

El Miocardio en la Tetralogía de Fallot: Estudio Histológico y Morfométrico

Maria Cecília Knoll Farah², Cláudia Regina Pinheiro de Castro¹, Valéria Mello Moreira¹, Arlindo de Almeida Riso¹, Antonio Augusto Barbosa Lopes¹, Vera Demarchi Aiello¹

Instituto do Coração (InCor) Hospital de Clínicas - FMUSP, São Paulo, SP¹; Faculdade de Medicina - Centro de Ciências Biológicas da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT² - Brasil

Resumen

Fundamento: Frecuentemente, pacientes con tetralogía de Fallot cursan con disfunción ventricular en el período postoperatorio. La base histológica de esa alteración funcional ha sido poco estudiada.

Objetivo: Evaluar, en especímenes anatómicos, la remodelación miocárdica comparándose las regiones subepicárdica y subendocárdica, sobre todo por esta última ser fácilmente abordable por medio de biopsias endomiocárdicas.

Métodos: Se evaluaron análisis en cortes transmurales de miocardio de la vía de entrada, pared anterior e infundíbulo del ventrículo derecho (VD) y de la pared libre del izquierdo (VI), en cuanto al grado de hipertrofia de cardiomiocitos, de vascularización y fibrosis intersticial.

Resultados: El diámetro promedio de los cardiomiocitos del subendocardio se asemeja al del subepicardio en todas las regiones, con excepción del infundíbulo del VD, en que los subendocárdicos se mostraron significativamente mayores con relación a los del subepicardio ($p=0,007$). La cantidad de colágeno intersticial se encuentra en los límites superiores al normal y fue similar en las camadas subendocárdicas, comparada a la subepicárdica de cada región; pero se mostró mayor en la vía de entrada y en la pared anterior del VD, que en la pared lateral del VI. La densidad numérica de capilares del subendocardio se asemejó a la del subepicardio y se mostró menor que el promedio menos dos desviaciones estándar del normal, en todas las regiones y capas, con excepción del infundíbulo, en lo que el subepicardio revelaba valores normales y el subendocardio valores menores que el promedio menos dos desviaciones estándar.

Conclusión: Las alteraciones del miocardio postnatal en la tetralogía de Fallot están distribuidas de modo homogéneo en las mitades subepicárdica y subendocárdica de las paredes ventriculares, a excepción del infundíbulo, que presenta características peculiares de remodelación y que, por lo tanto, no es representativo de las otras regiones y capas ventriculares para estudios morfométricos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3):163-171)

Palabras clave: Tetralogía de Fallot, morfometría, remodelación ventricular, cardiopatías congénitas, miocardio/anatomía e histología, cardiomegalia.

Introducción

Estudios histológicos del miocardio en la tetralogía de Fallot evidenciaron la existencia de hipertrofia y desarreglo de los cardiomiocitos, además de diversos grados y tipos de fibrosis y edema en el intersticio¹. Microscópicamente, la hipertrofia ventricular es evidente sobre todo en la región infundibular, exactamente donde el defecto embriológico básico de esa anomalía se exterioriza causando el desvío anterior del septum infundibular. En adultos con enfermedades cardíacas adquiridas se reveló que los diversos estándares

de fibrosis y remodelación en las distintas regiones y capas musculares ventriculares (subendocárdica y subepicárdica) tienen consecuencias funcionales diversas^{2,3}.

Conocer la distribución e intensidad de las alteraciones histológicas en las diferentes regiones ventriculares en la tetralogía de Fallot, incluyéndose la hipertrofia de los cardiomiocitos, el porcentaje de fibrosis y la red capilar es aspecto relevante. Ello sucede ya que frecuentemente esa anomalía cursa con disfunción ventricular en el período de postoperatorio y su base histológica ha sido poco estudiada.

Al tomarse en consideración que durante la corrección quirúrgica suele hacerse resección del músculo del infundíbulo ventricular derecho, es también relevante enterarse de la representatividad de la morfometría de ese material con relación a los ventrículos como un todo. De esa manera, se puede evaluar la posibilidad de correlacionar esos aspectos al tipo y al grado de disfunción ventricular

Correspondencia: Vera Demarchi Aiello •

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44 - 05406-000 - Cerqueira César - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: vera.aiello@incor.usp.br, demarchi@cardiol.br

Artículo recibido el 30/11/07; revisado recibido el 21/01/08; aceptado el 26/02/08.

postoperatoria. Ello convertiría la biopsia miocárdica en una herramienta con gran potencial para establecer el pronóstico tras la corrección quirúrgica.

Objetivo

Estudiar morfológicamente las características histológicas (grado de hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial y densidad de capilares) de muestras de tres diferentes regiones del ventrículo derecho (VD) - vía de entrada, pared anterior y vía de salida - y comparárselas entre sí y con muestras del ventrículo izquierdo (VI), además de verificar la distribución transmural de esas muestras.

Métodos

Se evaluaron 192 cortes histológicos preparados a partir de ocho piezas anatómicas de corazones que presentaban defectos congénitos característicos de la tetralogía de Fallot. Las piezas pertenecían a la colección del Laboratorio de Anatomía Patológica del Instituto do Coração - Facultad de Medicina - USP, y eran provenientes de autopsias realizadas en el período del 1999 al 2005. Los casos se seleccionaron en cuanto a la integridad de los especímenes archivados, tomándose en cuenta la posibilidad de constituir muestras de todas las paredes, y la calidad de los cortes histológicos, excluyéndose aquellos con señales de mala fijación. La Tabla 1 ilustra los casos seleccionados.

Se retiraron muestras transmural de miocardio de cuatro diferentes regiones ventriculares - vía de entrada, pared anterior e infundíbulo del VD y pared libre del VI. Las muestras fueron sometidas a procesamiento histológico convencional y entonces se obtuvieron cortes histológicos de 5 micrómetros (μm) de grosor. Éstos fueron sometidos a coloración por la hematoxilina-eosina; por Picosirius (Sirius Rojo) para análisis cuantitativo del colágeno en el intersticio del miocardio, y a la reacción de inmunohistoquímica para el Factor de Von Willebrand, para marcaje de los capilares miocárdicos. Para

análisis, se dividieron todos los cortes en dos mitades: muestra subendocárdica y muestra subepicárdica.

Se realizaron las medidas morfométricas con ayuda de un sistema computarizado interactivo de análisis de imágenes (Leica Qwin versão 2.2 - Leica Imaging Systems Ltda, 1997). Una cámara de video (JVC modelo TK- 1280U) conectada al microscopio óptico (Leica DMLS) transmite al sistema cada campo microscópico, que es entonces transformado en una imagen digital binaria. Una secuencia de operaciones matemáticas y morfológicas permite identificar y cuantificar todas las estructuras de interés. La prueba de la técnica de análisis histológica propuesta reveló baja variación interobservador⁴. Para las medidas lineales (diámetros) se utilizó un aumento de 400X.

Tras estudio de la evolución del promedio y varianza, se tomaron las medidas de 60 células por región/caso, en al menos 10 campos distintos. Se midió el menor diámetro de los cardiomiocitos en una línea que intercepta el núcleo y el también medido o menor diámetro de los núcleos (fig. 1). Se compararon los resultados a los índices normales para edad establecidos en la literatura^{1,5,6}. Para cuantificar el colágeno, se determinó la fracción de área ocupada por colágeno intersticial (% del área miocárdica), utilizándose un aumento de 200X y adoptándose el color como parámetro discriminador del colágeno, en 40 campos de cada muestra (fig. 2).

Se excluyeron de ese análisis áreas cicatriciales caracterizadas por fibrosis estrellada, con vasos neoformados y el colágeno alrededor de arteriolas, con diámetro superior a $30\mu\text{m}$. Para ello se utilizó el recurso de edición del programa Quantimet. Se efectuó la evaluación de los capilares en cortes histológicos de cinco de los ocho especímenes seleccionados, cuyo resultado de la reacción inmunohistoquímica permitió el análisis morfométrico. Se excluyeron de ese análisis las láminas de los tres especímenes remanentes que presentaron un resultado insatisfactorio a causa, probablemente, de su periodo de almacenaje en formol.

Tabla 1 – Datos clínicos de los pacientes referentes a los especímenes estudiados

Nº.	Sexo	Edad	Gradiente VSVD (mmHg)	Cirugía paliativa previa	Corrección quirúrgica previa	Causa de óbito y eventos relacionados
1	F	8 d	65	Sí	No	indefinida
2	M	16 d	ND	No	No	shock séptico
3	F	17 d	ND	No	No	crisis de hipoxia
4	F	5 m	83	No	Sí	bradicardia aun tras implante de marcapaso, Infarto agudo del tejido de conducción NAV, haz de His y topo del septum
5	M	7 m	ND	No	Sí	sepsis, falencia de múltiples órganos, síndrome Stevens-Johnson
6	M	1 a 1 m	133	No	Sí	Re-op, ICC, bajo débito, vegetaciones con culturas e inmunohistoquímica negativas, embolia pulmonar, farmacodermia
7	F	7 a	88	Sí	Sí	postoperatorio inmediato de cirugía correctiva
8	F	10 a	ND	No	Sí	ICC, BAVT- implante de MP, Insuficiencia pulmonar importante, re-operación para colocar homoinjerto pulmonar, cambio MP, biopsia ventrículo izquierdo, fistulas coronario-cavitarias

d - días, m - mes o meses, a - años, Re-op - re-operación para corrección; NAV - nodo atrioventricular; ICC - insuficiencia cardiaca congestiva; BAVT - bloqueo atrioventricular total; MP - marcapaso; VSVD - vía de salida del ventrículo derecho; ND - datos no-disponibles.

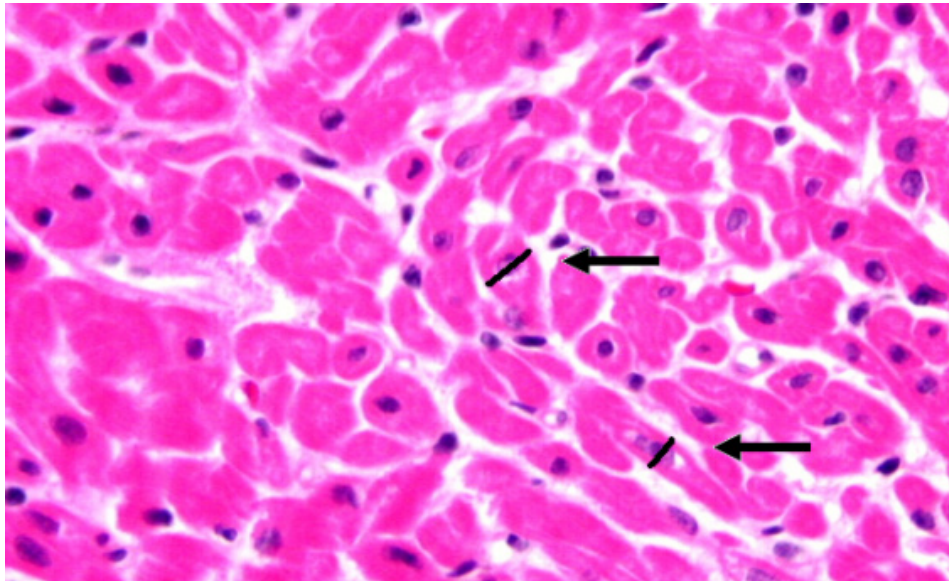


Fig. 1 - Corte histológico de miocardio, evidenciando medición del diámetro de los cardiomiocitos (flechas). Coloración por la hematoxilina-eosina. Aumento de la objetiva 40X.

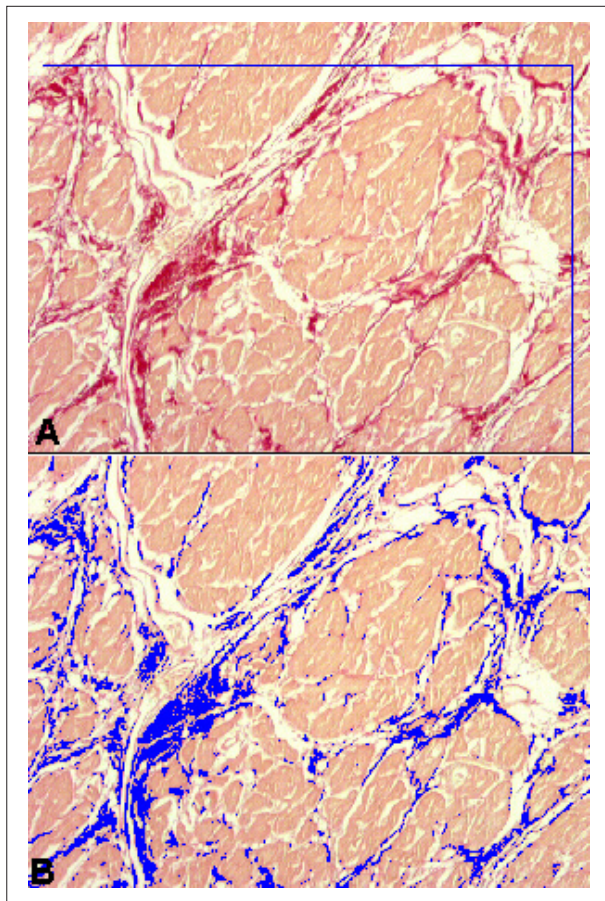


Fig. 2 - Corte histológico de miocardio coloreado por el Picrosirius para cuantificación morfométrica del colágeno - en rojo. Aumento de la objetiva 20X.

Para los cinco especímenes estudiados - contándose todos los capilares de cada campo -, se calculó entonces el número de capilares por fracción de área de cardiomiocitos y por área de miocardio analizado, lo que permitió calcular la densidad de capilares (N° capilares/ mm^2). En esa etapa, se analizaron cinco campos de cada muestra, correspondiente a $72.384\mu m^2$ de área, utilizándose una rejilla de 80 puntos, con aumento de 400X, para conteo de los puntos incidentes sobre cardiomiocitos y sobre capilares.

En los mismos campos, se evaluó la menor distancia de cada punto del sistema prueba para el capilar más próximo. Dicha distancia se utilizó como parámetro de la homogeneidad de distribución de capilares en los campos (distancia de difusión capilar - fig. 3). Para cada campo se contó el número total de capilares (vasos menores o iguales a $7\mu m$ de diámetro) inseridos dentro de la rejilla.

Análisis estadístico

Se computaron y analizaron los datos con ayuda del programa SigmaStat versión 2.03. Las variables continuas se presentaron descriptivamente como promedio, mediana y desviación estándar. Se analizaron para comparación entre los grupos, las pruebas t de Student o Mann-Whitney, además de la prueba de análisis de varianza para medidas repetidas con uno o dos factores. Para evaluación de la asociación entre variables se utilizó la prueba Chi-Cuadrado. Y, para probar la correlación entre ellas, las pruebas de correlación de Pearson o Spearman. Se interpretaron los resultados tomándose en cuenta el nivel de significancia del 5%.

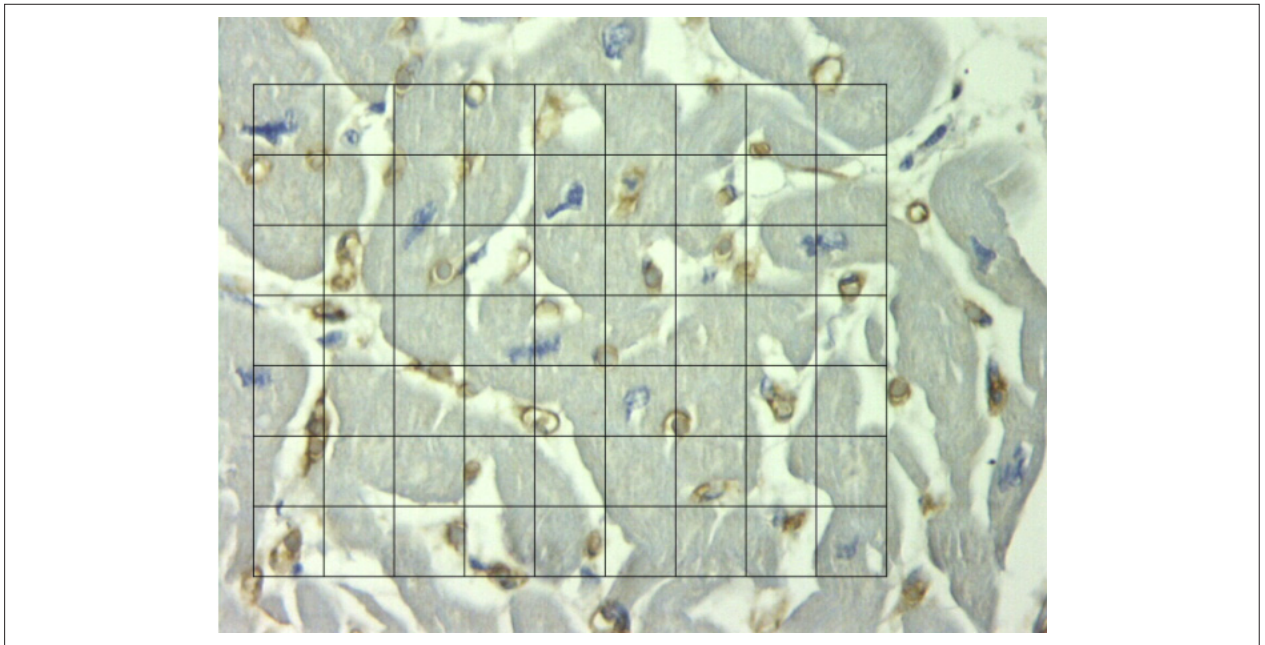


Fig. 3 - Corte histológico de miocardio sometido a reacción de inmunohistoquímica para Factor VIII para determinación de la densidad numérica de capilares y mensuración de la distancia de difusión de los mismos, presentando la reja de 80 puntos. Aumento de la objetiva 40X.

Resultados

Diámetro de los cardiomiocitos

Al analizarse de modo comparativo el diámetro promedio de los cardiomiocitos en el subendocardio *versus* subepicardio en cada una de las diversas regiones ventriculares, no hubo diferencia significativa entre el diámetro de los cardiomiocitos de la vía de entrada ($p=0,055$) y de la pared anterior del ventrículo derecho ($p=0,487$), así como de la pared lateral del ventrículo izquierdo ($p=0,959$). Sin embargo, los cardiomiocitos de la región subendocárdica de la pared infundibular del ventrículo derecho se mostraron significativamente mayores respecto a los del subepicardio ($p=0,007$).

Al analizar de modo comparativo el diámetro promedio de los cardiomiocitos de las diversas paredes ventriculares - vía de entrada, pared anterior, región infundibular del ventrículo derecho y pared lateral del ventrículo izquierdo -, no hubo diferencia significativa entre ellos, tanto para muestras del subepicárdico ($p=0,415$) como para muestras del subendocardio ($p=0,522$).

Hubo correlación estadísticamente significativa entre la edad y el diámetro de los cardiomiocitos en las capas subendocárdica y subepicárdica de la vía de entrada ($r=0,94$, $p<0,001$; $r=0,89$, $p<0,001$), pared anterior ($r=0,76$, $p<0,05$; $r=0,84$, $p<0,001$) y infundíbulo del ventrículo derecho ($r=0,96$, $p<0,001$; $r=0,94$, $p<0,001$), y capa subepicárdica de la pared lateral del ventrículo izquierdo ($r=0,75$, $p<0,05$), pero no en la capa subendocárdica de la misma pared ($r=0,41$, $p=0,311$).

Al plotarse los valores promedios de los diámetros de los cardiomiocitos de los especímenes estudiados en el gráfico con los valores establecidos en corazones normales para el mismo grupo de edad⁵, se puede observar que en los

especímenes estudiados los valores promedios del diámetro de los cardiomiocitos del ventrículo derecho son, en general, mayores que los valores normales para el mismo grupo de edad, en la mayoría de las veces más de una desviación estándar superior al normal. Igual análisis para los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo reveló que esa diferencia no es evidente en todos los casos (gráfico 1).

Fibrosis intersticial

La fracción de área ocupada por el colágeno en el subendocardio se asemejó a del subepicardio de a misma región, en las diversas paredes ventriculares estudiadas. Al compararse sólo el subendocardio de las diferentes paredes ventriculares observamos que en la vía de entrada del ventrículo derecho, la fracción del área ocupada por colágeno presenta valores significativamente mayores con relación a los del ventrículo izquierdo ($p=0,02$). Igual análisis realizado para el subepicárdico reveló que, en la vía de entrada y en la pared anterior del ventrículo derecho, la fracción de área de colágeno es también mayor en comparación al ventrículo izquierdo ($p=0,02$ y $p=0,03$, respectivamente). Ya en la vía de entrada del ventrículo derecho los valores son mayores en comparación a la región infundibular del mismo ventrículo ($p=0,04$) (tab. 2).

Al compararse los valores normales de fibrosis miocárdica para corazones normales (hasta 3%) publicados en la literatura⁷, observamos que los valores promedio obtenidos en las muestras del ventrículo derecho quedaron en el límite superior o poco superior al promedio, a excepción de la muestra del subepicardio de la región infundibular que presentó nivel mediano de fibrosis inferior al valor máximo normal. Ya los del ventrículo izquierdo se presentaron abajo

Artículo Original

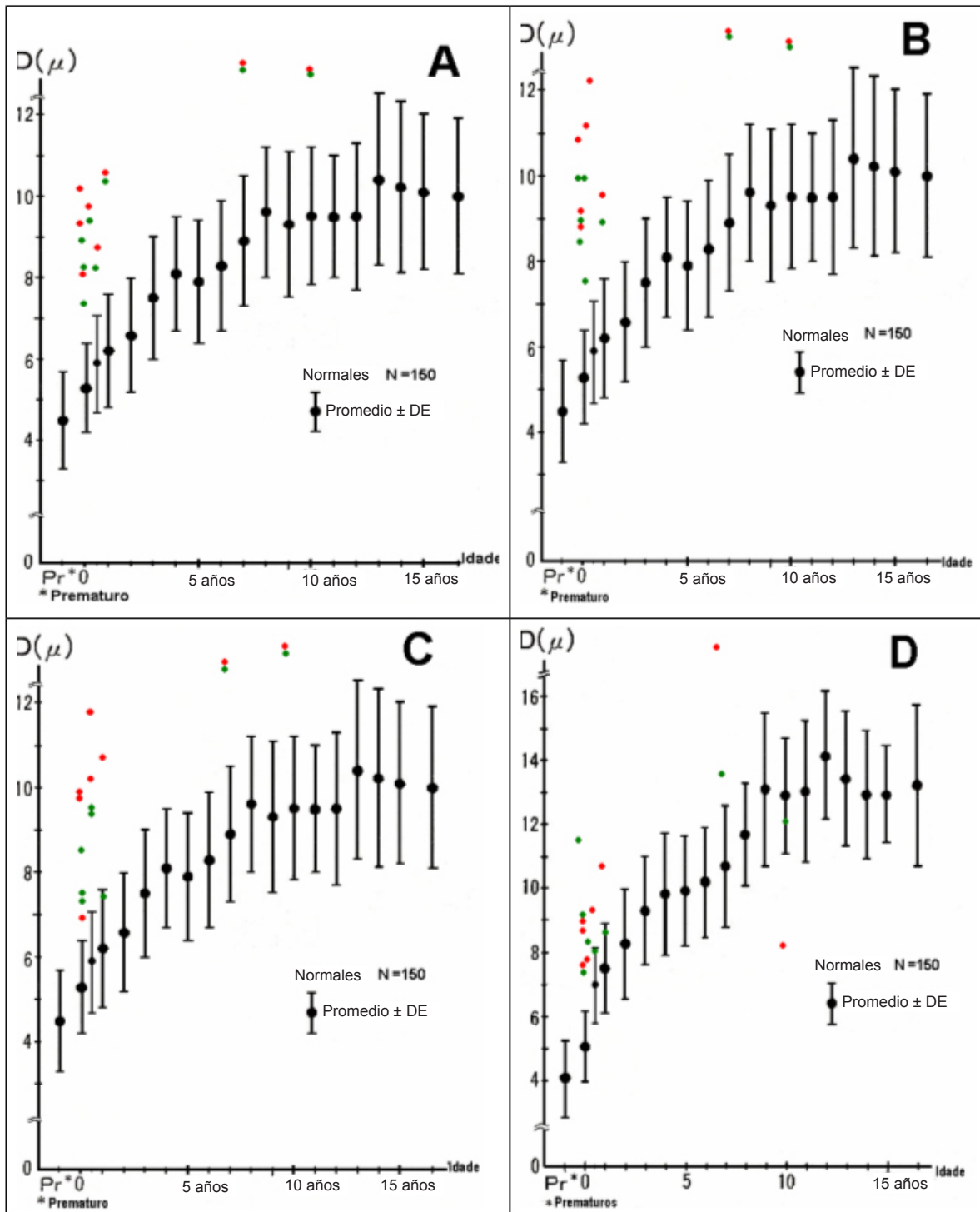


Gráfico 1 - Diámetro promedio de los cardiomiocitos (μm) de los especímenes de tetralogía de Fallot plotados en gráfico con los valores normales para la edad, de acuerdo con Nishikawa (1990), en las diversas regiones estudiadas: A - vía de entrada del ventrículo derecho; B - pared anterior del ventrículo derecho; C - infundíbulo del ventrículo derecho; D - ventrículo izquierdo. Puntos en rojo corresponden a muestras de la región subendocárdica. Puntos en verde corresponden a muestras de la región subepicárdica.

Tabla 2 - Análisis descriptiva de la fracción de área ocupada por el colágeno (%) en cada región y capa muscular

Región	VD-vía de entrada		VD-pared anterior		VD-infundíbulo		VI-Pared lateral	
	Subendo.	Subepi.	Subendo.	Subepi.	Subendo.	Subepi.	Subendo.	Subepi.
Máximo	6.9	4.9	6.5	6.3	10.9	3.2	3.4	2.4
Mínimo	2.5	1.6	1.2	1.0	0.6	0.9	1.1	0.9
Mediana	3.4	3.4	3.5	2.3	1.6	1.4	1.8	1.3
Promedio	3.9	3.1	3.6	3.0	3.0	1.8	2.0	1.5
Desviación estándar	1.5	1.2	1.5	2.0	3.4	0.8	0.8	0.6

VD - ventrículo derecho; VI - ventrículo izquierdo; Endo - endocardio; epi - epicardio.

del máximo normal. En la observación histológica de ese material se encontraron diversos estándares de fibrosis intersticial, incluso muestras con fibrosis perimisial y muestras con fibrosis endomisial (fig. 4).

Capilares

La densidad de capilares (N° capilares/mm² de cardiomiocitos) en el subendocardio se asemejó a la del subepicardio en cada una de las diversas regiones estudiadas, a excepción de la región infundibular del ventrículo derecho, cuyo valor fue significativamente mayor en la capa muscular subepicárdica que en la subendocárdica ($p=0,001$). Las densidades de capilares del subepicardio de las diversas regiones ventriculares se asemejan entre si ($p>0,11$). No obstante, el subendocardio del infundíbulo subpulmonar presenta menor densidad capilar con relación a la pared anterior ($p=0,031$).

Al compararse los datos obtenidos a los valores normales

de densidad capilar para corazones normales de niños con edad inferior a los 9 años (3315 ± 85 capilares/mm²)⁸, publicados en la literatura, y tomándose en cuenta a los cuatro pacientes de ese grupo de edad, observamos que los valores promedios obtenidos se mostraron menores que el promedio menos dos desviaciones estándar, a excepción de la capa subepicárdica en la región infundibular (tab. 3). La distancia de difusión de los capilares (μm) en el subendocardio y en el subepicardio se presentó semejante en cada una de las diversas regiones ventriculares estudiadas para ventrículo izquierdo ($p=0,693$), así como para el ventrículo derecho, en la región infundibular ($p=0,208$), la vía de entrada ($p=0,595$) y la pared anterior ($p=0,687$).

Discusión

La distorsión de la morfología cardíaca en las cardiopatías congénitas lleva a consecuencias hemodinámicas variables que promueven la adaptación del miocardio y pueden

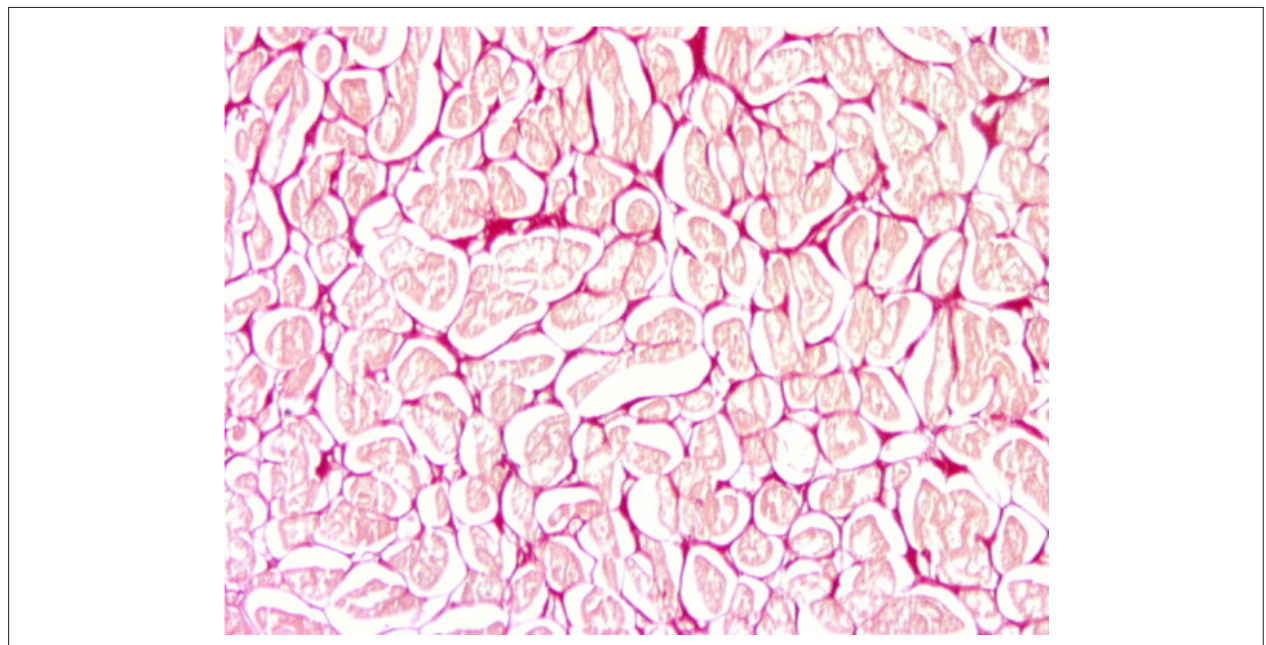


Fig. 4 - Corte histológico de miocardio coloreado por el Picrosirius que muestra un ejemplo de fibrosis endomisial, donde cada cardiomiocito está involucrado por fibrosis, coloreado con el color rojo. Aumento de la objetiva- 20X.

Tabla 3 – Análisis descriptiva de los valores de densidad capilar (Nº. capilares/mm² de cardiomiocitos) en cada región y capa muscular de los especímenes provenientes de pacientes con grupo de edad menor que 9 años

Región	VD-vía de entrada		VD-pared anterior		VD- infundíbulo		VI-Pared lateral	
Capa	Subendo.	Subepi.	Subendo.	Subepi.	Subendo.	Subepi.	Subendo.	Subepi.
Promedio	2334,34	3127,30	3031,69	2729,18	2244,21	3224,96	2553,12	3105,44
Desviación estándar	378,65	742,16	608,26	331,62	773,89	365,98	783,35	1496,83

VD - ventrículo derecho; VI - ventrículo izquierdo; Endo - endocardio; epi - epicardio.

eventualmente inducir la disfunción ventricular. Estudios anteriores revelaron que los portadores de tetralogía de Fallot presentan considerables hipertrofia y desarreglo de los cardiomiocitos y diversos grados y tipos de fibrosis, edema, infiltración por células mononucleares y alteraciones degenerativas, como degeneración vacuolar de los miocardiocitos¹. Se observó que al nacimiento no existe diferencia entre el diámetro de los cardiomiocitos de los pacientes con tetralogía de Fallot y los normales⁹. Tras el nacimiento, ese diámetro aumenta de modo progresivo y gradual y la proliferación del tejido conjuntivo ocurre de modo proporcional a la hipertrofia y al avance de la edad⁹. Esos hallazgos corroboran la hipótesis de que en la vida fetal la comunicación interventricular y la baja postcarga del ventrículo izquierdo alivian la sobrecarga de presión impuesta por la obstrucción de la vía de salida del ventrículo derecho, disminuyendo así el estímulo a la remodelación del ventrículo derecho.

Tras el nacimiento, el aumento fisiológico de la postcarga del ventrículo izquierdo, que se reflexiona en el ventrículo derecho a través de la comunicación interventricular, se añade a la impuesta por la obstrucción de la vía de salida del ventrículo derecho, generando así gran estímulo a la remodelación del ventrículo derecho. De esa manera, se puede tomar en consideración que la remodelación de ventrículo derecho ocurra, posiblemente, en el periodo postnatal.

Un estudio anterior en especímenes anatómicos evidenció que el infundíbulo pulmonar, en la tetralogía de Fallot, es más largo¹⁰. A su vez, otro estudio prospectivo ecocardiográfico más reciente reveló que en la tetralogía de Fallot, en comparación con lactantes normales, el infundíbulo pulmonar es menor y más corto, y el septum infundibular es más espeso y desviado en el sentido anterosuperior¹¹. A pesar de la obstrucción infundibular ser progresiva con el avance de la edad, la dimensión absoluta del volumen del infundíbulo pulmonar no ha cambiado significativamente con el tiempo ni ha crecido en proporción al aumento de la superficie corpórea.

Posiblemente la razón de eso sería un crecimiento anormal del infundíbulo, intrínseco a la anomalía congénita, lo que lo convierte en relativamente menor con relación al crecimiento somático, colaborando así al agravamiento de la obstrucción de la vía de salida del ventrículo derecho. De esa manera, las imágenes confirman el concepto de que, en el caso de los defectos cardíacos congénitos, y desde que esas condiciones de sobrecarga de volumen y/o presión estén presentes desde el proceso de morfogénesis, el proceso de remodelación ocurre concomitantemente al proceso de morfogénesis y crecimiento del corazón, antes y tras el nacimiento.

En el caso de la tetralogía de Fallot en particular, debemos tomar en cuenta que la hipertrofia del infundíbulo, presente desde el nacimiento, es el resultado de la anomalía intrínseca de la morfogénesis del mismo, que podrá acentuarse a causa del efecto de la remodelación post-natal. Algunos autores ya se manifestaron respecto a las características de la remodelación miocárdica en las cardiopatías congénitas¹², en las diversas regiones de las paredes ventriculares y en las capas subendocárdica y subepicárdica.

Salih et al¹³ revelaron que en el síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo (SHCI) existe menor porcentaje de colágeno por campo en el ventrículo izquierdo en comparación con los controles normales y en comparación al ventrículo derecho. Evidenciaron mayor porcentaje de colágeno en el subendocardio que en el subepicardio, y de éste con relación al mesocardio. Mediante esos datos se pudo concluir que esas alteraciones representan una anomalía intrínseca y sugerirse que esa desproporcionalidad en la cantidad de tejido fibroso puede tener importante implicación en la función ventricular a lo largo del tiempo.

Al estudiarse especímenes anatómicos con atresia tricúspide, Binotto et al⁴ revelaron mayor proporción de fibrosis en el ventrículo izquierdo de los especímenes con atresia tricúspide en comparación con los normales. Observaron aún que la proporción de fibrosis no era homogénea en todo ventrículo izquierdo, presentando valores mayores en la vía de entrada y ápice en comparación con vía de salida, y también mayor proporción en la capa subendocárdica. También se documentó el aumento de la fibrosis miocárdica intersticial en la anomalía de Ebstein¹⁴ y atresia pulmonar con septo ventricular íntegro¹⁵. Se cree que el depósito de colágeno resulta en un aumento de la rigidez que puede perjudicar el llenado ventricular, proporcionando así una fisiología restrictiva.

Además de seguir de modo proporcional el crecimiento fisiológico cardíaco, los capilares están involucrados en todos los mecanismos de adaptación bajo condiciones adversas¹⁶. En algunas circunstancias que llevan a la hipertrofia miocárdica, se cree que el número inadecuado de capilares aumente el potencial de daño isquémico. Aunque la hipoxia sea considerada un estímulo efectivo al crecimiento de la célula endotelial, datos experimentales de adaptación de abastecimiento capilar en respuesta a la hipoxia son aún controvertidos. Se consideró el número de capilares inadecuado en corazones con hipoplasia de corazón izquierdo¹³ y en la atresia tricúspide⁴.

Los resultados encontrados en el presente estudio mostraron que en el caso de la tetralogía de Fallot las alteraciones encontradas en las muestras subendocárdicas

son representativas para las diversas características estudiadas (diámetro de los cardiomiocitos, porcentaje de fibrosis intersticial y densidad y difusión de capilares) en la mayoría de las regiones ventriculares, con dos excepciones que ocurren exactamente en la región que más se destaca en la anatomía de la tetralogía de Fallot: el infundíbulo pulmonar.

En esa región se evidenció que los cardiomiocitos tienen mayor diámetro en la capa subendocárdica cuando comparados a la subepicárdica, y que la densidad de capilares es mayor en la capa subepicárdica cuando comparada a la capa subendocárdica. Ello está de acuerdo con la afirmativa de que la hipertrofia en respuesta a la sobrecarga de presión es mayor en el subendocardio y no está seguida de una capilarización proporcional adecuada¹⁶. En cuanto a la fibrosis, el resultado indica que, aunque ésta esté aumentada en todo el ventrículo derecho, dicho aumento es más significativo en su vía de entrada y en la pared anterior, justamente aquellas que tienen mayor importancia en la función ventricular derecha.

La contracción de esas paredes hacia el septo desempeña un importante rol tanto en la función sistólica como en la relajación diastólica. Rushmer¹⁷, citado por Nakasato et al¹⁸ revela que la sangre es eyectada desde el VD por acortamiento de la pared libre con el desplazamiento hacia abajo del anillo de la válvula tricúspide y el movimiento de la pared libre hacia el septo. Seguidamente, la contracción del ventrículo izquierdo ejerce un efecto de "torsión" del ventrículo derecho finalizando la sístole¹⁹. Por lo tanto, el aspecto de la remodelación descrita anteriormente puede estar relacionado a la existencia de disfunción ventricular derecha. Debemos considerar también que los varios estándares de remodelación tienen consecuencias funcionales diversas³.

Sabemos que un mayor porcentaje de fibrosis miocárdica otorga una mayor rigidez. El compromiso de la función diastólica está más relacionado al aumento de la concentración de colágeno que a la hipertrofia de los cardiomiocitos². Los resultados de este estudio nos inducen a creer que la hipertrofia como respuesta de remodelación miocárdica en la tetralogía de Fallot ocurra en todas las regiones del ventrículo derecho, pero se convierta en más significativa en el subendocárdico de la región infundibular, donde no ocurre el aumento proporcional de los capilares. Es posible

que ese fenómeno esté relacionado al grado de anormalidad del septo infundibular y a la obstrucción de la vía de salida del ventrículo derecho.

Como constatamos en este estudio, las alteraciones presentes en el miocardio postnatal en la tetralogía de Fallot están distribuidas de modo homogéneo en las mitades subepicárdica y subendocárdica de las paredes ventriculares, a excepción del infundíbulo, que presenta características peculiares de remodelación miocárdica. Concluimos, por lo tanto, que las muestras miocárdicas subendocárdicas de la región infundibular no son representativas de las demás regiones ventriculares para estudios morfométricos.

Estudios posteriores serán esenciales para definir si algún estándar o intensidad de lesión histológica se correlaciona con la disfunción ventricular clínicamente detectada en el postoperatorio de algunos pacientes con esa anomalía congénita. En ese contexto, y como perspectiva del presente trabajo, una biopsia endocárdica realizada en el intraoperatorio sería útil para preverse el comportamiento de la función ventricular tras la corrección. Debemos asimismo reconocer que, en este estudio, el número de especímenes estudiados fue pequeño, y que la interpretación de la cantidad de capilares de los diferentes grupos de edad merece estudios más extensos, incluyendo mayor variación de edad.

Agradecimientos

Esta investigación fue realizada con el apoyo de la Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo - Fapesp (proyecto nº05/01476-2).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por FAPESP.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Maria Cecília Knoll Farah, por la Universidad Federal de São Paulo.

Referencias

1. Kawai S, Okada R, Kitamura K, Suzuki A, Saito S. A morphometrical study of myocardial disarray associated with right ventricular outflow tract obstruction. *Jpn Circ J*. 1984; 48 (5): 445-56.
2. Matsubara BB, Ferreira ALA, Matsubara LS. Aspectos anatomopatológicos da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2002; 12 (3): 361-70.
3. Perdigão C. Fibrose miocárdica: fundamentos teóricos, aspectos clínicos e implicações terapêuticas. *Rev Port Cardiol*. 1993; 12: 675-85.
4. Binotto MA, Higuchi ML, Aiello VD. Left ventricular remodeling in hearts with tricuspid atresia: morphological observations and possible basis for ventricular dysfunction after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (4): 1026-32.
5. Nishikawa T, Sekiguchi M, Takao A, Ando M, Hiroe M, Morimoto S, et al. Histopathological assessment of endomyocardial biopsy in children: semiquantitative study on the hypertrophy of cardiac myocytes. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1990; 3 (1): 5-11.
6. Noma M, Sekiguchi A, Chikada M, Ishizawa A, Miyauchi J, Okada R. Quantitative analysis of hypertrophy in cardiac chambers in cyanotic tetralogy of Fallot. *Jpn Heart J*. 2001; 42 (2): 173-84.
7. Schwartz SM, Gordon D, Mosca RS, Bove EL, Heidelberger KP, Kulik TJ.

- Collagen content in normal, pressure, and pressure-volume overloaded developing human hearts. *Am J Cardiol.* 1996; 77 (9): 734-8.
8. Rakusan K, Flanagan MF, Geva T, Southern J, Van Praagh R. Morphometry of human coronary capillaries during normal growth and the effect of age in left ventricular pressure-overload hypertrophy. *Circulation.* 1992; 86: 38-46.
 9. Kato M, Kawashima Y, Fugita T, Mori T, Manabe H. Right ventricular hypertrophy in the tetralogy of Fallot. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab.* 1976; 53 (3): 555-61.
 10. Becker AE, Connor M, Anderson RH. Tetralogy of Fallot: a morphometric and geometric study. *Am J Cardiol.* 1975; 35 (3): 402-12.
 11. Geva T, Ayres NA, Pac FA, Pignatelli R. Quantitative morphometric analysis of progressive infundibular obstruction in tetralogy of Fallot: a prospective longitudinal echocardiographic study. *Circulation.* 1995; 92 (4): 886-92.
 12. Aiello VD, Binotto MA. Myocardial remodeling in congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (6): e185-6.
 13. Salih C, Sheppard MN, Ho SY. Morphometry of coronary capillaries in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 903-7.
 14. Celermajer DS, Dodd SM, Greenwald SE, Wyse RK, Deanfeld JE. Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophysiologic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1049-53.
 15. Akiba T, Nakasato M, Sato S, Ishikawa A, Sato T. Left and right ventricular volume characteristics in tetralogy of Fallot and their relationship to arterial oxygen saturation and age. *Acta Paediatric Jpn.* 1996; 38 (6): 657-60.
 16. Anversa P, Rici R, Olivetti G. Coronary capillaries during normal and pathological growth. *Can J Cardiol.* 1986; 2 (2): 104-13.
 17. Rushmer RF. *Cardiovascular dynamics.* Philadelphia: WB Saunders, 1976. p. 92-3 apud Nakasato M, Akiba T, Sato S, Suzuki H, Hayasaka K. Right and left ventricular function assessed by regional wall motion analysis in patients with Tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 1997; 58 (2): 127-34.
 18. Nakasato M, Akiba T, Sato S, Suzuki H, Hayasaka K. Right and left ventricular function assessed by regional wall motion analysis in patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 1997; 58 (2): 127-34.
 19. Slesnick T C, Chang AC. Right ventricular dysfunction in congenital heart disease. In: Chang AC, Towbin J. *Heart failure in children and young adults.* Aberdeen: Blackwell Bookshop; 2006. p. 218.