

Revisión de la literatura

Actualización de las hipótesis sobre la etiología de Arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar (ALCAPA).

Update of the hypotheses of the etiology of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA).

Manuel-Alejandro Bolaños-Hernández^{1,a}, Juan-Felipe Arrieta-Botero^{1,a}, Freddy Moreno-Gómez^{2,a}

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

CORRESPONDENCIA

Manuel Alejandro Bolaños Hernández
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0326-643X>
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: manuelbh15@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

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

RECIBIDO: 07 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 10 de agosto de 2021.

RESUMEN

Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) es una malformación cardíaca poco frecuente que consiste en el nacimiento anómalo de la coronaria izquierda desde la arteria pulmonar. Antes de su primera descripción en 1933 ya se había comenzado a plantear diversas hipótesis sobre su origen embrionario, comenzando con Hbnkossof en 1911, luego Hackensellner en 1956 y finalmente Bogers en 1988. Las dos primeras hipótesis son incongruentes con la embriología cardíaca, por otro lado la hipótesis de Bogers es la más aceptada en la actualidad. Ésta explica que es debido a una alineación incorrecta del tejido miocárdico al tronco de la arteria pulmonar, lo que provocaría el origen anómalo de las coronarias. Gracias a los avances en el campo del estudio molecular se ha encontrado el papel fundamental que desempeña el ligando CXCL12 y su respectivo receptor CXCR4 en el origen de las arterias coronarias. CXCL12 es secretado por las células de la pared aórtica y desempeña una función quimioatrayente hacia las células endoteliales peritroncales positivas para CXCR4 para guiar la migración y posterior penetración en la aorta. Por lo tanto una mutación en CXCL12 o CXCR4 podrían ser las responsables de esa alineación incorrecta del tejido miocárdico descrita por Bogers que termina en un desarrollo anormal de las AC. El objetivo del estudio es realizar una revisión actualizada sobre las distintas teorías del origen embriológico y bases moleculares de ALCAPA. Se realizó una búsqueda en la literatura en las bases de datos MedLine (PubMed), Access Medicina, Clinical Key y Science Direct, sobre la anomalía congénita ALCAPA obteniendo 50 artículos después del proceso de selección de los mismos.

Palabras clave: Embriología arterias coronarias, ALCAPA, variación anatómica, anomalía congénita vascular, anomalías vasos coronarios.

ABSTRACT

Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) is a rare cardiac malformation that consists of the anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. Before its first description in 1933, various hypotheses about its embryonic origin had already begun to be proposed, starting with Hbnkossof in 1911, then Hackensellner in 1956 and finally Bogers in 1988, the first two hypotheses are incongruous with cardiac embryology, on the other hand Bogers take is the most accepted at present, which explains that it is due to an incorrect alignment of the myocardial tissue to the pulmonary artery trunk would cause the anomalous origin of the coronary arteries, thanks to advances in the field of molecular study, the fundamental role played by the ligand CXCL12 and its respective receptor CXCR4 in the origin of the coronary arteries has been found to play a very important role, CXCL12 is secreted by the cells of the wall aortic and plays a chemoattractant role towards CXCR4-positive peritroncal endothelial cells for to guide migration and subsequent penetration into the aorta, therefore a mutation in CXCL12 or CXCR4 could be responsible for the misalignment of myocardial tissue described by Bogers, which leads to abnormal development of ACs. The objective of the study is to carry out an updated review on the different theories of the embryological origin and molecular bases of ALCAPA. A literature realize in the databases of MedLine (PubMed), Access Medicina, Clinical Key and Science Direct about the ALCAPA congenital anomaly, obtaining 50 articles after their selection process..

Key words: Embryology coronary arteries, ALCAPA, anatomical variation, congenital vascular abnormality, coronary vessel abnormalities.

Bolaños-Hernández MA, Arrieta-Botero JF, Moreno-Gómez F. Actualización de las hipótesis sobre la etiología de Arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar (ALCAPA). *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(4):64-70.



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

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

INTRODUCCIÓN

El embrión crece de manera acelerada requiriendo satisfacer grandes demandas de nutrientes y oxígeno, por lo que la integración morfofuncional del sistema cardiovascular ocurre de manera temprana en la embriogénesis. Por cardiogénesis se comprende la secuencia del desarrollo del corazón mediante cuatro etapas: En primer lugar el origen del campo cardiogénico en la hoja esplácnica del mesodermo intraembrionario lateral por medio de una migración de células progenitoras cardíacas pluripotenciales. Seguido por la conformación de dos tubos cardíacos, que posterior a su fusión en un solo tubo cardíaco compuesto por un revestimiento interno muy delgado que va a dar origen al endotelio, miocardio y pericardio visceral o epicardio. En tercer lugar la formación del asa cardíaca por medio de la elongación y plegamiento del tubo cardíaco durante la incorporación del corazón a la cavidad pericárdica. Por último, la tabicación y compartimentalización del corazón primitivo mediante el crecimiento contralateral de los cojinetes endocárdicos a partir de las relaciones epitelio-mesenchimales de las células de la cresta neural, la gelatina cardíaca, para la conformación del canal atrioventricular, la conformación de los tabiques primarios y secundario y la conformación del septo interventricular.¹⁻⁴

La formación de los vasos coronarios inicia posterior a la conformación del asa cardíaca con la presencia de las islas de sangre al inicio del segundo mes, las cuales proveen los precursores que van a formar el plexo capilar primario, que más tarde dará origen al ostium y tallos coronarios en un periodo de 10 días, el flujo coronario comienza con la finalización de la formación del ostium hacia mediados del segundo mes y el establecimiento de las principales arterias coronarias se completa a finales de este mes coincidiendo con la tabicación y compartimentalización del corazón primitivo, sin embargo sus ramas continúan en desarrollo durante el periodo embrionario y fetal temprano.⁵

El nacimiento anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar es denominado ALCAPA por su sigla en inglés *Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery*, o conocido previamente como síndrome de Bland-White-Garland en honor a sus descubridores Edward Bland, Paul Dudley White y Joseph Garland, quienes en 1933 realizaron la primera descripción clínica del síndrome mediante un reporte de caso desde el Hospital General de Massachusetts de un paciente de tres meses de edad que presentaba problemas progresivos de alimentación, cardiomegalia en la radiografía de tórax y evidencia de daño ventricular izquierdo en el electrocardiograma, en el cual posteriormente hacen el hallazgo en la autopsia del origen anómalo de la arteria coronaria izquierda.⁶

Es una alteración congénita infrecuente con una incidencia estimada de 1 por cada 300.000 nacidos vivos y representa entre el

0,26% y 0,46% de las cardiopatías congénitas.⁷ Con un espectro clínico amplio que varía según la edad del paciente, siendo su presentación más frecuente en la población de recién nacidos y lactantes, principalmente con un cuadro clínico de falla cardíaca por miocardiopatía dilatada pero también se ha reportado casos con presentaciones similares a infecciones respiratorias como congestión nasal, rinorrea, fiebre, tos y disnea.⁸

Es raro encontrarlo en etapas adultas, esto solo es posible gracias al desarrollo de grandes colaterales desde el sistema coronario derecho hacia el izquierdo, aunque después el número y calibre excesivo de las colaterales puede producir un síndrome de robo coronario produciendo sintomatología en el adulto.² En una revisión por Yau *et al* de 151 casos adultos, se describe la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio en estos pacientes, con un reporte de el 68% presentaba síntomas subagudos, tales como angina de pecho, palpitaciones o fatiga, el 18% presenta condiciones amenazantes para la vida: arritmias ventriculares, síncope o muerte súbita y el 14% era asintomático. La edad media de presentación en este estudio fue de 40,6 +/- 15 años, con predominancia del sexo femenino (69%).^{9,10}

Para resaltar, también se ha reportado un paciente de ALCAPA que permaneció asintomático (con las alteraciones generadas por la anomalía sin diagnosticar), durante su vida adulta y falleció a la edad de 71 años debido a una bronconeumonía bilateral aguda.¹¹

El propósito de esta revisión es abordar las diferentes hipótesis relacionadas con el origen embrionario de ALCAPA. Se describirá el origen coronario normal, para luego tratar los diferentes abordajes que existen frente al desarrollo aberrante de las mismas y se analiza la hipótesis más aceptada actualmente basándose en los últimos descubrimientos respecto al origen embriológico de las arterias coronarias.

Se realizó una búsqueda en la literatura en las bases de datos MedLine (PubMed), Access Medicine, Clinical Key y Science Direct, sin restricción en tiempo ni idioma, teniendo en cuenta los artículos que describieran los aspectos morfológicos, embriológicos, moleculares, clínicos y genéticos sobre la anomalía congénita ALCAPA haciendo énfasis en los más recientes de los últimos 10 años, se descartaron artículos que no profundizaran en los aspectos anteriormente mencionados y no presentaran más de 20 referencias bibliográficas, obteniendo 50 publicaciones después del proceso de selección de los mismos.

HISTOLOGÍA

Son pocos los estudios histológicos del miocardio de pacientes con ALCAPA, Shivalkar *et al* evidenciaron grados variables de fibrosis en la región perfundida por la arteria anómala.^{12,13} El tejido mostró viabilidad de los miocitos restantes, pero con una notable

reducción de su material contráctil, cambios consistentes con una respuesta adaptativa del miocardio con hipoperfusión crónica.¹⁴ En la microscopía de luz se evidencia el engrosamiento de la microvasculatura, Hong *et al* describieron un aumento del grosor de la pared arteriolar y disminución del diámetro del lumen a causa de una hiperplasia de la íntima con un leve aumento de matriz amorfa de la pared, en este estudio, las células en proliferación de la pared engrosada se tiñeron positivamente con un anticuerpo de actina α , que indica la proliferación de vasos células de músculo liso.¹⁵ Lo anterior sumado a un patrón de “parches” de fibrosis que se extienden en toda la pared cardiaca afectada. Aunque las lesiones isquémicas del miocardio asociadas con la aterosclerosis coronaria grave son generalmente más prominentes en la región subendocárdica,^{16,17} la evidencia en los casos de ALCAPA muestra un cambio isquémico crónico no sólo en la región subendocárdica, se extiende uniformemente en todas las capas de la pared del corazón.¹²

Kristensen *et al* propusieron que la restauración del sistema coronario previene la progresión de la isquemia y arritmias de origen isquémico agudo pero afirma que origen anatómico para las arritmias ventriculares en pacientes con un infarto de miocardio antiguo no se ve afectado posterior a la revascularización. La fibrosis miocárdica es irreversible, incluso posterior a restaurar el flujo sanguíneo, pero la investigación frente a la reversión del engrosamiento de las paredes arteriolas todavía es poca.^{14,18-20} La implantación directa se considera técnicamente más difícil y peligroso en adultos, pero proporciona una corrección mas fisiológica y mejor restablecimiento del sistema coronario dual.²¹

DESARROLLO DEL ORIGEN DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

Para un correcto desarrollo del origen de las arterias coronarias es necesario una serie de eventos iniciales como son la formación del plexo capilar primario, el origen del ostium coronaria en la ubicación correcta y una penetración exitosa de las células endoteliales a través de la pared de la aorta.²²

En primera instancia, debe existir una adecuada formación del plexo capilar primario, este consiste en que los precursores provenientes de las islas de sangre que originalmente eran una capa de células endoteliales con una colección de eritrocitos, se disponen en una estructura tubular primitiva.^{5,23}

Esta estructura se forma gracias a la señalización por parte del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los cuales son el final de una cascada de señalización en la que su inicio se dispara por el estímulo de hipoxia en el tejido produciendo un aumento de la tasa metabólica que cambia la disposición de los precursores de células endoteliales en una forma tubular. También éste estado hipóxico

genera factores de hipoxia 1 alfa (HIF-1 ALFA) y HIF1B, que son fundamentales en la producción de dos importantes factores proangiogénicos como son el FGF-2 mencionado anteriormente y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).²⁴⁻²⁶ Por otro lado el FGF promueve en el epicardio la señal Sonic Hedgehog (Shh) que aumenta la producción de VEGF-A, VEGF-B y angiotensina II en el miocardio, a parte de participar en la regulación de la expresión de VEGF-C en las células perivasculares.²⁴

En lo que respecta a la formación del ostium coronario y los vasos proximales, se describe el origen tanto de la aorta como de la arteria pulmonar a partir del tronco arterioso común (día 42 embrión humano). Los sitios de formación son cercanos a una porción engrosada del subepicardio conocida como “cúspide epicárdica”, que contiene células derivadas del epicárdico (EPDC) que son ricas en receptores VEGF, lo que los convierte en sitios destinados a formar el ostium coronario y los troncos proximales.^{10,23} Cardiomiocitos derivados de miocardio y células de la cresta neural facilitan la entrada del plexo vascular en una abertura en la pared aórtica, las células endoteliales del anillo capilar de la raíz aórtica van a penetrar la pared de la aorta en respuesta a CXCL12 + CXCR4, proceso que se ve favorecido por apoptosis local, lo que da lugar a una conexión inmediata entre el plexo capilar y la circulación coronaria, seguido por el reclutamiento de células de músculo liso vasculares (VSMC), iniciando en el ostium coronario.^{5,24}

El inicio del flujo coronario será entonces un factor clave para la remodelación del plexo vascular. La diferenciación, migración y fijación de las VSMC estará determinada por la activación de PDGF-BB en células endoteliales, la interacción del ligando con PDGFR- β en progenitores de VSMC, y la influencia de VEGF y FGF.²⁷⁻²⁹

Respecto a las anomalías de origen de las arterias coronarias ya sea desde aorta o de la arteria pulmonar, tienen un defecto en común que consiste en el fallo en la localización o penetración por parte de las células del plexo capilar que se encuentra alrededor de la aorta y la arteria pulmonar. Se ha documentado que una deficiencia de VEGF-C causa un menor número de cardiomiocitos en la raíz aórtica, que son fundamentales en la guía del anclaje del plexo vascular provocando una localización errada del ostium coronaria.³⁰

Respecto a las teorías sobre el origen embriológico de ALCAPA, Hbnkossof en 1911 propone como responsable de la ubicación anómala de la arteria coronaria, un error en la septación del septo aorto-pulmonar.³¹ Por otra parte la hipótesis de Hackensellner en 1956 que argumentaba la formación de múltiples orificios coronarios alrededor del polo arterial y posterior a su septación sólo dos de ellos lograban conexión con las arterias coronarias epicárdicas,³² dichas teorías fueron posteriormente refutadas por

el autor de la tercer hipótesis, Bogers en 1988 mediante los resultados observacionales de un estudio de micro series transversales completas de 20 embriones humanos y micro series cardíacas de embriones de rata.³³

HIPÓTESIS HBNKOSSOF

Hellerstein Hbnkossof en 1911 mediante un estudio de caso de una aneurisma del ventrículo cardíaco izquierdo con un punto de partida anómalo de la arteria coronaria izquierda de la arteria pulmonar en un niño de cinco meses,³¹ Hbnkossof argumentaba que la ubicación anómala de la arteria coronaria, se debía a un error en la septación del septo aorto-pulmonar, ya que de ésta depende su origen ya sea en la aorta o en la arteria pulmonar, por lo que este sustenta ALCAPA mediante una septación anormal del septo aorto-pulmonar.^{31,34}

HIPÓTESIS HACKENSELLNER

El alemán Hans Alois Hackensellner en 1956 mediante la observación de lo que él describe como remanentes accesorios de las arterias coronarias en la arteria pulmonar en 67 micro series de embriones humanos.³² Argumentaba que durante el desarrollo de los vasos coronarios ocurre la formación de múltiples orificios alrededor del polo arterial que posterior a su septación solo dos de ellos lograban la conexión con coronarias epicárdicas conformando los ostium coronarios, debido a esta interpretación propone que la malformación ALCAPA es a causa de remanentes de tejido endotelial en la arteria pulmonar alcanzaban la conexión con las coronarias epicárdicas.³⁵

DISCUSIÓN

La hipótesis de Hbnkossof era incongruente en términos de cronología en el desarrollo embrionario humano, ya que la septación precede la primera aparición del ostium y tallos coronarios, por lo cual ésta no puede ser la razón de una ubicación anómala.³¹ Puntualmente la septación del tronco arterioso común se da alrededor del día 42 y luego se produce la aparición del ostium y tallos coronarios en torno al día 47.⁵

El planteamiento de Hackensellner no pudo ser validado debido a que nunca se observaron múltiples brotes u orificios coronarios que hicieran contacto con las arterias coronarias epicárdicas ni en este estudio ni en otros estudios histológicos del tejido del tronco arterioso común.³²

Por último, Bogers basado en el hallazgo de su estudio de que los orificios coronarios solo estaban presentes cuando ya se encontraran las arterias coronarias epicárdicas proximales formadas, propuso que el origen anómalo de las arterias coronarias se debía a que el tejido epicardio coronario se alinearía incorrectamente al

tronco de la arteria pulmonar estableciendo una conexión anómala y que era necesario estudios adicionales en el papel que desempeñaba el mesénquima extracardiaco en este proceso.³³

En la actualidad la aproximación más respetada es la realizada por Bogers, siendo el punto clave la alineación incorrecta del tejido miocárdico al tronco de la arteria pulmonar, explicando así el origen anómalo de las arterias coronarias. Estudios posteriores mostraron que las hebras endoteliales penetran la aorta desde el anillo de capilares que rodean el tracto de salida (plexo capilar peritroncal) y en los senos aórticos. Los vasos peritroncales persisten y se remodelan en solo dos de estos lugares, formando así los tallos de las arterias coronarias (AC) por mecanismos que aún se desconocen.³⁶ Esto ha sido confirmado en modelos murinos pero aun así las señales moleculares responsables del desarrollo del tallo y los ostios de las arterias coronarias no han sido completamente descritas, Además se ha encontrado la implicación de factores como el VEGF, FGF-2 y PDGFb.^{24,37}

En los avances moleculares más recientes se ha identificado un rol crítico de CXCL12 y el receptor de superficie celular acoplado a proteína G CXCR4, ligando y receptor respectivamente, estos tienen un papel importante en la regulación del comportamiento y la migración de múltiples poblaciones celulares, incluyendo las células endoteliales peritroncales.³⁸ Mediante modelos murinos de embriones mutantes Cxcl12 y Cxcr4, se describe un fenotipo severo, con ausencia total de AC intra-ventriculares y anomalías en número y posición de los ostium coronarios. Esto permitió determinar el origen de los defectos del desarrollo del plexo peritroncal del que se originan las AC, los hallazgos sugieren que CXCL12 secretado por las células de la pared aórtica desempeña una función quimioatrayente para las células endoteliales peritroncales positivas para CXCR4, desempeñando un papel fundamental en la anastomosis de las CE peritroncales con la luz de la aorta. Por lo que una alteración a nivel genómico en CXCL12 o CXCR4 resulta en el desarrollo anómalo de las AC.^{39,40} En humanos se reportan dos estudios de análisis genético, uno consiste en el tamizaje de cuatro pacientes niños para la presencia de mutaciones en Connexin 43alpha1 (GJA1) que es un miembro de la familia de proteínas de la unión gap que, según estudios en animales, tiene un papel en el patrón de las arterias coronarias durante el desarrollo arrojando resultados negativos en la presencia de una mutación en este gen.⁴¹

El otro estudio mas amplio a nivel de estudio genético trata de la secuenciación del exoma de un paciente atleta de 36 años con ALCAPA y su familia (padres y dos hermanos), el análisis arrojó cuatro mutaciones que eran causantes de patología o posibles causantes de patología unicamente en el paciente: En el gen CFTR (7q31.2), observamos dos mutaciones (c.202A> G, p.Lys68Glu; c.2173G> A, p.Glu725Lys), una en el gen PKP2 (12p11.21) (c.1093A > G, p.Met365Val) y el otro en el gen MEN1 (11q13.1)

Arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar (ALCAPA)

(c.527G>A; p.Arg176Gln). Se cree que las mutaciones de CFTR y MEN1 tienen un papel secundario en la patología ya que nunca se han ligado al desarrollo cardíaco mientras el gen PKP2 puede ser el más implicada en esta expresión fenotípica por su relación con el desarrollo y funcionamiento cardíaco ya que codifica a Plakophilin-2, proteína que participa en la señalización intercelular a través de la vía Wnt / b-catenina, ensamblaje desmosoma, y está involucrado en una variedad de procesos entre ellos: la integridad de las uniones GAP y, por tanto, del acoplamiento eléctrico; la función del complejo de canales de sodio y, en consecuencia, propiedades de la corriente de sodio; la adhesión celular para mantener la integridad mecánica y la regulación de la transcripción que afecta tanto a la función metabólica / mecánica como a la regulación de la concentración de calcio intracelular.^{42,43}

La mayoría de mutaciones detectadas en PKP2 son del tipo de cambio de marco que conducen a proteínas truncadas, lo que resulta en haploinsuficiencia y se relaciona frecuentemente con la ARVC.⁽³⁴⁾ Sin embargo la mutación PKP2 detectada en este paciente de ALCAPA, es del tipo mutación sin sentido (Met365Val), la cual no se ha informado previamente en ninguno de los casos con síndrome ARVC.^{45,46}

Con estos resultados se infiere que dependiendo de la mutación presente en el gen PKP2 y sus mutaciones concomitantes puede resultar en diferentes enfermedades o gravedad de síntomas como por ejemplo en este caso el paciente era un atleta de 36 años con aparente buena salud situación que probablemente sea distinta si presentara un síndrome ARVC u otra patología relacionada con la mutación del gen PKP2.⁴⁷

Finalmente se concluye que mecanismos moleculares que conducen a mutaciones en PKP2 podrían ser responsables del desarrollo de diferentes hallazgos fenotípicos como el síndrome ARVC, el síndrome de Brugada y el síndrome ALCAPA. Además que es necesario el estudio más amplio de la relación de las mutaciones concomitantes en otros genes con la determinación de la expresión fenotípica en estas patologías.⁴⁸⁻⁵⁰

CONCLUSIONES

El desarrollo anómalo de las arterias coronarias puede surgir de la disrupción de múltiples mecanismos moleculares y celulares, como se ha evidenciado en la literatura mediante el análisis de modelos animales y humanos para el estudio del desarrollo cardiovascular. Gracias a estos avances en el entendimiento molecular del desarrollo coronario, donde se evidencia el papel fundamental de CXCL12 secretado por las células de la pared aórtica para inducir la migración de células endoteliales peritruncas positivas para CXCR4, es posible apoyar la aproximación por Bogers, donde la alineación incorrecta del tejido miocárdico ahora explicada por posibles afectaciones de moléculas de ligando y receptor al tronco

de la arteria pulmonar, explica el origen aberrante de las arterias coronarias.

Entendiendo de una manera más detallada los avances en el desarrollo normal cardiovascular, es posible sustentar el desarrollo anómalo que plantea Bogers entendiendo que la hipótesis de Hbnkossosof era inconsistente en lo que respecta a la cronología, debido a que la septación precede la primera aparición de brotes u orificios coronarios, por lo cual ésta no puede ser la razón de una ubicación anómala. Y la hipótesis de Hackensellner no pudo ser congruente debido a que nunca se evidenciaron múltiples brotes u orificios coronarios que establecieran contacto con las arterias coronarias epicárdicas.

El avance y entendimiento continuo de diferentes células y vías de señalización para establecer un patrón en el desarrollo anómalo de las arterias coronarias, potencialmente podría implicar futuras intervenciones terapéuticas en la regeneración de los vasos coronarios mediante activación / represión de múltiples vías de señalización, incluyendo CXCL12/CXCR4 y diagnósticas, planteando la posibilidad de la detección de variantes mutantes de moléculas implicadas en el desarrollo vascular coronario. Por otro lado los avances en las técnicas de secuenciación del genoma humano prometen una mirada más amplia de los orígenes genéticos de esta patología que aún falta mucho por esclarecer posibilitando que en un futuro se puede integrar esta información con fines de diagnóstico temprano y permitiendo distinguir o sospechar la presencia entre los distintos síndromes como ARVC, Síndrome de Brugada entre otros, que pueden tener superposiciones clínicas y genéticas.

REFERENCIAS

1. Sadler TW. Embriología Médica de Langman. Décimasegunda edición. Lippincot Williams & Wilkins: Barcelona; 2012
2. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. Décima edición. Elsevier: Barcelona; 2016.
3. Arteaga S, García MA. Embriología humana y biología del desarrollo. Editorial Médica Panamericana: México; 2013.
4. Núñez-Patiño R, Yepes N, Solorza-Kasperson M, Moreno F. Cardiogénesis: Bases estructurales y moleculares a partir del modelo de rata Wistar. *Salutem Scientia Spiritus* 2017; 3(1):37-45.
5. Tomanek R, Angelini P. Embryology of coronary arteries and anatomy/pathophysiology of coronary anomalies. A comprehensive update. *International Journal of Cardiology*. 2019; 281:28-34.
6. Bland EF, White PD, Garland J. Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. *Am Heart J*. 1933; 8:787.
7. Ugalde P, Héctor, Rozas A, Sebastián, Sanhueza F, María Ignacia, Yubini L, María Cecilia, & García B, Sebastián. Síndrome de ALCAPA en adulto: Caso clínico. *Revista Médica de Chile*. 2017; 145(1):121-125.

8. Gutiérrez J, Pérez R, Muñoz C, Silva G, Daza V, Fragozo C, Cadavid E. Origen anómalo de la coronaria izquierda en la arteria pulmonar: una serie de casos. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2009; 16(3):112-117.
9. Yau JM, Singh R, Halpern EJ, Fischman D. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman. *Clin Cardiol*. 2011; 34 (4):204-10. DOI: 10.1002/clc.20848
10. Leong S, Borges A, Henry J, Butany J. Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery: Case report and review of the literature. *International Journal of Cardiology*. 2009; 133(1):132-134. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.08.142
11. Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Bemis CE. Anomalous aortic origin of coronary arteries. *Circulation*. 1978; 58:606.
12. Kubota H, Endo H, Ishii H. Adult ALCAPA: from histological picture to clinical features. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020; 15(1):14. DOI: 10.1186/s13019-020-1048-y
13. Shivalkar B, Borgers M, Daenen W, Gewillig M, Flameng W. ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion? *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:772-8. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90767-6
14. Kristensen T, Kofoed KF, Helqvist S, Helvind M, Sondergaard L. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) presenting with ventricular fibrillation in an adult: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2008; 3:33. DOI: 10.1186/1749-8090-3-33
15. Hong H, Aksenov S, Guan X, Fallon JT, Waters D, Chen C. Remodeling of small intramyocardial coronary arteries distal to a severe epicardial coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:2059-65. DOI: 10.1161/01.atv.0000041844.54849.7e
16. Yamamoto S, James TN, Kawamura K, Nobuyoshi M. Cardiocytic apoptosis and capillary endothelial swellings morphological evidence of myocardial ischemia in ventricular biopsies from patients with angina and normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis*. 2002; 13:25-35. DOI: 10.1097/00019501-200202000-00004
17. Geer JC, Crago CA, Little WC, Gardner LL, Bishop SP. Subendocardial ischemic myocardial lesions associated with severe coronary atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1980; 98:663-80.
18. O'Farrell MF, Mastitskaya S, Hammond-Haley M, Freitas F, Wah WR, Attwell D. Capillary pericytes mediate coronary no-reflow after myocardial ischaemia. *ELife*. 2017; 6:e29280. DOI: 10.7554/eLife.29280
19. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016; 16(3-4):244-250. DOI: 10.1177/1074248411405990
20. Baltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002; 97:197-202. DOI: 0.1159/000063121
21. Jayakumar K, Dharan BS, Pillai VV. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery in older children and adults: direct aortic implantation. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91:549-53. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.032
22. Pérez-Pomares J, de la Pompa J, Franco D, Henderson D, Ho S, Houyel L *et al*. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology: A position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovascular Research*. 2016; 109(2):204-216. DOI: 10.1093/cvr/cvv251
23. Ando K, Nakajima Y, Yamagishi T, Yamamoto S, Nakamura H. Development of Proximal Coronary Arteries in Quail Embryonic Heart. *Circulation Research*. 2004; 94(3):346-352. DOI: 10.1161/01.RES.0000112963.79064.09
24. Tomanek RJ, Hansen HK, Christensen LP. Temporally expressed PDGF and FGF-2 regulate embryonic coronary artery formation and growth. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2018; 28:1237-1243. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.166454
25. Tomanek R. Developmental Progression of the Coronary Vasculature in Human Embryos and Fetuses. *The Anatomical Record*. 2015; 299(1):25-41. DOI: 10.1002/ar.23283
26. Tomanek R, Holifield J, Reiter R, Sandra A, Lin J. Role of VEGF family members and receptors in coronary vessel formation. *Developmental Dynamics*. 2002; 225(3):233-240. DOI: 10.1002/dvdy.10158
27. Grieskamp T, Rudat C, Lütke TH, Norden J, Kispert A. Notch signaling regulates smooth muscle differentiation of epicardium-derived cells. *Circ Res*. 2011; 108:813-823. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.228809
28. de la Pompa JL, Epstein JA. Coordinating tissue interactions: notch signaling in cardiac development and disease. *Dev Cell*. 2012; 22:244-254. DOI: 10.1038/s41569-018-0100-2
29. Luxán G, Casanova JC, Martínez-Poveda B, Prados B, D'Amato G, MacGrogan D. Mutations in the notch pathway regulator *mib1* cause left ventricular non compaction cardiomyopathy. *Nat Med*. 2013; 19:193-201. DOI: 10.1007/978-4-431-54628-3_12
30. Angelini P. Novel imaging of coronary artery anomalies to assess their prevalence, the causes of clinical symptoms, and the risk of sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:747-754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000278
31. Abrikosoff A. Aneurysma des Linken Herzventrikels mit abnormer Abgangstelle der linken Koronararterie von der Pulmonalis bei einem fünfmonatlichen Kinde. *Virchows Arch Path Anat* 1911; 203:413-420.
32. Hackensellner HA. Akzessoris che Kranzgefä Banlagender. Arteria pulmonal is unter 63 menschlichen embryonen-series miteinergrößten Länge von 12 bis 36 mm. *Z Mikrosk Anat Forsch*. 1956; 62:153-64.
33. Bogers AJ, Gittenberger-Groot AC, Dubbeldam JA, Huysmans HA. The inadequacy of existing theories on development of the proximal coronary arteries and their connections with the arterial trunks. *Int J Cardiol*. 1988; 20:117-23. DOI: 10.1016/0167-5273(88)90321-x
34. Liebman J, Hellerstein HK, Ankeney JL, Tucker A. The problem of the anomalous left coronary artery arising from the pulmonary

Arteria coronaria izquierda anómala desde la arteria pulmonar (ALCAPA)

- artery in older children. Report of three cases. *N Engl J Med*. 1963;269:486. DOI: 10.1056/NEJM196309052691002
35. Hackensellner H. Accessory cardiac vessels arising from the pulmonary artery and their importance in understanding the etiology of the origin of one or both coronary arteries from the pulmonary artery. *Frankf Z pathol*. 1955; 66(4):463.
36. Aikawa E, Kawano J. Formation of coronary arteries sprouting from the primitive aortic sinus wall of the chick embryo. *Experientia*. 1982; 38:816-818. DOI: 10.1007/BF01972290
37. Tomanek RJ, Ishii Y, Holifield JS, Sjogren CL, Hansen HK, Mikawa T. VEGF family members regulate myocardial tubulogenesis and coronary artery formation in the embryo. *Circ Res*. 2006; 98, 947-953. DOI: 10.1161/01.RES.0000216974.75994.da
38. Li W, Kohara H, Uchida Y, James JM, Soneji K, Cronshaw DG *et al*. Peripheral nerve-derived CXCL12 and VEGF-A regulate the patterning of arterial vessel branching in developing limb skin. *Dev Cell*. 2013; 24:359-371. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.01.009
39. Ivins S, Chappell J, Vernay B, Suntharalingham J, Martineau A, Mohun TJ *et al*. The CXCL12/CXCR4 Axis Plays a Critical Role in Coronary Artery Development. *Developmental Cell*. 2015; 33(4):455-468. DOI:10.1016/j.devcel.2015.03.026
40. Ara T, Tokoyoda K, Okamoto R, Koni PA, Nagasawa T. The role of CXCL12 in the organ-specific process of artery formation. *Blood*. 2005; 105:3155-3161. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2563
41. Sawaya F, Souki R, Arabi M, Majdalani M, Obeid M, Bitar FF *et al*. Absence of GJA1 gene mutations in four patients with anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA). *The Lebanese Medical Journal*. 2011; 59(3):149-153.
42. Hekim N, Batyraliev T, Trujillano D, Wang W, Dandara C, Karben Z *et al*. Whole Exome Sequencing in a Rare Disease: A Patient with Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (Bland-White-Garland Syndrome). *Journal of Integrative Biology*. 2016; 20(5): 325-327. DOI: 10.1089/omi.2016.0046
43. Cerrone M, Montnach J, Lin X, Zhao YT, Zhang M, Agullo-Pascual E *et al*. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nature communications*. 2017; 8(1):106. DOI: 10.1038/s41467-017-00127-0
44. Antoniadou L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Syrris P, Asimaki A, Panagiotakos D, Zambartas C *et al*. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: Genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis. *European Heart Journal*. 2006; 27(18):2208-2216. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl184
45. Joshi-Mukherjee R, Coombs W, Musa H, Oxford E, Taffet S, Delmar M. Characterization of the molecular phenotype of two arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)-related plakophilin-2 (PKP2) mutations. *Heart Rhythm*. 2008; 5(12): 1715-1723. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.09.009
46. Mahdih N, Saedi S, Soveizi M, Rabbani B, Najafi N, Maleki, M. A novel PKP2 mutation and intrafamilial phenotypic variability in ARVC/D. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2018; 32:5. DOI: 10.14196/mjiri.32.5
47. Türkmen S, Yolcu M, Sertçelik A, Cüce MA, Batyraliev T. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery syndrome in an adult and his eight-year follow-up results. *Turk Gogus Kalp Damar*. 2014; 22:1-4
48. Novelli V, Malkani K, Cerrone M. Pleiotropic Phenotypes Associated With PKP2 Variants. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018; 5:184. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00184.
49. Persampieri S, Pilato CA, Sommariva E, Maione AS, Stadiotti I, Ranalletta A *et al*. Clinical and Molecular Data Define a Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in a Carrier of a Brugada-Syndrome-Associated PKP2 Mutation. *Genes*. 2020; 11(5):571. DOI: 10.3390/genes11050571
50. Cerrone M, Remme CA, Tadros R, Bezzina CR, Delmar M. Beyond the One Gene-One Disease Paradigm: Complex Genetics and Pleiotropy in Inheritable Cardiac Disorders. *Circulation*. 2019; 140(7):595-610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954