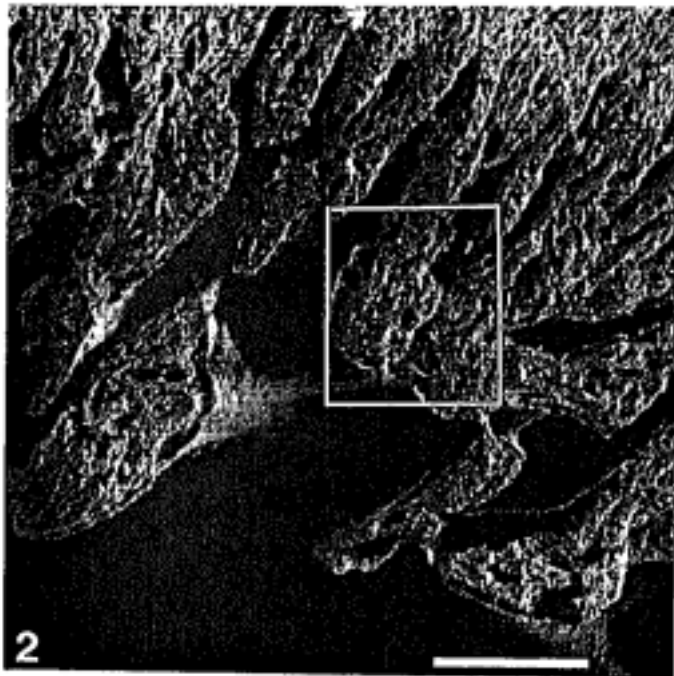
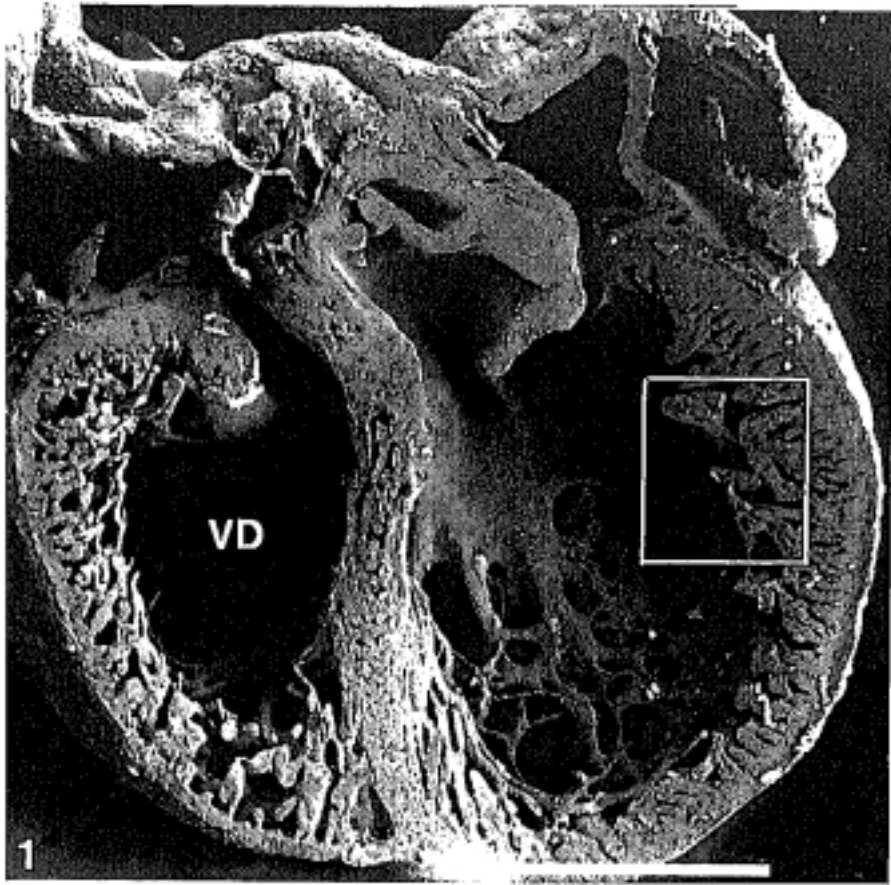
AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 3. — Embrión **Mh 25** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

A: arteria aorta; **AD:** aurícula derecha, **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .



3.- Testigos de heparina intervenidos en el E 29 HH.

Han sido intervenidos 22 embriones (TABLA 8) de los que:

- 5 → MO.
- 11 → MEB.
- 5 (+).
- 1 n.c.

a) Mortalidad.

De los 21 embriones considerados, 5 murieron, lo que supone una mortalidad del 23'8%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 21 embriones considerados, 3 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 14'2%.

De estos 3 embriones malformados fueron fijados vivos los 3.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 28):

- Embrión Mh 35 (E 35 HH) → MEB:

- Microftalmía izquierda.
- Desviación de pico.
- Ausencia total de cola.

- Embrión **Mh 39** (E 35 HH) → MO:

- Microftalmía izquierda.
- Desviación de pico.
- Ausencia total de cola.

- Embrión **Mh 45** (E 31 HH) → MEB:

- Retraso en el crecimiento.
- Desviación de pico.
- Ausencia total de cola.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 11 → MEB, 8 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 72'2%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (**TABLA 29**):

- Embrión **Mh 34** (**LAMINA 40: Fotos 1 y 2**):

- Retraso en el proceso de trabeculización. Nótese la falta de compactación de las trabéculas de la pared libre del ventrículo derecho, al igual que la alteración del patrón trabecular del ventrículo izquierdo, sobre todo de su pared libre.

- Embrión **Mh 35** (**LAMINA 41: Foto 1**):

- Retraso en el proceso de trabeculización, sobre todo en el proceso de compactación de las trabéculas de la pared libre del ventrículo derecho.

- Embrión **Mh 36** (**LAMINA 40: Foto 5**):

- Cardiopatía dilatada. El ventrículo izquierdo va a presentar una morfología anómala, siendo iguales su eje transversal y longitudinal.

- Retraso en el proceso de trabeculización en ambos ventrículos. El ventrículo derecho presenta un retraso en el proceso de compactación de las trabéculas de la pared libre. El ventrículo izquierdo presenta unas trabéculas atípicas, delgadas y finas.

- Embrión **Mh 37 (LAMINA 40: Foto 6):**

- Cardiopatía dilatada. Nótese el volumen intracavitario anómalo presentado por ambos ventrículos.

- Retraso en el proceso de trabeculización.

- Embrión **Mh 40 (LAMINA 41: Fotos 3, 4 y 5):**

- Retraso en el proceso de trabeculización. Al observar la sección de una trabécula del ventrículo derecho apreciamos un aspecto esponjoso por la existencia de amplios espacios intermiocíticos, al igual que un amplio espacio endomiocárdico.

- Embrión **Mh 41:**

- Retraso en el proceso de trabeculización, apreciándose numerosos espacios intermiocíticos, así como amplios espacios endomiocárdicos.

- Embrión **Mh 45 (LAMINA 41: Foto 2):**

- Retraso en el proceso de trabeculización, principalmente en el proceso de compactación de las trabéculas de ambos ventrículos. Nótese el aspecto trabeculado que presenta la cámara de entrada del ventrículo izquierdo.

- Embrión **Mh 55 (LAMINA 40: Fotos 3 y 4):**

- Alteración en el proceso de trabeculización del ventrículo derecho. Presenta unas trabéculas de forma atípica aplanadas.

TABLA 28.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS TES-
TIGOS DE HEPARINA INTERVENIDOS
EN EL ESTADIO 29 HH.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mh 35	-	*	-	*	*	-	-	-	-	*
Mh 39	-	*	-	*	*	-	-	-	-	*
Mh 45	-	-	-	*	*	-	-	-	-	*

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 29.

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS TESTIGOS DE HEPARINA INTERVENIDOS EN EL ESTADIO 29 HH.

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mh 34	*	-	-
Mh 35	*	-	-
Mh 36	*	*	-
Mh 37	*	*	-
Mh 40	*	-	-
Mh 41	*	-	-
Mh 45	*	-	-
Mh 55	*	-	-

LAMINA 40.

Foto 1. — Embrión Mh 34 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

A: arteria aorta; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Detalle ventrículo derecho de la foto 1.
oavd: orificio auriculoventricular derecho; VD: ventrículo derecho.

Barra: 100 μm .

Foto 3. — Embrión Mh 55 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 4. — Detalle ventrículo derecho de la foto 3.

Barra: 100 μm .

Foto 5. — Embrión Mh 36 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

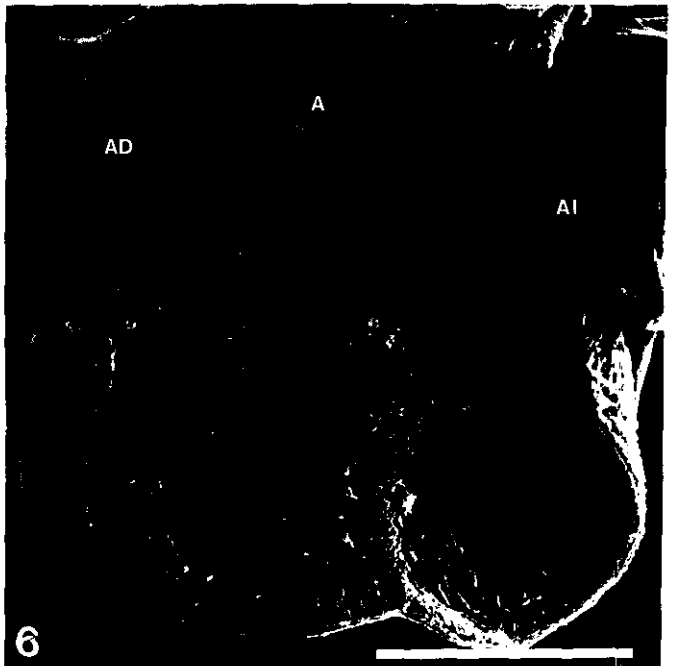
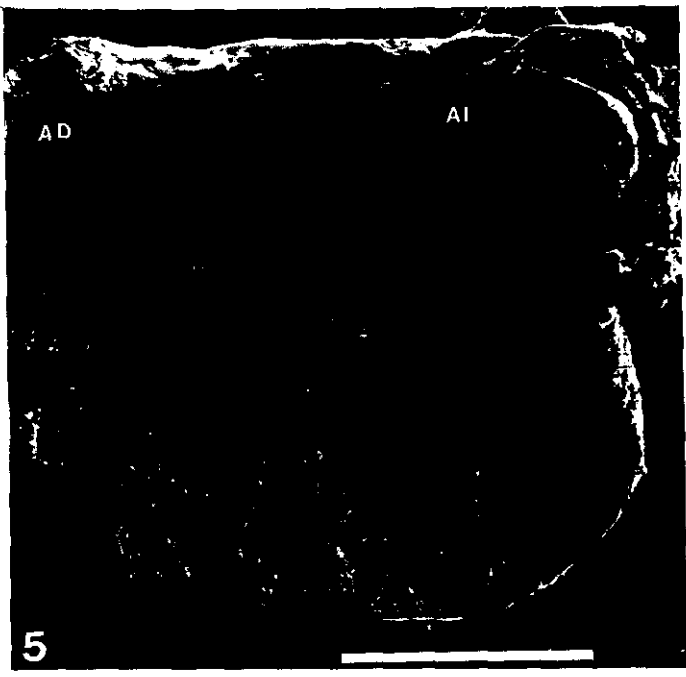
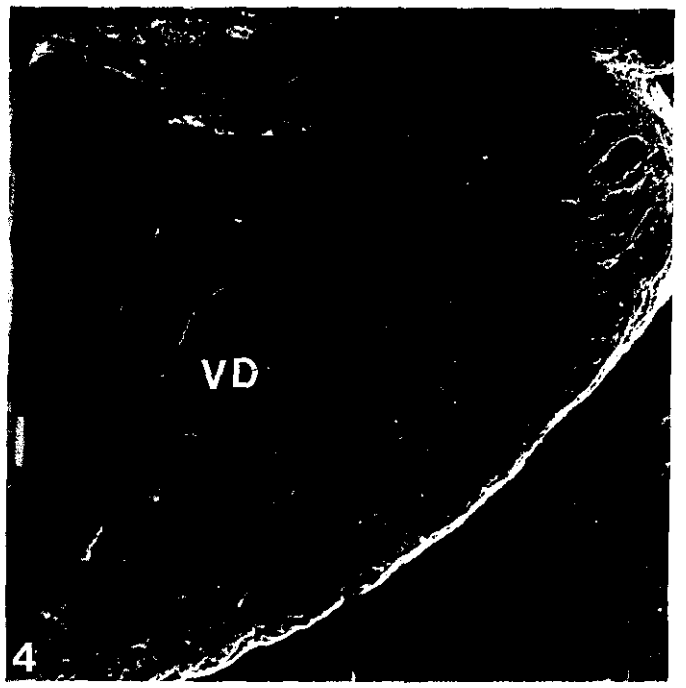
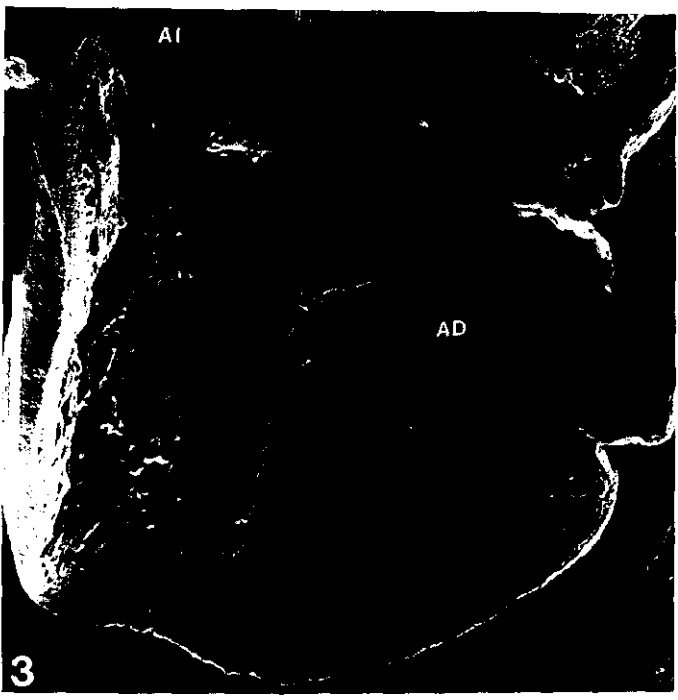
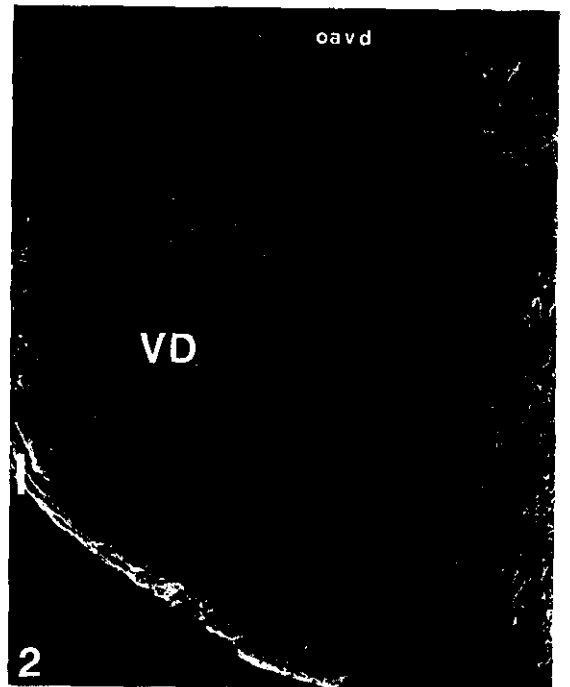
AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 6. — Embrión Mh 37 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

A: arteria aorta; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .



LAMINA 41.

Foto 1. — Embrión **Mh 35** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Embrión **Mh 45** (Estadio esperado o teórico: E 35 HH; estadio real: E 31 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha.

Barra: 1000 μm .

Foto 3. — Embrión **Mh 40** (E 35 HH) cortado parasagitalmente por su lado derecho, fragmento izquierdo, visión derecha. Infundíbulo pulmonar (Punta de flecha).

Barra: 100 μm .

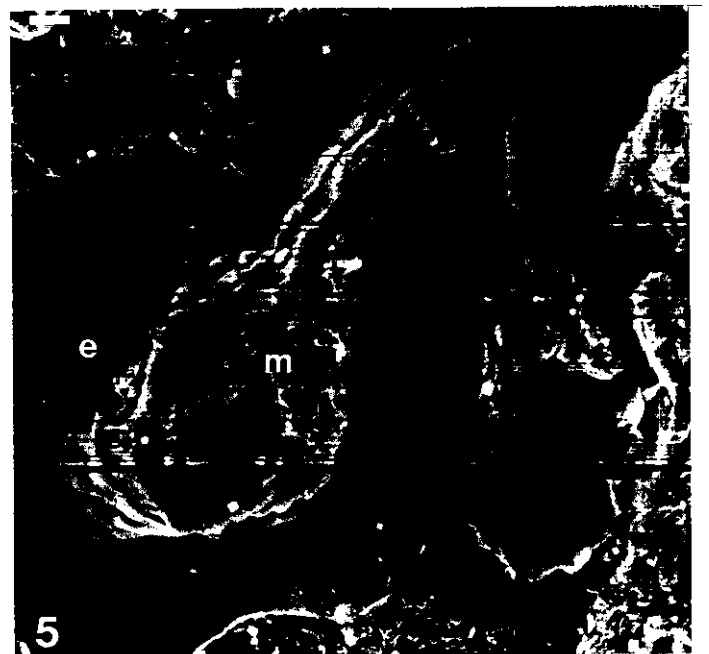
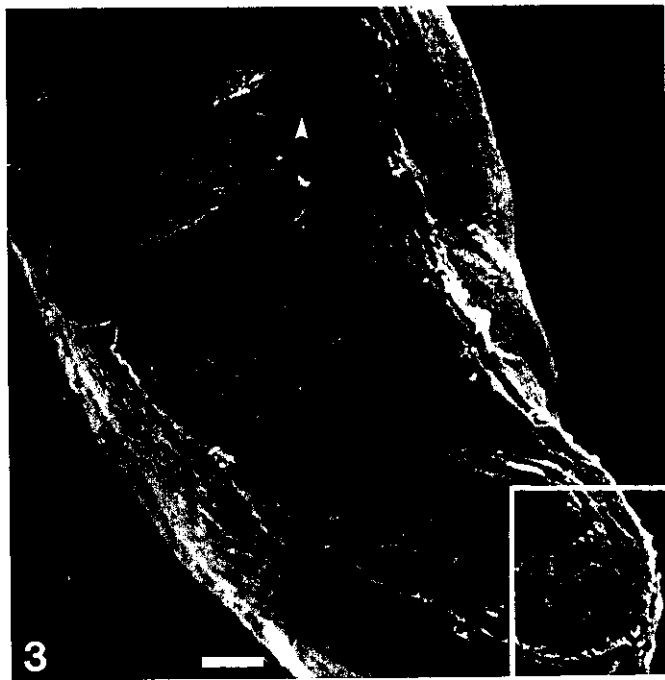
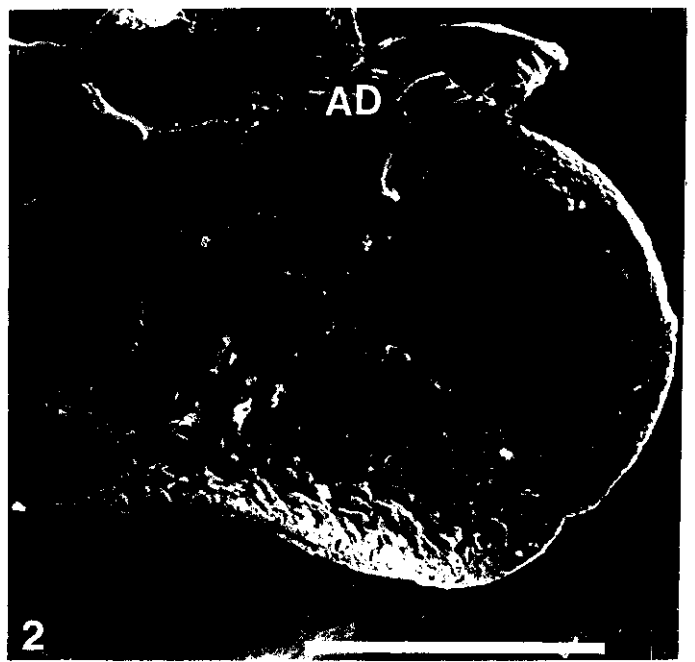
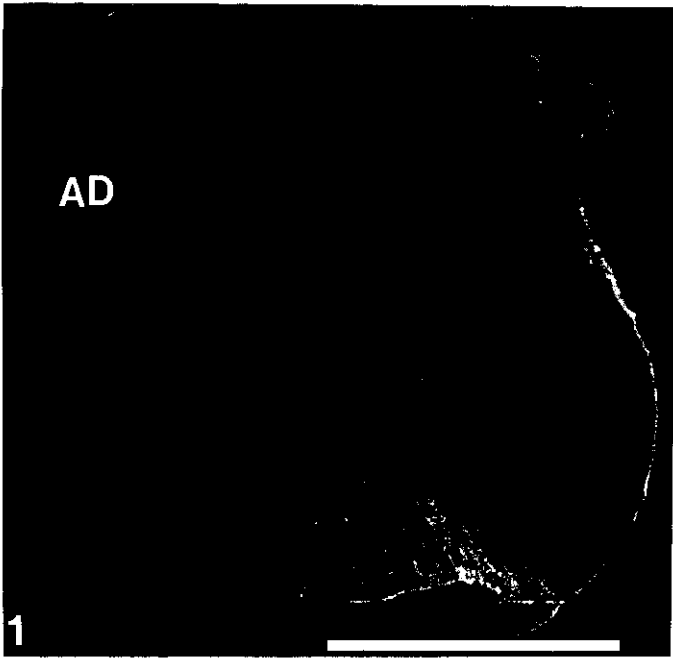
Foto 4. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 3. La trabécula marcada con un asterisco la podemos observar a mayor aumento en la foto 5.

Barra: 100 μm .

Foto 5. — Detalle de la trabécula marcada en la foto 4 con un asterisco.

e: endocardio; **m:** miocardio.

Barra: 10 μm .



IV. EMBRIONES OPERADOS

De los 307 embriones intervenidos (TABLAS 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17):

- 41 fueron "procesados para su estudio a microscopía óptica" (→ MO).

- 106 fueron "procesados para su estudio a microscopía electrónica de barrido" (→ MEB).

- 114 "murieron" (+).

- 46 "no fueron considerados" (n.c.) por presentar hemorragia en el momento de la intervención o por morir en el transcurso de los primeros 30 min. tras la intervención.

De los 261 embriones considerados:

- 114 murieron, lo que supone una "mortalidad" del 43'6%.

- 50 presentaron "malformaciones morfológicas externas", lo que supone un 19'1%.

De los 106 → MEB, 9 se perdieron durante el proceso de desecado en el punto crítico. De los 97 restantes, 38 presentaron "malformaciones cardíacas", lo que supone un 39'1%.

Hemos seleccionado los corazones más representativos de cada uno de los tres estadios de intervención.

Los hemos denominado "Mo X" ("M" Murillo, "o" operado y "X" número del embrión).

A continuación vamos a describir los resultados obtenidos en cada uno de los tres estadios de intervención.

1.- Embriones operados en el E 22 HH: ↑ 7%.

Han sido intervenidos 27 embriones (TABLA 9) de los que:

- 5 → MO.
- 14 → MEB.
- 7 (+).
- 1 n.c.

a) Mortalidad.

De los 26 embriones considerados, 7 murieron, lo que supone una mortalidad del 26'9%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 26 embriones considerados, 7 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 26'9%.

De estos 7 embriones malformados fueron fijados vivos los 7.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 30):

- Embrión Mo 207 (E 35 HH) → MEB:

- Ectopia cordis.
- Ausencia total de cola.

- Embrión Mo 212 (E 35 HH) → MO (LAMINA 42: Fotos 1, 2, 3 y 4):

- Microftalmía izquierda.

- Desviación de pico.
- Retraso en el desarrollo, fundamentalmente de las extremidades superiores e inferiores.
- Ausencia total de cola.
- Embrión Mo 223 (E 35 HH) → MEB:
 - Síndrome de cola corta incipiente.
- Embrión Mo 226 (E 35 HH) → MEB:
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión Mo 227 (E 35 HH) → MEB:
 - Pico hipoplásico.
- Embrión Mo 228 (E 35 HH) → MEB:
 - Ectopia cordis.
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión Mo 229 (E 35 HH) → MO:
 - Ectopia cordis.
 - Celosomía mínima.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 14 → MEB, 3 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 21'4%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 31):

- Embrión Mo 225:
 - Retraso en el proceso de trabeculización, principalmente en el proceso de compactación.
 - Retraso en el proceso de remodelación del infundíbulo aórtico.

- Embrión Mo 228 (LAMINA 43: Fotos 2 y 3):

• Retraso en el proceso de trabeculización. Se observan trabéculas inmaduras y cordones trabeculares en ambos ventrículos. Nótese como el anclaje muscular de la valva parietal del orificio aurículoventricular derecho presenta un retraso en su proceso de remodelación.

• Compárese con el embrión Mo 226 (LAMINA 43: Foto 1) que no presenta ningún tipo de alteración.

- Embrión Mo 238:

• Retraso en el proceso de trabeculización, con la presencia de trabéculas inmaduras en ambos ventrículos.

TABLA 30.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
22 HH: ↑ 7%.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 207	-	-	-	-	-	-	-	*	-	*
Mo 212	-	*	-	*	*	*	*	-	-	*
Mo 223	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Mo 226	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Mo 227	-	-	-	*	*	-	-	-	-	-
Mo 228	-	-	-	-	-	-	-	*	-	*
Mo 229	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 31.

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO 22 HH: ↑ 7%.

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 225	*	-	-
Mo 228	*	-	-
Mo 238	*	*	-

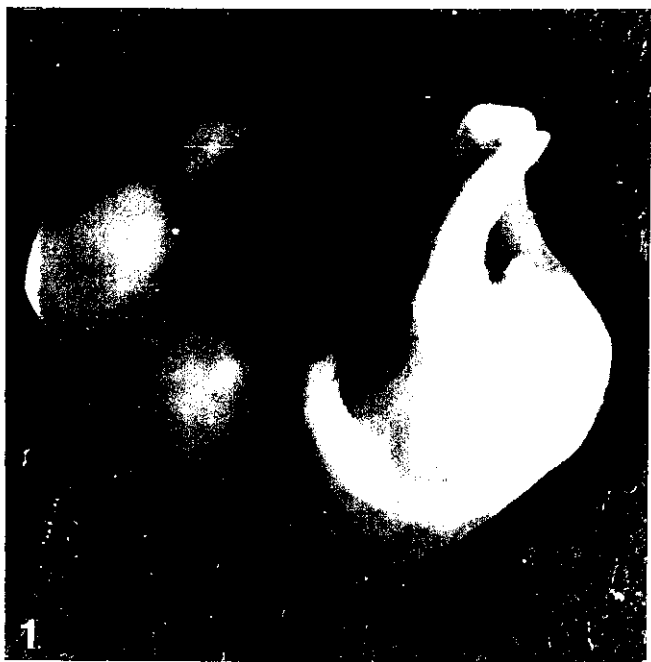
LAMINA 42 .

Foto 1 . — Embrión Mo 212 (E 35 HH). Visión lateral derecha del embrión x 6'3.

Foto 2 . — Detalle de la foto 1 x 8.

Foto 3 . — Embrión Mo 212 (E 35 HH). Visión lateral izquierda del embrión x 6'3.

Foto 4 . — Detalle de la foto 3 x 8.



LAMINA 43 .

Foto 1 . — Embrión **Mo 226** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

VD: ventrículo derecho; **VI:** ventrículo izquierdo.

Barra: 100 μ m.

Foto 2 . — Embrión **Mo 228** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

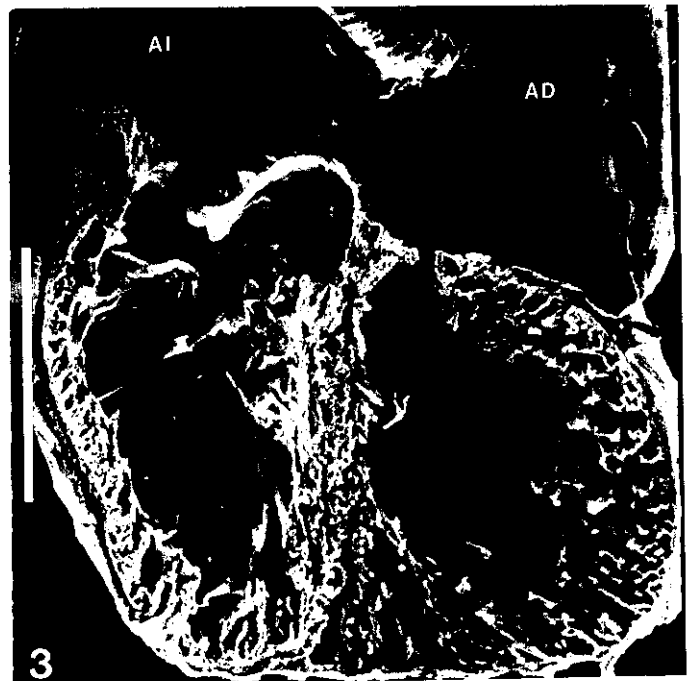
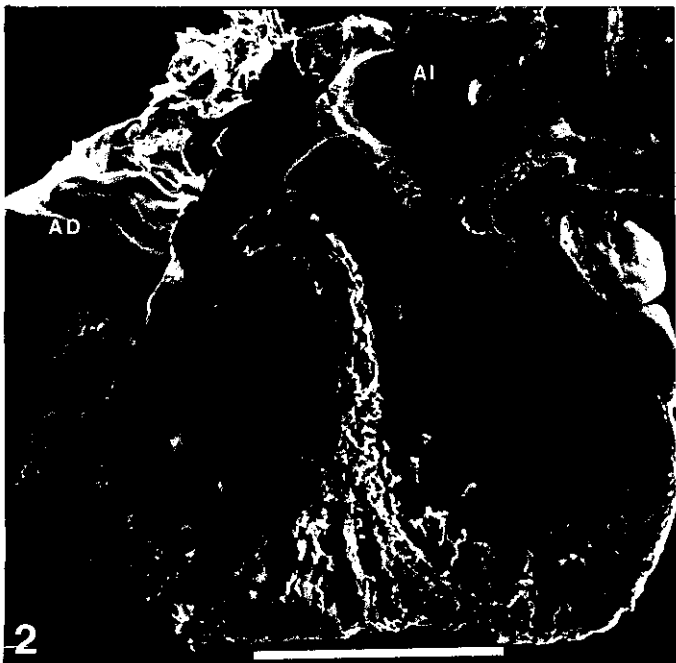
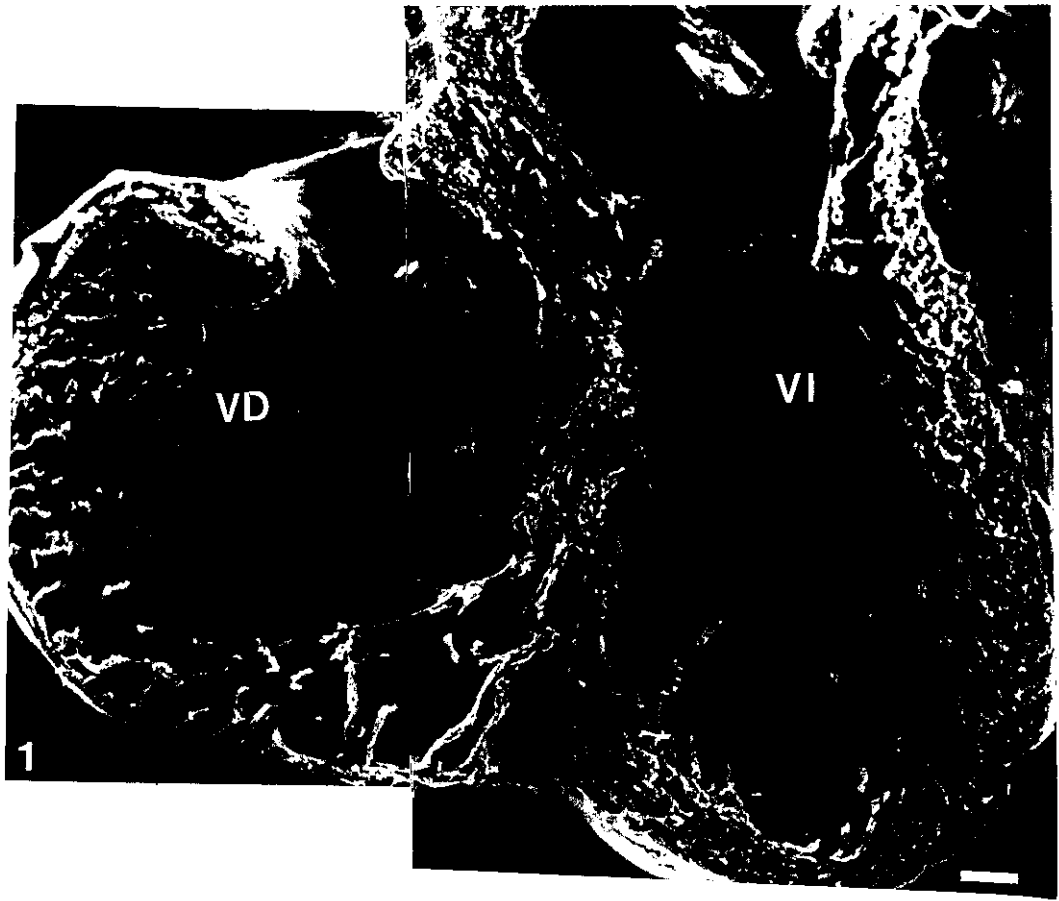
AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μ m.

Foto 3 . — Embrión **Mo 228** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μ m.



2.- Embriones operados en el E 22 HH: ↑ 15%.

Han sido intervenidos 35 embriones (TABLA 10) de los que:

- 5 → MO.
- 10 → MEB.
- 19 (+).
- 1 n.c.

a) Mortalidad.

De los 34 embriones considerados, 19 murieron, lo que supone una mortalidad del 55'8%.

b) Malformaciones morfológicas externas .

De los 34 embriones considerados, 5 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 14'7%.

De estos 5 embriones malformados fueron fijados vivos 2.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 32):

- Embrión Mo 249 (+):
 - Pico hipoplásico.
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión Mo 269 (+):
 - Celosomía tóracoabdominal.

- Embrión Mo 271 (+):
 - Microftalmía izquierda.
- Embrión Mo 281 (E 35 HH) → MEB:
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Ausencia total de cola.
- Embrión Mo 283 (E 35 HH) → MEB:
 - Síndrome de cola corta marcado.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 10 → MEB, 2 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 20%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 33):

- Embrión Mo 242 (LAMINA 44: Fotos 4, 5 y 6):
 - Comunicación interventricular alta.
- Embrión Mo 280 (LAMINA 44: Fotos 1, 2 y 3):
 - Alteración del patrón trabecular. Nótese las trabéculas anómalas de la porción muscular de la valva parietal del orificio aurículoventricular derecho, así como la trabécula de la región apical del ventrículo derecho.
 - Retraso en el proceso de cierre de la *pars membranacea* de la comunicación interventricular. Nótese las depresiones que presenta el endocardio por no haberse completado la fusión de las partes que cierran esta comunicación.

TABLA 32 .

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
22 HH: ↑ 15% .

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 249	-	-	-	*	*	-	-	*	*	*
Mo 269	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-
Mo 271	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-
Mo 281	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
Mo 283	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 33 .

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESEN-
TADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS
EN EL ESTADIO 22 HH: ↑ 15% .

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 280	*	-	-

LAMINA 44 .

Foto 1 . — Embrión **Mo 280** (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento basal, visión caudal.

oavd: orificio auriculoventricular derecho; **IA:** infundíbulo aórtico; **IP:** infundíbulo pulmonar.

Barra: 1000 μm .

Foto 2 . — Embrión **Mo 280** (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento apical, visión craneal. Trabécula anómala (Asterisco).

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 3 . — Detalle de la zona enmarcada en la foto 1. *Pars membranacea* del siv.

Barra: 100 μm .

Foto 4 . — Embrión **Mo 242** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral. Comunicación interventricular (Punta del flecha).

AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda; **vs:** valva septal.

Barra: 1000 μm .

Foto 5 . — Embrión **Mo 242** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal. Comunicación interventricular (Punta de flecha).

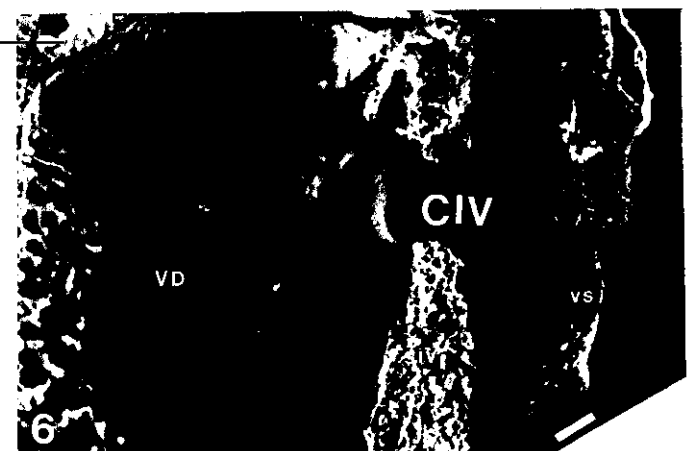
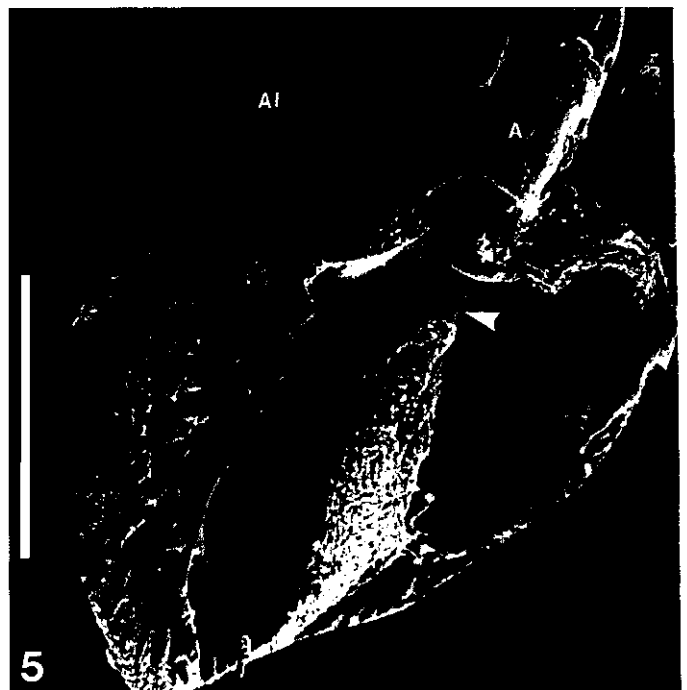
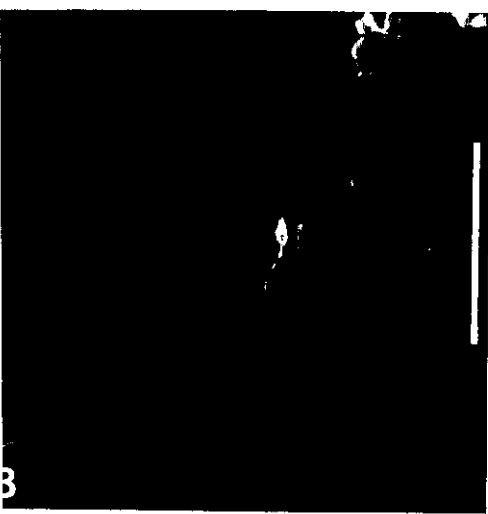
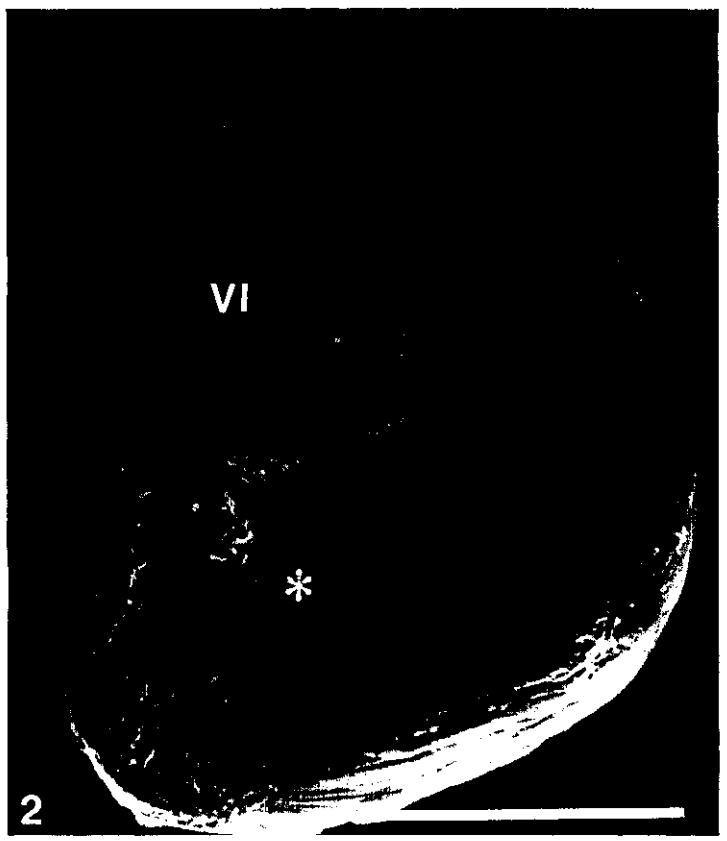
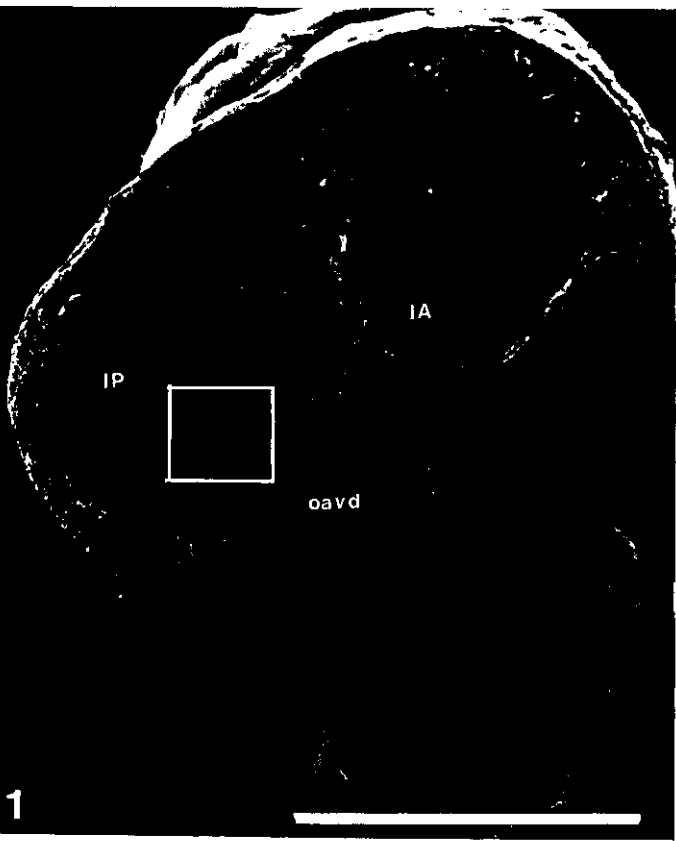
A: arteria aorta; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 6 . — Detalle de la comunicación interventricular de la foto 4.

CIV: comunicación interventricular; **VD:** ventrículo derecho; **vs:** valva septal.

Barra: 100 μm .



3.- Embriones operados en el E 22 HH: ↑ 25%.

Han sido intervenidos 14 embriones (TABLA 11) de los que:

- 2 → MO.
- 9 → MEB.
- 2 (+).
- 1 n.c.

a) Mortalidad.

De los 13 embriones considerados, 2 murieron, lo que supone una mortalidad del 15'3%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 13 embriones considerados sólo el embrión Mo 302 presentaba malformaciones morfológicas externas (TABLA 34), lo que supone un 7'6%. Fue fijado vivo y procesado para su estudio a MO. Presentaba:

- Extremidades inferiores malformadas.
- Celosomía tóracoabdominal.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 9 → MEB, 3 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 33'3%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 35):

- Embrión Mo 291:

• Cardiopatía hipertrófica. El *septum interventriculare* se encuentra hipertrofiado en su zona apical de implantación.

- Embrión Mo 293 (LAMINA 45: Fotos 1 y 2):

• Cardiopatía dilatada. Afecta a los dos ventrículos. Presentan unas paredes muy adelgazadas, así como un patrón trabecular totalmente atípico. Nótese lo dilatado que está el infundíbulo aórtico.

- Embrión Mo 295 (LAMINA 46: Fotos 1 y 2):

• Alteración del patrón trabecular del ventrículo izquierdo. Obsérvese el componente muscular atípico de la valva parietal del orificio aurículoventricular izquierdo.

TABLA 34 .

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
22 HH: ↑ 25% .

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 302	-	-	-	-	-	-	*	*	*	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 35 .

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESEN-
TADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS
EN EL ESTADIO 22 HH: ↑ 25% .

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 291	-	-	*
Mo 293	-	*	-
Mo 295	*	-	-

LAMINA 45 .

Foto 1 . — Embrión **Mo 293** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

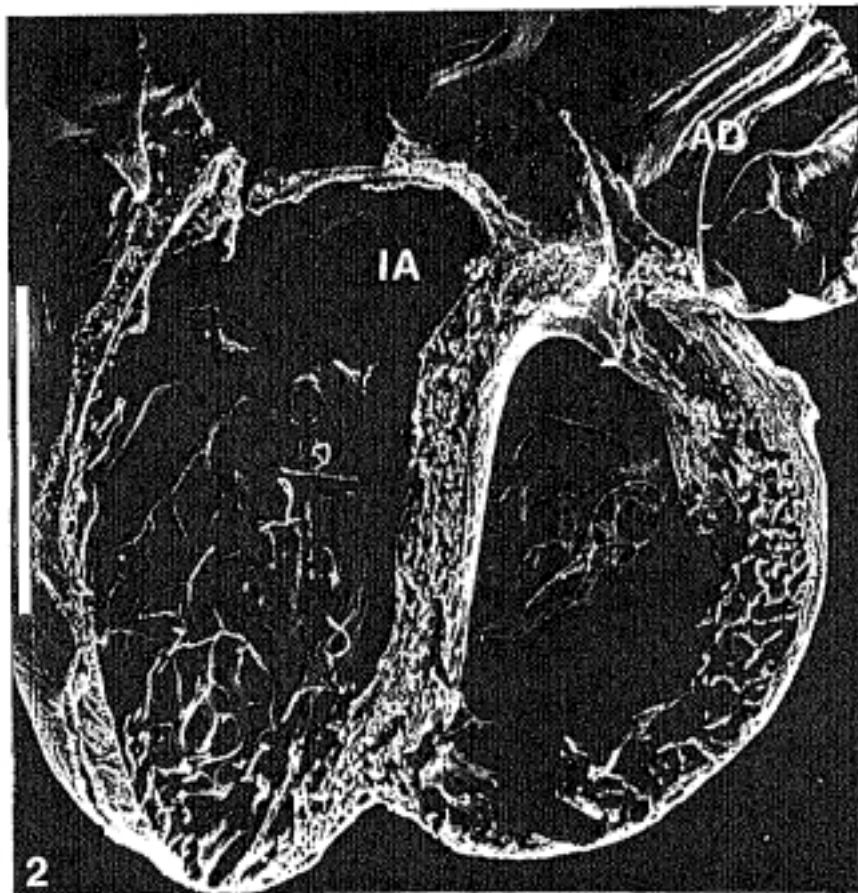
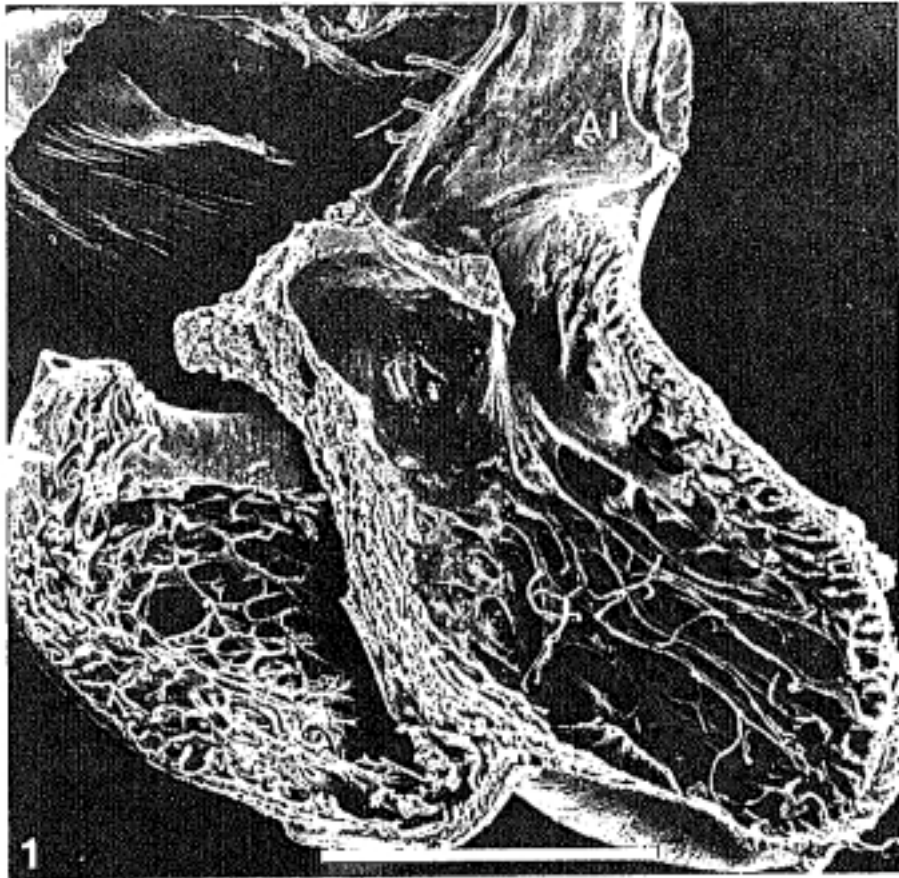
AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 2 . — Embrión **Mo 293** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha; **IA:** infundíbulo aórtico.

Barra: 1000 μm .



LAMINA 46.

Foto 1. — Embrión **Mo 295** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

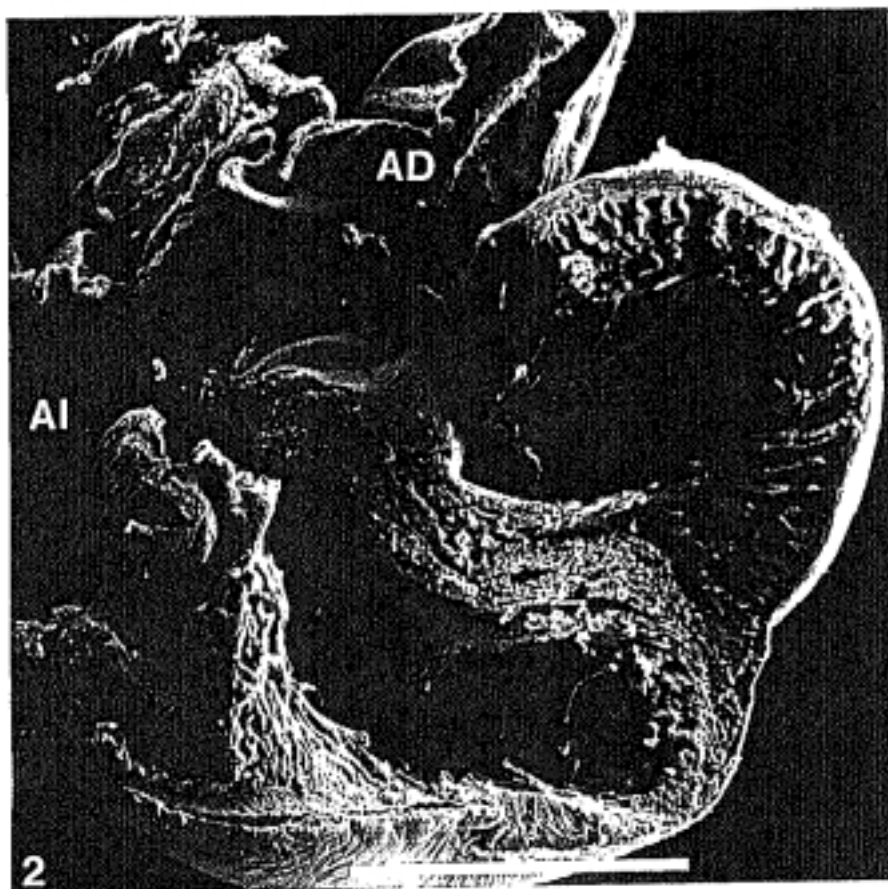
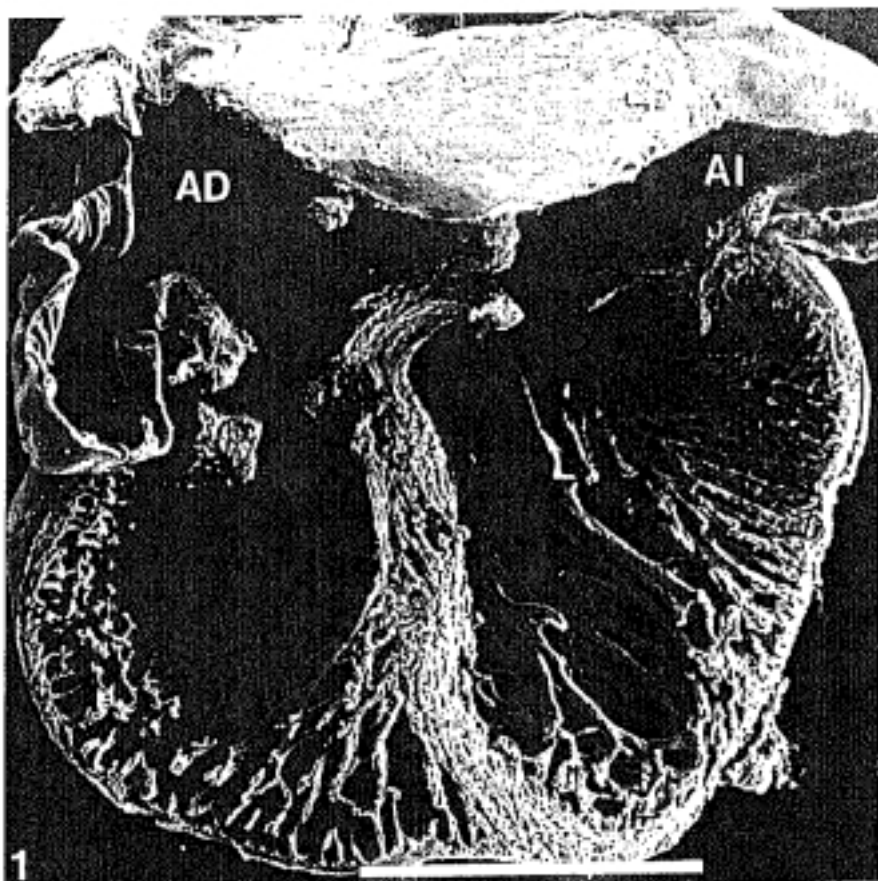
AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Embrión **Mo 295** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .



4.- Embriones operados en el E 25 HH: ↑ 7%.

Han sido intervenidos 48 embriones (TABLA 12) de los que:

- 5 → MO.

- 17 → MEB (7 se perdieron durante el proceso de desecado en el punto crítico).

- 18 (+).

- 8 n.c.

a) Mortalidad.

De los 40 embriones considerados, 18 murieron, lo que supone una mortalidad del 45%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 40 embriones considerados, 6 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 15%.

De estos 6 embriones malformados fueron fijados vivos los 6.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 36):

- Embrión Mo 42 (E 35 HH) → MEB (LAMINA 47: Fotos 1 y 2):

• Anoftalmía izquierda.

• Desviación de pico.

- Embrión Mo 56 (E 35 HH) → MEB (LAMINA 47: Fotos 6 y 7):
 - Exencefalia del hemisferio izquierdo.
 - Microftalmía izquierda.
 - Desviación de pico.
- Embrión Mo 60 (E 35 HH) → MEB:
 - Hidrocefalia.
- Embrión Mo 61 (E 35 HH) → MEB (LAMINA 47: Fotos 3 y 4):
 - Anoftalmía izquierda.
 - Desviación de pico.
- Embrión Mo 62 (E 35 HH) → MEB (LAMINA 47: Foto 5):
 - Microftalmía izquierda.
 - Pico hipoplásico y desviado.
- Embrión Mo 94 (E 35 HH) → MO:
 - Microftalmía izquierda.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 10 → MEB considerados (7 se perdieron durante el proceso de desecado en el punto crítico no siendo considerados en este apartado) 5 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 50%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 37):

- Embrión Mo 37 (LAMINA 48: Foto 1):

- Alteración del patrón trabecular en ambos ventrículos.
- Retraso en el proceso de coalescencia de las trabéculas que constituyen el *septum interventriculare*.

- Cardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo. No existe un predominio del eje ventricular longitudinal sobre el transversal, siendo ambos más o menos iguales.

- Embrión Mo 44:

- Hipertrofia del *septum interventriculare*. Las trabéculas que constituyen la zona trabeculada del *septum interventriculare* por su lado derecho están hipertrofiadas. Presenta numerosos espacios intertrabeculares en su espesor por un defecto en el proceso de coalescencia de sus trabéculas.

- Embrión Mo 58 (LAMINA 48: Foto 2):

- Alteración del patrón trabecular fundamentalmente del ventrículo izquierdo.

- Embrión Mo 66:

- Alteración del patrón trabécula del ventrículo izquierdo. El tamaño de su cavidad es normal, sin embargo, presenta escasas trabéculas.

- Embrión Mo 88 (LAMINA 48: Fotos 3, 4, 5 y 6):

- Retraso en el proceso de trabeculización. Se observan puntos de invaginación del endocardio, numerosos espacios intermiocíticos en el miocardio trabecular y amplios espacios endomiocárdicos ocupados por abundante gelatina cardíaca, característico todo ello de estadios más jóvenes.

TABLA 36.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
25 HH: ↑ 7%.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 42	-	*	-	*	*	-	-	-	-	-
Mo 56	*	*	-	*	*	-	-	-	-	-
Mo 60	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mo 61	-	*	-	*	*	-	-	-	-	-
Mo 62	-	*	-	*	*	-	-	-	-	-
Mo 94	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 37.

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO 25 HH: ↑ 7%.

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 37	*	*	-
Mo 44	-	-	*
Mo 58	*	-	-
Mo 66	*	-	-
Mo 88	*	-	-

LAMINA 47 .

Foto 1 . — Embrión Mo 42 (E 35 HH). Visión lateral derecha de la cabeza x 12'5.

Foto 2 . — Embrión Mo 42 (E 35 HH). Visión lateral izquierda de la cabeza x 12'5.

Foto 3 . — Embrión Mo 61 (E 35 HH). Visión ventral de la cabeza x 12'5.

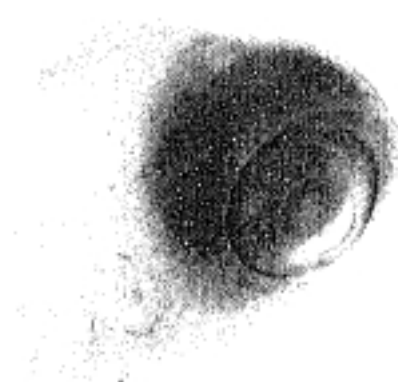
Foto 4 . — Embrión Mo 61 (E 35 HH). Visión lateral izquierda de la cabeza x 12'5.

Foto 5 . — Embrión Mo 62 (E 35 HH). Visión ventral de la cabeza x 12'5.

Foto 6 . — Embrión Mo 56 (E 35 HH). Visión craneal de la cabeza x 12'5.

Foto 7 . — Embrión Mo 56 (E 35 HH). Visión lateral izquierda de la cabeza x 12'5.

1



2



3



4



5



6



7



LAMINA 48.

Foto 1. — Embrión Mo 37 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha; vp: valva parietal; vs: valva septal.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Embrión Mo 58 (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

A: arteria aorta; VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 3. — Embrión Mo 88 (E 35 HH) cortado parasagitalmente por su lado derecho, fragmento izquierdo, visión derecha.

Barra: 1000 μm .

Foto 4. — Detalle de la base de una trabécula de la foto 3. Célula endocárdica invaginándose (Punta de flecha).

e: endocardio.

Barra: 10 μm .

Foto 5. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 3.

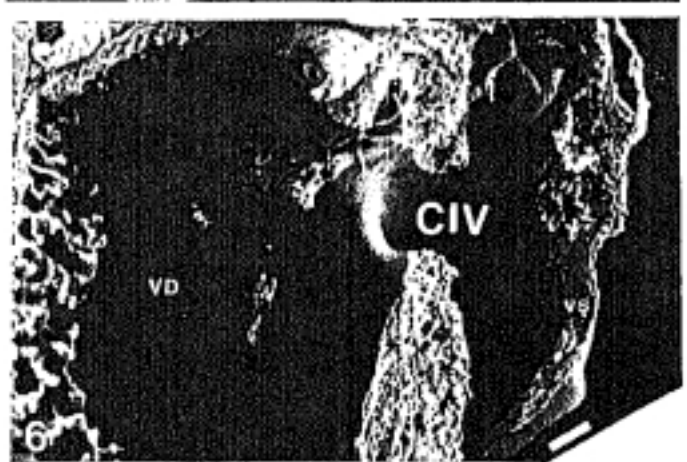
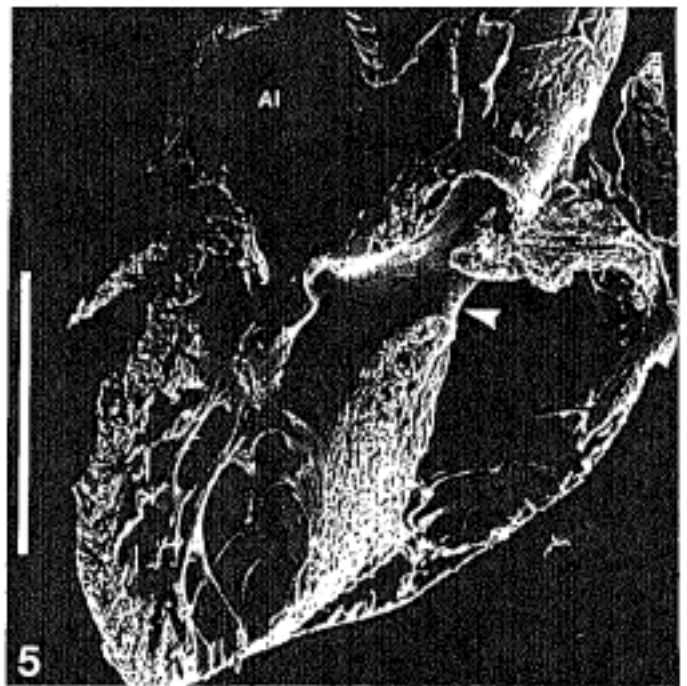
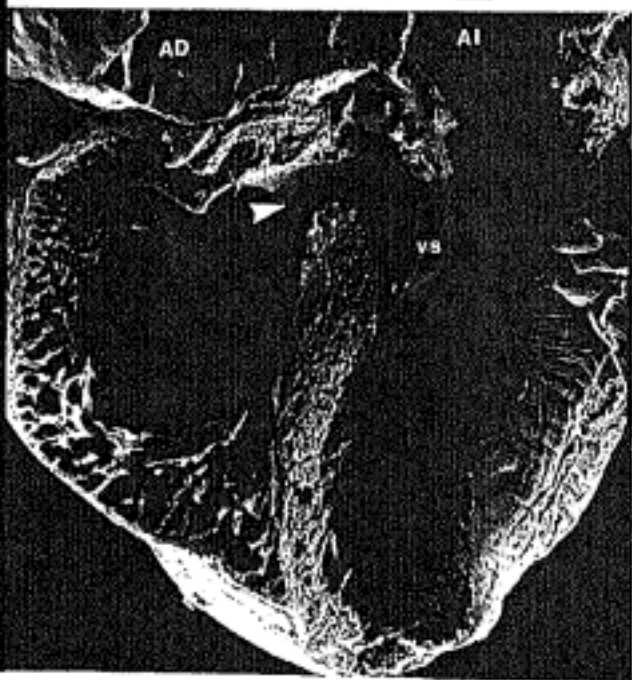
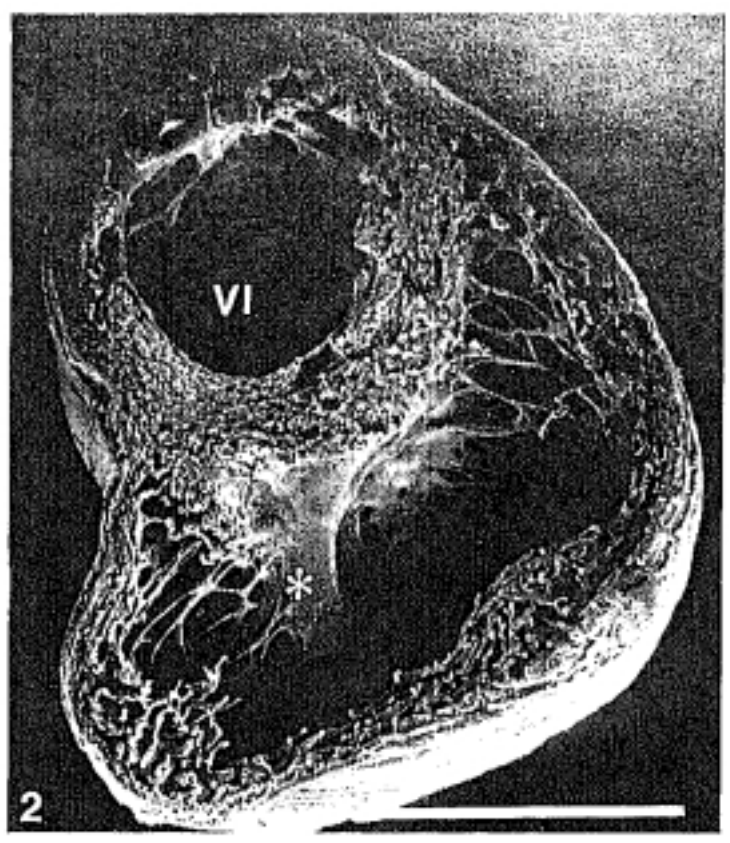
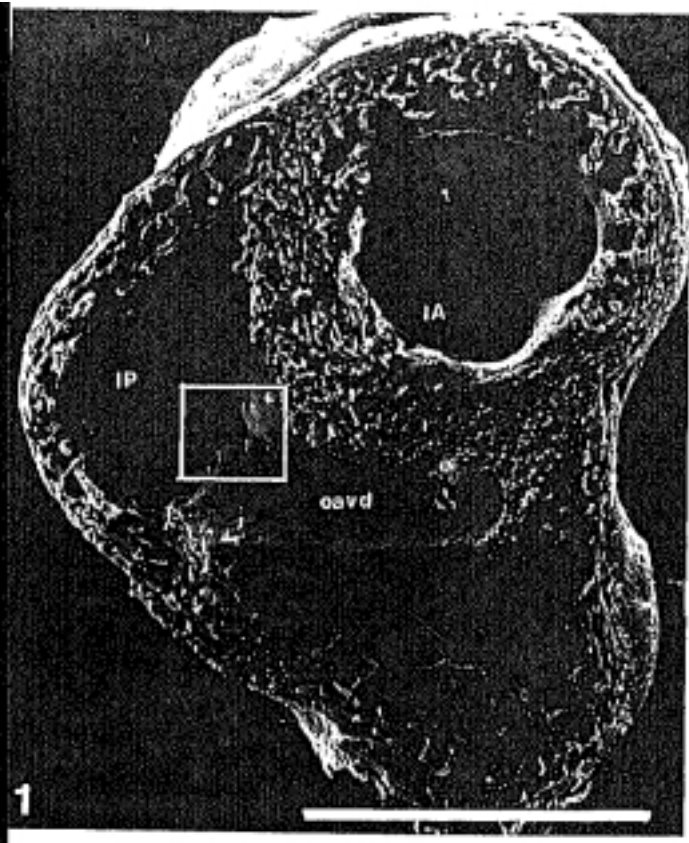
e: endocardio; m: miocardio.

Barra: 10 μm .

Foto 6. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 5.

e: endocardio; eem: espacio endomiocárdico; m: miocardio.

Barra: 10 μm .



5.- Embriones operados en el E 25 HH: ↑ 15%.

Han sido intervenidos 66 embriones (TABLA 13) de los que:

- 5 → MO.

- 14 → MEB (2 se perdieron durante el proceso de desecado en el punto crítico).

- 28 (+).

- 19 n.c.

a) Mortalidad.

De los 47 embriones considerados, 28 murieron, lo que supone una mortalidad del 59'5%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 47 embriones considerados, 7 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 14'8%.

De estos 7 embriones malformados fueron fijados vivos 4.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 38):

- Embrión Mo 16 (+):

• Celosomía abdominal.

- Embrión Mo 26 (+):

• Celosomía abdominal.

- Embrión Mo 28 (+):

• Celosomía abdominal.

- Embrión **Mo 29** (E 36 HH) → MEB (**LAMINA 49: Fotos 1, 2 y 3**):

- Anoftalmía izquierda.
- Desviación de pico.
- Celosomía abdominal.
- Ausencia total de cola.

- Embrión **Mo 110** (E 35 HH) → MO:

- Microftalmía izquierda.
- Desviación de pico.

- Embrión **Mo 151** (E 35 HH) → MO:

• Retraso en el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores.

- Ausencia total de cola.

- Embrión **Mo 152** (E 35 HH) → MO:

- Celosomía tóracoabdominal.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 12 → MEB considerados (2 se perdieron durante el proceso de desecado en el punto crítico no siendo considerados en este apartado), 9 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 75%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (**TABLA 39**):

- Embrión **Mo 2** (**LAMINA 50: Fotos 1, 2, 3, 4 y 5**):

• Cardiopatía hipertrófica de ambos ventrículos. Nótese los numerosos espacios intermiocíticos existentes en el miocardio trabecular, así como los amplios espacios endomiocárdicos ocupados por gelatina cardíaca.

- El *septum interventriculare* se encuentra hipertrofiado. Presenta un aspecto compacto y homogéneo.

- Embrión Mo 5:

- Retraso en el proceso de coalescencia de las trabéculas que constituyen el *septum interventriculare*, observándose múltiples espacios intertrabeculares en su espesor.

- Embrión Mo 10 (LAMINA 51: Fotos 1, 2 y 3):

- Cardiopatía dilatada. Se ha producido un aumento en el volumen intracavitario de ambos ventrículos. Las trabéculas de ambos ventrículos se han adosado a las paredes ventriculares. Son trabéculas gruesas en las que se observan numerosos espacios intermiocíticos en el espesor del miocardio, así como amplios espacios endomiocárdicos conteniendo gelatina cardíaca. Si no fuera por el aumento de volumen intracavitario, cabría pensar en una cardiopatía hipertrófica al observar las paredes ventriculares compactas y engrosadas.

- La zona lisa del ventrículo izquierdo, que corresponde a la cámara de entrada y a la de salida, es más extensa de lo normal.

- El patrón trabecular del ventrículo izquierdo es totalmente atípico.

- En el *septum interventriculare* se observan espacios intertrabeculares. La zona trabeculada del tabique por su lado izquierdo es pareja a la del lado derecho.

- Embrión Mo 22:

- Retraso en el proceso de coalescencia de las trabéculas que constituyen el *septum interventriculare*, observándose numerosos espacios intertrabeculares en su espesor.

- Embrión Mo 103 (LAMINA 52: Fotos 1, 2, 3 y 4):

- Retraso en el proceso de trabeculización. Existe un retraso en el proceso de compactación de las trabéculas del ventrículo derecho, las cuales presentan numerosos espacios intermiocíticos y amplios espacios endomiocárdicos.

- Embrión Mo 106:

- Alteración del patrón trabecular del ventrículo izquierdo. Presenta trabéculas muy pequeñas y adosadas a la pared ventricular.

- Pared libre del ventrículo izquierdo adelgazada.

- Espacios intertrabeculares en el espesor del *septum interventriculare*.

- Embrión Mo 108:

- Retraso en el proceso de trabeculización del ventrículo derecho. Presenta numerosos cordones trabeculares.

- Embrión Mo 111 (LAMINA 52: Fotos 5, 6, 7 y 8):

- Alteración del patrón trabecular de ambos ventrículos. Presenta numerosos cordones trabeculares y amplios espacios endomiocárdicos.

- Embrión Mo 155:

- Retraso en el proceso de trabeculización de ambos ventrículos, básicamente en el proceso de compactación de las láminas trabeculares. Se observan numerosas láminas trabeculares altas y delgadas, con amplios espacios endomiocárdicos.

TABLA 38.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
25 HH: ↑ 15%.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 16	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
Mo 26	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
Mo 28	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
Mo 29	-	*	-	*	*	-	-	-	*	*
Mo 110	-	*	-	*	*	-	-	-	-	-
Mo 151	-	-	-	-	-	*	*	-	-	*
Mo 152	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 39 .

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO 25 HH: ↑ 15% .

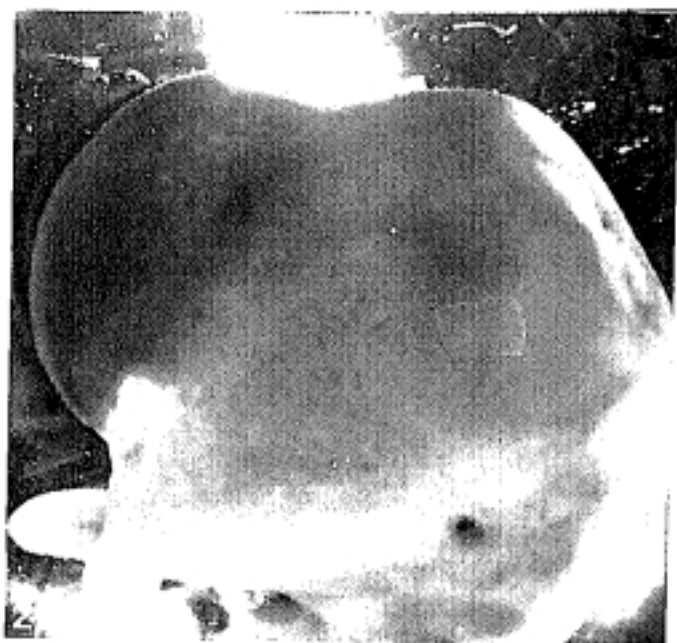
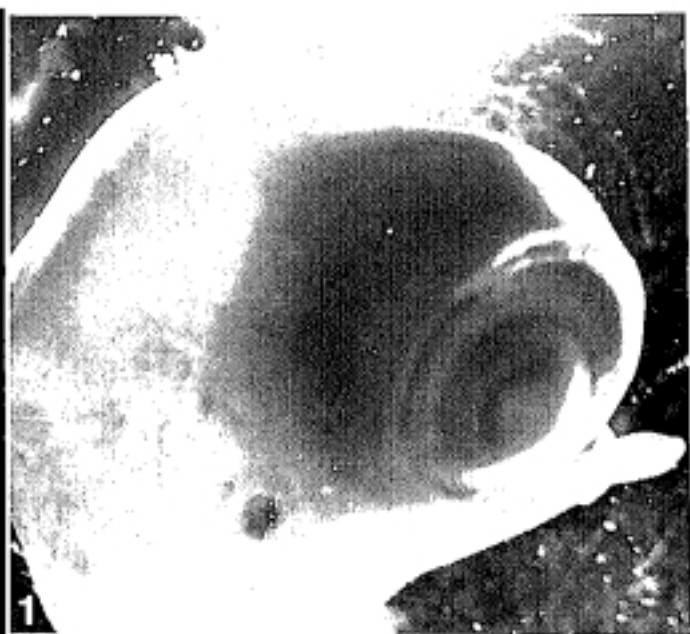
	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 2	-	-	*
Mo 5	*	-	-
Mo 10	-	*	-
Mo 22	*	-	-
Mo 103	*	-	-
Mo 106	*	-	-
Mo 108	*	-	-
Mo 111	*	-	-
Mo 155	*	-	-

LAMINA 49.

Foto 1. — Embrión **Mo 29** (E 36 HH). Visión lateral derecha de la cabeza x 12'5.

Foto 2. — Embrión **Mo 29** (E 36 HH). Visión lateral izquierda de la cabeza x 12'5.

Foto 3. — Embrión **Mo 29** (E 36 HH). Visión lateroventral del tronco x 8.



LAMINA 50 .

Foto 1 . — Embrión Mo 2 (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

A: arteria aorta; AD: aurícula derecha.

Barra: 1000 μm .

Foto 2 . — Detalle ventrículo derecho de la foto 1.
siv: *septum interventriculare*; VD: ventrículo derecho.

Barra: 100 μm .

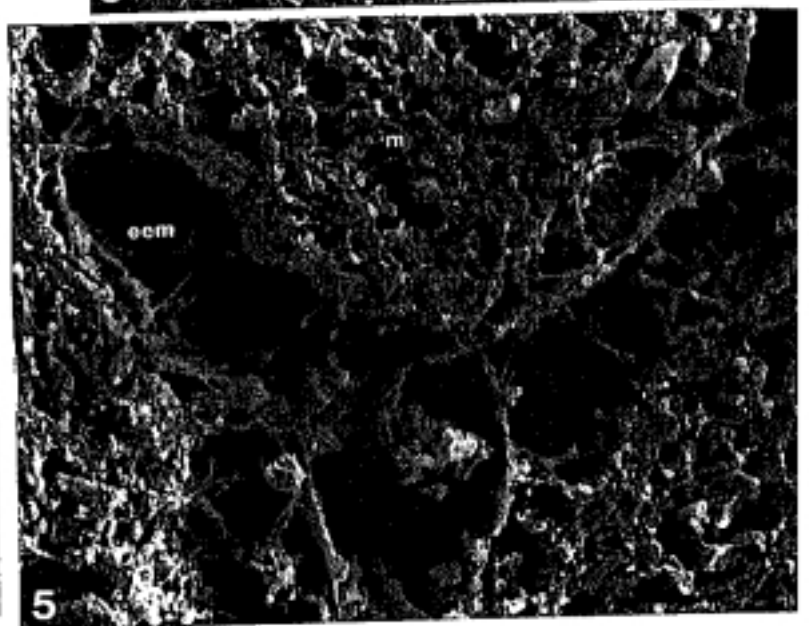
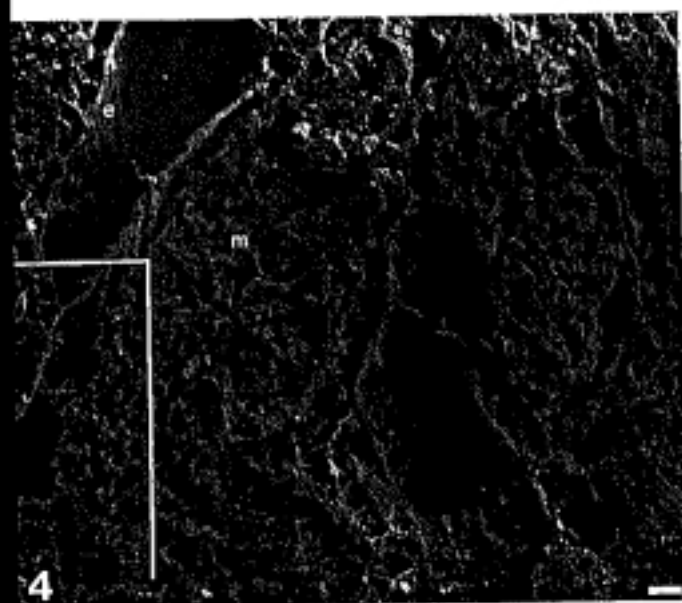
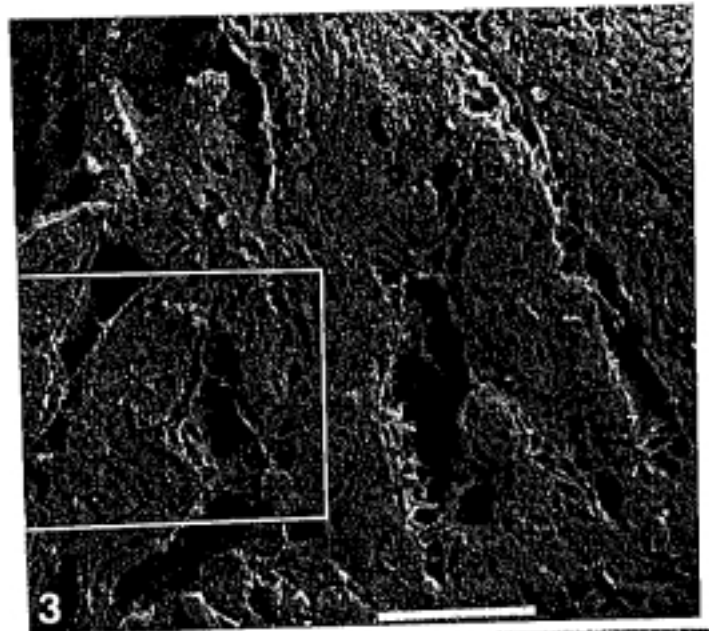
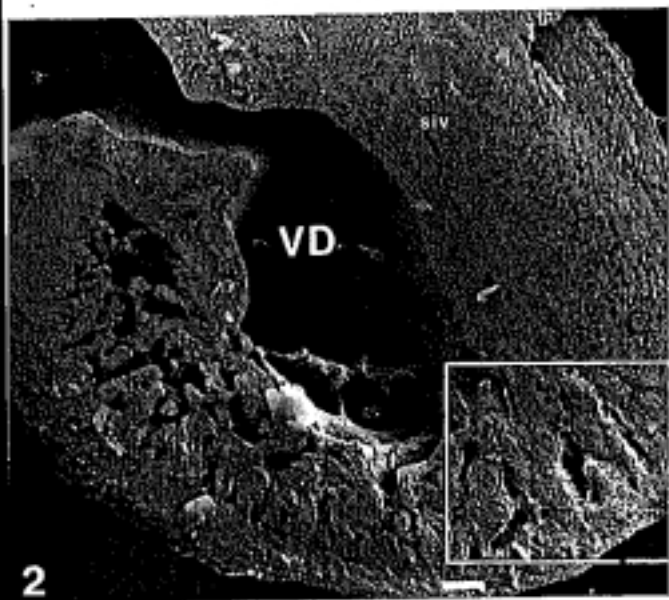
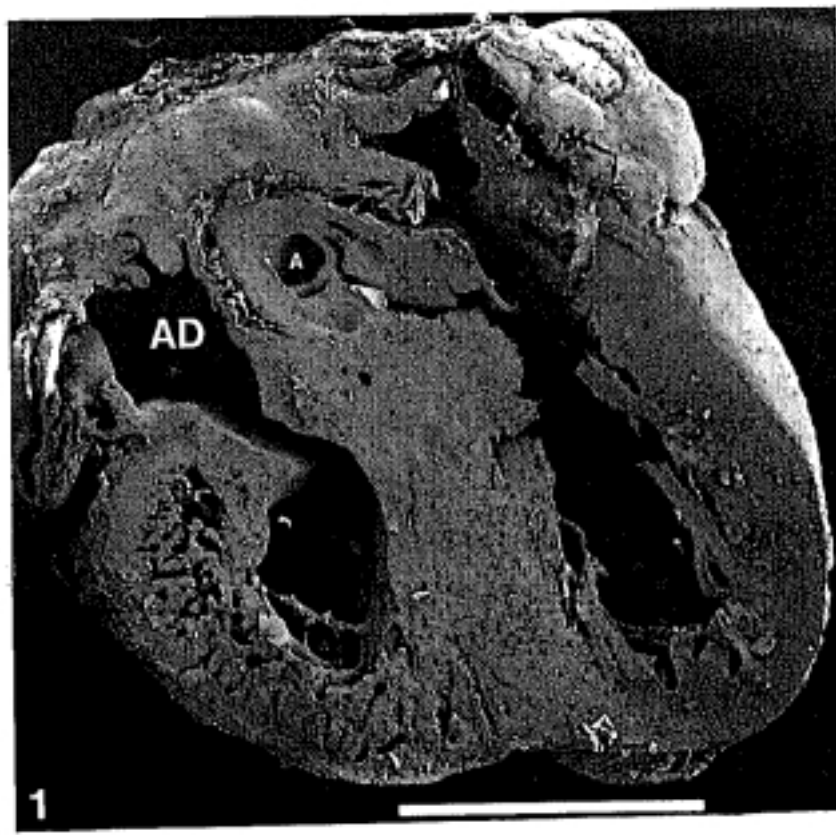
Foto 3 . — Detalle de la zona enmarcada en la foto 2.
Barra: 100 μm .

Foto 4 . — Detalle de la zona enmarcada en la foto 3.
e: endocardio; m: miocardio.

Barra: 10 μm .

Foto 5 . — Detalle de la zona enmarcada en la foto 4.
e: endocardio; eem: espacio endomiocárdico; m: miocardio.

Barra: 10 μm .



LAMINA 51.

Foto 1. — Embrión **Mo 10** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

VD: ventrículo derecho.

Barra: 1000 μm .

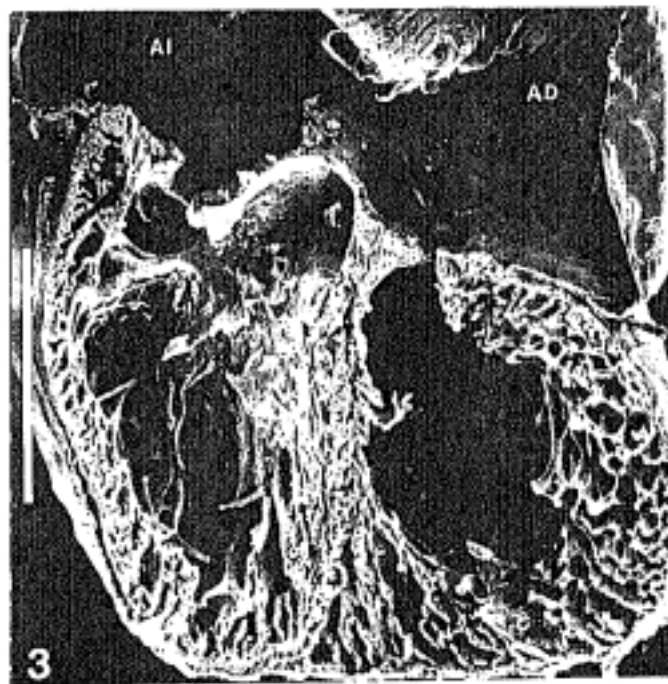
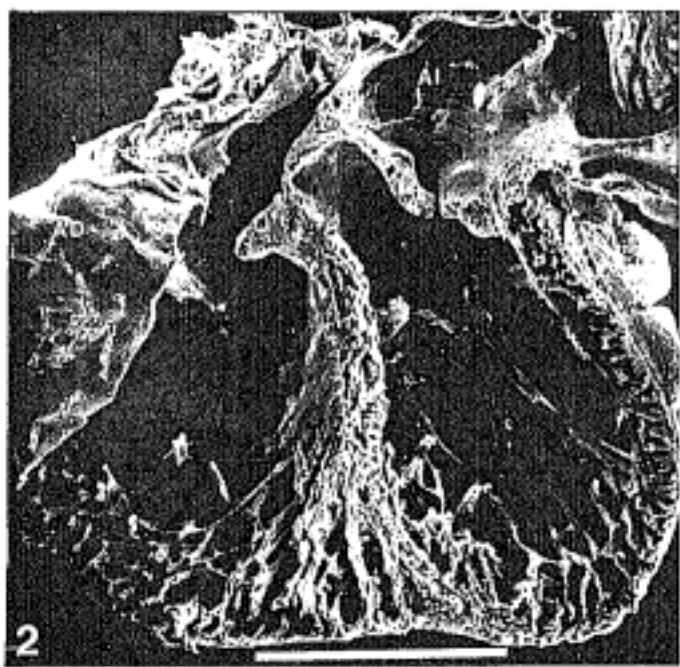
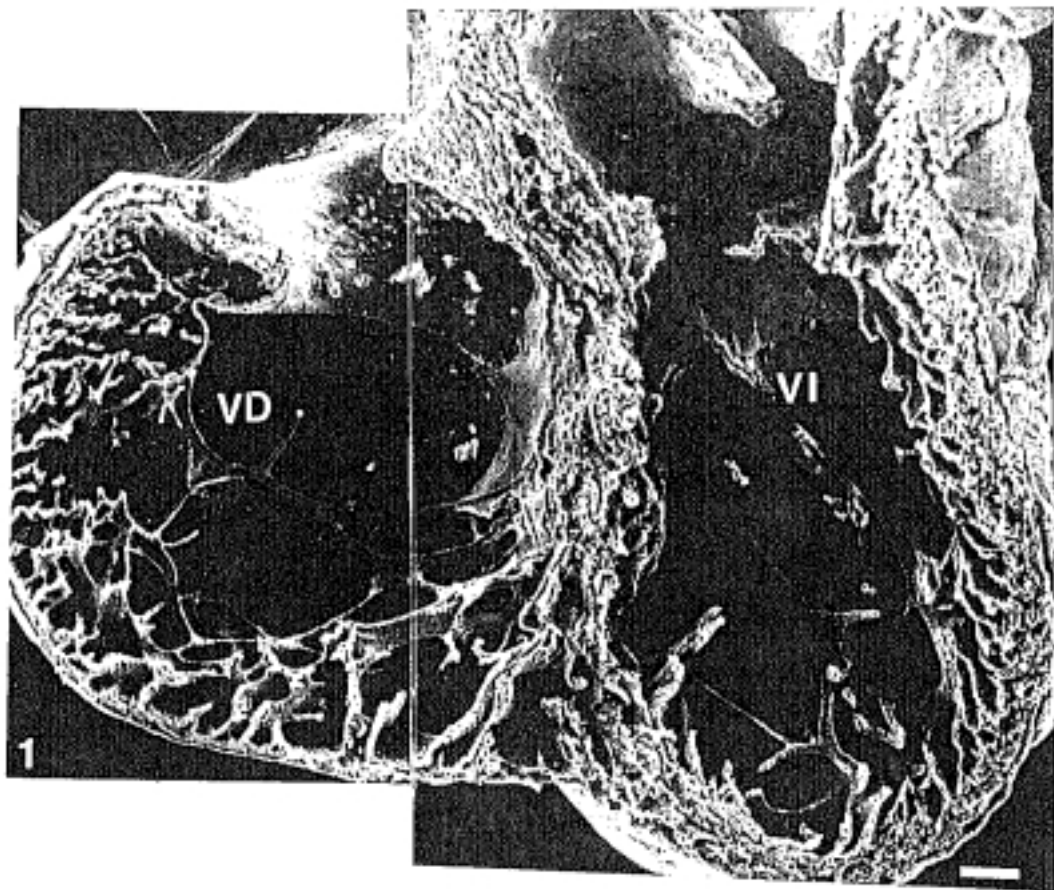
Foto 2. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 1.

Barra: 100 μm .

Foto 3. — Detalle de la zona enmarcada en la foto 2.

e: endocardio; **eem:** espacio endomiocárdico; **m:** miocardio.

Barra: 10 μm .



LAMINA 52 .

Foto 1 . — Embrión Mo 103 (E 35 HH) cortado parasagitalmente por su lado derecho, fragmento izquierdo, visión derecha.

VD: ventrículo derecho.

Barra: 100 μ m.

Foto 2 . — Detalle de la zona enmarcada en la foto 1.

Barra: 100 μ m.

Foto 3 . — Detalle de la foto 2.

e: endocardio; eem: espacio endomiocárdico; m: miocardio.

Barra: 10 μ m.

Foto 4 . — Detalle de la foto 2.

e: endocardio; m: miocardio.

Barra: 10 μ m.

Foto 5 . — Embrión Mo 111 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μ m.

Foto 6 . — Detalle de las trabéculas del fondo del ventrículo derecho de la foto 5. Cordón trabecular roto (Punta de flecha).

Barra: 100 μ m.

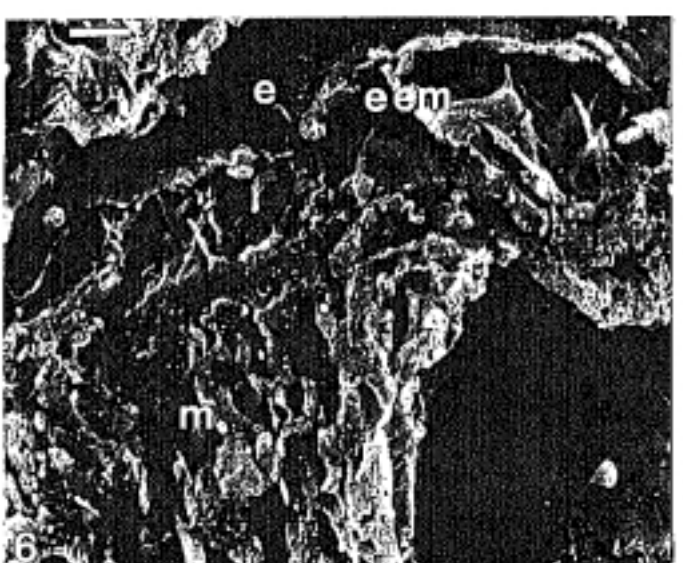
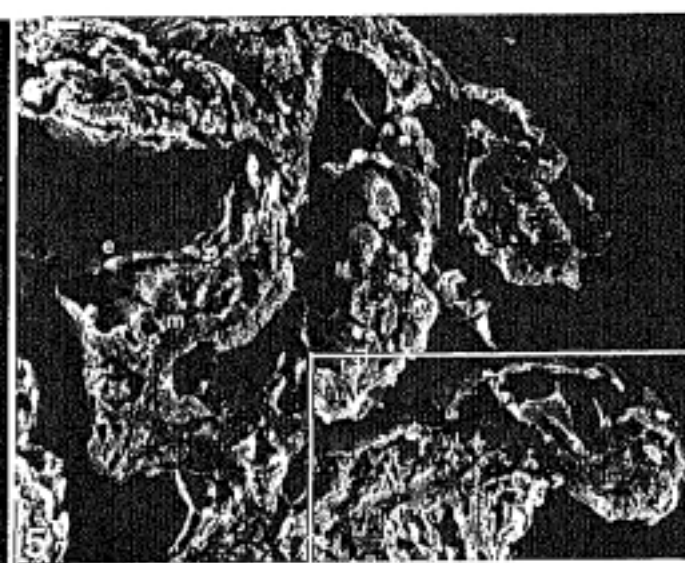
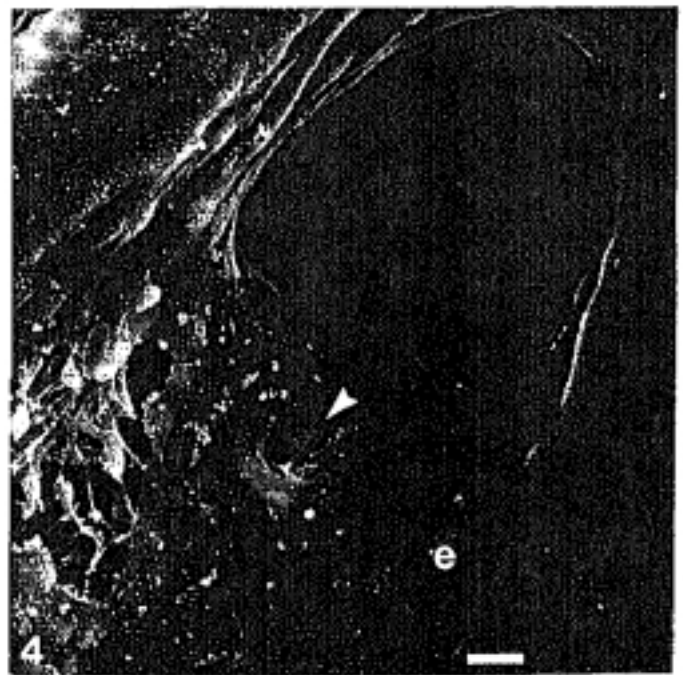
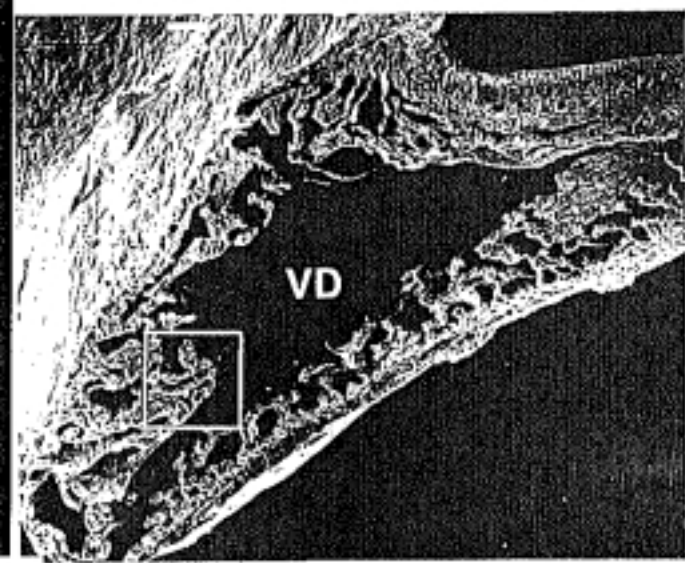
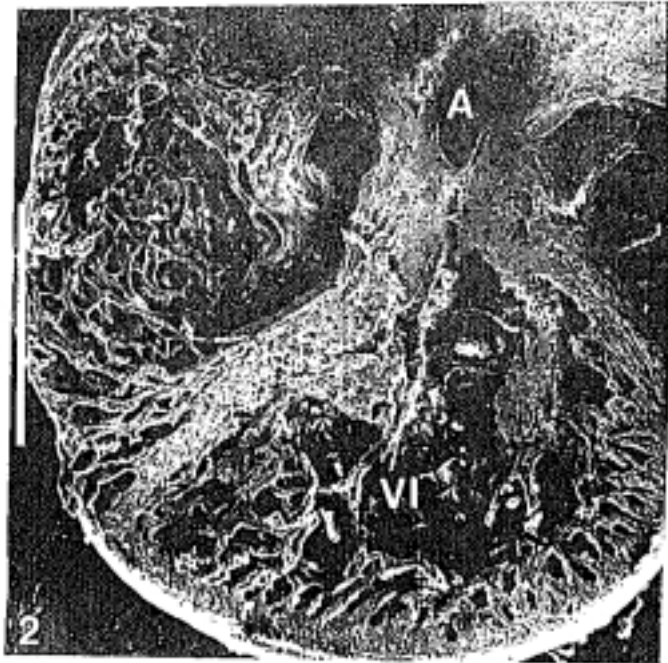
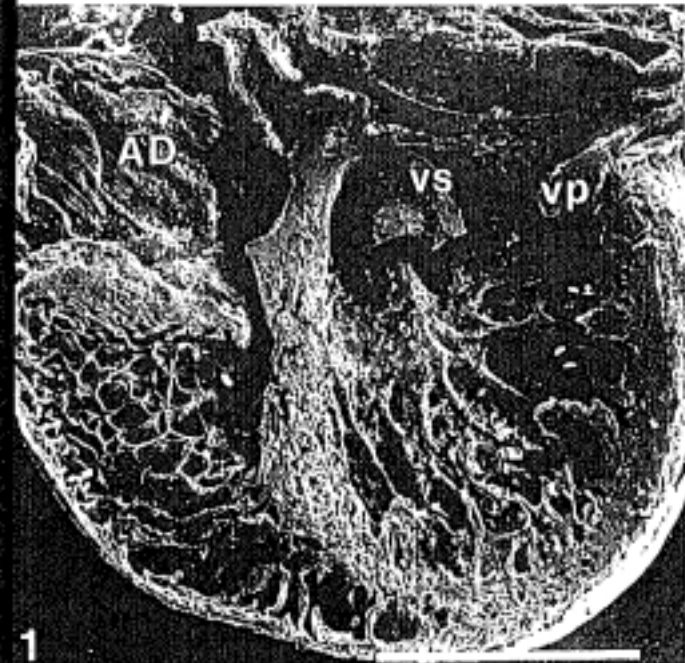
Foto 7 . — Detalle de la zona enmarcada en la foto 5.

Barra: 100 μ m.

Foto 8 . — Detalle a mayor aumento de la foto 7.

e: endocardio; m: miocardio.

Barra: 10 μ m.



6.- Embriones operados en el E 25 HH: ↑ 25%.

Han sido intervenidos 41 embriones (TABLA 14) de los que:

- 4 → MO.
- 10 → MEB.
- 16 (+).
- 11 n.c.

a) Mortalidad.

De los 30 embriones considerados, 16 murieron, lo que supone una mortalidad del 53'3%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 30 embriones considerados sólo el embrión Mo 83 presentaba malformaciones morfológicas externas (TABLA 40), lo que supone un 3'3%. Fue fijado vivo y procesado para su estudio a MEB. Presentaba:

- Ectopia cordis.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 10 → MEB considerados, 5 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 50%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 41):

- Embrión Mo 72 (LAMINA 53: Foto 4):

• Cardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo. Se ha producido una alteración en las dimensiones del ventrículo izquierdo. Ha aumentado su eje transversal, aunque sigue predominando el eje longitudinal respecto al *septum interventriculare*.

- Embrión Mo 81 (LAMINA 53: Foto 3):

• Cardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo. Ha aumentado su eje transversal respecto al *septum interventriculare*, aunque continúa predominando el eje longitudinal. Apenas se observan trabéculas. En su mayoría se han adosado a las paredes ventriculares.

- Embrión Mo 83 (LAMINA 53: Fotos 1 y 2):

• Alteración en el patrón trabecular de ambos ventrículos. En el ventrículo derecho se observan numerosos cordones trabeculares y un retraso en el proceso de compactación trabecular. El ventrículo izquierdo presenta una serie de cordones trabeculares entre sus láminas trabeculares.

- Embrión Mo 156:

• Retraso en el proceso de trabeculización, fundamentalmente en la compactación de las trabéculas.

- Embrión Mo 179 (LAMINA 53: Foto 5 y 6):

• Alteración en la remodelación del infundíbulo aórtico que presenta una serie de depresiones endocárdicas en su pared posterior.

TABLA 40 .

**MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
25 HH: ↑ 25% .**

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 83	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 41 .

**MALFORMACIONES CARDIACAS PRESEN-
TADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS
EN EL ESTADIO 25 HH: ↑ 25% .**

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 72	-	*	-
Mo 81	-	*	-
Mo 83	*	-	-
Mo 156	*	-	-
Mo 179	*	-	-

LAMINA 53 .

Foto 1 . — Embrión **Mo 83** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 2 . — Detalle del ventrículo izquierdo observado en la foto 1.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 100 μm .

Foto 3 . — Embrión **Mo 81** (E 36 HH) cortado parasagitalmente por su lado izquierdo, fragmento derecho, visión izquierda.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 4 . — Embrión **Mo 72** (E 36 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

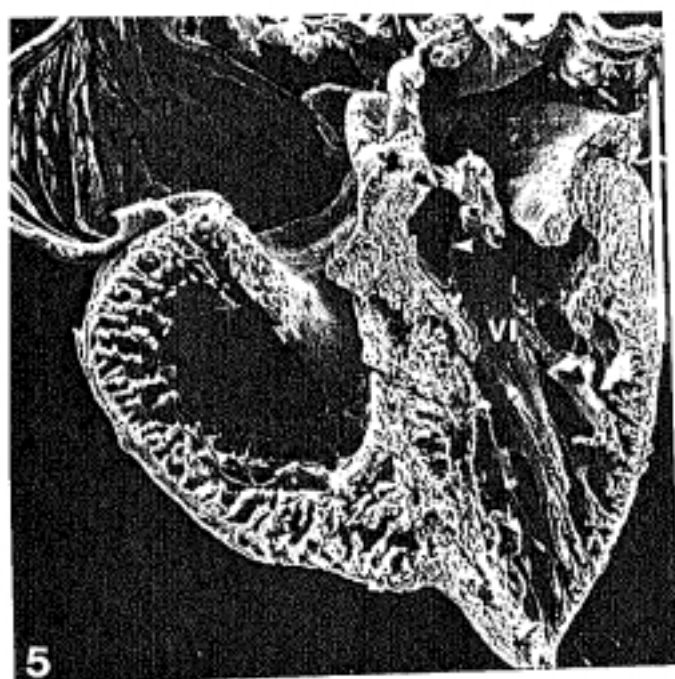
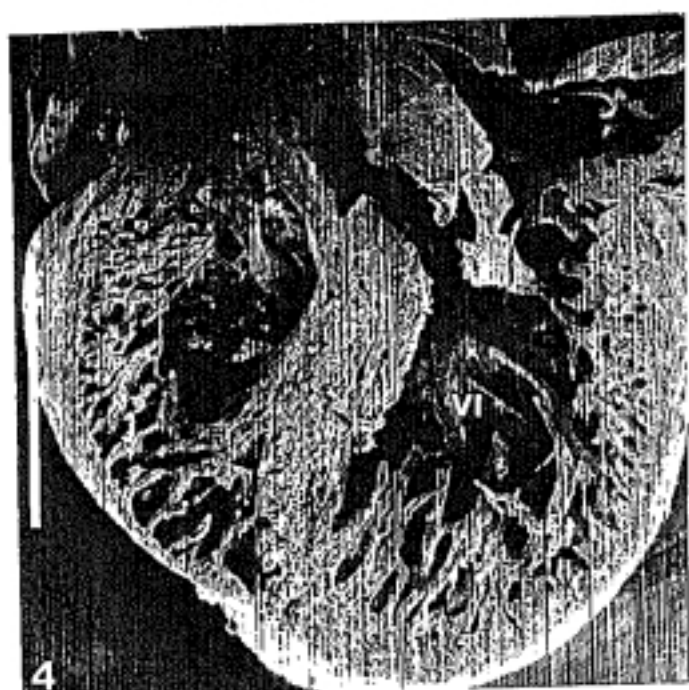
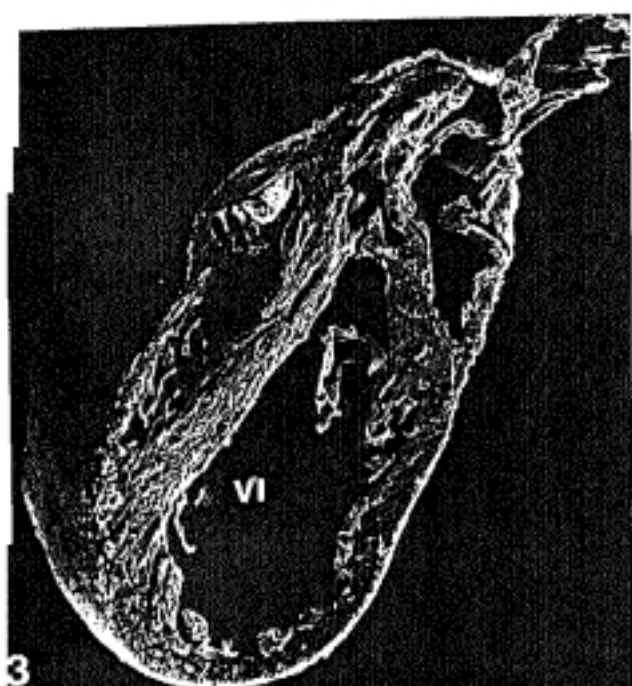
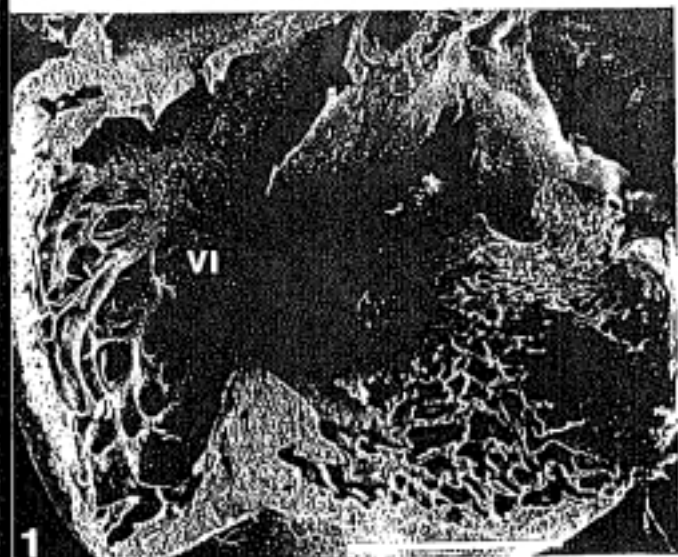
Foto 5 . — Embrión **Mo 179** (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral. Pared posterior del infundíbulo aórtico (Punta de flecha).

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 6 . — Detalle de la pared posterior del infundíbulo aórtico señalado en la foto 5 por una punta de flecha.

Barra: 10 μm .



7.- Embriones operados en el E 29 HH: ↑ 7%.

Han sido intervenidos 25 embriones (TABLA 15) de los que:

- 5 → MO.
- 12 → MEB.
- 5 (+).
- 3 n.c.

a) Mortalidad.

De los 22 embriones considerados, 5 murieron, lo que supone una mortalidad del 22'7%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 22 embriones considerados, 4 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 18'1%.

De estos 4 embriones malformados fueron fijados vivos los 4.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 42):

- Embrión Mo 126 (E 35 HH) → MEB:

- Celosomía abdominal.

- Embrión Mo 161 (E 35 HH) → MO (LAMINA 54: Fotos 5, 6, 7

y 8):

- Microftalmía izquierda.
- Desviación de pico.

- Ausencia total de cola.

- Embrión Mo 162 (E 35 HH) → MO (LAMINA 54: Fotos 1, 2, 3 y 4):

- Microftalmía derecha e izquierda.
- Desviación de pico asociada a hipoplasia del maxilar.
- Retraso en el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores.

- Celosomía abdominal.

- Ausencia total de cola.

- Embrión Mo 166 (E 35 HH) → MEB:

- Microftalmía izquierda.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 12 → MEB considerados, 5 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 41'6%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 43):

- Embrión Mo 125:

- Cardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo.
- Alteración del patrón trabecular del ventrículo izquierdo. Presenta trabéculas muy finas adosadas a las paredes del ventrículo.

- Embrión Mo 126 (LAMINA 55: Fotos 1, 2 y 3):

- Cardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo. Nótese la delgadez de su pared libre, así como la del *septum interventriculare*.

- Alteración del patrón trabecular de ambos ventrículos. El ventrículo derecho presenta numerosas trabéculas

delgadas y finas en la luz del ventrículo, así como un defecto en la compactación trabecular. El ventrículo izquierdo presenta numerosas trabéculas delgadas y aplanadas, adosadas a las paredes del ventrículo, y sin orientación.

- Embrión **Mo 139 (LAMINA 55: Foto 4):**

• Cardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo.

- Embrión **Mo 165 (LAMINA 55: Fotos 5, 6 y figura 7):**

• Comunicación interinfundibular por defecto de desarrollo del rodete izquierdo.

- Embrión **Mo 166 (LAMINA 56: Fotos 1 y 2):**

• Alteración del patrón trabecular del ventrículo izquierdo. Presenta trabéculas grandes y aplanadas adosadas a las paredes del ventrículo.

TABLA 42 .

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
29 HH: ↑ 7% .

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 126	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
Mo 161	-	*	-	*	*	-	-	-	-	*
Mo 162	-	*	*	*	*	*	*	-	*	*
Mo 166	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 43 .

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESENTADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO 29 HH: ↑ 7% .

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 125	*	*	-
Mo 126	*	*	-
Mo 139	-	*	-
Mo 166	*	-	-

LAMINA 54 .

Foto 1 . — Embrión **Mo 162** (E 35 HH). Visión lateral derecha del embrión x 6'3.

Foto 2 . — Embrión **Mo 162** (E 35 HH). Visión lateral izquierda del embrión x 6'3.

Foto 3 . — Detalle de la foto 1 x 8.

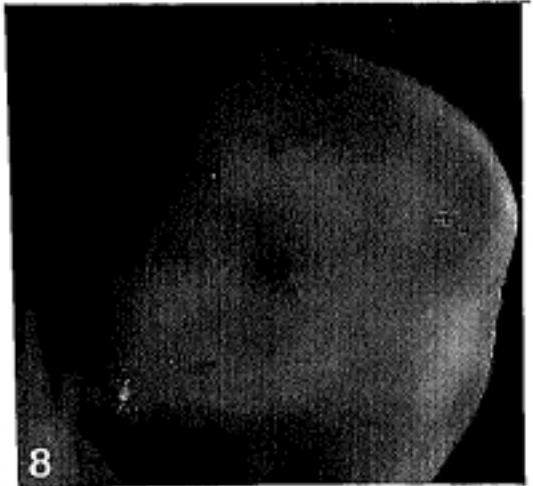
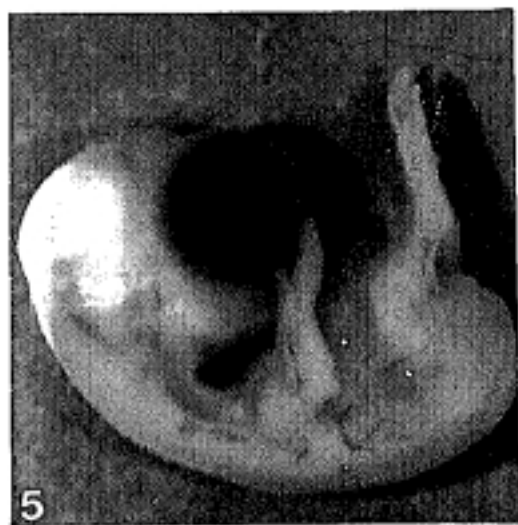
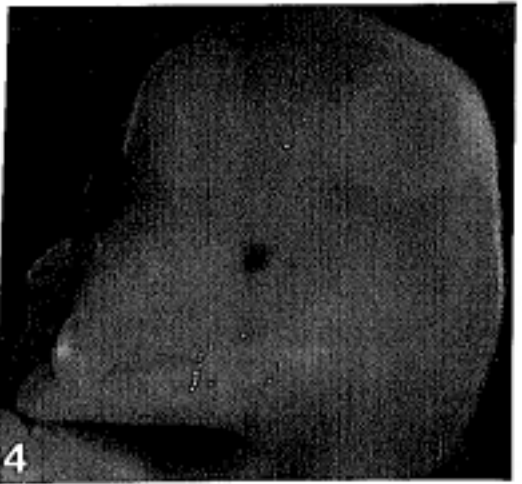
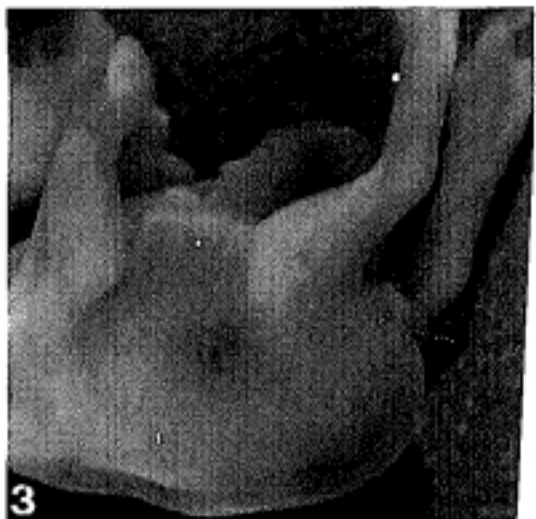
Foto 4 . — Detalle de la foto 2 x 8.

Foto 5 . — Embrión **Mo 161** (E 35 HH). Visión lateral derecha de la cabeza x 6'3.

Foto 6 . — Embrión **Mo 161** (E 35 HH). Visión lateral izquierda de la cabeza x 6'3.

Foto 7 . — Detalle de la foto 6 x 8.

Foto 8 . — Detalle de la foto 6 x 8.



LAMINA 55.

Foto 1. — Embrión Mo 126 (E 35 HH), cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Detalle trabéculas del ventrículo izquierdo de la foto 1.

Barra: 100 μm .

Foto 3. — Detalle trabéculas del ventrículo derecho de la foto 1.

Barra: 100 μm .

Foto 4. — Embrión Mo 139 (E 35 HH) cortado parasagitalmente por su lado izquierdo, fragmento derecho, visión izquierda.

VD: ventrículo derecho; **VI:** ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 5. — Embrión Mo 165 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

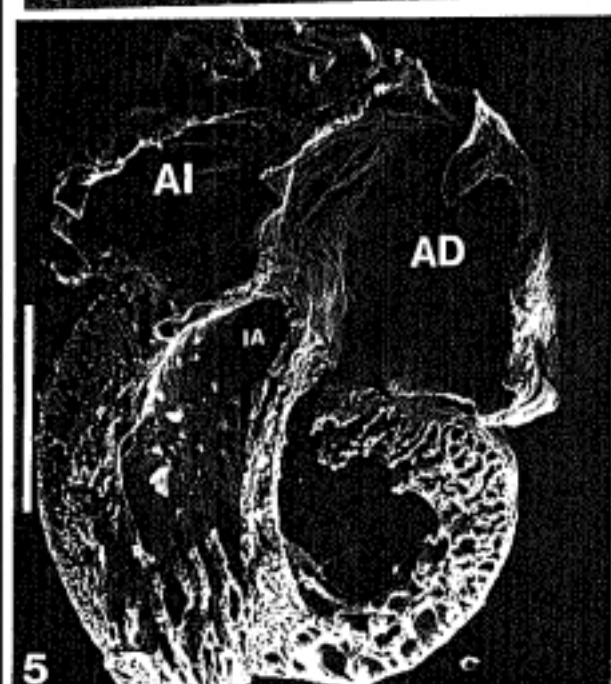
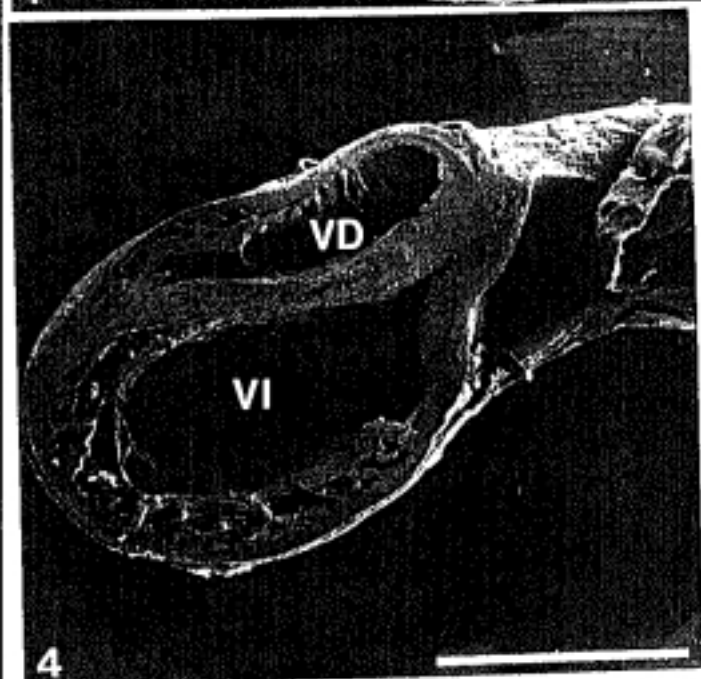
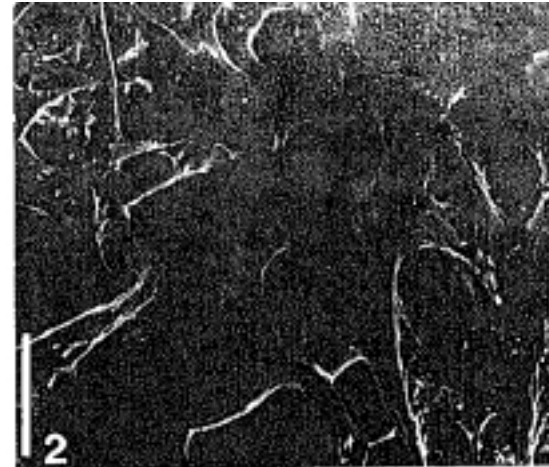
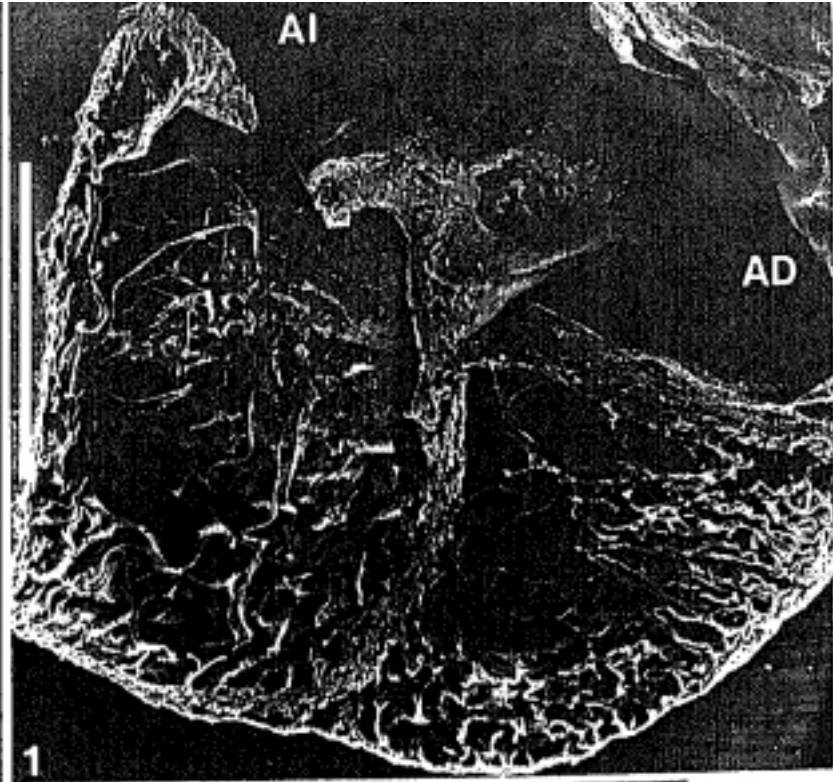
AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda; **IA:** infundíbulo aórtico.

Barra: 1000 μm .

Foto 6 "sacada directamente de la pantalla". — Detalle del infundíbulo aórtico de la foto 5.

Barra: 100 μm .

Figura 7 . — Representación esquemática foto 6.
CIIF: comunicación interinfundibular; **RI:** rodete izquierdo; **sai:** sigmoidea aórtica izquierda; **sad:** sigmoidea aórtica derecha.



LAMINA 56.

Foto 1. - Embrión Mo 166 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

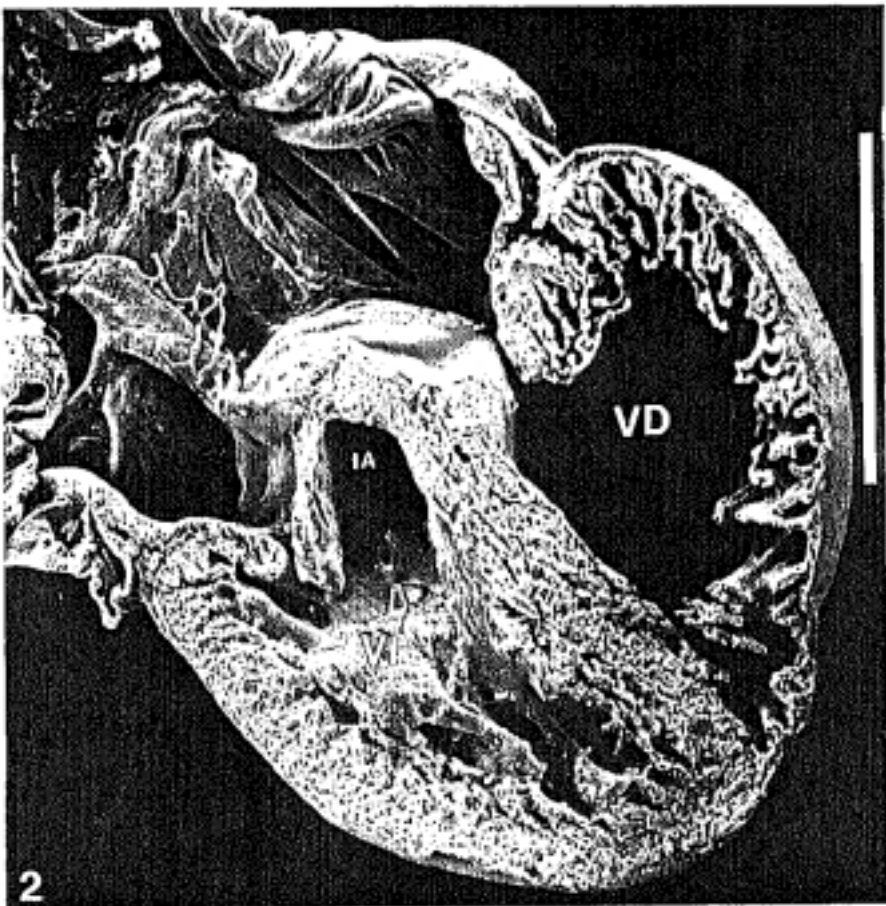
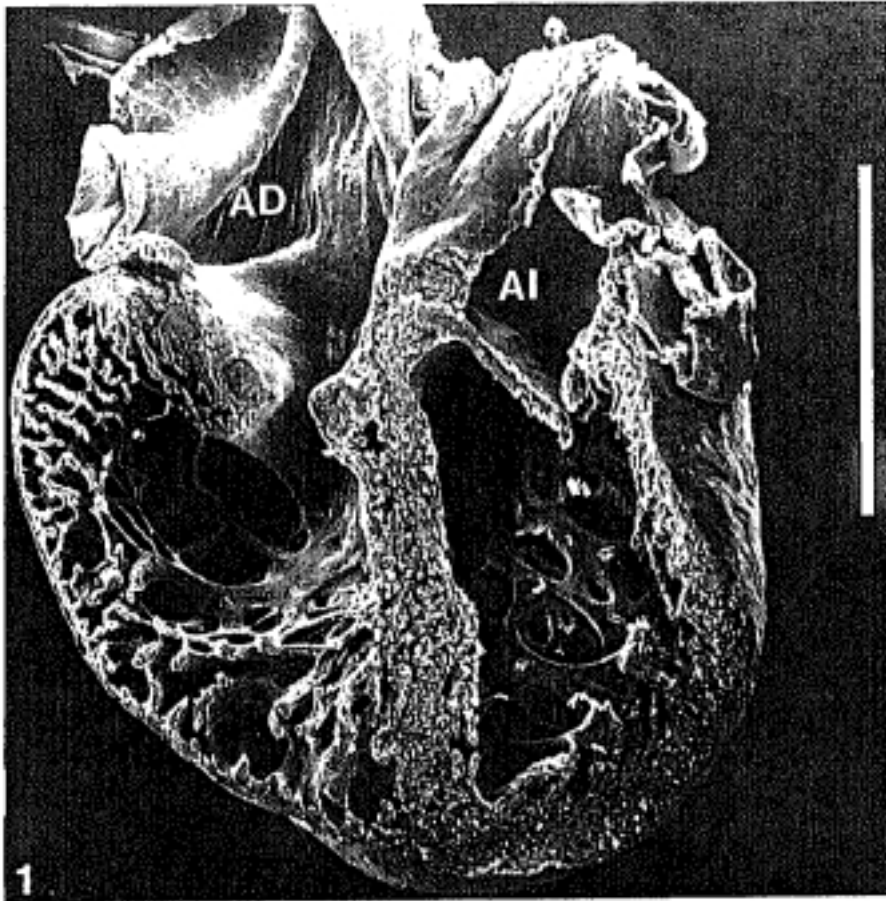
AD: aurícula derecha; **AI:** aurícula izquierda.

Barra: 1000 μ m.

Foto 2. - Embrión Mo 166 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

IA: infundíbulo aórtico; **VD:** ventrículo derecho; **VI:** ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μ m.



8.- Embriones operados en el E 29 HH: ↑ 15%.

Han sido intervenidos 24 embriones (TABLA 16) de los que:

- 5 → M0.
- 12 → MEB.
- 7 (+).

a) Mortalidad.

De los 24 embriones considerados, 7 murieron, lo que supone una mortalidad del 29'1%.

b) Malformaciones morfológicas externas.

De los 24 embriones considerados, 3 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un 12'5%.

De estos 3 embriones malformados fueron fijados vivos los 3.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 44):

- Embrión Mo 194 (E 35 HH) → MEB:
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión Mo 196 (E 35 HH) → M0 (LAMINA 57: Fotos 1 y 2):
 - Celosomía abdominal.
 - Ausencia total de cola.

- Embrión Mo 198 (E 35 HH) → MO (LAMINA 57: Fotos 3 y 4):

- Pico hipoplásico.
- Retraso en el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores.
- Síndrome de cola corta incipiente.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 12 → MEB considerados, 2 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 16'6%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 45):

- Embrión Mo 191 (LAMINA 58: Fotos 1 y 2):

- Alteración del patrón trabecular del ventrículo derecho. Presenta unas trabéculas grandes y aplanadas.

- Embrión Mo 202 (LAMINA 58: Fotos 3 y 4):

- Retraso en el proceso de trabeculización del ventrículo derecho. El infundíbulo pulmonar se observa trabeculado.

TABLA 44 .

**MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
29 HH: ↑ 15% .**

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 194	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Mo 196	-	-	-	-	-	-	-	-	*	*
Mo 198	-	-	-	*	*	*	*	-	-	*

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 45 .

**MALFORMACIONES CARDIACAS PRESEN-
TADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS
EN EL ESTADIO 29 HH: ↑ 15 .**

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 191	*	-	-
Mo 202	*	-	-

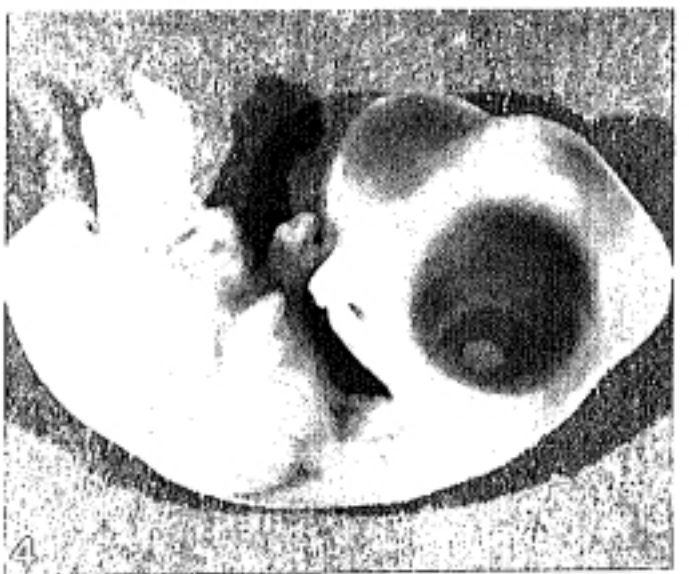
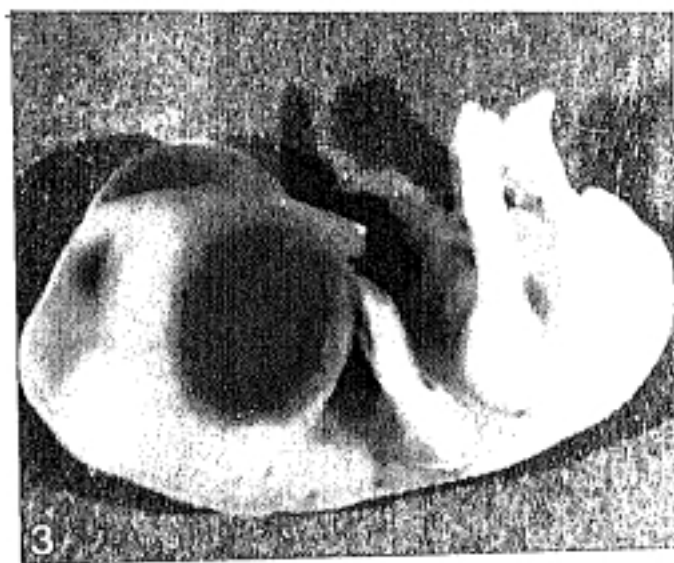
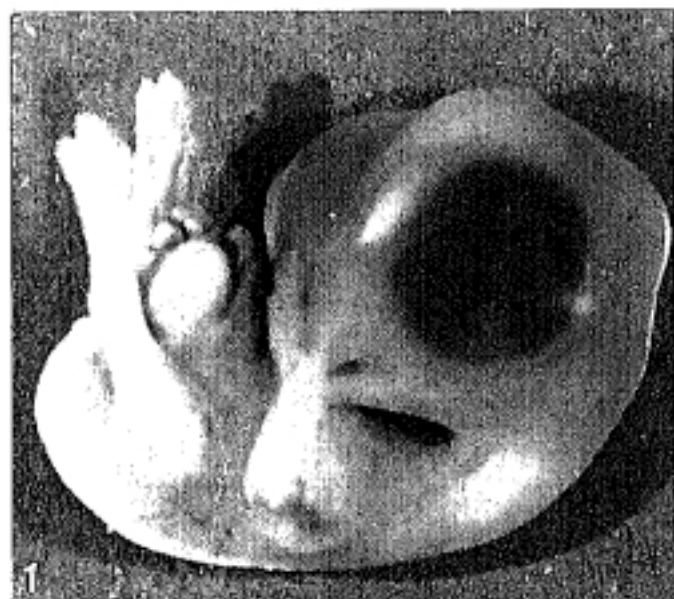
LAMINA 57.

Foto 1. — Embrión **Mo 196** (E 35 HH). Visión lateral izquierda del embrión x 6'3.

Foto 2. — Detalle de la foto 1 x 8.

Foto 3. — Embrión **Mo 198** (E 35 HH). Visión lateral derecha del embrión x 6'3.

Foto 4. — Embrión **Mo 198** (E 35 HH). Visión lateral izquierda del embrión x 6'3.



LAMINA 58.

Foto 1. — Embrión Mo 191 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

VI: ventrículo izquierdo.

Barra: 1000 μ m.

Foto 2. — Embrión Mo 191 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

VD: ventrículo derecho.

Barra: 1000 μ m.

Foto 3. — Embrión Mo 202 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

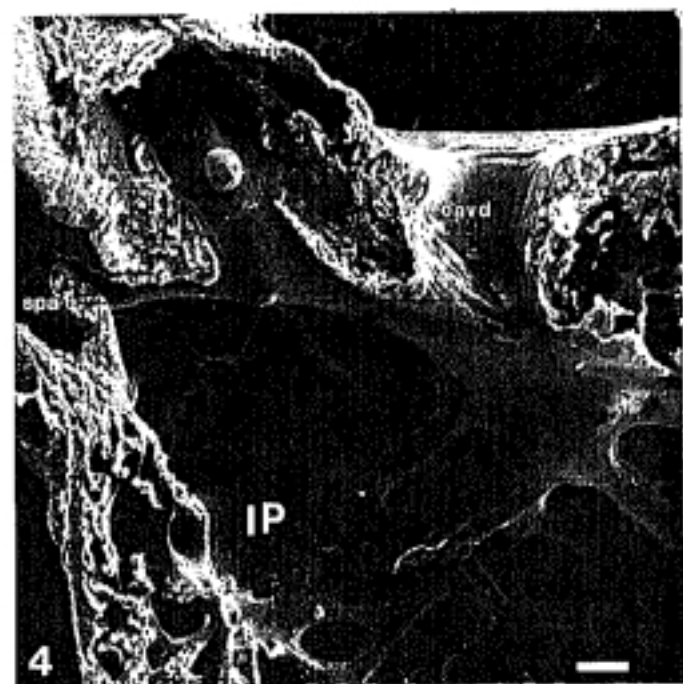
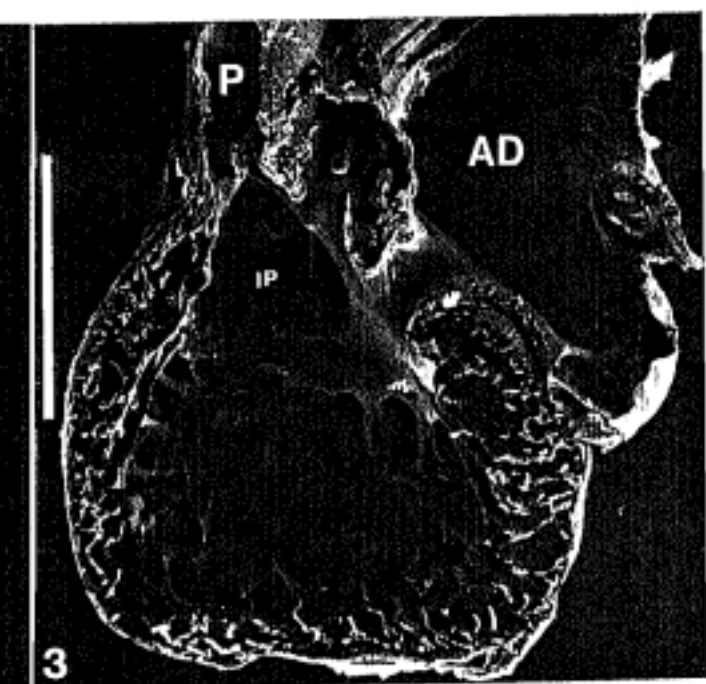
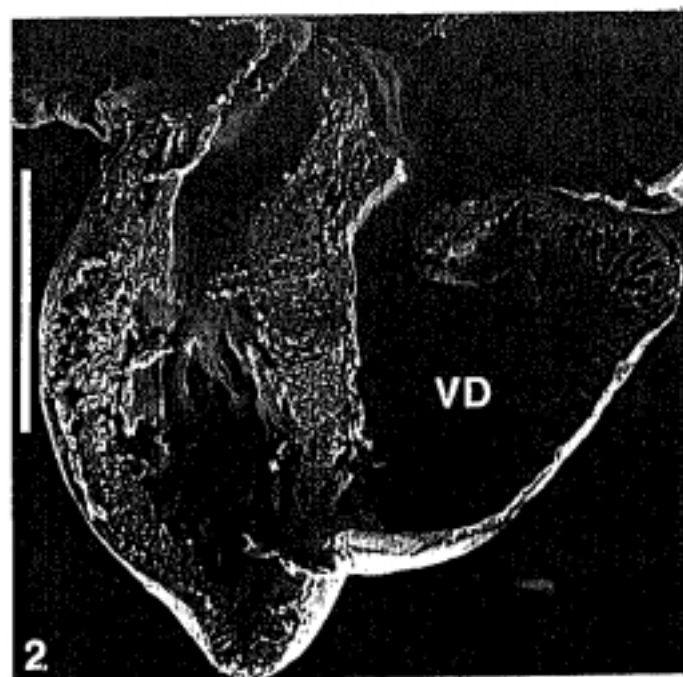
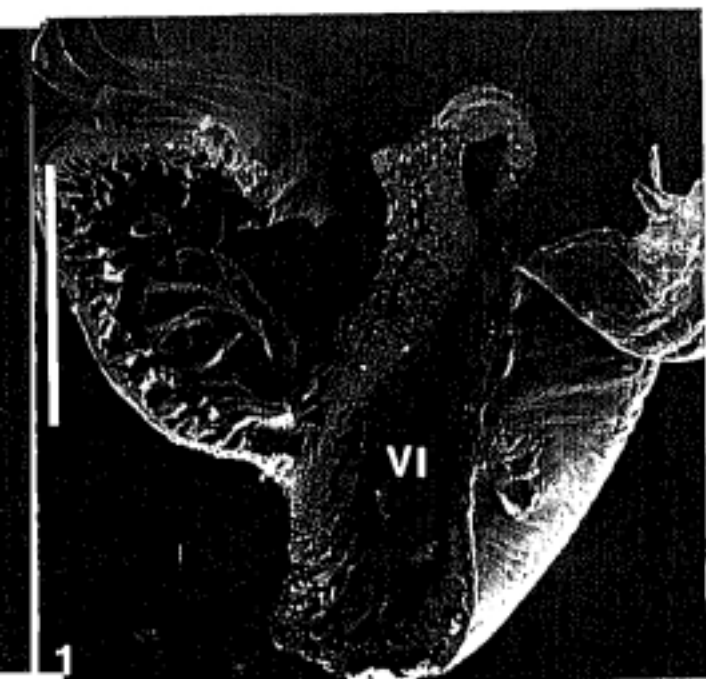
AD: aurícula derecha; IP: infundíbulo pulmonar; P: arteria pulmonar.

Barra: 1000 μ m.

Foto 4. — Detalle del infundíbulo pulmonar de la foto 3.

oavd: orificio auriculoventricular derecho; IP: infundíbulo pulmonar; spa: sigmoidea pulmonar anterior.

Barra: 100 μ m.



**9.- Embriones operados en el E
29 HH: ↑ 25%.**

Han sido intervenidos 27 embriones (TABLA 17) de los que:

- 5 → MO.
- 8 → MEB.
- 12 (+).
- 2 n.c.

a) Mortalidad.

De los 25 embriones considerados, 12 murieron, lo que supone una mortalidad del **48%**.

**b) Malformaciones morfológicas
externas.**

De los 25 embriones considerados, 16 presentaban malformaciones morfológicas externas, lo que supone un **64%**.

De estos 16 embriones malformados fueron fijados vivos 12.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (TABLA 46):

- Embrión **Mo 214** (E 35 HH) → MO (LAMINA 59: Fotos 1 y 2):

- Microftalmía izquierda.
- Pico hipoplásico.
- Retraso en el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores.
- Celosomía tóracoabdominal.
- Ausencia total de cola.

- Embrión **Mo 215** (E 35 HH) → MO:
 - Ectopia cordis.
- Embrión **Mo 216** (E 35 HH) → MO:
 - Mandíbula hipoplásica.
- Embrión **Mo 233** (E 35 HH) → MEB (**LAMINA 59: Fotos 3 y 4**):
 - Pico hipoplásico.
 - Retraso en el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores.
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Ausencia total de cola.
- Embrión **Mo 235** (E 35 HH) → MEB:
 - Pico hipoplásico.
 - Ectopia cordis.
 - Ausencia total de cola.
- Embrión **MO 245** (+):
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión **Mo 247** (+):
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión **Mo 255** (E 35 HH) → MO:
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Ausencia total de cola.
- Embrión **Mo 256** (+):
 - Microftalmía izquierda.
 - Celosomía tóracoabdominal.
- Embrión **Mo 257** (E 35 HH) → MEB:
 - Ectopia cordis.

- Embrión **Mo 258** (E 35 HH) → MEB (**LAMINA 59: Fotos 5 y 6**):
 - Pico hipoplásico.
 - Celosomía tóracoabdominal.
 - Síndrome de cola corta marcado.
- Embrión **Mo 259** (E 35 HH) → MEB:
 - Ectopia cordis.
- Embrión **Mo 261** (+):
 - Celosomía tóracoabdominal.
- Embrión **Mo 262** (E 35 HH) → MEB:
 - Ectopia cordis.
 - Ausencia total de cola.
- Embrión **Mo 263** (E 35 HH) → MEB:
 - Ectopia cordis.
 - Ausencia total de cola.
- Embrión **Mo 264** (E 35 HH) → MEB:
 - Ectopia cordis.

c) Malformaciones cardíacas.

De los 8 → MEB considerados, 4 presentaron algún tipo de malformación cardíaca, lo que supone un 50%.

Las malformaciones presentadas por cada uno de los embriones afectados fueron las siguientes (**TABLA 47**):

- Embrión Mo 257:

- Retraso en el proceso de trabeculización del ventrículo izquierdo. Presenta numerosas láminas trabeculares delgadas. En el infundíbulo aórtico se aprecia el endocardio deprimido.

- Embrión Mo 259 (LAMINA 60: Figura 5, fotos 6 y 7):

- Comunicación interinfundibular por un defecto en la disposición del rodete izquierdo.

- Embrión Mo 262 (LAMINA 60: Fotos 3 y 4):

- Alteración del patrón trabecular de ambos ventrículos. Compárese con el embrión Mo 258 (LAMINA 60: Foto 1) que presenta un patrón trabecular totalmente normal.

- Embrión Mo 263 (LAMINA 60: Foto 2):

- Retraso en el proceso de trabeculización del ventrículo derecho, básicamente en la compactación de las trabéculas.

TABLA 46.

MALFORMACIONES MORFOLOGICAS EX-
TERNAS PRESENTADAS POR LOS EM-
BRIONES OPERADOS EN EL ESTADIO
29 HH: ↑ 25%.

	Ecf.	OI	OD	Mx.	Md.	ES	EI	Trx.	Abd.	Cola
Mo 214	-	*	-	*	*	*	*	*	*	*
Mo 215	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-
Mo 216	-	-	-	-	*	-	-	-	-	-
Mo 233	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*
Mo 235	-	-	-	*	*	-	-	*	-	*
Mo 245	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
Mo 247	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
Mo 255	-	-	-	-	-	-	-	*	*	*
Mo 256	-	*	-	-	-	-	-	*	*	-
Mo 257	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-
Mo 258	-	-	-	*	*	-	-	*	*	*
Mo 259	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-
Mo 261	-	-	-	-	-	-	-	*	*	-
Mo 262	-	-	-	-	-	-	-	*	-	*
Mo 263	-	-	-	-	-	-	-	*	-	*
Mo 264	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-

Ecf.: encéfalo; OI: ojo izquierdo; OD: ojo derecho; Mx.: maxilar;
Md.: mandíbula; ES: extremidades superiores; EI: extremidades
inferiores; Trx.: tórax; Abd.: abdomen; -: no presenta la
malformación; *: presenta la malformación.

TABLA 47 .

MALFORMACIONES CARDIACAS PRESEN-
TADAS POR LOS EMBRIONES OPERADOS
EN EL ESTADIO 29 HH: ↑ 25 .

	Alteración del proc. de trab.	Cardiopatía dilatada	Cardiopatía hipertrófica
Mo 257	*	-	-
Mo 262	*	-	-
Mo 263	*	-	-

LAMINA 59.

Foto 1. — Embrión Mo 214 (E 35 HH). Visión craneal de la cabeza x 12'5.

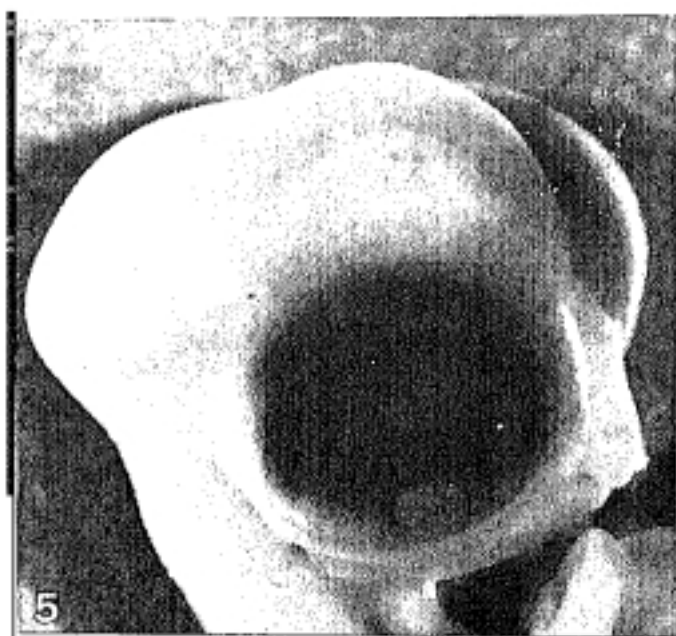
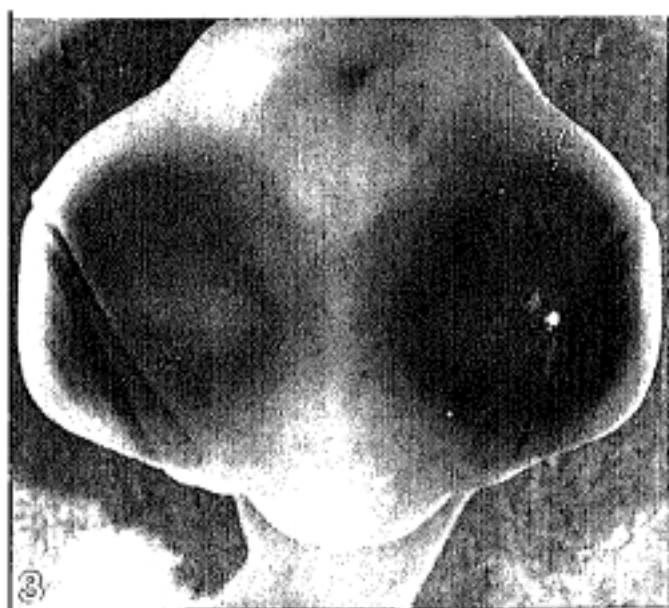
Foto 2. — Embrión Mo 214 (E 35 HH). Visión lateral izquierda del tronco x 8.

Foto 3. — Embrión Mo 233 (E 35 HH). Visión craneal de la cabeza x 12'5.

Foto 4. — Embrión Mo 233 (E 35 HH). Visión ventral del tronco x 8.

Foto 5. — Embrión Mo 258 (E 35 HH). Visión lateral derecha de la cabeza x 12'5.

Foto 6. — Embrión Mo 258 (E 35 HH). Visión lateral derecha del tronco x 8.



LAMINA 60.

Foto 1. — Embrión Mo 258 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

Barra: 1000 μm .

Foto 2. — Embrión Mo 263 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha; siv: *septum interventriculare*; oavi: orificio auriculoventricular izquierdo.

Barra: 1000 μm .

Foto 3. — Embrión Mo 262 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento dorsal, visión ventral.

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

Barra: 1000 μm .

Foto 4. — Embrión Mo 262 (E 35 HH) cortado frontalmente, fragmento ventral, visión dorsal.

Barra: 1000 μm .

Figura 5. — Representación esquemática foto 6.

oavd: orificio auriculoventricular derecho; CIIF: comunicación interinfundibular; IA: infundíbulo aórtico; P: arteria pulmonar; RI: rodete izquierdo.

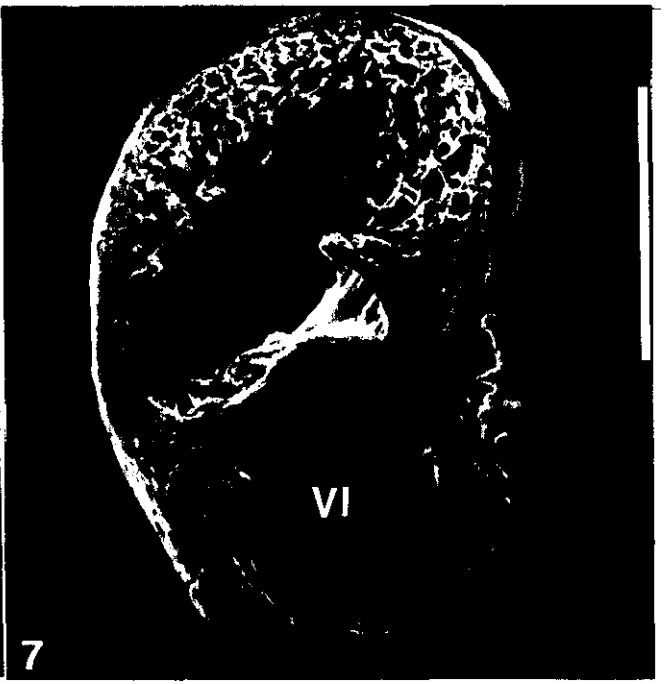
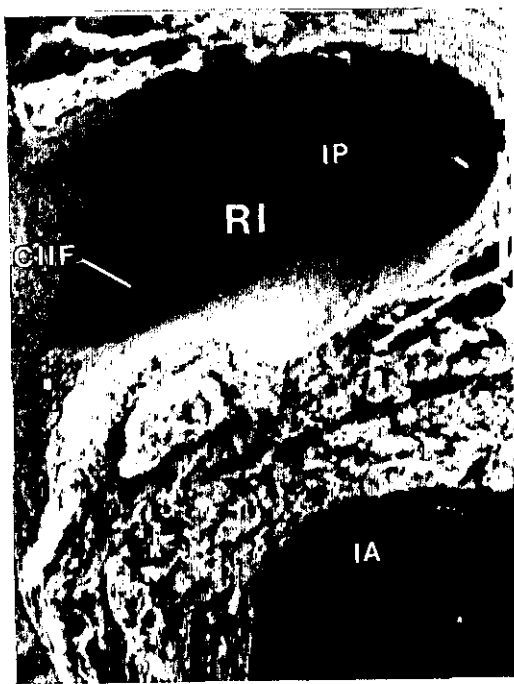
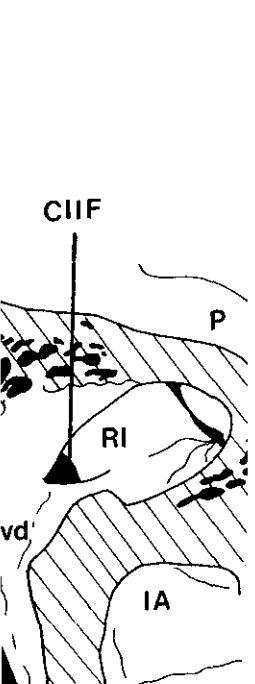
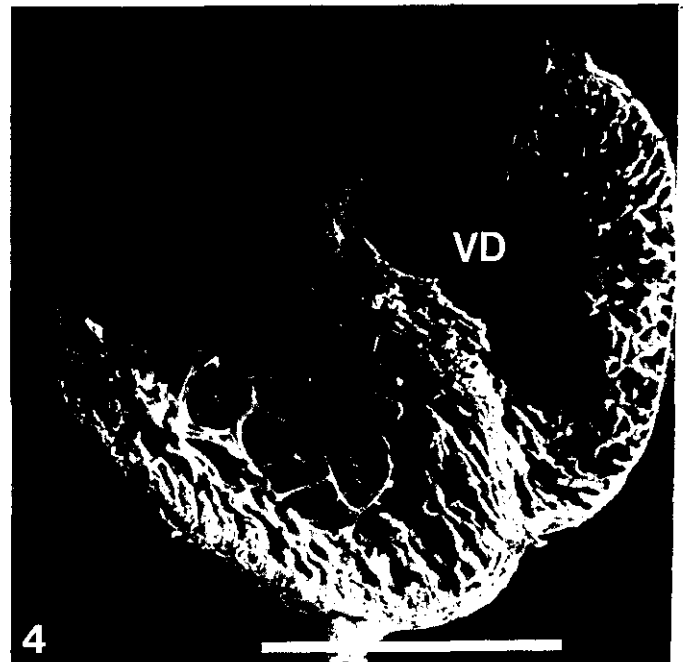
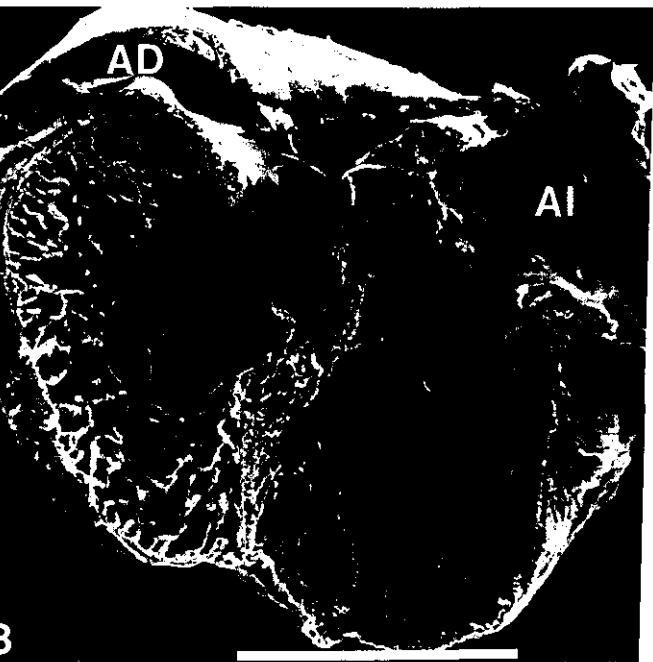
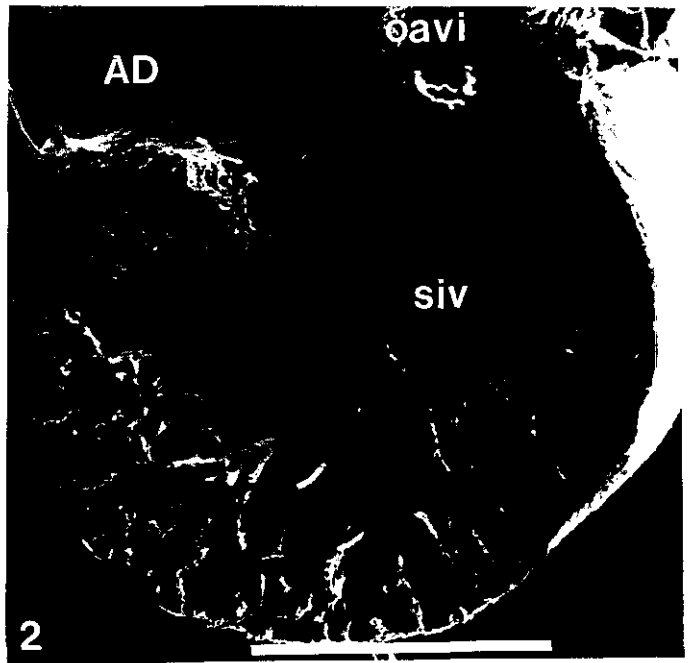
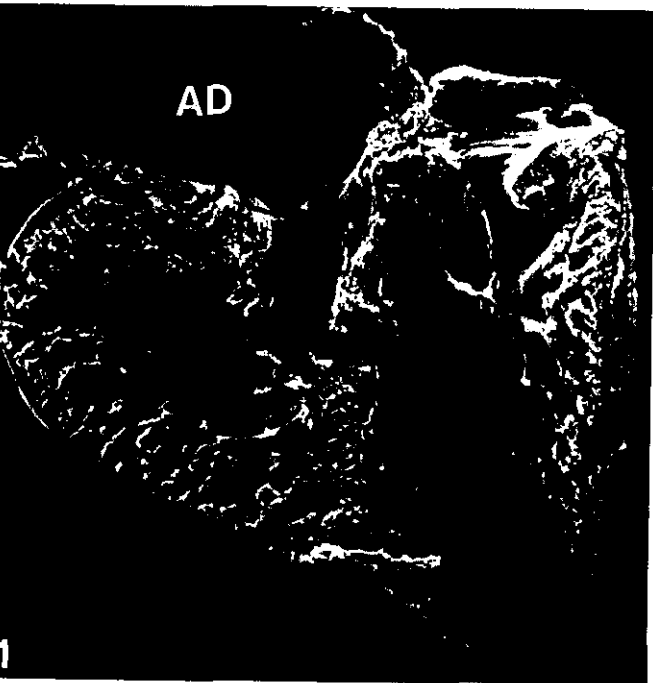
Foto 6 "sacada directamente de la pantalla". — Embrión Mo 259 (E 35 HH) cortado transversalmente. Detalle del fragmento basal, visión caudal.

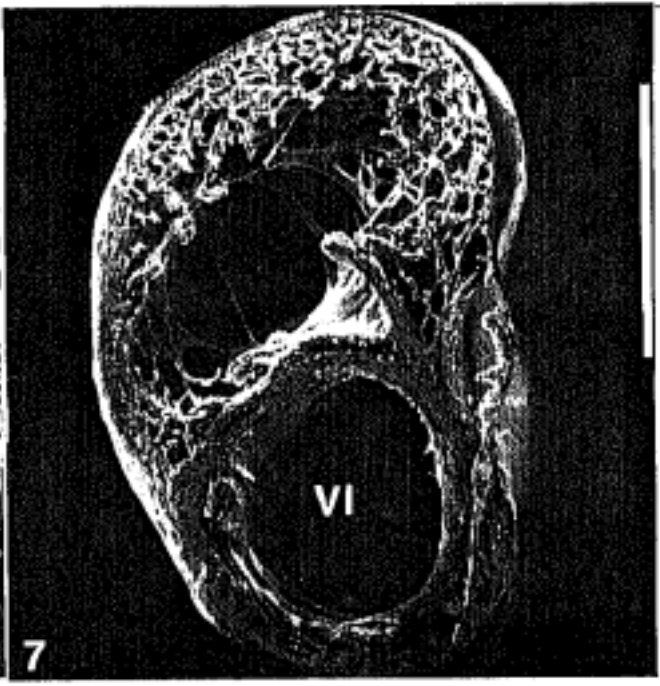
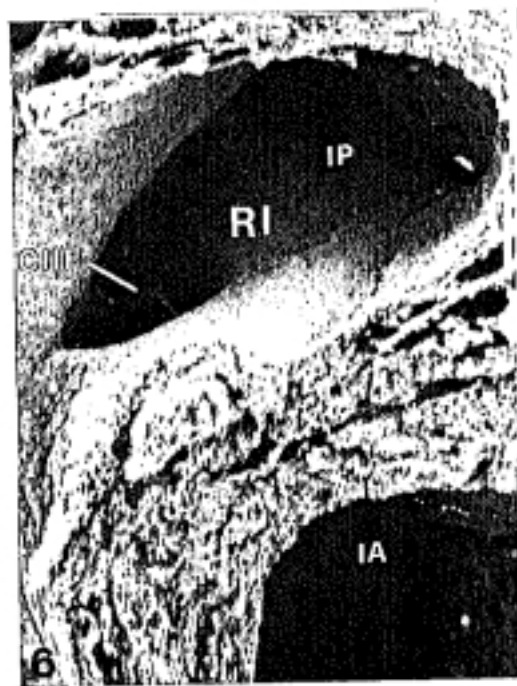
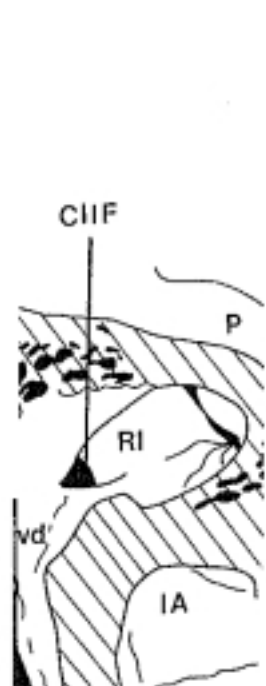
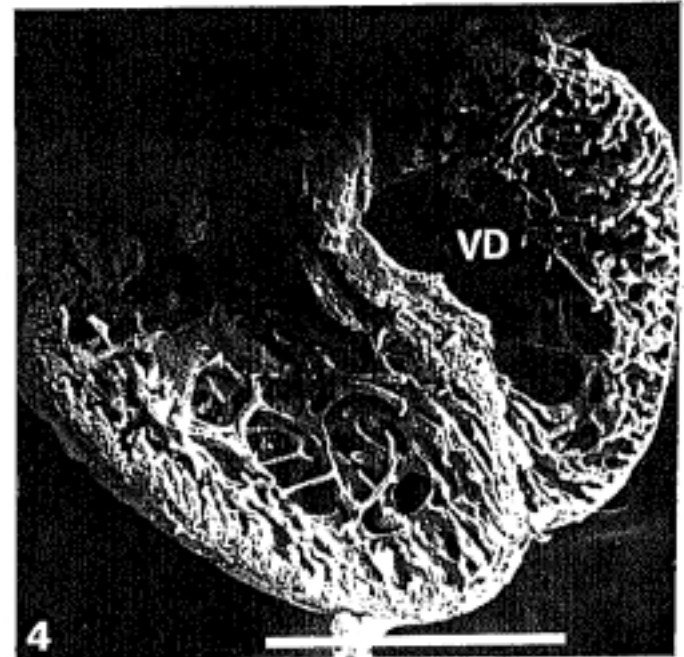
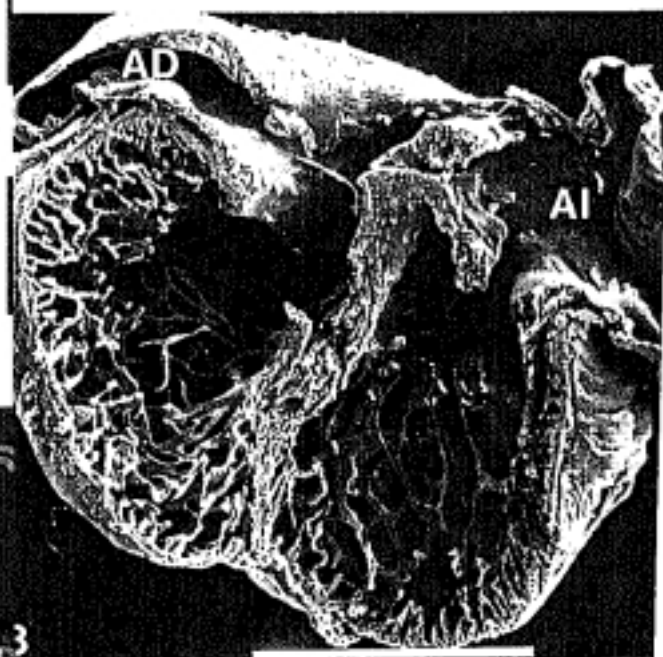
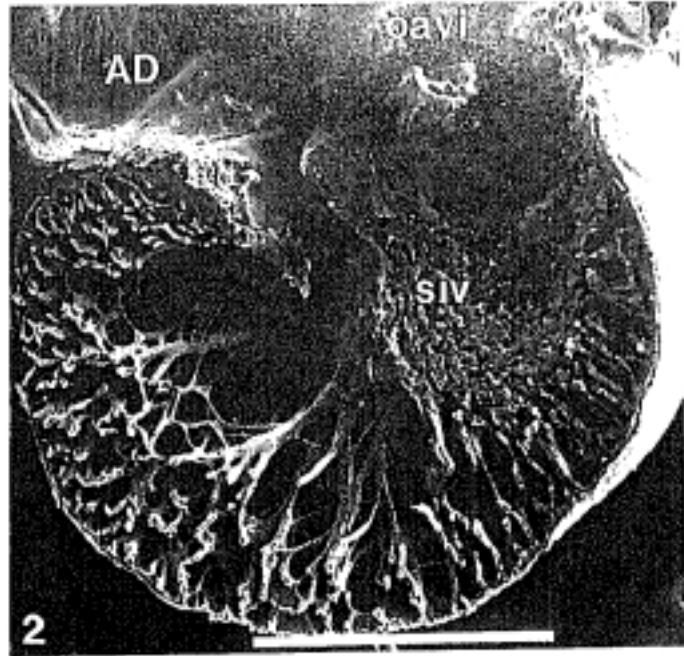
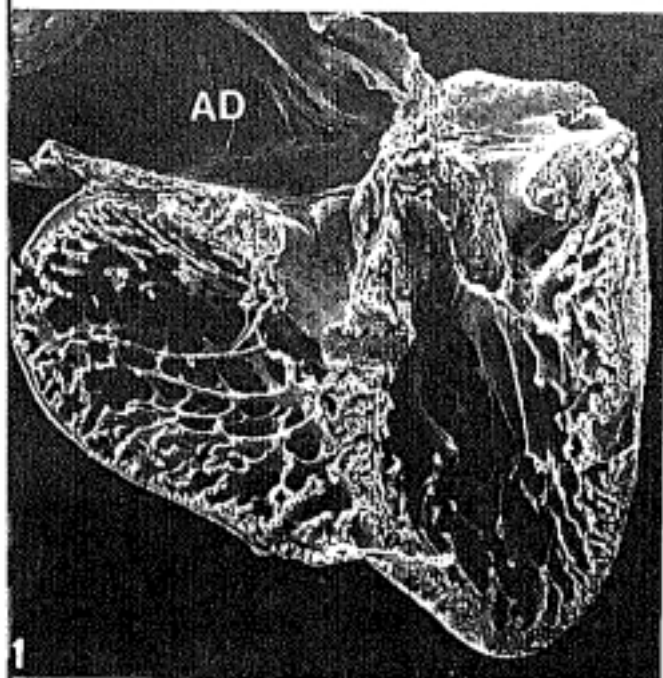
CIIF: comunicación interinfundibular; IA: infundíbulo aórtico; IP: infundíbulo pulmonar; RI: rodete izquierdo.

Barra: 100 μm .

Foto 7. — Embrión Mo 259 (E 35 HH) cortado transversalmente, fragmento apical, visión craneal.

Barra: 1000 μm .





DISCUSSION

I . CONTROLES DE MEB .

Puesto que en el presente trabajo nos propusimos estudiar los corazones desde un punto de vista meramente morfológico y no ultraestructural, no nos planteamos el realizar una fijación específica para el estudio de la matriz extracelular o una postfijación con tetraóxido de osmio.

Sin embargo, una vez analizado el material obtenido, podemos destacar la mayor utilidad de los corazones embrionarios cortados por congelación en el estudio de los espacios endomiocárdicos, de la matriz extracelular, así como de los espacios intercelulares existentes entre los miocitos. Esto es debido a la mayor limpieza del corte que se obtiene empleando el criostato (Ver e.g. LAMINA 14, LAMINA 29, LAMINA 41, LAMINA 48, LAMINA 50, LAMINA 51, LAMINA 52).

Así, frente a las ventajas que presentan los embriones del grupo II (Ver "material y métodos"), los del grupo I permiten un mejor estudio ultraestructural de la preparación.

El proceso de trabeculización se va a iniciar en el E 17 HH.

MANASEK (1970b) realiza un estudio sobre la histogénesis del miocardio en el embrión de pollo, observando como el rápido crecimiento del ventrículo primitivo se acompaña internamente por un proceso de diverticulización que va a cambiar el aspecto de la pared ventricular. Al final del estadio de asa, se van a formar amplios espacios intercelulares en la capa miocárdica. Como resultado, el miocardio compacto en un principio se divide en dos capas: una capa externa o compacta y una capa interna o esponjosa.

Para DOR y col. (1989) el ventrículo primitivo está comprendido entre las curvaturas mayor y menor del asa cardíaca. Dos zonas concéntricas ocupan su cara interna: una lisa cerca de la curvatura menor, otra trabeculada a lo largo de la curvatura mayor. La zona trabeculada ocupa el fondo del ventrículo primitivo. Es común a los dos ventrículos. El miocardio del ventrículo primitivo se divide en una capa externa y otra interna. La capa externa se encuentra revestida superficialmente por el epicardio. La interna se reviste por su cara profunda de endocardio, permaneciendo simple (sin pliegues), en la zona lisa; se pliega y se perfora en la zona trabeculada.

Basándonos en nuestras observaciones consideramos acertada tanto la división del miocardio durante el proceso de trabeculización en dos capas: una capa superficial o externa y una capa profunda o interna, como la división de la capa profunda del miocardio en zona lisa y zona trabeculada. Sin embargo, DOR y col. (1989) en su trabajo no establecen diferencias, como hemos hecho nosotros, entre *conus cordis* y ventrículo primitivo, considerando al ventrículo primitivo como el origen tanto del ventrículo izquierdo como del derecho.

Como consecuencia del crecimiento más rápido de la capa profunda respecto al de la capa superficial, se va a producir el plegamiento de la misma, iniciándose el proceso de trabeculización.

La aparición de estos primeros pliegues se produce de derecha a izquierda, desde la porción proximal del *conus cordis* hacia la porción distal del ventrículo primitivo, de manera más

o menos equidistante perpendicularmente a la curvatura mayor, teniendo por centro el fondo de la curvatura menor (LAMINA 1: Fotos 1 y 2).

Estos pliegues van a dar lugar a los "haces trabeculares principales" (BEN-SHACHAR y col, 1985) o "trabéculas sagitales primitivas" (DOR y col., 1989).

En el E 18 HH apreciamos como al plegamiento de la capa interna, se ha sumado la perforación de la misma dando lugar a la formación de numerosos orificios (LAMINA 2).

Estas perforaciones van a permitir a la sangre irrigar en todo su espesor a la pared miocárdica. Se van a comportar como "coronarias primitivas".

Este hecho podría explicar el significado funcional de la trabeculización durante los primeros estadios del desarrollo.

Del mismo modo que DOR y col. (1989) sostienen que el proceso de trabeculización se inicia a nivel del miocardio "labrando" éste al endocardio, nosotros pensamos que se produce primero el plegamiento de la capa profunda del miocardio así como la aparición de amplios espacios intercelulares entre los miocitos, y secundariamente la invaginación del endocardio (LAMINA 2: Fotos 3, 4 y 5).

En este E 18 HH se va a producir la aparición de los "haces trabeculares secundarios" (BEN-SHACHAR y col., 1985) o "trabéculas primitivas transversales" (DOR y col., 1989).

Para DOR y col. (1989) las trabéculas transversales aparecen únicamente en la parte derecha de la zona trabeculada del

ventrículo primitivo, es decir, en la parte que va a dar lugar a la zona trabeculada del ventrículo derecho

Sin embargo, nosotros hemos observado también "trabéculas transversales" en la parte izquierda de la zona trabeculada, futura zona trabeculada del ventrículo izquierdo (LAMINA 2: Fotos 1 y 2; LAMINA 4: Foto 4), persistiendo al menos hasta el E 24 HH (LAMINA 8: Foto 4; LAMINA 9: Foto 4).

Probablemente, esta discrepancia en la localización de las "trabéculas transversales" sea debida a que estos autores no han estudiado un número suficiente de embriones por estadíos.

Según DOR y col. (1989) la más importante de estas trabéculas es la "banda moderatriz". Proponen que su esbozo es uno de los primeros en aparecer. Junto con la banda septal, de la que es prolongación, aparece precozmente, al final del día 3 de incubación. Nace del borde libre de las trabéculas sagitales septales y "ampulares" derechas. Se proyecta hacia la pared lateral derecha, pasando a modo de puente por encima de las trabéculas subyacentes, insertándose sobre ellas. Así pues, se va a localizar en la parte ventral del ventrículo derecho. No sobrepasa la zona trabeculada. Termina en forma de "T" sobre la primera trabécula sagital, es decir, sobre la situada más a la derecha. Es inconstante. En ocasiones se desdobra. Es de entrada transversal, antes de que se inicie la migración septal. Las otras trabéculas septoparietales aparecerán un poco más tarde.

Nosotros hemos observado una trabécula transversal que aparece entre los días 3-3½. Nace del borde libre de las trabéculas sagitales izquierdas, proyectándose hacia la derecha,

hacia las trabéculas septales. Termina en forma de "T". Es inconstante. Sin embargo, a diferencia de la descrita por DOR y col. (1989), se va a localizar en la pared ventral del futuro ventrículo izquierdo y no en la del derecho (LAMINA 5: Fotos 3 y 4; LAMINA 6: Fotos 3 y 4).

Un poco más tarde, hemos observado un "cordón trabecular" localizado en la pared ventral del ventrículo derecho. Nace del borde libre de las trabéculas sagitales septales y parietales derechas, proyectándose hacia la pared lateral derecha (LAMINA 6: Fotos 5 y 6). Este sí podría corresponderse con la "trabécula transversal" descrita por DOR y col. (1989) como "banda moderatriz".

Pensamos que el motivo por el que DOR y col. (1989) no describen la trabécula transversal, observada por nosotros, en la pared ventral del ventrículo izquierdo (LAMINA 5: Fotos 3 y 4; LAMINA 6: Fotos 3 y 4), y que aparece antes que la descrita por ellos como "banda moderatriz", es que no han estudiado un número de casos suficientes.

En su trabajo existen dos hechos que corroboran nuestras observaciones: 1) La trabécula transversal localizada en la pared ventral del ventrículo derecho que describen como "banda moderatriz" corresponde al corazón de un embrión de 3-3½ días de incubación. 2) En dicho fragmento ventral, al tratarse de un corte oblicuo y no frontal, únicamente observamos la pared ventral del *conus cordis*, y no la del ventrículo primitivo. Así pues, no han podido apreciar la trabécula transversal observada por nosotros en la pared ventral del ventrículo izquierdo.

Por otro lado, opinamos que la "banda moderatriz" no se origina tan precozmente, por lo que no se correspondería con la

trabécula transversal descrita por ellos. Al igual que **VAN MIEROP** (1979) y **WENINK** (1981) pensamos que la "banda moderatriz" se origina en un estadio más tardío a partir del *septum interventriculare*. En nuestros "controles de MEB" podemos observar como coincidiendo con la fusión de los bordes libres de las láminas sagitales que van a dar lugar al *septum interventriculare* en el E 21 HH, se empieza a formar la "banda moderatriz (LAMINA 6: Foto 4), encontrándose perfectamente definida en el E 24 HH (LAMINA 9: Foto 4).

No deben de confundirse las "trabéculas transversales" con los "cordones trabeculares" y los "puentes intercelulares". Las "trabéculas transversales" están constituidas por miocardio revestido de endocardio. Van a experimentar una remodelación durante el proceso de trabeculización, pero van a persistir.

Los "cordones trabeculares" o "celulares" se originan durante el proceso de remodelación de las trabéculas. Están constituidos exclusivamente por células endocárdicas. Van a terminar rompiéndose y desapareciendo (e.g. LAMINA 6: fotos 5 y 6; LAMINA 11: Foto 3).

Los "puentes intercelulares" se van a producir durante el proceso de invaginación del endocardio, surgiendo entre dos células endocárdicas. Van a terminar rompiéndose y desapareciendo (e.g. LAMINA 2: Foto 4).

DOR y col. (1989) en su descripción de las "trabéculas secundarias", en lo que respecta al momento de su aparición, únicamente dicen que lo hacen más tardíamente que las "trabéculas transversales".

Nosotros hemos observado por primera vez las "trabéculas

secundarias" en el E 21 HH, localizadas fundamentalmente en la porción proximal del *conus cordis*, futura zona trabeculada del ventrículo derecho (LAMINA 6: Foto 2). Pese a que en estadios posteriores van a observarse también en el ventrículo izquierdo (LAMINA 8: Fotos 1, 2, 3 y 4), conforme progresa el proceso de trabeculización, van a circunscribirse cada vez más al ventrículo derecho, apenas observándose en el izquierdo.

Al igual que ICARDO y col. (1987) hemos observado diferencias entre las células endocárdicas de la zona lisa y de la zona trabeculada. Las de la zona lisa presentan una forma más o menos poligonal y aplanada, mientras que las de la zona trabeculada son más redondeadas y presentan un núcleo muy marcado. En los puntos donde se va a producir la invaginación del endocardio van a adoptar una forma alargada, presentando pequeñas prolongaciones; se orientan hacia el centro de la invaginación en forma de "roseta" (LAMINA 13: Fotos 1, 2 y 3). Estas diferencias morfológicas existentes entre las células endocárdicas de ambas regiones, trabeculada y lisa, sugieren un papel activo de las células endocárdicas a lo largo del proceso de trabeculización.

Los diferentes trabajos realizados tratando de esclarecer el origen del primitivo *septum interventriculare* defienden básicamente dos teorías: 1) "Teoría de la expansión ventricular" según la cual se va a originar como consecuencia del crecimiento centrífugo de las bolsas trabeculares ventriculares (TANDLER, 1912; FRAZER, 1931; CHANG, 1932; STREETER, 1942 y 1948; GOOR y col., 1970 y 1975; de la CRUZ, 1972; RYCHTER y RYCHTEROVA,

1981; WENINK, 1981; GIMENEZ RIBOTTA y col., 1984). 2) "Teoría de la coalescencia", según la cual se va a originar a partir de un proceso de coalescencia o fusión trabecular (HOCHSTETTER, 1906; MURRAY, 1919; KRAMER, 1942; PATTEN, 1951; HARH y PAUL, 1975; MORSE, 1978; BEN-SHACHAR y col., 1985; ARCILLA, 1986). En el primer caso, se trataría de un crecimiento pasivo y centrífugo. En el segundo caso, sería activo y centrípeto.

Para GIMENEZ RIBOTTA y col. (1984), defensores de la primera teoría, el proceso continuado de la diverticulización miocárdica, conjuntamente con el crecimiento centrífugo de las bolsas trabeculares ventriculares, hacen más aparente aún el primitivo *septum interventriculare*, que se extiende por la pared ventral del asa bulboventricular, hasta el punto de convergencia del borde ventral del espolón bulboventricular con el cojinete endocárdico superior y, por la pared dorsal del ventrículo primitivo, hasta el tubérculo derecho del cojinete endocárdico inferior. Conforme crecen las bolsas trabeculares, sus paredes externas apicomediales se van aproximando entre sí, adosándose y, al final, fusionándose, lo que aumenta considerablemente el tamaño del primitivo *septum interventriculare*. El crecimiento de cada bolsa trabecular es diferente, siendo desde el principio mayor el de la bolsa trabecular izquierda, lo que determina que el primitivo *septum interventriculare* sea mayor por su superficie izquierda que por la derecha.

Entre los partidarios de la segunda teoría, HARH y PAUL (1975) sostienen que las dos partes que constituyen la porción muscular del *septum interventriculare* tienen un origen común, desarrollándose a partir de un proceso de fusión trabecular. De este modo, la pared lisa se forma por la fusión de las

terminaciones finales de las trabéculas, mientras que la porción trabeculada se forma por la fusión de las porciones basales de las trabéculas. Como ya hemos comentado, **BEN-SHACHAR** y col. (1985), y **ARCILLA** (1986) corroboran el hecho de que el tabique muscular interventricular se desarrolla por la fusión de trabéculas más que por la elevación de la pared libre ventricular.

DOR y col. (1989) piensan que la teoría de la expansión ventricular así como la de la coalescencia trabecular, más que contradecirse, coinciden en dos puntos: la expansión de los ventrículos y el defecto de expansión interventricular. Sus observaciones van a corroborar la teoría de la coalescencia trabecular. Así, observan como el *septum* resulta de la unión de cuatro a cinco trabéculas sagitales grandes. El *septum* crece con el ventrículo primitivo, creciendo en altura a medida que se expanden los ventrículos.

Pensamos que existe una razón evidente para justificar la existencia de las dos teorías y es que ambas coexisten a lo largo del proceso de septación ventricular.

En los estadios 17, 18 y 19 HH el desarrollo de la capa externa miocárdica garantiza el crecimiento centrífugo de la porción distal del ventrículo primitivo y de la porción proximal del *conus cordis*. En cuanto al proceso de trabeculización va a progresar más en sentido dorsal, siendo mayor la zona lisa del fragmento ventral que la del fragmento dorsal (**LAMINAS 1 a 3**).

Este hecho continúa observándose en los estadios 20, 21 y 22 HH. Así, en el fragmento ventral se aprecia como la zona lisa se encuentra perfectamente separada de la zona trabeculada por una serie de "cordones celulares" o "cordones trabeculares"

(LAMINA 4: Fotos 3 y 4; LAMINA 6: Fotos 3 y 4; LAMINA 7: Fotos 2 y 4), siendo mayor la zona lisa en el fragmento ventral que en el dorsal.

Esta separación desaparece en el E 23 HH (LAMINA 8: Foto 3).

La diferencia en la progresión del proceso de trabeculización de las porciones ventral y dorsal, creemos que está relacionado con: 1) Un mayor crecimiento de la porción distal del ventrículo primitivo y de la porción proximal del *conus cordis* en sentido dorsocaudal. 2) Con el crecimiento del canal aurículoventricular. 3) Con el desplazamiento del *conus cordis*. 4) Con el inicio del proceso de coalescencia en la porción ventral.

BEN-SHACHAR y col. (1985) en su estudio de los acontecimientos morfogénéticos que tienen lugar en el ventrículo del corazón embrionario de pollo, no identifican el tabique muscular interventricular en los estadios 20 al 22 HH. Sostienen, al igual que ARCILLA (1986), que va a ser hacia el final del estadio 26 HH cuando las láminas trabeculares que han aumentado en número en la zona que limita ambas porciones del asa comiencen a fusionarse a nivel de las "placas trabeculares" para dar lugar a la formación del *septum*, permaneciendo separadas caudalmente. Este proceso de fusión se va a completar alrededor del E 30 HH.

A diferencia de estos autores, hemos identificado el inicio de la formación del *septum interventriculare* en el E 20 HH. Así, en la porción ventral un número determinado de trabéculas, 4 ó 5, se van a aproximar y fusionar iniciándose el "proceso de coalescencia" y dando lugar a la formación del cuerno ventral del *septum interventriculare* (LAMINA 4: Fotos 3 y 4; LAMINA 5: Foto

3). En el fragmento dorsal ha disminuido la distancia existente entre el borde libre de estas 4 ó 5 láminas trabeculares con respecto al resto de las láminas trabeculares, permaneciendo sin fusionar (LAMINA 5: Fotos 1 y 2).

Creemos que el motivo por el que BEN-SHACHAR y col. (1985) y ARCILLA (1986) no han observado la fusión de las láminas trabeculares que van a formar el *septum interventriculare* hasta finales del E 26 HH, es debido a que se van a empezar a fusionar ventralmente por su borde libre, permaneciendo separadas dorsocaudalmente. Así pues, dependiendo del nivel del corte, no se va a observar la fusión de las láminas trabeculares, dado que dorsal y caudalmente permanecen separadas.

En los estadios 21, 22 y 23 HH (LAMINA 6: Fotos 3, 4 y 5; LAMINA 7; LAMINA 8: Fotos 1 y 3) las láminas trabeculares que comenzaron a coalescer en el E 20 HH para dar lugar a la formación del *septum interventriculare*, han continuado el proceso de fusión a nivel de su borde libre, permaneciendo separadas a nivel de su implantación en la pared ventricular. Todavía no se aprecia el cuerno dorsal del *septum interventriculare*, aunque sí se ha producido una progresión en sentido ventrodorsal del proceso de coalescencia a partir del punto de anclaje en la porción ventral. No se observan diferencias en los espacios existentes a nivel de la implantación en la pared ventricular entre las láminas trabeculares que se están fusionando y el resto de láminas trabeculares.

Hasta el E 23 HH, la aproximación y posterior fusión de las láminas trabeculares que van a constituir el *septum* se produce como consecuencia del proceso continuado de trabeculización asociado al crecimiento centrífugo de las bolsas trabeculares,

y no por un defecto de expansión de la capa externa del miocardio interventricular.

El que se inicie la fusión en la porción ventral es debido a la menor expansión que experimenta con respecto a la porción dorsal.

Va a ser a partir del E 24 HH, una vez constituido el cuerno dorsal del *septum interventriculare* (LAMINA 9: Fotos 1 y 2), cuando se aprecia un defecto de expansión de la capa externa del miocardio interventricular, disminuyendo los espacios existentes entre las láminas trabeculares que están formando el *septum* y comenzando su proceso de coalescencia a nivel caudal.

El proceso de coalescencia va a continuar en los estadios siguientes, disminuyendo los espacios intertrabeculares existentes en el espesor del *septum interventriculare*.

En el E 28 HH (LAMINA 17) prácticamente ha concluido el proceso de coalescencia, faltando únicamente por constituirse la *pars membranacea* del *septum*.

Hasta el E 35 HH el *septum interventriculare* va a aumentar de grosor por un "proceso de compactación". Este proceso es mayor por su cara izquierda que por su cara derecha. Así, en este estadio, mientras la cara izquierda es lisa en su práctica totalidad, la cara derecha es trabeculada en su mitad inferior (LAMINA 27 y 28).

En cuanto a los mecanismos del proceso de trabeculización, nuestros resultados nos permiten corroborar los trabajos de ICARDO y col.(1987). Este grupo realizó un estudio morfológico sobre la trabeculización ventricular en el embrión de pollo. Pese a su aparente simplicidad, la trabeculización está lejos

de ser un simple proceso. Parece ser la expresión de tres sucesos estrechamente relacionados: la formación de invaginaciones endocárdicas que terminan invadiendo el miocardio; el desarrollo de amplios espacios intercelulares entre los miocitos; la disminución en el espesor de la matriz extracelular. Así, la trabeculización parece ser el resultado de una secuencia compleja de sucesos coordinados en los que las tres capas del corazón podrían estar implicadas.

El patrón trabecular difiere en ambos ventrículos.

Hasta el E 20 HH, momento en el que se inicia el proceso de coalescencia que va a dar lugar a la formación del *septum interventriculare*, no se observan diferencias entre las trabéculas sagitales de las porciones trabeculadas del *conus cordis* y del ventrículo primitivo.

A partir de este estadio, en el que ya hablaremos de ventrículo derecho e izquierdo, comienza a evidenciarse el diferente crecimiento centrífugo que experimentan ambos ventrículos. El ventrículo derecho va a expandirse siguiendo un eje transversal y oblicuo con respecto al *septum interventriculare*, mientras que el ventrículo izquierdo lo hace según un eje longitudinal anteroposterior.

Como resultado del diferente crecimiento centrífugo experimentado por ambos ventrículos, va a variar la disposición arquitectural de las trabéculas. Mientras que en el ventrículo izquierdo conservan la orientación dorsoventral inicial, en el ventrículo derecho van a orientarse de manera semicircular, aproximándose por su borde libre y separándose por su borde parietal.

Al mismo tiempo van a presentar diferencias morfológicas.

En el ventrículo izquierdo presentan la forma de láminas altas, engrosadas por su borde libre. Las caras de las láminas son lisas cerca de su borde libre y trabeculadas cerca de su borde parietal. Presenta pocas trabéculas secundarias y ninguna transversal a partir del E 24 HH.

En el ventrículo derecho son más pequeñas y delgadas. Se aprecian numerosas trabéculas secundarias y transversales.

En el E 35 HH de corazón maduro, el patrón trabecular del ventrículo izquierdo se presenta más regular que el del ventrículo derecho. Presenta unas trabéculas gruesas, redondeadas, entre las que se intercalan algunas trabéculas más delgadas, existiendo espacios intertrabeculares entre las mismas. Se van a disponer más o menos longitudinalmente siguiendo el eje mayor del ventrículo izquierdo. Van a tener por centro la cámara de salida del mismo o infundíbulo aórtico (LAMINA 28: Foto 3).

En el ventrículo derecho las trabéculas son más delgadas, observándose una fina red de cordones trabeculares en su superficie. Las trabéculas se van a disponer siguiendo un semicírculo, coincidiendo sus extremos con el anclaje ventral y dorsal del *septum interventriculare* (LAMINA 28: Foto 2).

Clásicamente, se consideran las cámaras de entrada y de salida ventriculares lisas, es decir, no trabeculadas. Efectivamente, esto es así en el corazón adulto.

Sin embargo, hemos observado como el infundíbulo aórtico se ve involucrado en el proceso de remodelación trabecular, fundamentalmente su pared posterior (LAMINA 21: Fotos 3 y 4). Este proceso de remodelación de la pared posterior del

infundíbulo aórtico prácticamente ha concluido en el E 33 HH (LAMINA 24: Fotos 6 y 7).

Probablemente este proceso de remodelación que experimenta la pared posterior del infundíbulo aórtico esté relacionado con la fusión de los cojinetes endocárdicos para formar el *septum intermedium*.

Aunque no constituye el tema de nuestra investigación, hemos realizado dos observaciones de interés en lo que a la aparición de los cojinetes endocárdicos y del *foramen secundum* se refiere.

SISSMAN (1970) señala que los cojinetes endocárdicos ventral y dorsal aparecen en el E 19 HH.

GARCIA PELAEZ (1982) sitúa la aparición de los cojinetes en el E 18 HH.

Nosotros los hemos observado claramente a MEB en el E 20 HH, lo que no quiere decir que la diferenciación de dichas estructuras se haya iniciado antes.

Por otro lado, MORSE y col. (1984) en su estudio sobre la formación del *septum interauriculare* en el embrión de pollo, describen como antes de que se produzca la completa fusión entre el *septum primum* y los cojinetes del canal auriculoventricular, aparecen numerosas perforaciones en el *septum primum* que permiten el paso de sangre desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda dando lugar al *foramen secundum*. Estos orificios se sitúan en la porción dorsal del tabique, no observándose nunca en su mitad ventral.

Sin embargo, en la foto 2 de la lámina 6 correspondiente al fragmento ventral de un corazón embrionario del E 32 HH, se aprecia como el *foramen secundum* se va a localizar también en la

mitad ventral del *septum interauriculare*.

II . MORTALIDAD Y MALFORMACIONES .

El desarrollo cardíaco se puede considerar como un proceso dinámico de crecimiento y morfogénesis acompañado de cambios en la función hemodinámica.

Los cambios morfológicos que se producen durante el desarrollo del corazón han sido ampliamente estudiados.

Sin embargo, se dispone de menos información sobre los cambios hemodinámicos producidos.

Durante mucho tiempo los embriólogos han especulado sobre el posible papel de la función hemodinámica en el desarrollo estructural del sistema cardiovascular.

La dificultad en establecer la interrelación entre la forma y la función del corazón durante el desarrollo se ha basado esencialmente en la ausencia de técnicas para cuantificar los factores hemodinámicos de la circulación precoz.

Se han realizado varios trabajos en un intento de profundizar en el conocimiento de los cambios hemodinámicos producidos durante la morfogénesis cardíaca, estableciéndose los modelos de flujo sanguíneo existentes en el corazón embrionario, lo que ha proporcionado una base para analizar el papel que juegan los factores hemodinámicos durante la cardiogénesis.

El análisis de estudios experimentales que modifican los patrones de flujo proporciona únicamente indicios deductivos que conducen a algunos investigadores a formular la hipótesis de que la alteración funcional constituye un mecanismo patogénico de anomalías morfológicas (Ver el subapartado 5 correspondiente a "**Función hemodinámicos**" del apartado II "**MECANISMOS RESPONSABLES DEL DESARROLLO CARDIACO: FACTORES HEMODINAMICOS**" de la

INTRODUCCION).

Así pues, en los trabajos realizados modificando el volumen total circulante, a excepción de los efectuados en nuestro Departamento (BENITEZ RUBIO, 1986; PEREZ DE MIGUELSANZ, 1987; PUERTA y col., 1987; PEREZ DE MIGUELSANZ y col., 1989; TABORDA LOPEZ, 1990), se ha estudiado exclusivamente las modificaciones fisiológicas producidas, sin tener en cuenta el posible papel de los factores hemodinámicos en la patogenia de las malformaciones cardíacas congénitas.

BENITEZ RUBIO (1986) y TABORDA LOPEZ (1990) disminuyendo el flujo de entrada al corazón mediante la supresión del aporte venoso que llega al mismo a través de las venas vitelinas, mediante ligadura o sección de una de ellas, y PEREZ DE MIGUELSANZ (1987) aumentando el flujo de entrada mediante la perfusión a través de las venas vitelinas de una cantidad determinada de sangre de embrión de pollo, llevan a cabo un estudio morfológico de los resultados. Obtienen malformaciones cardíacas que afectan a las diferentes porciones del corazón, así como a los derivados de los arcos aórticos. Las anomalías obtenidas fueron similares tanto aumentando como disminuyendo el flujo de entrada al corazón, variando el porcentaje de aparición de las mismas en ambos casos. Las malformaciones cardíacas más frecuentes fueron las obtenidas a nivel de la región ventricular. En ambos casos las alteraciones ventriculares consistían en una fuerte modificación del patrón de trabeculización normal, con tres patrones distintos: 1) Corazones de paredes muy gruesas y con escasas trabéculas a modo de mamelones; 2) Corazones con paredes muy delgadas, con trabéculas de disposición paralela y de pequeño tamaño, con

ausencia de ellas en determinadas zonas del ventrículo derecho;

3) Corazones de morfología mixta, con paredes de grosor irregular en las que observamos grandes trabéculas en la zona de pared engrosada, o pequeñas trabéculas paralelas en la zona de pared adelgazada.

Estos autores concluyen que las alteraciones de los factores hemodinámicos durante los momentos claves del período morfogenético cardíaco constituyen un mecanismo patogénico inespecífico en la producción de malformaciones cardíacas.

En el presente trabajo nos planteamos profundizar en las alteraciones provocadas, al aumentar el flujo de entrada al corazón, sobre el desarrollo del miocardio y su importancia en las anomalías congénitas cardíacas.

Utilizando la técnica ya normalizada en nuestro laboratorio (PEREZ DE MIGUELSANZ 1987 y 1989), inyectamos a través de una rama de la vena vitelina derecha tres volúmenes estándar diferentes de sangre de embrión de pollo (7, 15 y 25% del volumen total circulante) a embriones de los estadios 22, 25 y 29 HH, siendo reincubados hasta el E 35 HH.

El hecho de realizar el aumento de flujo a través de la vena vitelina derecha y no por la izquierda es debido a los resultados obtenidos por PEREZ DE MIGUELSANZ (1987), en los que al actuar sobre la vena vitelina derecha obtiene una mayor incidencia de malformaciones cardíacas y una mayor tasa de supervivencia que al hacerlo sobre la vena vitelina izquierda.

Dicha autora propone que esto puede ser debido a una posible independencia por parte de ambas corrientes dentro del tronco

común que recorren hasta llegar al seno venoso donde desembocan junto al conducto de Cuvier derecho. Se basa en los siguientes trabajos.

MEIER (1987) describe los patrones de flujo de una unión asimétrica afirmando que pueden producirse "burbujas de separación", formadas por un gradiente de presión adversa del flujo en el área de unión. Van a ser zonas de remolinos estacionarios que rotan lentamente y se sitúan en las paredes más laterales. Propone también la existencia de un flujo divisor entre ambas corrientes en el área de unión, haciendo que las corrientes procedentes de ambos vasos discurren de forma independiente y sin posibles mezclas durante su recorrido común.

Las venas vitelinas u onfalomesentéricas procedentes del saco vitelino se introducen en el embrión a nivel de la porta intestinal anterior y se fusionan en el día tres de incubación formando el *ductus venosus*, alrededor del cual, más tarde, se desarrollará el hígado. El vaso resultante unido al conducto de Cuvier derecho forman una gran corriente sanguínea derecha, mientras que la izquierda sólo está compuesta por el conducto de Cuvier (**HAMILTON, 1952; ROMANOFF, 1960**).

YOSHIDA y col. (1983), mediante estudios microangiográficos con azul de metileno, describen dos corrientes intracardíacas en embriones comprendidos entre los estadios 14 y 22 HH.

ARCILLA (1986) estudiando los modelos de flujo durante el desarrollo del corazón, antes de la septación y formación valvular, observa dos modelos de corrientes análogos a los descritos por **YOSHIDA y col., 1983**, a los que denomina tipo A y tipo B. Estos dos modelos de corrientes difieren de los descritos por **BREMER (1929, 1931/1932)** y **JAFFEE (1965)** quienes

describieron una corriente derecha y otra izquierda que adoptan un curso espiral en la región troncoconal. **ARCILLA** observa que a nivel troncoconal las corrientes no siguen una trayectoria espiral, al menos durante los primeros estadios del desarrollo cardíaco, no estando de acuerdo con el posible papel de estas corrientes en la septación troncoconal. Por lo tanto, **YOSHIDA y col.** y **ARCILLA** no comparten la teoría flujo moldeante defendida por **BREMER** y **JAFFEE** entre otros. Sostienen que la septación, al igual que otros acontecimientos básicos del desarrollo, es un proceso intrínseco y programado en los primeros estadios del desarrollo.

Por otro lado, los territorios irrigados por cada una de las venas vitelinas no están claramente delimitados, dadas las numerosas interconexiones existentes entre ellos. Es difícil establecer si una irriga un territorio mayor que la otra, siendo lo más probable que exista un equilibrio entre las dos corrientes a nivel del *ductus venosus* (**HAMILTON, 1952; ROMANOFF, 1960**).

Basándonos en el hecho de que las dos corrientes procedentes de las venas vitelinas derecha e izquierda desembocan en un vaso común, asociadas al conducto de Cuvier derecho, en el seno venoso, creemos que la posible independencia por parte de ambas corrientes dentro del tronco común que recorren hasta llegar al seno venoso, podría explicar las diferencias obtenidas por **PEREZ DE MIGUELSANZ (1987)** al actuar sobre la vena vitelina derecha o sobre la izquierda.

Sin embargo, no se puede descartar el que ambas corrientes posean un calibre diferente, contribuyendo de un modo desigual en la morfogénesis cardíaca.

Al igual que PEREZ DE MIGUELSANZ (1986), al inyectar sangre de embrión de pollo tratamos de evitar la hipoxia, factor teratogénico adicional (GRABOWSKI y PAAR, 1958; JAFFEE, 1971, 1976 y 1979) en todas las experiencias realizadas hasta la fecha por otros grupos sobre la influencia del aumento de flujo en la morfogénesis cardíaca, en las que inyectan dextrano y/o solución Ringer (CLARK, 1984; WAGMAN y CLARK, 1985) .

La sangre inyectada fue obtenida a partir de embriones de 12 a 16 días de incubación. Los embriones receptores fueron operados entre los 3½ - 4 y 6½ días de incubación (Estadíos 22 a 29 HH).

La composición de la sangre inyectada, procedente de los embriones donantes, va a variar con respecto a la de los embriones receptores.

Nosotros, al inyectar sangre de embriones de 12 a 16 días de incubación a embriones de 3½ a 6½ días, conseguimos que los niveles de hemoglobina y el valor hematocrito de la sangre inyectada sean mucho mayores que la del embrión receptor (RYCHTER y col., 1955), con lo que evitamos el factor hipoxia.

El aumento en la viscosidad del flujo sanguíneo del embrión receptor, provocado por el mayor valor hematocrito de la sangre perfundida (MEIER, 1987), va a dar lugar: 1) Incremento del gasto cardíaco. 2) Disminución en la tendencia a la aparición de flujo turbulento (GUYTON, 1984).

El aumento del gasto cardíaco como mecanismo de respuesta ante una sobrecarga hemodinámica aguda entra dentro de nuestros planteamientos de trabajo. Podría explicar la mortalidad intraoperatoria obtenida.

Por otro lado, la disminución en la tendencia a la aparición

de flujo turbulento favorece que al realizar la perfusión no se produzca un flujo turbulento anómalo.

LE DOUARIN y col. (1984) llevan a cabo un estudio sobre el desarrollo del sistema inmunitario en el embrión de pollo. El primer indicio de células precursoras de linfocitos invadiendo el timo se observa entre los 5 y 6 días de incubación (Estadíos 27 a 29 HH). Existe un segundo y un tercer período de colonización. El segundo se va a producir entre los 11 y 12 días (Estadíos 37 a 38 HH), y el tercero entre los 17 y 19 días (Estadíos 43 a 45 HH). Por otro lado, la diferenciación en el mesénquima de la bolsa de Fabricio de granulocitos y eritrocitos tiene lugar entre los días 8 y 18 (Estadíos 34 a 44 HH). En ambos casos, no se pueden considerar los linfocitos maduros hasta el día 20 de incubación (Estadíos 45 y 46 HH).

Pese a que el sistema inmune en el pollo empieza a funcionar muy precozmente (E 45 HH), en nuestras experiencias los embriones han sido fijados entre 8½ y 9 días (E 35 HH), por lo que el rechazo por incompatibilidad inmunológica queda descartado.

1.- Mortalidad.

Los mortalidad obtenida en los diferentes grupos estudiados fue:

- Testigos de tirode: 22'2% de la totalidad de embriones considerados en este grupo.

- Testigos de heparina: 35'8% de la totalidad de embriones considerados en este grupo.

- Embriones operados: 43'6% de la totalidad de embriones considerados en este grupo.

Dicha incidencia queda recogida en la TABLA 48.

En nuestros planteamientos iniciales no esperábamos obtener una mortalidad significativa en los grupos correspondientes a los "Testigos de tirode" y "Testigos de heparina".

Del mismo modo que calculamos los tres volúmenes estándar inyectados a los "Embriones operados", correspondientes al 7, 15 y 25% del volumen total de sangre circulante en los estadios 22, 25 y 29 HH (Ver el apartado 6 de MATERIAL Y METODOS), hemos calculado a qué porcentaje del volumen total circulante corresponden las cantidades de tirode y de tirode + heparina inyectadas a los "Testigos de tirode" y "Testigos de heparina" respectivamente, en los estadios 22, 25 y 29 HH, con el fin de poder extrapolar datos:

- Testigos de tirode y de heparina intervenidos en el E 22 HH: las cantidades inyectadas correspondieron aproximadamente a un ↑ 3'5% del volumen total circulante.

TABLA 48.

INCIDENCIA DE MORTALIDAD.

	EMBRIONES CONSIDERADOS	EMBRIONES MUERTOS	% MORTANDAD
1. TESTIGOS DE TIRODE:	72	16	22'2%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	30	8	26'6%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	22	3	13'6%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	20	5	25%
2. TESTIGOS DE HEPARINA:	92	33	35'8%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	40	17	42'5%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	31	11	35'4%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	21	5	23'8%
3. EMBRIONES OPERADOS:	261	114	43'6%
En el E 22 HH.	73	28	38'3%
↑ 7%	26	7	26'9%
↑ 15%	34	19	55'8%
↑ 25%	13	2	15'3%
En el E 25 HH.	117	62	52'9%
↑ 7%	40	18	45%
↑ 15%	47	28	59'5%
↑ 25%	30	16	53'3%
En el E 29 HH.	71	24	33'8%
↑ 7%	22	5	22'7%
↑ 15%	24	7	29'1%
↑ 25%	25	12	48%

- Testigos de tirode y de heparina intervenidos en el E 25 HH: las cantidades inyectadas correspondieron aproximadamente a un ↑ 1'6% del volumen total circulante.

- Testigos de tirode y de heparina intervenidos en el E 29 HH: las cantidades inyectadas correspondieron aproximadamente a un ↑ 0'9% del volumen total circulante.

Así, el mayor volumen inyectado en ambos grupos testigo fue del 3'5%.

El único factor que tienen en común los tres grupos, y que no podría explicar la elevada mortalidad de los dos grupos testigo, es el aumento de volumen producido.

Pese a que la mayor mortalidad correspondió al grupo de los "Embriones operados", si comparamos el número de embriones considerados en este grupo, 261 embriones considerados, con los de los "Testigos de tirode", 72 embriones considerados, y de "heparina", 92 embriones considerados, comprobamos que este dato no es del todo significativo.

El motivo por el que la mortalidad ha sido tan elevada en los dos grupos testigo posiblemente sea debido a la situación de hipoxia creada como consecuencia de la hemodilución provocada al inyectar tirode y tirode + heparina. Este factor teratogénico, como ya hemos comentado, se evita al perfundir sangre de embrión de pollo en el caso de los "Embriones operados"

Al analizar la TABLA 48 llaman la atención una serie de datos.

Dentro de los "Embriones operados" la mayor mortalidad correspondió a los embriones intervenidos en el E 25 HH. Esto

puede deberse a que el E 25 HH constituya un período crítico en la morfogénesis del corazón. Así, entre los estadios 23 al 30 HH se produce el mayor número de cambios morfogenéticos a nivel cardíaco. Estos se pueden ver alterados, produciéndose numerosas y variadas anomalías que conducen a la muerte del embrión.

Los embriones operados en el E 22 HH toleran peor los aumentos medios (15%).

Al igual que PEREZ DE MIGUELSANZ (1987) pensamos que los corazones de los embriones más jóvenes, en nuestro caso los del E 22 HH, presentan una mayor capacidad para adaptarse a nuevas condiciones, pudiendo sufrir cambios iniciales que podrán asumir a lo largo del desarrollo; aunque estas modificaciones iniciales provoquen anomalías, en todo caso, van a ser compatibles con la vida.

Por el contrario, los intervenidos en el E 29 HH toleran peor los aumento mayores (25%).

El que se alteren las diferentes porciones de los corazones correspondientes a embriones mayores, las cuales se encuentran en un período morfogenético más avanzado, es mucho más difícil. Los corazones presentan un grado de maduración mayor pudiendo resistir los cambios hemodinámicos provocados sin alterarse, hasta que llega un momento en que el aumento provoca el fallo del corazón.

De los 503 embriones destinados a estos tres grupos estudiados, 78 no fueron considerados por presentar hemorragia durante el transcurso de la intervención o por morir en los 30 primeros minutos tras la intervención. En este último caso, consideramos que la mortalidad es debida a la modificación de los

patrones hemodinámicos producida en un breve período de tiempo y que el embrión no es capaz de superar.

Durante la intervención el embrión intenta compensar el aumento de volumen provocado mediante un incremento de la frecuencia cardíaca. En aquellos casos en los que la perfusión se realizó demasiado deprisa, no dando tiempo al embrión a normalizar su situación hemodinámica, tras la taquicardia inicial se producía una arritmia, y en ocasiones, en última instancia, el paro cardíaco, e incluso la ruptura de una pared vascular o de la aurícula.

Así, RAJALA y col. (1984a y 1984b) observan como los embriones que presentan disritmias al ser tratados durante el E 24 HH con epinefrina, presentan una mortalidad significativamente más elevada.

Por otro lado, CLARK (1984) señala que pequeños cambios en el volumen circulante se traducen en grandes alteraciones en la reología embrionaria.

Resulta difícil establecer si la mortalidad, en algunas ocasiones, se haya podido producir como consecuencia de una malformación cardíaca secundaria a la técnica empleada, dada la imposibilidad de estudiar los corazones de los embriones muertos por su estado de maceración.

2.- Malformaciones morfológicas externas.

Dado que el estudio de las malformaciones morfológicas externas, obtenidas en un porcentaje importante, se aleja de nuestros objetivos así como de la recopilación bibliográfica realizada, no vamos a llevar a cabo una discusión en profundidad de estos hallazgos. Nos limitaremos a presentarlos de una forma sucinta, en un intento de facilitar su análisis por parte de los lectores interesados en el tema.

El 17'6% de la totalidad de los embriones considerados presentaron algún tipo de malformación morfológica externa. El número de casos por grupo estudiado fue:

- Testigos de tirode: 15 embriones malformados, lo que supone un 20'8% del total de embriones considerados en este grupo.

- Testigos de heparina: 10 embriones malformados, lo que supone un 10'8% del total de embriones considerados en este grupo.

- Embriones operados: 50 embriones malformados, lo que supone un 19'1% del total de embriones considerados en este grupo.

Dicha incidencia queda recogida en la **TABLA 49**.

En nuestros planteamientos iniciales no esperábamos obtener una incidencia de malformaciones morfológicas externas en los "Testigos de tirode" y "Testigos de heparina" significativa con

TABLA 49 .

**INCIDENCIA DE MALFORMACIONES
MORFOLOGICAS EXTERNAS .**

	EMBRIONES CONSIDERADOS	EMBRIONES MALFORMADOS	% MALFORMACIONES
1. TESTIGOS DE TIRODE:	72	15	20'8%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	30	8	26'6%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	22	6	27'2%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	20	1	5%
2. TESTIGOS DE HEPARINA:	92	10	10'8%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	40	3	7'5%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	31	4	12'9%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	21	3	14'4%
3. EMBRIONES OPERADOS:	261	50	19'1%
En el E 22 HH.	73	13	17'8%
↑ 7%	26	7	26'9%
↑ 15%	34	5	14'7%
↑ 25%	13	1	7'6%
En el E 25 HH.	117	14	11'9%
↑ 7%	40	6	15%
↑ 15%	47	7	14'8%
↑ 25%	30	1	3'3%
En el E 29 HH.	71	23	32'3%
↑ 7%	22	4	18'1%
↑ 15%	24	3	12'5%
↑ 25%	25	16	64%

respecto a la presentada por los "Testigos en blanco" o por los "Controles de MEB".

Sin embargo, al igual que ocurrió con la mortalidad, la incidencia de malformaciones morfológicas externas presentada por los "Testigos de tirode" y "Testigos de heparina" ha sido superponible a la presentada por los "Embriones operados"

El único factor que tienen en común los tres grupos, y que no podría explicar la elevada incidencia de malformaciones morfológicas externas presentada por los dos grupos testigo, es el aumento de volumen producido.

El motivo por el que la incidencia de malformaciones morfológicas externas haya sido tan elevada en los dos grupos testigo posiblemente sea debido a la situación de hipoxia creada como consecuencia de la hemodilución provocada al inyectar tirode y tirode + heparina. Este factor teratogénico, como ya hemos comentado, se evita al perfundir sangre de embrión de pollo en el caso de los "Embriones operados"

Al comparar las TABLAS 48 y 49, llama la atención el hecho de que los embriones operados en el E 29 HH presentan una menor mortalidad y una mayor incidencia de malformaciones morfológicas externas que los operados en los estadios 22 y 25 HH. Esto refuerza nuestra idea de que en el E 29 HH el grado de maduración presentado por el corazón le permite resistir los cambios hemodinámicos sin alterarse, no ocurriendo lo mismo con otros órganos embrionarios.

No hemos observado malformaciones apreciables en los "Testigos en blanco" ni en los "Controles de MEB", a excepción de alteraciones en el desarrollo de las extremidades, por lo que

pensamos que las malformaciones obtenidas no son espontáneas, sino motivadas por la técnica empleada.

Resulta difícil establecer si las malformaciones morfológicas externas son secundarias a las malformaciones cardíacas asociadas, dado que de los 75 embriones considerados que presentaron malformaciones morfológicas externas:

- 19 murieron antes de alcanzar el E 35 HH, siendo imposible el determinar si presentaban o no algún tipo de malformación cardíaca dado su estado de maceración.

- 23 → MO no habiendo sido estudiados todavía.

- 33 → MEB.

Así pues, existen 42 embriones de los 75 que presentaron malformaciones morfológicas externas de los cuales no sabemos si tenían o no malformación cardíaca asociada.

De los 33 embriones con malformaciones morfológicas externas procesados para su estudio a MEB, únicamente 13 tenían alguna malformación cardíaca asociada.

A diferencia de **PEREZ DE MIGUELSANZ (1987)**, no creemos que las malformaciones morfológicas externas sean secundarias a las malformaciones cardíacas asociadas, sino que pensamos son debidas a la influencia directa de la técnica empleada en otras estructuras embrionarias.

Las malformaciones y el número de casos obtenidos fue el siguiente:

- **DEFECTOS DE CIERRE DE LA PARED VENTRAL**, 42 casos, lo que supone un 56% de los embriones malformados:

- **Ectopia cordis**: 10 casos (13'3%).

- Celosomía abdominal: 13 casos (17'3%).
- Celosomía tóracoabdominal: 19 casos (25'3%).

- ALTERACIONES DEL SEGMENTO CAUDAL, 38 casos, lo que supone un 50'6% de los embriones malformados:

- Síndrome de cola corta incipiente: 2 casos (2'6%).
- Síndrome de cola corta marcado: 10 casos (13'3%).
- Ausencia total de cola: 26 casos (34'6%).

- ALTERACIONES DEL PICO, 25 casos, lo que supone el 33'3% de los embriones malformados:

- Alteración en la congruencia de los picos denominada desviación de pico o picos en X ("Cross-beak"): 12 casos (16%).
- Pico hipoplásico: 8 casos (10'6%).
- Mandíbula hipoplásica: 3 casos (4%).
- Maxilar hipoplásico: 2 casos (2'6%).

- ALTERACIONES OCULARES, 18 casos, lo que supone un 24% de los embriones malformados:

- Anoftalmía bilateral: 1 caso (1'3%).
- Anoftalmía izquierda: 3 casos (4%).
- Microftalmía bilateral: 1 caso (1'3%).
- Microftalmía izquierda: 12 casos (16%).
- Retraso en el desarrollo de ambos ojos: 1 caso (1'3%).

- ALTERACIONES DE LAS EXTREMIDADES, 12 casos, lo que supone un 16% de los embriones malformados:

- Retraso en desarrollo de las extremidades superiores e inferiores: 8 casos (10'6%).
- Extremidades inferiores malformadas: 3 casos (4%).
- Extremidades inferiores fusionadas: 1 caso (1'3%).

- ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, 3 casos, lo que

supone un 4% de los embriones malformados:

- **Exencefalia:** 2 casos (2'6%).
- **Hidrocefalia:** 1 caso (1'3%).

A continuación, vamos a hacer un breve comentario de cada uno de los grupos de alteraciones morfológicas externas obtenidos

a) Defectos de cierre de la pared ventral.

STEPHAN (1955) al suprimir la corriente de la vena vitelina derecha en embriones de 27 a 32 horas obtiene celosomía abdominal asociada en algunos casos a ectopia cordis.

ROHR Y VAUPEL (1975) al ligar la vena vitelina derecha en embriones de los estadios 18 al 24 HH obtiene casos de ectopia cordis.

HURLE Y COLVEE (1983) introducen un alambre de tungsteno bajo la porción troncoconal en embriones de 3½ días obteniendo malformaciones cardíacas, de las válvulas sigmoideas, así como defectos de cierre de la pared ventral.

BENITEZ RUBIO (1986) al ligar la vena vitelina derecha o la izquierda obtiene algunos casos de celosomía abdominal asociada en ocasiones a ectopia cordis.

PEREZ DE MIGUELSANZ (1987) al aumentar el volumen sanguíneo circulante a través de las venas vitelinas derecha e izquierda obtiene algún caso de celosomía abdominal.

Pensamos que dicha alteración puede ser debida al efecto mecánico provocado por la técnica utilizada en nuestras experiencias que va a impedir el correcto cierre de la pared ventral.

b) Alteraciones del segmento caudal .

PEREZ DE MIGUELSANZ (1987) obtiene casos de alteraciones del segmento caudal al aumentar el volumen sanguíneo a través de las venas vitelinas derecha e izquierda.

Creemos que como consecuencia directa de la técnica empleada se podrían producir modificaciones en el patrón normal de las ramas de la aorta abdominal responsables de la irrigación de esta zona.

c) Alteraciones del pico.

En condiciones normales, a partir del E 20 HH, el proceso maxilar se observa igual o mayor que el proceso mandibular. En el E 21 HH el proceso maxilar es definitivamente mayor que el proceso mandibular (HAMILTON, 1952).

Todas las arterias que van a irrigar el pico derivan de la aorta dorsal y de las arterias segmentarias. A los 4½ días de incubación la carótida primitiva derivada de la aorta ventral va a dar lugar a los ramos maxilar y mandibular (ROMANOFF, 1960).

BARRAQUER COMPTE (1987) en su estudio sobre el desarrollo de la inervación ocular realizando autoinjertos heterotópicos de las vesículas encefálicas, obtiene duplicaciones del maxilar y de la mandíbula, defectos en la fusión de los procesos palatinos y desviaciones de pico.

PEREZ DE MIGUELSANZ (1987), al aumentar el volumen sanguíneo a través de las venas vitelinas derecha e izquierda, obtiene embriones con hipoplasia del maxilar asociada a una alteración de los arcos aórticos.

Nosotros no hemos estudiado los arcos aórticos. Sin embargo, pensamos que dicha malformación puede ser debida a una alteración en la morfogénesis normal de los vasos responsables de la irrigación del pico, motivada por la técnica empleada, lo que daría lugar a un defecto en el aporte sanguíneo y secundariamente a las alteraciones del pico.

Al igual que WOUTERLOOD (1977), hemos constatado la asociación de la desviación de pico con la asimetría facial provocada por las microftalmías unilaterales. Así, de los 12 casos de desviación de pico, 8 presentaban microftalmía

izquierda y 3 anoftalmía izquierda asociadas.

d) Alteraciones oculares.

ORTS LLORCA y col. (1959) ponen de relieve la gran frecuencia con que la ligadura de los vasos vitelinos izquierdos da lugar a microftalmías izquierdas y como la ligadura de los vasos vitelinos derechos, sólo en una pequeña proporción va a provocar también microftalmías izquierdas. Así, la ligadura de los vasos vitelinos izquierdos o derechos se asocia a alteraciones de la mitad izquierda del encéfalo. Proponen que esto es debido a las deficiencias en el aporte de sustancias nutritivas, necesarias en la síntesis de proteínas imprescindibles para el normal desarrollo de los órganos. Apuntan también la mayor labilidad del lado izquierdo.

RYCHTER y LEMEZ (1963) piensan que las microftalmías izquierdas obtenidas por ORTS LLORCA y col. (1959) son debidas a alteraciones del flujo sanguíneo que atraviesa los arcos aórticos segundo y tercero provocada por la ligadura de la vena vitelina izquierda.

MURILLO FERROL (1965) mediante la ligadura de los vasos vitelino derecho e izquierdo obtiene macroftalmías y anoftalmías, comprobando que la ligadura de los vasos vitelinos derechos da lugar con menos frecuencia a alteraciones oculares. Piensa que las macroftalmías obtenidas son debidas a un aumento de presión venosa intraembrionaria o a una activación trófica.

GRABOWSKI y PAAR (1958) en su estudio sobre el efecto teratogénico de la hipoxia en embriones de pollo comprendidos entre 18 horas y 9 días de incubación, obtienen alteraciones oculares y del sistema nervioso central.

Así, **BENITEZ RUBIO (1986)** propone que la hipoxia provocada a consecuencia de la ligadura de los vasos vitelinos puede ser la responsable de las alteraciones oculares.

En nuestro caso, al inyectar sangre obtenida a partir de un embrión de pollo, pensamos que hemos obviado este factor teratogénico.

DE LA CRUZ y col. (1966) comprobando los efectos de un incremento de temperatura durante el desarrollo embrionario obtienen alteraciones oculares y del sistema nervioso central.

PEREZ DE MIGUELSANZ (1987) al incrementar el flujo sanguíneo a través de las venas vitelinas obtiene alteraciones oculares.

Así pues, la actuación sobre los vasos vitelinos va a dar lugar con gran frecuencia a alteraciones en el desarrollo de las estructuras encefálicas, sobre todo de la vesícula ocular.

Basándonos en los trabajos de **MURILLO FERROL (1965)** y de **BENITEZ RUBIO (1986)**, se observa como el esbozo ocular izquierdo parece ser más susceptible de alterar su morfogénesis que el derecho.

Algunos autores han tratado de explicar el por qué de la constancia de la microftalmía en el lado izquierdo. El hecho de que las microftalmías, tanto espontáneas como experimentales, sean más frecuentes en lado izquierdo se atribuyó a que el embrión de ave sufre una rotación sobre su eje longitudinal hacia el lado izquierdo, tras las primeras 48 horas de incubación, motivando ello, según **GRUENVALD (1944)**, el que el ojo de dicho lado se encuentre más separado de la superficie del huevo, recibiendo menos oxígeno, ya que en estos primeros estadios la oxigenación se hace por difusión. Sin embargo, esta tesis no

parece ser la correcta dado que ORTS LLORCA y col. (1959) han obtenido microftalmías del lado izquierdo en embriones que habían rotado hacia la derecha. Se ha pensado también en la existencia de factores genéticos que determinan la mayor resistencia del ojo derecho. Así, HARRISON (1951) al cultivar vesículas oculares *in vitro* demostró que el pigmento aparece antes en el ojo derecho.

Por otro lado, se sabe que la presión intraocular está involucrada en la morfogénesis de los diferentes tejidos oculares (COULOMBRE, 1956; PORTE y col., 1968; BEEBE y col., 1983; BEEBE, 1986).

La mayoría de las alteraciones oculares obtenidas se asociaron con alteraciones del pico.

Pensamos, al igual que RYCHTER y LEMEZ (1963) que las alteraciones oculares son secundarias a las alteraciones producidas en los arcos aórticos como consecuencia de la técnica empleada en nuestros estudios.

e) Alteración de las extremidades .

Es la única malformación presentada de forma significativa por los embriones control.

En condiciones normales, el huevo va a experimentar un natural volteo por parte de la gallina. En los casos en los que se incuba el huevo con la idea de que nazca el pollo, éste se voltea mecánica o manualmente.

En nuestro caso, dado que los embriones fueron sacrificados en el E 35 HH, no fueron sometido a ningún tipo de volteo.

Pensamos que las alteraciones de extremidades obtenidas son debidas a la falta de volteo de los huevos durante el período de incubación.

No se puede descartar posibles modificaciones en los vasos responsables de la irrigación de las extremidades, provocadas por la técnica empleada.

f) Alteraciones del sistema nervioso central.

Hemos obtenido 2 casos de exencefalia y 1 de hidrocefalia.

En los dos casos de exencefalia cabe pensar en alguna alteración de los arcos aórticos motivada por la técnica empleada, dado que presentaron alteraciones oculares y del pico asociadas.

El caso de hidrocefalia se presentó de forma aislada. Por lo que es difícil determinar si fue debida a la técnica o si se trató de una malformación espontánea.

3.- Malformaciones cardíacas.

Las malformaciones cardíacas de la región ventricular han sido obtenidas en los grupos correspondientes a los "Testigos de tirode", "Testigos de heparina" y "Embriones operados".

La incidencia de las malformaciones fue de un 42'4% con respecto al total de embriones procesados para su estudio a MEB.

La incidencia de las malformaciones cardíacas en cada uno de los grupos fue:

- Testigos de tirode: 56% del total de embriones procesados para su estudio a MEB en este grupo.

- Testigos de heparina: 45'4% del total de embriones procesados para su estudio a MEB en este grupo.

- Embriones operados: 35'8% del total de embriones procesados para su estudio a MEB en este grupo.

La incidencia de las malformaciones cardíacas obtenidas queda recogida en la TABLA 50.

En principio no esperábamos obtener malformaciones cardíacas de modo significativo en los grupos testigo correspondientes a los "Testigos de tirode" y "Testigos de heparina". Sin embargo, la incidencia ha sido mayor que en los "Embriones operados".

El único factor que tienen en común los tres grupos, y que no podría explicar la elevada incidencia de malformaciones cardíacas en los dos grupos testigo, es el aumento de volumen producido.

TABLA 50.

INCIDENCIA DE MALFORMACIONES
CARDIACAS.

	EMBRIONES → MEB	EMBRIONES MALFORMADOS	% MALFORMACIONES
1. TESTIGOS DE TIRODE:	41	23	56%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	16	12	75%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	14	6	48%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	11	5	45%
2. TESTIGOS DE HEPARINA:	44	20	45'4%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 1'3%	18	9	50%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	15	3	20%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	11	8	72'2%
3. EMBRIONES OPERADOS:	97	38	39'1%
En el E 22 HH.	33	8	24'2%
↑ 7%	14	3	21'4%
↑ 15%	10	2	20%
↑ 25%	9	3	33'3%
En el E 25 HH.	32	19	59'3%
↑ 7%	10	5	50%
↑ 15%	12	9	75%
↑ 25%	10	5	50%
En el E 29 HH.	32	11	34'3%
↑ 7%	12	5	41'6%
↑ 15%	12	2	16'6%
↑ 25%	8	4	50%

El motivo por el que la incidencia de las malformaciones cardíacas ha sido mayor en los dos grupos testigo que en los "Embriones operados", posiblemente sea debido a la situación de hipoxia creada como consecuencia de la hemodilución provocada al inyectar tirode y tirode + heparina. Este factor teratogénico, como ya hemos comentado, se evita al perfundir sangre de embrión de pollo en el caso de los "Embriones operados"

Dentro de los "Embriones operados" llama la atención el hecho de que el mayor número de malformaciones cardíacas se produjo en los embriones intervenido en el E 25 HH. Esto corrobora lo ya comentado con respecto a la mayor mortalidad presentada por los embriones intervenidos en este estadio, de que el E 25 HH constituye un estadio crítico en la morfogénesis del corazón.

Las malformaciones cardíacas obtenidas a nivel de la región ventricular las hemos agrupado en tres grupos principales:

- Alteración del proceso de trabeculización.
- Cardiopatía dilatada.
- Cardiopatía hipertrófica.

La incidencia de cada una de los tres grupos de malformaciones considerado fue:

- Alteraciones del proceso de trabeculización: 53 casos lo que supone un 65'4% del total de embriones malformados.

- Cardiopatía dilatada: 12 casos, lo que supone un 14'8% del total de embriones malformados.

- Cardiopatía hipertrófica: 18 casos, lo que supone 22'2% del total de embriones malformados.

En 5 ocasiones la alteración del proceso de trabeculización se presentó asociada a una cardiopatía dilatada (Ver embriones Mh 36 - LAMINA 40: Foto 5 -; Mh 37 - LAMINA 40: Foto 6 -; Mo 37 - LAMINA 48: Foto 1 -; Mo 125 y Mo 126 - LAMINA 55: Fotos 1, 2 y 3 -).

Hemos obtenido en tres ocasiones defectos septales que no fueron incluidos en ninguno de los tres grupos de malformaciones establecidos.

Así, el embrión Mo 242 sometido a un \uparrow 15% en el E 22 HH (LAMINA 44: Fotos 4, 5 y 6) presentó una comunicación interventricular alta por defecto de cierre de la *pars membranacea*. Los embriones Mo 165 sometido a un \uparrow 7% en el E 29 HH (LAMINA 55: Fotos 1 y 2) y Mo 259 sometido a un \uparrow 25% en el E 29 HH (LAMINA 60: Figura 5, fotos 6 y 7) presentaron una comunicación interinfundibular.

El número de casos y la incidencia de estos tres grupos de malformaciones cardíacas en cada uno de los grupos de embriones estudiados queda recogida en la TABLA 51.

Vuelve a llamar la atención en la TABLA 51 la mayor incidencia de los tres grupos de malformaciones considerados en los embriones operados en el E 25 HH, con respecto a los intervenidos en los estadios 22 y 29.

Básicamente, en el grupo de malformaciones correspondiente a "Alteración del proceso de trabeculización" hemos incluido dos tipos de anomalías: 1) Retraso en el proceso de trabeculización. 2) Alteración en el patrón de trabeculización.

El retraso en el proceso de trabeculización consistió en:

TABLA 51.

Nº DE CASOS E INCIDENCIA DE LOS TRES GRUPOS DE MALFORMACIONES CARDIACAS.

	ALTERACION TRABECULIZACION	CARDIOPATIA DILATADA	CARDIOPATIA HIPERTROFICA
1. TESTIGOS DE TIRODE:	11/13'5%	2/2'4%	10/12'3%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	9/11'1%	1/1'2%	2/2'4%
Intervenidos			
E 25 H: ↑ 1'6%	1/1'2%	1/1'2%	4/4'9%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	1/1'2%	0/0%	4/4'9%
2. TESTIGOS DE HEPARINA:	15/18'5%	2/2'4%	5/6'1%
Intervenidos			
E 22 HH: ↑ 3'5%	7/8'6%	0/0%	2/2'4%
Intervenidos			
E 25 HH: ↑ 1'6%	0/0%	0/0%	3/3'7%
Intervenidos			
E 29 HH: ↑ 0'9%	8/9'8%	2/2'4%	0/0%
3. EMBRIONES OPERADOS:	26/32%	9/11'1%	3/3'7%
En el E 22 HH.	4/4'9%	2/2'4%	1/1'7%
↑ 7%	3/3'7%	1/1'2%	0/0%
↑ 15%	0/0%	0/0%	0/0%
↑ 25%	1/1'7%	1/1'7%	1/1'7%
En el E 25 HH.	14/17'2%	4/4'9%	2/2'4%
↑ 7%	4/4'9%	1/1'7%	1/1'7%
↑ 15%	7/8'6%	1/1'7%	1/1'7%
↑ 25%	3/3'7%	2/2'4%	0/0%
En el E 29 HH.	8/9'8%	3/3'7%	0/0%
↑ 7%	3/3'7%	3/3'7%	0/0%
↑ 15%	2/2'4%	0/0%	0/0%
↑ 25%	3/3'7%	0/0%	0/0%

- Presencia de trabéculas inmaduras así como de numerosos cordones trabeculares (LAMINA 31: Foto 3; LAMINA 52: Foto 6; LAMINA 58: Fotos 3 y 4).

- Existencia de abundantes espacios intercelulares en el espesor del miocardio trabecular (LAMINA 41: Fotos 3 a 5; LAMINA 48: Fotos 5 y 6; LAMINA 52: 2, 3 y 4).

- Amplios espacios endomiocárdicos ricos en matriz extracelular (LAMINA 41: Fotos 3 a 5; LAMINA 48: Fotos 5 y 6; LAMINA 52: Fotos 3 y 4).

- Retraso en el proceso de compactación de las trabéculas a las paredes libres ventriculares así como en la compactación de las trabéculas que constituyen el *septum interventriculare* (LAMINA 31: Fotos 4 a 6; LAMINA 33: Fotos 1 a 3; LAMINA 36: Fotos 3 y 4; LAMINA 37: Fotos 1 a 7; LAMINA 38: Fotos 3 a 6; LAMINA 40: Fotos 1 y 2; LAMINA 41: Fotos 1 y 2; LAMINA 43: Fotos 2 y 3; LAMINA 60: Foto 2).

La alteración en el proceso de trabeculización estribó en la presencia de trabéculas anómalas y de patrones trabeculares atípicos en ambos ventrículos, tanto por la morfología como por la orientación de las trabéculas (LAMINA 40: Fotos 3 y 4; LAMINA 44: Fotos 1 a 3; LAMINA 46: Fotos 1 y 2; LAMINA 48: Foto 1 y 2; LAMINA 52: Fotos 5 a 8; LAMINA 53: Fotos 1 y 2; LAMINA 56: Fotos 1 y 2; LAMINA 58: Fotos 1 y 2; LAMINA 60: Fotos 3 y 4).

En numerosos casos hemos observado un retraso en la remodelación de los infundíbulos aórtico (LAMINA 36: Foto 1; LAMINA 37: Fotos 1 a 5; LAMINA 53: Fotos 5 y 6) y pulmonar

(LAMINA 31: Foto 1; LAMINA 36: Fotos 5 y 6; LAMINA 38: Fotos 3 a 6; LAMINA 58: Fotos 3 y 4), consistente en la presencia de invaginaciones del endocardio, e incluso en la presencia de trabéculas.

Basándonos en los trabajos que estudian la influencia de los factores hemodinámicos en la morfogénesis cardíaca y cómo la modificación de dichos factores va a estar relacionadas con la génesis de las malformaciones cardíacas congénitas (Ver INTRODUCCION), así como en nuestras observaciones, pensamos que tanto el retraso como la alteración en el proceso de trabeculización, pueden ser debidos a un cambio en la distribución de las corrientes sanguíneas provocado por el aumento de volumen practicado, que a su vez va a dar lugar a un desequilibrio entre la presión y el volumen intracavitarios. Este desequilibrio va a modificar tanto la expansión ventricular como el proceso de trabeculización.

En los tratados clásicos de Cardiología Pediátrica se describen las cardiopatías hipertrófica y dilatada del feto y del recién nacido.

Sin embargo, no hemos encontrado bibliografía sobre la incidencia o la etiopatogenia de dichas malformaciones cardíacas congénitas.

En el grupo de malformaciones correspondiente a "Cardiopatía dilatada" hemos incluido aquellos corazones que presentaron un aumento del volumen de una o de ambas cámaras ventriculares, sin que se hubiera producido un aumento relativo en el espesor de la pared. Como ejemplo representativo de este grupo véase el embrión

Mo 293 (LAMINA 45: Fotos 1 y 2).

Dentro de las "Cardiopatías hipertróficas, hemos incluido los corazones que presentaron un aumento en el espesor de la pared sin que se hubiera producido aumento de la cavidad ventricular. Como ejemplo representativo de este grupo véase el embrión Mo 2 (LAMINA 50: Fotos 1 a 5).

En ocasiones, hemos obtenido corazones en los que se había producido tanto un aumento de la cámara ventricular como de la pared. Se podrían considerar como "cardiopatías mixtas". Como ejemplo representativo véase el embrión Mo 10 (LAMINA 51: Fotos 1, 2 y 3).

Las cardiopatías hipertrófica, dilatada y mixta, obtenidas por nosotros, podrían corresponderse con los tres modelos de modificación del patrón trabecular obtenidos por BENITEZ RUBIO (1986), PEREZ DE MIGUELSANZ (1987) y TABORDA LOPEZ (1990) ya descritos al comienzo de este apartado de malformaciones cardíacas.

La cardiopatía hipertrófica presentó una incidencia algo mayor, 22'2%, que la dilatada, 14'8%. Sin embargo no hemos observado diferencias significativas en la incidencia de ambas anomalías en los diferentes grupos estudiados.

La cardiopatía dilatada afectó en 8 ocasiones al ventrículo izquierdo, en 3 ocasiones a ambos ventrículos, y en 1 ocasión al ventrículo derecho.

La cardiopatía hipertrófica afectó en 6 ocasiones al ventrículo izquierdo, en 6 ocasiones a ambos ventrículos y en 5 ocasiones al *septum interventriculare* exclusivamente.

Una de las principales características del corazón es su posibilidad de adaptarse a los cambios hemodinámicos tanto agudos

como crónicos.

Ante una sobrecarga hemodinámica crónica motivada por una cardiopatía congénita el tipo de respuesta va a depender de la edad del individuo. En el adulto, el corazón va a compensar la sobrecarga funcional crónica a través de una hipertrofia del miocardio (BUGAISKY y col., 1986; HAMRELL y col., 1986). En el joven, el corazón va a responder tanto con una hiperplasia como con una hipertrofia del miocardio (RAKUSAN, 1966; RAKUSAN, 1984). Sin embargo, poco se sabe sobre la respuesta del corazón embrionario (FISHMAN y col., 1978; CLARK y col., 1989).

NODEN y LAHUNTA (1990), en su "Embriología de los animales domésticos", proponen que como consecuencia de la cardiopatía congénita, lesión primaria, se van a producir una serie de lesiones o respuestas secundarias en el corazón. Los dos cambios más relevantes que pueden producirse de modo secundario a la anomalía cardíaca son: la dilatación de sus cavidades y la hipertrofia de sus paredes. La dilatación se produce si el volumen de sangre de una cavidad se mantiene elevado por una disminución en la salida o por un aumento en la entrada. La hipertrofia del miocardio se va a producir cuando la fuerza muscular necesaria para llevar a cabo la contracción y vaciado de una cavidad se mantiene más alta de lo normal de una forma crónica.

Se han realizado numerosos estudios sobre los mecanismos responsables de las cardiopatías hipertrófica y dilatada, pero únicamente en el adulto (BRAUNWALD, 1991; WEBER, 1989; WEBER y col., 1990; ANVERSA y col., 1986; ELIMBAN y col., 1987; HONDA y col., 1989; WEBER y BRILLA, 1991; HORT, 1990; JACOB y col., 1990).

BRAUNWALD (1991) en la cardiopatía hipertrófica describe que además del crecimiento miocítico, consecuencia de la sobrecarga funcional mantenida, se observa un aumento del espacio intersticial derivado de la hiperplasia de los fibroblastos y del excesivo depósito de formas alteradas de colágeno. La desaparición quirúrgica o farmacológica de la sobrecarga hemodinámica, suele conducir a la regresión parcial de la hipertrofia miocítica, pero no necesariamente al de la proliferación intersticial.

WEBER (1989) observa como en los procesos hipertróficos secundarios a una sobrecarga de presión mantenida, aumenta la síntesis del colágeno, proliferan los fibroblastos y se producen cambios estructurales y bioquímicos en la matriz extracelular. Estos incluyen diferentes patrones de fibrosis miocárdica reactiva y reparativa, alguno de los cuales altera la rigidez miocárdica existente durante los procesos de sístole y diástole pudiendo conducir a una hipertrofia patológica. En cambio, la pérdida de las conexiones que establece el colágeno entre las células y haces musculares o la disminución de la resistencia a la tensión que presenta la matriz extracelular pueden ser los responsables de las transformaciones globales o regionales de la arquitectura miocárdica que se observan en las cardiopatías dilatadas.

WEBER y col. (1990) proponen que el adelgazamiento o engrosamiento del miocardio producido respectivamente cuando crece excéntrica (Cardiopatía dilatada) o concéntricamente (Cardiopatía hipertrófica), probablemente requiere el deslizamiento entre las fibras musculares además de la interrupción de las conexiones que establece el colágeno tipo I

y III entre los haces musculares (Fig. 5).

WEBER y BRILLA (1991) sugieren que en la hipertrofia miocítica y en la hipertrofia ventricular izquierda, son independientes el crecimiento de los miocitos por un lado y el crecimiento de los fibroblastos y aumento de la síntesis de colágeno por otro.

HORT (1990) propone que durante la diástole fisiológica el aumento de los diámetros lineales del corazón se corresponde con un estiramiento de los sarcómeros. En la dilatación aguda se produce un estiramiento adicional de los sarcómeros, siendo las fibras de colágeno epicárdicas y pericárdicas las que determinan la extensión máxima. Sin embargo, los mecanismos encontrados en la dilatación crónica son diferentes. En este caso los sarcómeros no aumentan en longitud. El crecimiento longitudinal de las fibras musculares y los cambios en la disposición de las fibras musculares podrían explicar los cambios estructurales que se producen durante el desarrollo de la dilatación crónica. Existen varias causas de dilatación crónica. Las principales son la hipertensión descompensada, el infarto miocárdico crónico y la cardiomiopatía dilatada. Según cual sea la causa de la dilatación crónica van a variar los hallazgos macroscópicos, microscópicos y ultraestructurales encontrados. Casi todos los corazones con dilatación crónica están hipertrofiados. Hasta el momento, no se conocen los mecanismos morfológicos responsables de la dilatación crónica.

Basándonos en nuestros resultados, pensamos que la modificación de los factores hemodinámicos durante el período de morfogénesis cardíaca es un factor determinante en la producción de malformaciones cardíacas congénitas, así como en el de las

cardiopatías hipertrófica y dilatada.

El por qué se produce la cardiopatía hipertrófica y no la dilatada, y viceversa, no lo podemos establecer con el estudio realizado.

Las alteraciones de la matriz extracelular observadas en las cardiopatías hipertrófica y dilatada del adulto, que explican en parte los mecanismos responsables de estas anomalías, se van a producir también en las cardiopatías obtenidas por nosotros en el embrión.

Actualmente, los embriones que procesamos para su análisis a MO, están siendo teñidos y marcados con técnicas específicas para estudiar el colágeno (Picrosirium red, plata metenamina, anticuerpos frente al colágeno)

Por otro lado, ante los resultados de **TABORDA LOPEZ (1991)** en su estudio a MET de los corazones obtenidos ligando los vasos vitelinos, en los que comprueba alteraciones en la estructuración y ensamblaje de las miofibrillas de los mioblastos ventriculares presentando una disposición anárquica, así como alteraciones nucleares y citoplasmáticas, en una siguiente fase vamos a procesar nuestros corazones operados para su estudio a MET, ya que sospechamos que junto a las alteraciones de la matriz extracelular, se producen también trastornos en la diferenciación de los mioblastos.

Para terminar, vamos a hacer un breve comentario sobre los defectos septales obtenidos.

La comunicación interventricular alta presentada por el embrión **Mo 242** sometido a un \uparrow 15% en el E 22 HH (**LAMINA 44: Fotos 4, 5 y 6**) se debió a un defecto de cierre de la pars membranacea. Posiblemente un trastorno en la fusión de los cojinetes endocárdicos dio lugar a un defecto en la participación del tubérculo derecho en el cierre de esta porción del tabique.

Las comunicaciones interinfundibulares presentadas por los embriones **Mo 165** (**LAMINA 55: Fotos 1 y 2**) y **Mo 259** (**LAMINA 60: Figura 5, fotos 6 y 7**), creemos que son debidas a un defecto en el desarrollo del rodete izquierdo. Ambos embriones fueron operados en el E 29 HH, siendo los rodetes las únicas estructuras que quedan por fusionarse en dicho estadio, lo que explicaría su defecto de fusión.

Numerosos autores están de acuerdo con la hipótesis de que los rodetes bulbares son estructuras altamente plásticas que permiten deformaciones cuando se produce un desequilibrio hemodinámico en el interior del corazón embrionario (**BREMER, 1929 y 1931/1932; JAFFEE, 1963, 1965, 1966, 1978 y 1979; ORTS LLORCA y RUANO GIL, 1967; MANASEK y MONROE, 1972**).

Así pues, una discrepancia de presiones entre las corrientes sanguíneas podría ser la base hemodinámica del desarrollo de defectos septales ventriculares, así como de alteraciones en el desarrollo y fusión de los rodetes bulbares.

Sin embargo, el elevado porcentaje de defectos septales y bulbares obtenidos por otros autores utilizando distintas técnicas y productos, y que atribuyen un papel fundamental a los factores hemodinámicos alterados en la producción de las

malformaciones obtenidas, no concuerda con el bajo porcentaje en que los hemos obtenido nosotros (Intervenciones sobre el polo arterial: MANHOFF y JOHNSON, 1951; RYCHTER y LEMEZ, 1957, 1958; GESSNER, 1966 y 1978; GESSNER y VAN MIEROP, 1970; CLARK y ROSENQUIST, 1978; CLARK y col., 1984; COLVEE y HURLE, 1985; ARANEGA y col., 1985. Intervenciones sobre el polo venoso: JAFFEE, 1965; ROHR y VAUPEL, 1975. Intervenciones directas sobre el corazón: DOMENECH y REIG, 1980. Empleo de factores teratógenos físicos y químicos: DE LA CRUZ y col., 1966; JAFFEE, 1976; JAFFEE, 1971 y 1976; GILANI y JAFFEE, 1971; GILANI y SILVESTRI, 1977; KUHLMANN y col., 1983; RAJALA y col., 1984a y 1984b; BRUYERE y col., 1984; CAMERON y col., 1984; MATSUOKA y col. 1984).

Al igual que CAMERON y col. (1984), BENITEZ RUBIO (1986) y PEREZ DE MIGUELSANZ (1987), pensamos que la diferencia entre el alto porcentaje de defectos septales ventriculares y de defectos bulbares obtenido por los distintos autores y el bajo porcentaje obtenido por nosotros, sea debido a los diferentes modos de actuar sobre la morfogénesis cardíaca. Así, exceptuando nuestro grupo, todos actúan directamente sobre el corazón, con lo cual al factor hemodinámico se le añade el mecánico, y quizás éste último al modificar los movimientos morfogenéticos del corazón condicione la aparición de los defectos septales.

El escaso número de defectos septales obtenidos frente a la elevada incidencia de alteraciones en el proceso de trabeculización, así como de cardiopatías hipertrófica y dilatada al provocar un aumento del volumen total circulante, nos hace dudar de la clásica teoría que sostiene que "las cardiopatías

hipertrófica y dilatada son secundarias a una sobrecarga hemodinámica crónica motivada por una cardiopatía congénita", que es considerada la lesión primaria.

No debe de descartarse la idea de que en algunos casos la lesión primaria sea la cardiopatía hipertrófica y/o dilatada, y de modo secundario o asociado se haya producido el defecto cardíaco.

Así, hay casos descritos de alteraciones a nivel del cordón umbilical (KASPRZAK y GERBER, 1967; LEINZINGER, 1969; MONIE y KHEMMANI, 1973; KONSTANTINOVA, 1977; BRADY, 1983; GHOSH y col., 1984; HEIFETZ, 1984; BYRNE y BLANC, 1985; BELL y col., 1986; BLICKSTEIN y col., 1987; CHEN y col., 1987; RICKLAN y col., 1988; GNIRS y col., 1988; PHILIPPE, 1989) y de la placenta (FOK y col., 1990) que podrían provocar de forma primaria el trastorno hemodinámico responsable de la producción de la cardiopatía hipertrófica y/o dilatada.

CONCLUSIONES

I . DE LA TECNICA

1 . — La técnica empleada es buena para evitar la hipoxia provocada por la hemodilución.

2 . — Los corazones cortados por congelación proporcionan mayor información que los cortados a temperatura ambiente mediante el empleo de una cuchilla, para el estudio de los espacios endomiocárdicos de la matriz extracelular, así como de los espacios intercelulares existentes entre los miocitos.

II . DEL PROCESO DE TRABECULIZACION

3 . — En el E 18 HH, al plegamiento de la capa profunda se ha sumado la perforación de la misma, dando lugar a la formación de numerosos orificios que van a permitir a la sangre irrigar en todo su espesor a la pared miocárdica. Este hecho podría explicar el significado funcional de la trabeculización durante los primeros estadios del desarrollo.

4 . — El proceso de trabeculización progresa más dorsal que ventralmente, siendo mayor la zona trabeculada del fragmento dorsal que la del ventral. Este hecho parece estar relacionado: 1) Un mayor crecimiento de las porciones distal del ventrículo primitivo y proximal del *conus cordis* en sentido dorsocaudal. 2) Con el crecimiento del canal auriculoventricular. 3) Con el desplazamiento del *conus cordis*. 4) Con el inicio del proceso de coalescencia trabecular en la porción ventral.

5 . — En el E 18 HH aparecen los "haces trabeculares secundarios" o "trabéculas primitivas transversales" tanto en la zona trabeculada de la porción proximal del *conus cordis*, donde van a persistir al menos hasta el E 24 HH, como en la zona trabeculada de la porción distal del ventrículo primitivo, donde van a permanecer al menos hasta el E 35 HH de corazón maduro.

6 . — No deben de confundirse las siguientes estructuras entre sí:

- Trabéculas transversales: están constituidas por miocardio revestido por endocardio; experimentan una remodelación durante el proceso de trabeculización, pero van a persistir.

- Cordones trabeculares o celulares: están constituidos exclusivamente por células endocárdicas; se originan durante el proceso de remodelación de las trabéculas; van a terminar rompiéndose y desapareciendo.

- Puentes intercelulares: se producen durante el proceso de invaginación del endocardio, surgiendo entre dos células endocárdicas; van a terminar rompiéndose y desapareciendo.

7 . — La banda moderatriz se va a originar a partir del *septum interventriculare*. Así, coincidiendo con la fusión de los bordes libres de las láminas sagitales que van a dar lugar al *septum interventriculare* en el E 21 HH, se empieza a formar la banda moderatriz, encontrándose perfectamente definida en el E 24 HH.

8 . — Las "trabéculas secundarias" se observan por primera vez en el E 21 HH, localizadas básicamente en la porción proximal

del *conus cordis*, futura zona trabeculada del ventrículo derecho. Pese a que en estadíos posteriores se van a observar en el ventrículo izquierdo, van a circunscribirse cada vez más al ventrículo derecho, apenas observándose en el izquierdo.

9 . — El patrón trabecular difiere en ambos ventrículos:

- Hasta el E 20 HH no se observan diferencias entre las porciones trabeculadas del *conus cordis* y del ventrículo primitivo. A partir de este estadío comienza a evidenciarse el diferente crecimiento centrífugo que experimentan ambos ventrículos. Mientras el ventrículo derecho va a expandirse siguiendo un eje transversal y oblicuo con respecto al *septum interventriculare*, el ventrículo izquierdo lo hace según un eje longitudinal anteroposterior.

- Como resultado del diferente crecimiento centrífugo, va a variar la disposición arquitectural de las trabéculas. Mientras en el ventrículo izquierdo conservan la orientación dorsoventral inicial, en el ventrículo derecho van a orientarse de manera semicircular, aproximándose por su borde libre y separándose por su borde parietal.

- Al mismo tiempo van a presentar diferencias morfológicas. En el ventrículo izquierdo presentan la forma de láminas altas, engrosadas por su borde libre. las caras de las láminas son lisas cerca de su borde libre y trabeculadas cerca de su borde parietal. Presenta pocas trabéculas secundarias y ninguna transversal a partir del E 24 HH. En el ventrículo derecho son más pequeñas y delgadas. Presenta numerosas trabéculas secundarias y transversales.

- En el E 35 HH el patrón trabecular del ventrículo

izquierdo se presenta más regular que el del ventrículo derecho. Presenta unas trabéculas gruesas, redondeadas, entre las que se intercalan algunas trabéculas más delgadas, existiendo espacios intertrabeculares entre las mismas. Se van a disponer más o menos longitudinalmente siguiendo el eje mayor del ventrículo, teniendo por centro la cámara de salida ventricular. En el ventrículo derecho las trabéculas son más delgadas, mostrando una fina red de cordones trabeculares en su superficie. Las trabéculas se disponen siguiendo un semicírculo cuyos extremos coinciden con los anclajes ventral y dorsal del *septum interventriculare*.

10 . — La pared posterior del infundíbulo aórtico va a experimentar un proceso de remodelación trabecular que finaliza hacia el E 33 HH. Probablemente guarde relación con la fusión de los cojinetes endocárdicos para formar el *septum intermedium*.

11 . — El foramen secundum se localiza tanto en la mitad dorsal como en la mitad ventral del *septum interatriale*.

III . FORMACION DEL *SEPTUM INTERVENTRICULARE*

12 . — En el origen del *septum interventriculare* coexisten tanto la "teoría de la expansión ventricular" como la "teoría de la coalescencia trabecular".

13 . — En el E 20 HH se inicia la formación del *septum interventriculare*. En la zona trabeculada de la porción ventral

del corazón, como consecuencia de la menor expansión que experimenta con respecto a la porción dorsal, un número determinado de 4 ó 5 trabéculas se van a aproximar y fusionar por su bordes libres, dando lugar al cuerno ventral del *septum interventriculare*.

14 . -- En los estadios 21, 22 y 23 HH se produce una progresión en sentido ventrodorsal del proceso de fusión de los bordes libres, permaneciendo separadas a nivel de su implantación en la pared ventricular. Hasta este momento, la aproximación y posterior fusión de las láminas trabeculares que van a constituir el *septum* se produce como consecuencia del proceso continuado de trabeculización asociado al crecimiento centrífugo de las bolsas trabeculares.

15 . -- Va a ser a partir del E 24 HH, una vez constituido el cuerno dorsal del *septum interventriculare*, cuando se aprecie una menor expansión de la capa superficial del miocardio interventricular, disminuyendo los espacio existentes entre las láminas trabeculares y comenzando su fusión a nivel caudal. En el E 28 HH prácticamente ha concluido el proceso de coalescencia.

16 . -- El *septum interventriculare* va a aumentar de grosor por un "proceso de compactación". Este proceso va a ser mayor por su cara izquierda.

IV. MALFORMACIONES

17 . — Las malformaciones morfológicas externas obtenidas, a excepción de las alteraciones en el desarrollo de las extremidades que son espontáneas, son debidas a la influencia directa de la técnica empleada.

18 . — Los embriones operados en el E 25 HH presentaron la mayor mortalidad y la mayor incidencia de malformaciones cardíacas, lo que corrobora nuestra idea de que el E 25 HH constituye un período crítico en la morfogénesis del corazón.

19 . — La elevada incidencia de malformaciones cardíacas presentada por los grupos correspondientes a los "Testigos de tirode" y "Testigos de heparina" no se puede explicar únicamente por el aumento de volumen producido, sino también por la situación de hipoxia creada como consecuencia de la hemodilución provocada al inyectar tirode y tirode + heparina.

20 . — La alta incidencia de malformaciones cardíacas presentada por el grupo correspondiente a los "Embriones operados" es debida al aumento de volumen producido y no a una situación de hipoxia que se evita al perfundir sangre de embrión de pollo.

21 . — Las malformaciones cardíacas obtenidas a nivel ventricular consistieron básicamente en una fuerte modificación en el desarrollo del miocardio. Fueron las siguientes:

- Alteraciones en el proceso de trabeculización consistieron en:

- Retraso en el proceso de trabeculización basado en la presencia de: trabéculas inmaduras, numerosos cordones trabeculares, abundantes espacios intercelulares en el espesor del miocardio trabecular, amplios espacios endomiocárdicos ricos en matriz extracelular, así como en un retraso en el proceso de compactación de las trabéculas a las paredes libres ventriculares, de las trabéculas que constituyen el *septum interventriculare* y del proceso de remodelación del infundíbulo aórtico.

- Presencia de trabéculas anómalas y de patrones trabeculares atípicos en ambos ventrículos, tanto por la morfología como por la orientación de las trabéculas.

- Cardiopatías dilatadas, consistieron en un aumento de volumen de una o de ambas cámaras ventriculares, sin que se hubiera producido un aumento relativo en el espesor de la pared miocárdica.

- Cardiopatías hipertróficas, consistieron en un aumento en el espesor de la pared miocárdica sin que se hubiera producido un aumento de la cavidad ventricular.

22 . - La modificación de los factores hemodinámicos durante el período de morfogénesis cardíaca puede ser un factor determinante en la producción de ciertas malformaciones cardíacas como las cardiopatías hipertrófica y dilatada del recién nacido.

23 . - Las alteraciones de la matriz extracelular observada en las cardiopatías hipertrófica y dilatada del adulto, que explican en parte los mecanismos responsables de estas anomalías, se van a producir también en las obtenidas por nosotros durante el período embrionario.

24 . - Ante el escaso número de defectos septales obtenidos frente a la elevada incidencia de alteraciones en el proceso de trabeculización, así como de cardiopatías hipertrófica y dilatada al provocar un aumento del volumen total circulante, no debe descartarse la posibilidad de que en ocasiones la lesión primaria sea la cardiopatía hipertrófica y/o dilatada, y de modo secundario o asociado se haya producido un defecto de la septación cardíaca.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

TITULADA INFLUENCIA DEL AUMENTO DEL FLUJO SANGUINEO
EN LA REMODELACION DEL MIOCARDIO DEL EMBRION DE
AVE: ANALISIS A MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO
DE LA QUE ES AUTOR DON JORGE ALFONSO.....

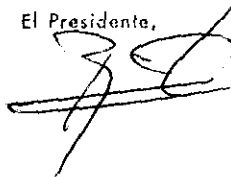
MURILLO GONZALEZ.....

OBTUVO POR ^{UNANIMIDAD} MAYORIA LA CALIFICACION DE:.....

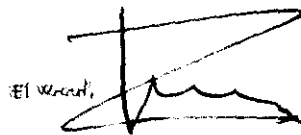
Madrid, 7 de JUNIO de 1993



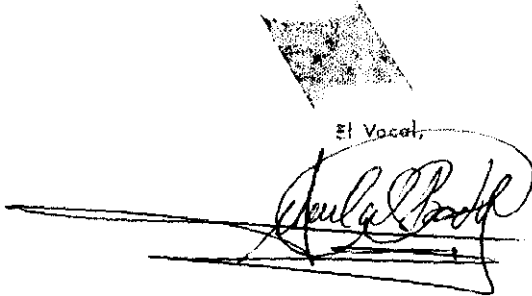
El Vocal,



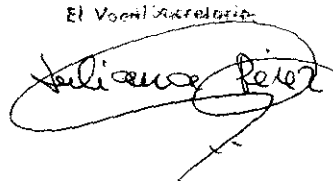
El Presidente,



El Vocal,



El Vocal,



El Vocal Secretario

BIBLIOGRAFIA

ABELMANN WH:

"Incidence of dilated cardiomyopathy".
Postgrad Med J, 1985; 61: 1123-1124.

ALI IU, y HYNES RO:

"Effects of LETS glycoprotein on cell motility".
Cell, 1978; 14: 439-446.

ANVERSA P, OLIVETTI G, y LOUD AV:

"Morphometric studies of left ventricular hypertrophy".
En: *Cardiac Hypertrophy in Hypertension*, editado por R.C. Tarazi
y J.B. Dunbar. New York: Raven, 1983, pág. 27-39.

ANVERSA P, RICCI R, y OLIVETTI G:

"Quantitative structural analysis of the myocardium during
physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review".
J AM Coll Cardiol, 1986; 7: 1140-1149.

ARANEGA A, EGEA J, ALVAREZ L, y ARTEAGA M:

"Tetralogy of Fallot produced in chick embryos by mechanical
interference with cardiogenesis".
Anat Rec, 1985; 213: 560-565.

ARCILLA RA:

"Role of intracardiac streaming upon early cardiac
development".
*Cardiovascular and respiratory physiology in the fetus and
neonate*, 1986; 133: 33-45.

AREY LB:

Developmental Anatomy, editado por W.B. Saunders Co.
Philadelphia, 1965, pág. 378.

ARGUELLO C, DE LA CRUZ MV, y SANCHEZ-GOMEZ C:

"Experimental study of the formation of the heart tube in the
chick embryo".
J Embryol exp Morphol, 1975; 33: 1-11.

ARIAS M, y VILLAR JM:

"Ultrastructural analysis of chick embryo blastoderms
explanted in vitro in absence of endoderm".
Acta Anat, 1987; 128: 127-132.

ARTEAGA M, DE LA CRUZ MV, SANCHEZ C, y DIAZ GF:

"Double outlet right ventricle: experimental morphogenesis in
the chick embryo heart".
Ped Cardiol, 1982; 3: 219-227.

ARTEAGA M, GARCIA-PELAEZ I, y FERNANDEZ-ESPINO R:

"Truncus arteriosus y saco aórtico. Arcos aórticos. Morfología normal de las grandes arterias y válvulas sigmoideas".

Monocardio, 1984; 80: 60-71.

BACON RL:

"Self-differentiation and induction of the heart of *Amblystoma*".
J Exp Zool, 1945; 98: 87.

BEEBE DC:

"Development of ciliary body: A brief review".

Trans Ophth Soc UK, 1986; 105: 123-130.

BEEBE DC, LATKER CH, JOHNSON MC, y JEBENS HAH:

"Evidence for an active fluid transport system during early ocular development in chicken".

Invest Ophth Vis Sci, 1983; 24: 153.

BELL AD, GERLIS LM, y VARIEND S:

"Persistent right umbilical vein: case report and review of the literature".

Int J Cardiol, 1986; 10: 167-176.

BEN-SHACHAR G, ARCILLA RA, LUCAS RV, y MANASEK FJ:

"Ventricular trabeculation in the chick embryo heart and their contribution to ventricular and muscular septal development".

Circ Res, 1985; 57: 759-766.

BENITEZ RUBIO MR:

"Análisis experimental de la influencia del factor hemodinámico en la septación cardíaca: supresión del flujo a través de los vasos vitelinos".

Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 1986.

BERNANKE DH, y MARKWALD RR:

"Effects of hyaluronic acid on cardiac cushion tissue cells in collagen matrix culture".

Tex Rep Biol Med, 1979; 39: 271-285

BLICKSTEIN I, SHOHAM Z, y LANCET M:

"Predisposing factors in the formation of true knots of the umbilical cord: analysis of morphometric and perinatal data".

Int J Gynaecol Obstet, 1987; 25: 395-398.

BOCKMAN DE, REDMOND ME, y KIRBY ML:

"Alteration of early vascular development after ablation of cranial neural crest".

Anat Rec, 1989; 225: 209-217.

BOLENDER DL, y MARKWALD RR:

"Epithelial mesenchymal transformation in chick atrioventricular cushion morphogenesis".

Scanning Electron Microsc, 1979; III: 313-322.

BORG TK, y CAULFIELD JB:

"The collagen matrix of the heart".

Fed Proc, 1981; 40: 2037-2041.

BORG TK, GAY RE, y JOHNSON LD:

"Changes in the distribution of fibronectin and collagen during development of the neonatal rat heart".

Collagen Rel Res, 1982; 2: 211-218.

BOUCAUT JC, DARRIEBERE T, BOULEKBACHE H, y THIERY JP:

"Prevention of gastrulation but not neurulation by antibodies to fibronectin in amphibian embryos".

Nature, Lond. 1984; 307: 364-367.

BRADY AG:

"Knotted umbilical cords as a cause of death in a *Cercopithecus aethiops* fetus".

Lan Anim Sci, 1983; 33: 375-376.

BRAUNWALD E:

"Enfermedades del aparato cardiovascular. 173 Biología celular y molecular de las enfermedades cardiovasculares".

En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, editado por J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, J.B. Martin, A.S. Fauci y R.K. Root. Interamericana-McGraw-Hill, 12ª ed., 1991, Vol.I, pág. 975-976.

BREMER JL:

"Experiments on the aortic arches in the chick".

Anat Rec, 1927/28; 37(3): 225-254.

BREMER JL:

"The influence of the blood stream on the development of the the heart".

Anat Rec, 1929; 42: 6.

BREMER JL:

"The presence and influence of two spiral streams in the heart of the chick embryo".

Am J Anat, 1931/32; 49(3): 409-440.

BRONNER-FRASER M:

"Alterations in neural crest migration by a monoclonal antibody that affects cell adhesion".

J Cell Biol, 1985; 101: 610-617.

BRONNER-FRASER M:

"An antibody to a receptor for fibronectin and laminin perturbs cranial neural crest development in vivo".

Dev Biol, 1986; 117: 528-536.

BRUYERE HJ, FOLTS JD, y GILBERT EF:

"Hemodynamic mechanisms in the pathogenesis of cardiovascular malformations in the chick embryo: cardiac function changes following epinephrine stimulation in chick embryos".

En: *Congenital Heart Disease: Causes and Processes*, editado por J.J. Nora y A. Takao. New York. Futura Publishing Co., 1984, pág. 279-292.

BUGAISKY L, y ZAK R:

"Biological mechanisms of hypertrophy".

En: *The Heart and Cardiovascular System*, editado por H.A. Fozzard, E. Haber, R.B. Jennings, A.M. Katz, y H.E. Morgan. New York: Raven, 1986, pág. 1491-1506.

BUTLER JK:

"An experimental analysis of cardiac loop formation in the chick".

Master's Thesis. University of Texas (U.S.A.), 1952.

BYRNE J, y BLANC WA:

"Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery".

Am J Obstet Gynecol, 1985; 151 (3): 340-343.

CAIN JR, ABBOTT UK, y ROGALLO VL:

"Heart rate of the developing chick embryo".

Proc Soc Exp Biol Med, 1967; 126: 507-510.

CAMERON RH, KOLESARI GL, y RAJALA GM:

"Elevated blood pressure in the embryonic chick induced by a teratogenic dose of dextroamphetamine sulfate".

Teratology 1984; 29: 87-92.

CAMPBELL KA, HU N, CLARK EB, y KELLER BB:
"Analysis of dynamic atrial dimension and function during early cardiac development in the chick embryo".
Pediatr Res, 1992; 32: 333-337.

CASTRO-QUEZADA A, NADAL-GINARD B, y DE LA CRUZ MV:
"Experimental study of the formation of the bulboventricular loop in the chick".
J Embryol exp Morphol, 1972; 27: 623-637.

CAULFIELD JB, y BORG TK:
"The collagen network of the heart".
Lab Invest, 1979; 40: 364-372.

CLARK EB:
"Effect of inflow stream alteration on the morphogenesis of the chick heart".
Anat Rec, 1969; 163: 170.

CLARK EB:
"Hemodynamic control of the chick embryo cardiovascular system".
En: *Congenital Heart Disease: Causes and Processes*, editado por J.J. Nora y A. Takao. New York. Futura Publishing Co., 1984, pág. 377-386.

CLARK EB, y HU N:
"Developmental hemodynamic changes in the chick embryo from stage 18 to 27".
Circ Res, 1982; 51: 810-815.

CLARK EB, HU N, DUMMETT JL, VANDEKIEFT GK, OLSON C, y TOMANEK R:
"Ventricular function and morphology in chick embryo from stages 18 to 29".
Am J Physiol, 1986; 19: 407-413.

CLARK EB, HU N, FROMMELT P, VANDEKIEFT GK, DUMMETT JL, y TOMANEK R:
"Effect of increased pressure on ventricular growth in stage 21 chick embryos".
Am J Physiol, 1989; 257: 55-61.

CLARK EB, HU N, y ROSENQUIST GC:
"Effect of conotruncal constriction on aortic-mitral valve continuity in the stage 18, 21 and 24 chick embryo".
Am J Cardiol, 1984; 53: 324-327.

CLARK EB, y ROSENQUIST GC:

"Spectrum of cardiovascular anomalies following cardiac loop constriction in the chick embryo".

En: *Birth Defects: Original Article Series*. The National Foundation, 1978, vol XIV, 7: 431-442.

COULOMBRE AJ:

"The role of intraocular pressure in the development of the chick eye: I. Control of eye size.

J Exper Zool, 1956; 133: 211-225.

CRITCHLEY DR, ENGLAND MA, WAKELY J, y HYNES RO:

"Distribution of fibronectin in the ectoderm of gastrulating chick embryos".

Nature, Lond. 1979; 280: 498-500.

CROSSIN KL, y HOFFMAN S:

"Expression of adhesion molecules during the formation and differentiation of the avian endocardial cushion tissue".

Dev Biol, 1991; 145: 277-286.

CHANG C:

"The formation of the interatrial septum in chick embryos".

Anat Rec, 1931; 50: 9-22.

CHEN SZ, TESHIMA H, MATSUOKA R:

"Fetal supraventricular tachycardia associated with a true knot of umbilical cord".

Asia Oceania J Obstet Gynaecol, 1987; 13: 69-74.

DAWSON R, MILNE G, y WILLIAMS RB:

"Changes in the collagen of rat heart in copper-deficiency-induced cardiac hypertrophy".

Cardiovasc Res, 1982; 16: 559-565.

DAVIS CL:

"The cardia jelly of the chick embryo".

Anat Rec, 1924; 27: 201-202.

DAVIS CL:

Development of the human heart from its first appearance to the stage found in embryos of twenty paired os somites".

En: *Carnegie Institution of Washington: Contribution to Embryology*. Washington, 1927, vol. 19, pág. 245.

DE HAAN RL:

"Cardia bifida and the development of pacemaker function in the early chick heart".

Dev Biol, 1959; 1: 586-602.

DE HAAN RL:

"Organization of the cardiogenic plate in the early chick embryo".

Acta Embryol Exp Morph (Palermo), 1963a; 6: 26.

DE HAAN RL:

"Migration patterns of de precardiac mesoderm in the early chick embryo"

Exp Cell Res, 1963b; 29: 544.

DE HAAN RL:

"Oriented cell movements in embryogenesis".

En: *Biological Organization at the Cellular and Supracellular Level*, editado por R.J.C. Harris. London, Academic Press, 1963c, pág. 147.

DE HAAN RL:

"Development of pacemaker tissues in the embryonic heart".

Ann NY Acad Sci, 1965a; 127: 7.

DE HAAN RL:

"Morphogenesis in the vertebrate heart".

En: *Organogenesis*. Holt Rinehart and Winston Inc. New York, 1965b, pág. 377-419.

DE JONG F, GEERTS WJC, LAMERS WH, LOS JA, y MOORMAN AFM:

"Isomyosin expression pattern during formation of the tubular chicken heart: A three-dimensional immunohistochemical analysis".

Anat Rec, 1990; 226: 213-227.

DE LA CRUZ MV, CAMPILLO-SAINZ C, y MUÑOZ-ARMAS S:

"Congenital heart defects in chick embryos subjected to temperature variations".

Circ Res, 1966; 18: 257-262.

DE LA CRUZ MV, GIMENEZ-RIBOTTA M, SARAVALLI O, y COYRE R:

"The contribution of the inferior endocardial cushion of the atrioventricular canal to cardiac septation and to the development of the atrioventricular valves study in the chick embryo".

Am J Anat, 1983; 166: 63-72.

DE LA CRUZ MV, MUÑOZ-ARMAS S, y MUÑOZ-CASTELLANOS L:

"Development of the chick heart"

Baltimore/London: The John Hopkins University Press. 1972.

DE LA CRUZ MV, SANCHEZ-GOMEZ C, ARTEAGA M, y ARGUELLO C:
"Experimental study of the development of the truncus and the conus in the chick embryo".
J Anat, 1977; 123(3): 661-686.

DE LA CRUZ MV, SANCHEZ-GOMEZ C, y PANCOMINO M:
"The primitive cardiac regions in the straight tube heart (stage 9-) and their anatomical expression in the mature heart: an experimental study in the chick embryo".
J Anat, 1989; 165: 121-131.

DE VRIES PA, y SAUNDERS JB:
"Development of the ventricles and spiral outflow tract in the human heart".
En: *Carnegie Institution of Washington: III. Contribution to Embryology*. Washington, 1962, vol. 37, pág. 87.

DOMENECH JM:
"Análisis experimental de la morfogénesis de la doble salida de ventrículo derecho en el embrión de pollo (*Gallus domesticus*)".

DOMENECH JM, y REIG-VILLALONGA J:
"Defectos de tabicación interventricular y doble salida de ventrículo derecho producidos experimentalmente en embrión de pollo. Análisis causal".
Rev Esp Cardiol, 1980; 33(2): 147-156.

DOR X:
"Etude des torsions distales de l'ébauche cardiaque. Développement normal et malformations expérimentales réalisées chez l'embryon de poulet".
These présentée a L'U.E.R. de Nantes. Editions Medicales et Universitaires. Paris, 1976.

DOR X, y CORONE P:
"Role du conus dans la morphogénèse cardiaque. Essai d'étude sur l'embryon de poulet".
Coeur, 1973; 4: 207.

DOR X, y CORONE P:
"Experimental creation of univentricular heart in the chick embryo".
Herz, 1979; 4(2): 91-96.

DOR X, CORONE P, y CABROL C:
"Création expérimentale de ventricules uniques chez l'embryon de poulet. Etude au microscope électronique à balayage".
Coeur, 1978; 9(6): 1131-1155.

DRAKE CH J, y JACOBSON AG:

"A survey by scanning electron microscopy of the extracellular matrix and endothelial components of the primordial chick heart".
Anat Rec, 1988; 222: 391-400.

DUBAND JL, ROCHER S, CHEN W, YAMADA KM, y THIERY JP:

"Cell adhesion and migration in the early vertebrate embryo: location and possible role of the putative fibronectin receptor complex".
J Cell Biol, 1986; 102: 160-178.

EASTON H, VEINI M, y BELLAIRS R:

"Cardiac looping in the chick embryo: The role of the posterior precardiac mesoderm".
Anat Embryol, 1992; 185: 249-258.

ELIMBAN V, DHALLA KS, PANAGIA V, SINGAL PK, y DHALLA NS:

"A biphasic change in contractile proteins during the development of cardiac hypertrophy in pigs".
Basic Res Cardiol, 1987; 82: 1-8.

FABER JJ, GREEN TJ, y THORNBURG KJ:

"Embryonic stroke volume and cardiac output in the chick".
Dev Biol, 1974; 41: 14-21.

FACTOR SM, FLOMENBAUM M, ZHAO MJ, ENG C, y ROBINSON TF:

"The effects of acutely increased ventricular cavity pressure on intrinsic myocardial connective tissue".
J Am Coll Cardiol, 1988; 12: 1582-1589.

FACTOR SM, ROBINSON TF, DOMINITZ R, y CHO S:

"Alterations of the myocardial skeletal framework in acute myocardial infarction with and without ventricular rupture".
Am J Cardiovasc Pathol, 1986; 1: 91-97.

FISHMAN N, HOF RB, RUDOLPH AM, y HEYMANN MA:

"Models of congenital heart disease in fetal lambs".
Circulation, 1978; 58: 345-364.

FITZHARRIS TP, y MARKWALD RR:

"Cellular migration through the cardiac jelly matrix: A stereoanalysis by high voltage electron microscopy".
Dev Biol, 1982; 92: 315-329.

FOLKMAN J:

"Commentary. Regulation of angiogenesis: A new function of heparin".
Biochem Pharmacol, 1985; 34 (7): 905-909.

FOK RY, PAVLOVA Z, BENIRSCHKE K, PAUL RH, y PLATT LD:

"The correlation of arterial lesions with umbilical artery doppler velocimetry in the placentas of small-for-dates pregnancies".

Obstet Gynecol, 1990; 75: 578-583.

FRANSEN ME, y LEMANSKI LF:

"Epicardial development in the Axolotl, *Ambystoma mexicanum*".

Anat Rec, 1990; 226: 228-236.

FRENCH-CONSTANT CH, Y HYNES RO:

"Patterns of fibronectin gene expression and splicing during cell migration in chicken embryos".

Development, 1988; 104: 369-382.

FRIEDMAN WF, y CHILD JS:

"Enfermedades del aparato cardiovascular. 186 Cardiopatías congénitas en el adulto".

En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, editado por J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, J.B. Martin, A.S. Fauci y R.K. Root. Interamericana-McGraw-Hill, 12ª ed., 1991, Vol.I, pág. 1073.

GARCIA-PELAEZ I, DIAZ-GONGORA G, y ARTEAGA-MARTINEZ M:

"Contribution of the superior atrioventricular cushion to the left ventricular infundibulum".

Acta Anat, 1984; 118: 224-230.

GESSNER IH:

"Spectrum of congenital cardiac anomalies produced in chick embryos by mechanical interference with cardiogenesis".

Circ Res, 1966; 18(6): 625-633.

GESSNER IH:

"Cardiovascular anomalies resulting from manipulating the truncocoel region of the early chick embryo heart".

En: *Birth Defects: Original Article Series*. The National Foundation, 1978, vol XIV, 7: 405-422.

GESSNER IH, y VAN MIEROP LHS:

"Experimental production of cardiac defects: the spectrum of dextroposition of the aorta".

Am J Cardiol, 1970; 25: 272-278.

GHOSH A, WOO JS, MACHENRY C:

"Fetal loss from umbilical cord abnormalities: a difficult case for prevention".

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984; 18: 183-198.

GILANI SH, y JAFFEE OC:

"Congenital cardiovascular anomalies in chick embryos exposed to X-irradiation and hypothermia".

Am J Obstet Gynecol, 1971; 111: 47-52.

GILANI SH, y SILVESTRI A:

"The effect of propranolol upon chick embryo cardiogenesis".

Exp Cell Biol, 1977; 45: 158-166.

GILBERT EF, BRUYERE HJ, ISHIKAWA S, FOULKE LM, y HEIMANN SR:

"Role of decrease cardiac output in isoproterenol-induced cardiovascular teratogenesis in chick embryos".

Teratology, 1980; 21: 299-307.

GIRARD H:

"Arterial pressure in the chick embryo".

Am J Physiol, 1973; 224:2.

GNIRS J, HENDRIKS J, HEBERLING D:

"Vascular abnormalities of the umbilical cord: incidence, significance and possibility for prenatal ultrasonic detection".

Geburtshilfe Frauenheilkd, 1988; 48: 355-360.

GOODWIN JF:

"The frontiers of cardiomyopathy".

Br Heart J, 1982; 48: 1-18.

GOOR DA, DISCHE R, y LILLEHEI CW:

"The conotruncus. I: Its normal inversion and conus absorption".

Circulation, 1972; 46: 375-384.

GRABOWSKI CT, y PAAR JA:

"The teratogenic effects of graded doses of hypoxia on the chick embryo".

Am J Anat, 1958; 103: 313-347.

GRANT RP:

"The morphogenesis of transposition of the great arteries".

Circulation, 1962; 26: 819.

GRATECOS D, NAIDET C, ASTIER M, THIERY JP, y SEMERIVA M:

"Drosophila fibronectin: A protein that shares properties similar to those of its mammalian homologue".

EMBO J, 1988; 7: 215-223.

GROHMANN D:

"Mitotische wachstumintesitar des embryonalen und fetalen hunchenherzens und ihre bedeutung fur entstehung von herzmisbildung".

Z Zellforsch, 1961; 55: 104-122.

GROSSMAN W, JONES D, y McLaurin LP:

"Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle".

J Clin Invest, 1975; 56: 56-64.

GUYTON AC:

Tratado de fisiología Médica.

6ª Edición. España/Brasil/Colombia/Ecuador/Venezuela: Ed. Interamericana, 1984.

HAMBURGER V, y HAMILTON HL:

"A series of normal stages in the development of the chick embryo".

J Morphol, 1951; 88: 49-92.

HAMILTON HL:

"*Lillie's development of the chick*".

3rd ed New York: Holt Rinehart and Winston Inc., 1952.

HAMRELL BB, y ALPERT NR:

"Cellular basis of the mechanical properties of hypertrophied myocardium".

En: *The Heart and cardiovascular System*, editado por H.A. Fozzard, E. Haber, R.B. Jennings, A.M. Katz, y H.E. Morgan. New York: Raven, 1986, pág. 1507-1524.

HARH JY, y PAUL MH:

"Experimental cardiac morphogenesis. I. Development of the ventricular septum in the chick".

J Embryol exp Morphol, 1975; 33(1): 13-28.

HARH JY, PAUL MH, GALLEN WJ, FRIEDBERG DZ, y KAPLAN S:

"Experimental production of hypoplastic left heart syndrome in the chick embryo".

Am J Cardiol, 1973; 31: 51-56.

HAY DA, y LOW FN:

"The fusion of dorsal and ventral endocardial cushion in the embryonic chick heart: a study in fine structure".

Am J Anat, 1972; 133: 1-24.

HAY DA, y MARKWALD RR:

"Localization of fucose-containing substances in developing atrioventricular cushion tissue".

En: *Perspectives in Cardiovascular Research. 5. Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*, editado por T. Pexieder. Raven Press, New York, 1981, pág. 197-211.

HEASMAN J, HYNES RO, SWAN AP, THOMAS V, y WYLIE CC:

"Primordial germ cells of *Xenopus* embryos: The role of fibronectin in their adhesion during migration".

Cell, 1981; 27: 437-447.

HEIFETZ SA:

"Single umbilical artery: a statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature".

Perspect Pediatr Pathol, 1984; 119: 1269-1273.

HENDRIX MJC:

"Localization of collagen types in the embryonic heart using immunohistochemistry".

En: *Perspectives in Cardiovascular Research. 5. Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*, editado por T. Pexieder. Raven Press, New York, 1981, pág. 213-225.

HENDRIX MJC, BRAILEY JL, BROWN BJ, y SORRENTINO JM:

"The development of the atrial septum in absence of the hemodynamic pressure".

Anat Rec, 1983; 205: 80a.

HIRAKOW R:

"Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos".

Acta Anat, 1983; 115: 220-230.

HIRAKOW R:

"Development of the vertebrate heart and the extracellular matrix".

Cong Anom, 1986; 26: 205-212.

HIROTA A, SAKAI T, FUJU S, y KAMINO K:

"Initial development of conduction pattern of spontaneous action potential in early embryonic precontractile chick heart".

Dev Biol, 1983; 99: 517-523.

HIRUMA T, y HIRAKOW R:

"Epicardial formation in embryonic chick heart: computer-aided reconstruction, scanning, and transmission electron microscopic studies".

Am J Anat, 1989; 184: 129-138.

HONDA M, MORIOKA S, YAMADA S, OHOKA M, TANABE K, MATSUNO Y, MURAKAMI Y, KOBAYASHI S, ISHINAGA Y, y MORIYAMA K:

"Study of cardiac hypertrophy -Humoral factors that stimulate protein metabolism of cultured rat heart cells-".

Japan Circ J, July 1989; 53: 795-806.

HORT W:

"Cardiac dilatation-Morphological aspects".

En: *Cardiac Dilation. Pathogenesis, Morphology, Hemodynamic and Energetic Consequences*, editado por R. Jacob, L. Seipel y I.H. Zucker. Stuttgart, New York: Fischer, 1990, pág. 3-17.

HU N, y CLARK EB:

"Hemodynamics of the stage 12 to stage 29 chicki embryo".

Circ Res, 1989; 65: 1665-1670.

HU N, CONNUCK D, KELLER BB, y CLARK EB:

"Diastolic filling characteristics in the stage 12 to 27 chick embryo ventricle".

Pediatric Res, 1991; 29 (4): 334-337.

HURLE JM:

"Scanning and light microscope studies of the development of the chick embryo semilunar heart valves".

Anat Embryol, 1979; 157: 69-80.

HURLE JM, y COLVEE E:

"Changes in the endothelial morphology of the developing semilunar heart valves. A TEM and SEM study in the chick".

Anat Embryol, 1983; 167: 67-83.

HURLE JM, ICARDO JM, y OJEDA JL:

"Compositional and structural heterogenicity of the cardiac jelly of the chick embryo tubular heart: a TEM, SEM and histochemical study".

J Embryol exp Morphol, 1980; 56: 211-223.

HURLE JM, y OJEDA JL:

"Cell death during the development of the truncus and conus of the chick embryo heart".

J Anat, 1979; 129: 427-439.

ICARDO JM:

"The growing heart: an anatomical perspective".

En: *Growth of the heart in health and disease*, editado por R. Zak. Raven Press. New York, 1984, pág. 41-80.

ICARDO JM:

"Cardiac morphogenesis and development".
Experientia, 1988; 44 (11-12): 909-919

ICARDO JM:

"Endocardial cell arrangement: role of hemodynamics".
Anat Rec, 1989a; 225: 150-155.

ICARDO JM:

"Changes in endocardial cell morphology during development of the endocardial cushions".
Anat Embryol, 1989b; 179: 443-448.

ICARDO JM, y FERNANDEZ-TERAN MA:

"Morphologic study of ventricular trabeculation in the embryonic chick heart".
Acta Anat, 1987; 130: 264-274.

ICARDO JM, FERNANDEZ-TERAN MA, y OJEDA JL:

"Late heart embryology. The making of an organ".
En: *Handbook of Human Growth and Developmental Biology*, editado por E. Meisami y P. Timiras. CRC Press, Florida, 1990, pág. 25-49.

ICARDO JL, y MANASEK FJ:

"Fibronectin distribution during early chick embryo heart distribution".
Dev Biol, 1983b; 95: 19-30.

ICARDO JM, y MANASEK FJ:

"An indirect immunofluorescence study of the distribution of fibronectin during the formation of the cushion tissue mesenchyme in the embryonic heart".
Dev Biol, 1984; 101: 336-345.

ICARDO JM, y MANASEK FJ:

"Cardiogenesis: Development mechanisms and embryology".
En: *The Heart and Cardiovascular System*, 2ª edición, editado por H.A. Fozzard y col. Raven Press, New York, 1992.

ICARDO JM, NAKAMURA A, FERNANDEZ-TERAN MA, y MANASEK FJ:

"Effects of injecting fibronectin and antifibronectin antibodies on cushion mesenchyme formation in the chick. An in vivo study".
Anat Embryol, 1992; 185: 239-247.

ITASAKI N, NAKAMURA H, y YASUDA M:

"Changes in the arrangement of actin bundles during heart looping in the chick embryo".
Anat Embryol, 1989; 180: 413-420.

ICARDO JM, OJEDA JL, y HURLE JM:

"Endocardial cell polarity during the looping of the heart in the chick embryo".
Dev Biol, 1982; 90: 203-209.

ICARDO JL, OJEDA JL, y HURLE JM:

"A quantitative study of the position of the Golgi apparatus in the developing chick myocardium. Effects of colchicine administration".
Acta Anat, 1983a; 117: 152-164.

JACOB R, DIERBERGER B, GULCH RW, MALL G, VOELKER W, y KARSCH KR:

"Significance of myocardial and geometric factors for ventricular dynamics. Analysis demonstrated on the example of idiopathic dilative cardiomyopathy".

En: *Cardiac Dilatation. Pathogenesis, Morphology, Hemodynamic and Energetic Consequences*, editado por R. Jacob, L. Seipel y I.H. Zucker. Stuttgart, New York: Fischer, 1990, pág. 99-108.

JAFFEE OC:

"Hemodynamics and cardiogenesis. I. The effects of altered vascular patterns on cardiac development".
J Morphol, 1962; 110: 217-225.

JAFFEE OC:

"Bloodstreams and the formation of the interatrial septum in the anuran heart".
Anat Rec, 1963a; 147: 355-357.

JAFFEE O C:

"Blood flow and cardiac development. The venous heart".
IV Meeting anual de la Sociedad Teratológica, Harriman, New York, 1964.

JAFFEE OC:

"Hemodynamic factors in the development of the chick embryo heart".
Anat Rec, 1965; 151: 69-76.

JAFFEE OC:

"Rheological aspects of the development of blood flow patterns in the chick embryo heart".
Biorheology, 1966a; 3: 59-62.

JAFFEE OC:

"The development of the arterial outflow tract in the chick embryo heart".
Anat Rec, 1967; 158: 35-42.

JAFFEE OC:

"Effects of hypoxia upon cardiac development".
Anat Rec, 1971; 169 (2): 346.

JAFFEE OC:

"Physiological factors in the genesis of cardiovascular malformations".
Anat Rec, 1976; 184: 572-573.

JAFFEE OC:

"Hemodynamics and cardiogenesis: the effects of physiologic factors on cardiac development".
En : *Birth Defects: Original Article Series*. The National Foundation, 1978, vol XIV, 7: 393-404.

JAFFEE OC:

"Mechanisms and Pathogenesis".
En: *Handbook of Teratology*. New York/London: Plenum Press, 1979; pág. 343-363.

JOHNSON RC, MANASEK FJ, VINSON WC, y SEYER JM:

"The biochemical and ultrastructural demonstration of collagen during early heart development".
Dev Biol, 1974; 36: 252-271.

KASPRZAK A, y GERBER J:

"Varicose dilation of the umbilical vein and its significance for the fate of the fetus".
Wiad Lek, 1967; 20: 259-263.

KELLER BB, HU N, SERRINO PJ, y CLARK EB:

"Ventricular pressure-area loop characteristics in the stage 16 to 24 chick embryo".
Circ Res, 1991; 68: 226-231.

KINSELLA MG, y FITZHARRIS TP:

"Origin of cushion tissue in the developing chick heart: cinematographic recordings of in situ formation".
Science, 1980; 207: 1359-1360.

KINSELLA MG, y FITZHARRIS TP:

"Control of cell migration in atrioventricular pads during chick early heart development: Analysis of cushion tissue migration in vitro".
Dev Biol, 1982; 91: 1-10.

KIRBY ML, y BOCKMAN DE:

"Neural crest and normal development: a new perspective".
Anat Rec, 1984; 209: 1-6.

KIRBY ML, GALE TF, y STEWART DE:

"Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation".
Science, 1983; 220: 1059-1061.

KIRBY ML, TURNAGE KL, y HAYS BM:

"Characterization of conotruncal malformations following ablation of cardiac neural crest".
Anat Rec, 1985; 213: 87-93.

KITTEN GT, MARKWALD RR, y BOLENDER DL:

"Distribution of basement membrane antigens in cryopreserved early embryonic hearts".
Anat Rec, 1987; 217: 379-390.

KONSTANTINOVA B:

"Malformations of the umbilical cord".
Acta Genet Med Gemellol, 1977; 26: 259-266.

KOSHER RA, y SOLURSH M:

"Widespread distribution of type II collagen during embryonic chick development".
Dev Biol, 1989; 131: 558-566.

KRAMER TC:

"The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum in the human heart".
Am J Anat, 1942; 71: 343-370.

KROTOSKI DM, DOMINGO C, y BRONNER-FRASER M:

"Distribution of a putative cell surface receptor for fibronectin and laminin in the avian embryo".
J Cell Biol, 1986; 103: 1061-1071.

KRUG EL, RUNYAN RB, y MARKWALD RR:

"Protein extracts from early embryonic hearts initiate cardiac endothelial cytodifferentiation".
Dev Biol, 1985; 112: 414-426.

KRUG EL, MJAATVEDT CH, y MARKWALD RR:

"Extracellular matrix from embryonic myocardium elicits an early morphogenetic event in cardiac adothelial differentiation".
Dev Biol, 1987; 120: 348-355.

KUHLMANN RS, KOLESARI GL, y KALBFLEISCH JH:

"Reduction of catecholamine-induced cardiovascular malformations in the chick embryo with metoprolol".
Teratology, 1983; 28: 9-14.

KURKINEN M, ALITALO K, VAHERI A, STENMAN S, y SAXEN L:
"Fibronectin in the development of embryonic chick eye".
Dev Biol, 1979; 69: 589-600.

LAANE HM:

"The arterial pole of the embryonic heart".
Swets & Zeitlinger BV. Amsterdam and Lisse, 1978.

LE DOUARIN NM:

"Etude en microscope électronique de la structure du mesenchyme précardiaque et des cellules du tube cardiaque avant le stade de la formation des myofibrilles".
C hebdomadaire Seances Acad Sci, 1965; 260: 973-976.

LE DOUARIN NM:

"The neural crest".
Cambridge U.P. London. 1982.

LE DOUARIN NM, DIETERLEN-LIEVRE F, y OLIVER PD:

"Ontogeny of primary lymphoid organs and lymphoid stem cells".
Am J Anat, 1984; 170: 261-299.

LEINZINGER E:

"Varix thrombosis of the umbilical cord".
Z Geburtshilfe Perinatol, 1969; 171: 82-87.

LEIVO I, VAHERI A, TIMPL R, y WARTIOVAARA J:

"Appearance and distribution of collagens and laminin in the early mouse embryo".
Dev Biol, 1980; 76: 100-114.

LEV M, y VASS A:

"Spitzer's architecture of normal and malformed hearts",
editado por Charles C Thomas. Springfield, Illinois. 1951.

LINASK KK, y LASH JW:

"Precardiac cell migration: Fibronectin localization at mesoderm-endoderm interface during directional movement".
Dev Biol, 1986; 114: 87-101.

LOS JA, y DRUKKER J:

"A light-microscopical study of the process of fusion of the endocardial atrioventricular cushion in the chicken embryo".
87th Meeting Anat Assoc, Leiden, Holand. 1969.

LOS JA, y VAN EIJNDTHOVEN E:

"The fusion of the endocardial cushions in the heart of the chick embryo. A light-microscopical and electron-microscopical study".

Z Anat Entwickl-gesch, 1973; 141: 55-75.

LOW FN:

"Extracellular connective tissue fibrils in the chick embryo".

Anat Rec, 1968; 160: 93-108.

MANASEK FJ:

"Embryonic development of the heart. I. A light and electron microscopic study of myocardial development in the early chick embryo".

J Morphol, 1968; 125: 329-366.

MANASEK FJ:

"Embryonic development of the heart. II. Formation of the epicardium".

J Embryol exp Morphol, 1969a; 22(3): 333-348.

MANASEK FJ:

"Myocardial cell death in the embryonic chick ventricle".

J Embryol exp Morphol, 1969b; 21 (2): 271-284.

MANASEK FJ:

"Sulfated extracellular matrix production in the embryonic heart and adjacent tissues".

J Exp Zool, 1970a; 174: 415-440.

MANASEK FJ:

"Histogenesis of the embryonic myocardium".

Am J Cardiol, 1970b; 25: 149-168.

MANASEK FJ:

"The ultrastructure of embryonic myocardial blood vessels".

Dev Biol, 1971; 26: 42-54.

MANASEK FJ:

"The extracellular matrix of the early embryonic heart".

En: *Developmental and Physiological Correlates of Cardiac Muscle*, editado por M. Lieberman y T. Sano. Raven Press, New York, 1975a, pág. 1-20.

MANASEK FJ:

"The extracellular matrix: A dynamic component of the developing embryo".

Cu Top Develop Biol, 1975b; 10: 35-102.

MANASEK FJ:

"Heart development: interactions involved in cardiac morphogenesis".

En: *The cell surface in animal embryogenesis and development*, editado por G. Paste y G.L. Nicolson. North Holland, Amsterdam, 1976, vol I, pág. 545-598.

MANASEK FJ:

"Determinants of heart shape in early embryos".

Federation Proc, 1981; 40: 2011-2016.

MANASEK FJ, KULIKOWSKI RR, NAKAMURA A, NEUYENPHUC Q, y LACKTIS JW:

"Early heart development: A new model of cardiac morphogenesis".

En: *Growth of the heart in health and disease*, editado por R. Zak. New York: Raven Press, 1984, pág. 105-130.

MANASEK FJ, y MONROE RG:

"Early cardiac morphogenesis is independent of function".

Dev Biol, 1972; 27: 584-588.

MANASEK FJ, y NAKAMURA A:

"Forces and deformations: their origins and regulation in early development".

En: *Cardiac Morphogenesis*. New York: Ed Elsevier Science Publishing Co Inc, 1985, pág. 126-133.

MANASEK FJ, ICARDO JM, NAKAMURA A, y SWEENEY LJ:

"Cardiogenesis: Developmental mechanisms and embryology".

En: *The Heart and Cardiovascular System*, editado por H.A. Fozzard, E. Haber, R.B. Jennings, A.M. Katz, y H.E. Morgan. Raven Press, New York, 1986, pág. 965-986.

MANHOFF L, y JOHNSON M:

"The production of cardiovascular anomalies by electrocoagulation in chick embryos".

Am J Pathol, 1951; 27: 751.

MANNING A, y MC LACHLAN:

"Looping of chick embryo hearts in vitro".

J Anat, 1990; 168: 257-263.

MARKWALD RR:

"The role of extracellular matrix in cardiogenesis".

Tex Rep Biol Med, 1979; 39: 249-333.

MARKWALD RR, FITZHARRIS TP, y ADAMS-SMITH WN:

"Structural analysis of endocardial cytodifferentiation".

Dev Biol, 1975; 42: 160-180.

MARKWALD RR, FITZHARRIS TP, y MANASEK FJ:
"Structural development of endocardial cushions".
Am J Anat, 1977; 148: 85-120.

MARKWALD RR, FITZHARRIS TP, BANK H, y BERNANKE DH:
"Structural analysis on the matrical organization of glycosaminoglycans in developing endocardial cushions".
Dev Biol, 1978; 62: 292-316.

MARKWALD RR, FITZHARRIS TP, BOLENDER DL, y BERNANKE DH:
"Structural matrix of cell: Matrix interaction during morphogenesis of atrioventricular cushion tissue".
Dev Biol, 1979a; 69: 634-654.

MARKWALD RR, FUNDERBERG FM, y BERNANKE DH:
"Glycosaminoglycans: Potential determinants in cardiac morphogenesis".
Tex Rep Biol Med, 1979b; 39: 253-270.

MARON BJ, BONOW RO, y CANNON RO:
"Hypertrophic cardiomyopathy: interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy".
N Engl J Med, 1987; 316: 780-789.

MAYER BW, y PACKARD DS:
"A study of the expansion of the chick area vasculosa".
Dev Biol, 1978; 63: 335-351.

MEIER GEA:
"Viscous flow in the embryonic heart geometry".
Embryologische Hefte, 1987; 1: 1-20.

MJAATVEDT CH, LEPERA RC, y MARKWALD RR:
"Myocardial specificity for initiating endothelial-mesenchymal cell transition in embryonic chick heart correlates with a particulate distribution of fibronectin".
Dev Biol, 1987; 119: 59-67.

MONIE IW:
"Umbilical vein entering the right atrium: comment on a previously reported case".
Teratology, 1971; 4: 461-464.

MORSE DE:
"Formation of foramina secunda in the chick".
En: *Perspectives in Cardiovascular Research. Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*. New York : Raven Press, 1981, pág. 139-149.

MORSE DE, HAMLETT WC, y NOBLE ChW:

"Morphogenesis of chordae tendinae: I. Scanning electron microscopy".

Anat Rec, 1984a; 210: 629-638.

MORSE DE, ROGERS CS, y McCANN PS:

"Atrial septation in the chick and rat. A Review".

J Submicrosc Cytol, 1984b; 16: 259-272.

MURILLO FERROL NL:

"Obtención de macroftalmías tras la interrupción de los vasos vitelinos derechos. Estudio experimental en el embrión de pollo".

Trabajos de investigación. Becas de la Facultad de Medicina de Madrid, 1965; pág. 331-341.

NAKAMURA A, y MANASEK FJ:

"Experimental studies of the shape and structure of isolated cardiac jelly".

J Embryol exp Morphol, 1978a; 43: 167-183.

NAKAMURA A, y MANASEK FJ:

"Cardiac jelly fibrils: Their distribution and organization".

En: *Morphogenesis and Malformation of the Cardiovascular System*, editado por G.C. Rosenquist y D. Bergsma. Alan R. Liss, New York, 1978b, pág. 229-250.

NAKAMURA A:

"Cardiac hyaluronidase activity of chick embryos at the time of endocardial cushion formation".

Cell Cardiol, 1980; 12: 1239-1247.

NEWGREEN D, y THIERY JP:

"Fibronectin in early avian embryos: Synthesis and distribution along the migration pathways of neural crest cells".

Cell Tissue Res, 1980; 211: 269-291.

NODEN DM, y LAHUNTA A:

Embriología de los animales domésticos. Mecanismos de desarrollo y malformaciones. Ed. ACRIBIA, S.A. Zaragoza (España), 1990, pág. 27-51.

OJEDA JL, y HURLE JM:

"Cell death during the formation of tubular heart of the chick embryo".

J Embryol exp Morphol, 1975; 33(3): 523-534.

OJEDA JL, y HURLE JM:

"Cell death during the formation of the tubular heart of the chick embryo".

J Embryol Exp Morphol, 1985; 33: 523-534.

OLIVO OM, y SLAVICH E:

"Ricerche sulla velocita dell' accrescimento delle cellule e degli organi".

Arch Entwicklunsmech, 1930; 121: 96-110.

ORKIN RW, y TOOLE BP:

"Hyaluronidase activity and hyaluronate content of the developing chick embryo heart".

Dev Biol, 1978; 66: 308-320.

ORTS-LLORCA F, GENIS-GALVEZ JM, y RUANO-GIL D:

"Malformations encéphaliques et microphthalmie gauche après section des vaisseaux vitellins gauches chez l'embryon de poulet".

Acta Anat, 1959; 38: 1-34.

ORTS-LLORCA F, y GONZALEZ-SANTANDER R:

"Estudio electromicroscópico de la primera aparición y desarrollo de los miofilamentos cardíacos (miofibrillo génesis) en el embrión de pollo".

Rev Esp Cardiol, 1969; 4: 537.

ORTS-LLORCA F, y JIMENEZ-COLLADO J:

"A radioautographic analysis of the prospective cardiac area in the chick blastoderm by means of labeled grafts".

Nilhelm Doux Arch Entwickl Mech, 1968; 160: 298-312.

ORTS-LLORCA F, y JIMENEZ-COLLADO J:

"The development of heterologous grafts labeled with Thymidine 3H in the cardiac area of the chick blastoderm".

Dev Biol, 1969; 19: 213-227.

ORTS-LLORCA F, PUERTA-FONOLLA AJ, y SOBRADO-PEREZ J:

"The morphogenesis of the ventricular flow pathways in man".

Arch Anat Hist Embr Norm Exp, 1980; 63: 5-16.

ORTS-LLORCA F, PUERTA-FONOLLA AJ, y SOBRADO-PEREZ J:

"Morphogenesis of the ventricular flow pathways in man (bulbus cordis and truncus arteriosus)".

En: *Perspectives in Cardiovascular Research. Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*. New York: Raven Press, 1981, vol 5, pág. 17-30.

ORTS-LLORCA F, PUERTA-FONOLLA AJ, y SOBRADO-PEREZ J:

"The formation, septation and fate of the truncus arteriosus in man".

J Anat, 1982; 134: 41-56.

ORTS-LLORCA F, y RUANO-GIL DR:

"A causal analysis of the heart curvatures in the chicken embryo".

Nilhelm Doux Arch Entwickl Mech, 1967; 158: 52-63.

ORTS-LLORCA F, y RUANO-GIL D:

"Curvature of the heart its first apperance and determination"

Acta Anat, 1970; 77: 454-468.

PASCHOUD N, y PEXIEDER T:

"Patterns of proliferation during the organogenetic phase of heart development".

En: *Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*, editado por T. Pexieder. Raven Press, New York, 1981, pág. 78-88.

PATTEN BM:

"The formation of the cardiac loop in the chick".

Am J Anat, 1922; 30(3): 373-397.

PATTEN BM:

"The development of the sinoventricular conduction system".

Univ Mich Med Bull, 1956; 22: 1-21.

PATTEN BM:

"The development of the heart".

En: *Pathology of the heart*, editado por S.E. Gould y Charles C. Thomas. Springfield, 1960.

PATTEN BM:

Foundations of Embryology. New York, McGraw-Hill Book Co., 1964, pág. 354.

PATTEN BM, KRAMER TC, y BARRY A:

"Valvular action in the embryonic chick heart by localized apposition of endocardial masses".

Anat Rec, 1948; 102: 299-311.

PEREZ DE MIGUELSANZ J:

"Análisis de los factores hemodinámicos en la morfogénesis cardíaca: Influencia del aumento de flujo".

Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, 1987.

PEREZ DE MIGUELSANZ J, BENITEZ MR, y PUERTA J:

"Alteración de los arcos aórticos en embriones de pollo como consecuencia de los factores hemodinámicos modificados".
Rev Esp Cardiol, 1988; 42: 394-398.

PERKOFF JK:

The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease, 3.^a ed.
Philadelphia, Saunders, 1987.

PEXIEDER T:

"Some quantitative aspects on the development of aortic arches in chick embryos between the 2nd and 8th day of incubation".
Fol Morphol, 1969a; 17 (2): 102-136.

PEXIEDER T:

"Blood pressure in the third and fourth aortic arch and morphogenetic influence of laminar blood streams in the development of the vascular system of the chick embryo".
Fol Morphol, 1969b; 17: 273-290.

PEXIEDER T:

"The tissue dynamics of heart morphogenesis. I. The phenomena of cell death".
Z Anat Entwickl-Gesch, 1972; 137: 241-284.

PEXIEDER T:

"Cell death in the morphogenesis and teratogenesis of the heart".
Embryol Cell Biol, 1975; 51 (fasc 3): 1-100.

PEXIEDER T:

"Effects de l'hémodynamique sur la morphologie de l'endocarde embryonnaire".
Bull Ass Anat, 1976; 60: 399-406.

PEXIEDER T:

"Development of the outflow tract of the embryonic heart".
En: *Birth Defects*. Original Article Series. The National Foundation, 1978, vol XIV, 7: 29-68.

PEXIEDER T:

"Changing scene in cardiac embryology".
Herz, 1979; 4 (2): 73.

PEXIEDER T, y CHRISTEN Y:

"Quantitative analysis of shape development in the chick embryo heart".

En: *Perspectives in Cardiovascular Research. Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*. New York: Raven Press, 1981, 5: 49-67.

PHILIPPE J:

"Fetal and funicular vascular anomalies: Identification with prenatal US".

Radiology, 1989; 173: 363-370.

POOLE TJ, y THIERY JP:

"Antibodies and a synthetic peptide that block cell-fibronectin adhesion arrest neural crest cell migration in vivo".

En: *Progress in Developmental Biology*, parte B, editado por H. Slavkin. New York: Alan R. Liss Inc., 1986, pág. 235-238.

PRICE MG:

"Molecular analysis of intermediate filament cytoskeleton: A putative load-bearing structure".

Am J Physiol, 1984; 15: H566-H572.

PUERTA AJ, BENITEZ MR, y PRADOS JC:

"Analysis of the haemodynamic factors: II. Influence of the increase of flow in the cardiovascular morphogenesis".

Europ Heart J, 1987; 8 (2): 437.

RAJALA GM, KOLESARI GL, KUHLMAN RS, y SCHNITZLER HJ:

"Ventricular blood pressure and cardiac output changes in epinephrine- and metoprolol-treated chick embryos".

Teratology, 1988; 39: 291-296.

RAJALA GM, KUHLMANN RS, y KOLESARI GL:

"Blood pressure changes in epinephrine-treated chick embryos".

Teratology, 1984a; 25: 69.

RAJALA GM, KUHLMANN RS, y KOLESARI GL:

"The role of dysrhythmic heart function during cardiovascular teratogenesis in epinephrine-treated chick embryos".

Teratology, 1984b, 30. 385-395.

RAJALA GM, KUHLMAN RS, y KOLESARI GL:

"Blood pressure changes in epinephrine-treated chick embryos".

Teratology, 1984a; 25: 69.

RAJALA GM, KUHLMAN RS, y KOLESARI GL:

"The role of dysrhythmic heart function during cardiovascular teratogenesis in epinephrine-treated chick embryos".
Teratology, 1984b; 30: 385-395.

RAKUSAN K, y POUPA O:

"Difference in capillary supply of hypertrophic and hyperplastic hearts".
Cardiologia, 1966; 49: 293-298.

RAKUSAN K:

"Cardiac growth, maturation and aging".
En: *Growth of the Heart in Health and Disease*, editado por R. Zak.
New York: Raven, 1984, pág. 131-164.

RAWLES ME:

"The heart-forming areas of the early chick blastoderm".
Physiol Zool, 1943; 16: 22-42.

RIBATTI D, RONCALI L, NICO B, BERTOSI M:

"Effects of hexogenous heparin on the vasculogenesis of the chorioallantoic membrane".
Acta Anat, 1987; 130: 257-263.

RICKLAN DE, COLLET TA, y LYNESS SK:

"Umbilical vein variations: review of the literature and a case report of a persistent right umbilical vein".
Teratology, 1988; 37: 95-100.

ROBINSON TF:

"Lateral connections between heart muscle cells as revealed by conventional and high voltage transmission electron microscopy".
Cell Tissue Res, 1980; 211: 353-359.

ROBINSON TF, COHEN-GOULD L, y FACTOR SM:

"Skeletal framework of mammalian heart muscle: arrangement of inter- and pericellular connective tissue structures".
Lab Invest, 1983; 49: 482-498.

ROBINSON TF, FACTOR SM, y SONNENBLICK EH:

"The heart as a suction pump".
Sci Am, 1986; 254: 84-91.

ROHR MS, y VAUPEL MR:

"Cardiac anomalies induced by alteration of venous flow into the developing heart of the chick embryo".
Teratology, 1975; 11: 31.

ROMANOFF AL:

"The heart".

En: *The avian embryo*. The McMillan Company. New York, 1960.

ROSENQUIST GC:

"Radioautographic study of labeled grafts in the chick blastoderm: Development from primitive streak stages to stage 12".

En: *Carnegie Institution of Washington: Contribution to Embryology*. Washington, 1966, vol. 38, pág. 71.

ROSENQUIST GC, y DE HAAN RL:

"Migration of precardiac cells in the chick embryo: a radioautographic study".

Contrib Embryol, 1966; 263: 111-121.

ROSENQUIST TH, McCOY JR, WALDO KL, y KIRBY ML:

"Origin and propagation of elastogenesis in the developing cardiovascular system".

Anat Rec, 1988; 221: 860-871.

ROVASIO RA, DELOUVEE A, YAMADA KM, TIMPL R, y THIERY JP:

"Neural crest cell migration: Requirements for exogenous fibronectin and high cell density".

J Cell Biol, 1983; 96: 462-473.

RUDNICK D:

"Teleosts and birds".

En: *Analysis of Development*, editado por B.H. Willier, P.A. Weiss, y V. Hamburger. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1955, pág. 287.

RUMYANTSEV PP:

"Interrelations of the proliferation and differentiation processes during cardiac myogenesis and regeneration".

Int Rev Cytol, 1977; 51: 189-273.

RUNYAN RB, KITTEN GT, y MARKWALD RR:

"Proteins of the embryonic extracellular matrix: Regional and temporal correlation with tissue interactions in the heart".

En: *Extracellular Matrix*, editado por S. Hawkes y J.L. Wang. Academic Press, New York, 1983a, pág. 153-157.

RUNYAN RB, y MARKWALD RR:

"Invasion of mesenchyme into three-dimensional collagen gels: A regional and temporal analysis of interaction in embryonic heart tissue".

Dev Biol, 1983b; 95:108-114.

RYCHTER Z:

"The vascular system of the chick embryo. III. On the problem of septation of the heart bulb and trunk in chick embryos".
Cesk Morfol, 1959; 7: 1-20.

RYCHTER Z:

"Experiental morphology of the aortic arches and the heart loop in chick embryos".
Adv Morphol, 1962; 2: 333-371.

RYCHTER Z:

"Analysis of relations between aortic arches and aorticopulmonary septation".
En: *Birth Defects*. Original Article Series. The National Foundation, 1978, vol XIV, 7: 443-448.

RYCHTER Z, KOPECKY M, y LEMEZ L:

"Krev kurecich zarodku. IV. Objem cirkulujici od 2.dne inkubace (25 somitu) do vylihnuti".
Cesk Morfol, 1955; 3: 11-25.

RYCHTER Z, y LEMEZ L:

"Cévní soustava zárodku kurete. II. Uvodnisdelení k pokusnému vyrázování aortálních oblouku 4.dne zárodecneho vyvoje (The vascular system of the chick embryo. II. Introductory communication to the experimental supression of aortic arches in 4 days chick embryo)".
Cs Morfol, 1957; 3: 237-254.

RYCHTER Z, y LEMEZ L:

"Pokusné vyrázování aortálních oblouků u zárodku kurete a jeho vztah k vzniku nekterych vrozenych vad srdecnich".
Acta Univ Carol Med, 1958; 1: 299-309.

RYCHTER Z, y LEMEZ L:

"Cévní soustava zárodku kurete. IV. Popisná morfogenesa pokusne vyvolanych defectu mezikomorové prepazky".
Cs Morfol, 1959; 7: 21-32.

RYCHTER Z, y LEMEZ L:

"Cévní soustava zárodku kurete. V. Vyroj a pokusná morfologie proximálního intersticiálního polstárku srdecního bulbu (The vascular system of the chick embryo. V. Development and experimental morphology of the proximal interstitial cushion of the heart bulb)".
Cs Morfol, 1960; 8: 32-34.

RYCHTER Z, y LEMEZ L:

"Cévní soustava zárodku kurete. XIII. Vliv něcterych pokusnych zásahu navyvoj pomeru velikosti levého a pravého oka do 8.dne zárodecného vyvoje".

Cs Morfol, 1963; vol. XI, nº 4, pág. 328-336.

RYCHTER Z, y OSTADAL B:

"Fate of sinusoidal intertrabecular spaces of the cardiac wall after development of the coronary vascular bed in the chick embryo".

Folia Morphol, 1971; 19: 31-44.

RYCHTER Z, y RYCHTEROVA V:

"Angin and myoarchitecture of the heart wall under normal and experimentally changed morphogenesis".

En: *Perspectives in Cardiovascular Research. Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*. New York: Raven Press, 1981, vol. 5, pág. 431-452.

SANCHEZ-QUINTANA D, GARCIA-MARTINEZ V, MACIAS D y HURLE JM:

"Structural arrangement of the extracellular matrix network during myocardial development in the chick embryo heart".

Anat Embryol, 1991; 184: 451-460.

SATER AK, y JACOBSON AG:

"The specification of heart mesoderm occurs during gastrulation in *Xenopus laevis*".

Develop, 1989; 105: 821-830.

SATOW Y, OKAMOTO N, AKIMOTO N, HIDAKA N, MIYABARA S, y PEXIEDER T:

"Comparative and morphometric study on genetically programmed cell death in rat and chick embryonic heart".

En: *Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis*, editado por T. Pexieder. Raven Press. New York, 1981, pág. 115-126.

SAUNDERS JW:

"Death in embryonic system".

Science, 1966; 154: 604-612.

SCHAPER J, FROEDE R, HEIN St, BUCK A, HASHIZUME H, SPEISER B, FRIEDL A, y BLEESE N:

"Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy".

Circ, 1991; 83: 504-514.

SCHUNEMANN K:

"Intercellular gaps in the early development of chick mural endocardium. A TEM study".
Anat Embryol, 1987; 175: 375-378.

SEIDL W, y STEDING G:

"Contribution to the development of the heart. Part III: The aortic arch complex. Normal development and morphogenesis of congenital malformation".
Thorac Cardiovasc Surgeon, 1981; 29 (6): 359-368.

SHIRAIISHI I, TAKAMATSU T, MINAMIKAWA T, y FUJITA S:

"3-D observation of actin filaments during cardiac myofibrinogenesis in chick embryo using a confocal laser scanning microscope".
Anat Embryol, 1992; 185: 401-408.

SISSMAN NJ:

"Cell multiplication rates during development of the primitive cardiac tube in the chick embryo".
Nature, 1966; 210: 504.

SISSMAN NJ:

"Developmental landmarks in cardiac morphogenesis: Comparative chronology".
Am J Cardiol, 1970; 25: 141-148.

SPITZER A:

Architecture of normal and malformed hearts: A phylogenetic theory of their development, editado por Ch.C. Thomas. Springfield, Illinois, 1951.

STALSBERG H:

"The origin of heart asymmetry: right and left contributions to the early chick embryo heart".
Dev Biol, 1969; 19: 109-127.

STEDING G, y SEIDL W:

"Contribution to the development of the heart. Part I: Normal development".
Thorac Cardiovasc Surg, 1980; 28: 386-409.

STEPHAN F:

"Consequences de la suppression de l'orifice venieux droit du coeur chez l'embryon de poulet".
Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 1955; 149: 1478-1479.

SUMIDA H, NAKAMURA H, y SATOW Y:

"Distribution of vitronectin in the embryonic chick heart during endocardial cell migration".

Arch Histol Cytol, 1990; 53 (1): 81-88.

SUMIDA H, NAKAMURA H, y SATOW Y:

Relation of the distribution of fibronectin to the obliteration of the arch artery in the chick".

Arch Histol Cytol, 1991; 54 (1): 89-94.

TABORDA LOPEZ L:

"Influencia de la disminución del flujo sanguíneo en la morfogénesis ventricular del corazón de embrión de pollo".

Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, 1990.

TAKAMURA K, OKISHIMA K, OHDO S, y HAYAKAWA K:

"Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves".

Anat Embryol, 1990; 182: 263-272.

THOMPSON RP, y FITZHARRIS TP:

"Morphogenesis of the truncus arteriosus of the chick embryo heart: tissue reorganization during septation".

Am J Anat, 1979a; 156 (2): 251-264.

THOMPSON RP, y FITZHARRIS TP:

"Morphogenesis of the truncus arteriosus of the chick embryo heart: the formation and migration of mesenchymal tissue".

Am J Anat, 1979b; 154 (4): 545-556.

THOMPSON RP, y FITZHARRIS TP:

"Division of cardiac outflow".

En: *Cardiac Morphogenesis*, editado por J. Ferrans, G. Rosenquist y C. Weinstein. Elsevier Science. Publishing Co, Inc. New York, 1985, pág. 169-180.

THOMPSON RP, FITZHARRIS TP, DENSLow S, y LEROY EC:

"Collagen synthesis in the developing chick heart".

Tex Rep Biol, 1979c; 39: 305-319.

TIDBALL JC:

"Distribution of collagens and fibronectin in the subepicardium during avian cardiac development".

Anat Embryol, 1992; 185: 155-162.

TOKUYASU KT:

"Development of myocardial circulation".

En: *Cardiac Morphogenesis*, editado por V.J. Ferrans, G.C. Rosenquist y C. Weinstein. Elsevier, New York, 1985, pág. 226-237.

VAN MIEROP LHS:

"Embryology of the atrioventricular canal region and pathogenesis of endocardial cushion defects".

En: *Atrioventricular Canal Defects*, editado por R.H. Feldt. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1976, pág. 1-12.

VAN MIEROP LHS:

"Embryology of the univentricular heart".

Herz, 1979; 4: 78-85.

VAN MIEROP LHS, y BERTUCH CJ:

"Development of arterial blood pressure in the chick embryo".

Am J Physiol, 1971; 212: 43-48

VIRAGH Sz, SZABO E, y CHALLICE CE:

"Formation of the primitive myo- and endocardial tubes in the chicken embryo".

J Mol Cell Cardiol, 1989; 21: 123-137.

VON DER MARK K:

"Localization of collagen types in tissues".

Int Rev Connect Tissue Res, 1981; 9: 265-324.

WAGMAN AJ, y CLARK EB:

"The Frank-Starling relationship in the embryo".

En: *Cardiac Morphogenesis*. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1985, pág. 245-252.

WEBER KT:

"Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network".

J Am Coll Cardiol, 1989; 13: 1637-1652.

WEBER KT, y BRILLA ChG:

"Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system".

Circ, 1991; 83: 1849-1865.

WEBER KT, CLARK WA, JANICKI JS, y SHROFF SG:

"Physiologic versus pathologic hypertrophy and thye pressure overloaded myocardium".

J Cardiovasc Pharmacol, 1987b; 10 (suppl 6): S37-49.

WEBER KT, JANICKI JS, y PICK R:
"Collagen in the hypertrophied pressure-overloaded myocardium".
Circ, 1987a; 75 (suppl I): 140-47.

WEBER KT, JANICKI JS, y PICK R:
"Disruption of collagen tethers: Anatomic basis of muscle fibers slippage in the myocardium".
En: *Cardiac Dilation. Pathogenesis, Morphology, Hemodynamic and Energetic Consequences*, editado por R. Jacob, L. Seipel y I.H. Zucker. Stuttgart, New York: Fischer, 1990, pág. 18-35.

WEBER KT, JANICKI JS, y SHROFF SG:
"Collagen compartment remodeling in the pressure overloaded left ventricle".
J Appl Cardiol, 1988; 1: 37-46.

WENINK ACG:
"Some details on the final stages of the heart septation in the human embryo".
Thesis. Leyden, 1971.

WENINK ACG:
"La formation du septum membranaceum dans le coeur humain".
Bull Assoc Anat, (Nancy), 1974; 58: 1127-1129.

WENINK ACG:
"Embryology of the ventricular septum. Separate origin of its components".
Virchow's Arch, 1981; 390: 71-79.

WENINK ACG, y GITTENBERGER-DE GROOT AC:
"The role of the atrioventricular endocardial cushions in the septation of the heart".
Int J Cardiol, 1985; 8: 25-44.

WENINK ACG, y ZEVALLOS J:
"Developmental aspects of atrioventricular septal defects".
Int J Cardiol, 1988; 18: 65-78.

WISPE J, HU N, y CLARK EB:
"Effect to environmental hypotermia on dorsal aortic blood flow in the chick embryo, stages 18 to 24".
Ped Res, 1983; 17: 945-948.

WOUTERLOOD FG:
"The shape, size and position of the upper and lower beaks in unilaterally microphthalmic chick embryos".
Acta Morphol Neerl-Scand, 1977; 15: 109-128.

WYNNE J, y BRAUNWALD E:

"Enfermedades del aparato cardiovascular. 192 Miocardiopatías y miocarditis".

En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, editado por J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, J.B. Martin, A.S. Fauci y R.K. Root. Interamericana-McGraw-Hill, 12ª ed., 1991, Vol.I, pág. 1130-1135.

YOSHIDA H, MANASEK F, y ARCILLA RA:

"Intracardiac flow patterns in early embryonic life. A reexamination".

Circ Res, 1983; 53 (3): 363-371.

ZAK R, KIZU A, y BUGAISKY L:

"Cardiac hypertrophy: its characteristics as a growth in stage 21 chick embryos".

Am J Cardiol, 1979; 44: 941-947.