

# Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



## Disección coronaria espontánea y alteraciones tiroideas

Memoria para optar al grado de doctor  
presentada por:

**Santiago Jesús Camacho Freire**

Fecha de lectura: 12 de mayo de 2022

Bajo la dirección del doctor:

Miguel Pedregal González

Huelva, 2022



**Tesis Doctoral**

# **DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA Y ALTERACIONES TIROIDEAS**

*Spontaneous coronary artery dissection  
and thyroid disorders*

Santiago Jesús Camacho Freire

Director de tesis: Dr. D. Miguel Pedregal González



PROGRAMA DE  
DOCTORADO  
CIENCIAS DE LA  
SALUD | AÑO ACADÉMICO  
2020/21



Universidad de Huelva



**Tesis Doctoral**

# **DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA Y ALTERACIONES TIROIDEAS**

*Spontaneous coronary artery dissection  
and thyroid disorders*

Santiago Jesús Camacho Freire

Director de tesis: Dr. D. Miguel Pedregal González



PROGRAMA DE  
DOCTORADO  
CIENCIAS DE LA  
SALUD | AÑO ACADÉMICO  
2020/21



Universidad de Huelva



*A Raquel*



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Reconocimientos y agradecimientos.....	13
Resumen.....	21
1.- Introducción.....	23
1.1.- Sistema cardiovascular.....	23
1.2.- Anatomía coronaria.....	23
1.3.- Histología de la pared arterial normal.....	24
2.- Disección coronaria espontánea.....	29
2.1.- Definición de disección coronaria espontanea.....	29
2.2.- Epidemiología.....	29
2.3.- Clasificación y hallazgos histopatológicos.....	33
2.4.- Patogénesis y factores asociados/relacionados.....	36
2.4.1.- Displasia Fibromuscular y otras arteriopatías sistémicas	
2.4.2.- Embarazo y hormonas femeninas	
2.4.3.- Enfermedades Inflamatorias Sistémicas	
2.4.4.- Herencia y Genética	
2.4.5.- Factores Precipitantes y Desencadenantes	
2.5.- Presentación Clínica.....	46
2.6.- Diagnóstico.....	47
2.6.1.- Angiografía Convencional	
2.6.2.- Técnicas de imagen intracoronario	
2.6.3.- Técnicas de imagen no invasivas	
2.7 Manejo Terapéutico.....	57



2.7.1.- Manejo conservador	
2.7.2.- Revascularización	
3.- Hormona tiroidea y sistema cardiovascular.....	67
3.1.- Fisiología de la función tiroidea.....	68
3.2.- Efecto hormonal tiroideo sobre cardiomiocitos.....	69
3.3.- Efecto hormonal tiroideo sobre el sistema vascular....	72
3.4.- Disfunción tiroidea y riesgo cardiovascular.....	73
3.4.1.- Hormonas tiroideas y alteraciones lipídicas.	
3.4.2.- Hormonas tiroideas y efecto sobre tensión arterial y sistema vascular.	
3.4.3.- Hormonas tiroideas y trombogénesis.	
3.5.- Hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular.....	78
4.- Objetivos.....	83
5.- Metodología.....	85
5.1.- Diseño del estudio.....	85
5.2.- Población de estudio.....	86
5.3.- Variables y recogida de datos.....	86
5.4.- Análisis estadístico.....	90
5.5.- Consideraciones éticas.....	91
6.- Resultados.....	93
7.- Discusión.....	113
8.- Limitaciones.....	129
9.- Conclusiones.....	131
10.- Aplicabilidad práctica.....	133
11.- Referencias bibliográficas.....	135

## ÍNDICE DE TABLAS

- 1.- Principales estudios de disección coronaria espontánea (DCE)
- 2.- Factores o condiciones predisponentes a DCE
- 3.- Factores precipitantes o desencadenantes (*triggers*)
- 4.- Características basales y factores de riesgo cardiovascular del grupo DCE
- 5.- Factores o condiciones clásicas asociadas a DCE del grupo DCE
- 6.- Forma de presentación y función sistólica ventricular izquierda del grupo DCE
- 7.- Características angiográficas del grupo DCE
- 8.- Manejo terapéutico del grupo DCE
- 9.- Seguimiento y tratamiento antiplaquetario del grupo DCE
- 10.- Eventos en el seguimiento del grupo DCE
- 11.- Características basales y factores de riesgo cardiovascular del grupo DCE y del grupo con SCA sin DCE
- 12.- Factores o condiciones clásicas asociadas a DCE del grupo DCE y del grupo con SCA sin DCE
- 13.- Forma de presentación y características angiográficas basales del grupo DCE y del grupo con SCA sin DCE



## Í N D I C E D E F I G U R A S

- 1.- Publicaciones sobre disección coronaria espontánea en *Medline/Pubmed*
- 2.- Representación de la circulación coronaria
- 3.- Histología de pared arterial normal
- 4.- Mecanismos de producción de DCE
- 5.- Anatomía patológica de DCE
- 6.- Angiografía de Displasia Fibromuscular
- 7.- Clasificación angiográfica, correlación anatómica y mediante técnicas de imagen de los tipos de disección coronaria espontánea
- 8.- Técnicas de imagen intracoronario en disección coronaria espontánea
- 9.- Relación entre hormona tiroidea y enfermedades cardiovasculares
- 10.- Área trombótica *ex vivo* en paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en función del estado tiroideo
- 11.- Diseño del estudio (*flowchart*)
- 12.- Tipo de manejo terapéutico a lo largo del tiempo
- 13.- Paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea multivaso y resolución espontánea en seguimiento

- 14.- Paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea en descendente anterior valorado mediante tomografía de coherencia óptica
- 15.- Curva de supervivencia Kaplan-Meyer en función del estado tiroideo
- 16.- Modelo histopatológico de afectación hipotiroidea en pared arterial coronaria

## RECONOCIMIENTO Y AGRADECIMIENTOS

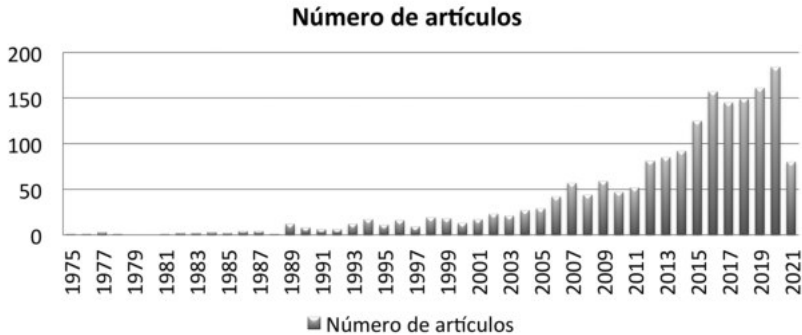
A pesar de los grandes avances en su prevención, diagnóstico y tratamiento, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial (1). Como profesionales de la sanidad, no podemos pasar por alto la encomendable labor que nos ha sido otorgada en la preservación de la salud de nuestros pacientes.

La disección coronaria espontánea, particularmente, constituye una de las patologías cardiovasculares con más impacto social debido a varias razones. En primer lugar, es una patología que afecta a pacientes, especialmente mujeres, en una franja de edad muy temprana y sin apenas factores de riesgo cardiovasculares clásicos. En segundo lugar, está asociada a momentos tan impactantes a nivel psicosocial como es el periparto, siendo la principal causa de infarto agudo de miocardio en estas pacientes. Por último, la forma de presentación habitual suele ser un Síndrome Coronario Agudo con las implicaciones psicosociales y pronósticas que ello implica.

A nivel profesional, habría que añadir que se trata de una enfermedad infradiagnosticada y desconocida en muchos aspectos. El avance de la evidencia científica en los últimos años junto a las técnicas intracoronarias para su diagnóstico, está permitiendo un mejor diagnóstico y manejo de la enfermedad, aunque continúa siendo todo un reto para los cardiólogos intervencionistas.

No es de extrañar, que en los últimos años el interés y publicaciones sobre esta entidad hayan aumentado exponencialmente (ver Figura 1).

## Estudios por años sobre DCE



**Figura 1.** Publicaciones de disección coronaria espontánea en *Pubmed*.

Es nuestro deber, como personas, profesionales sanitarios y científicos, el intentar aportar algo de luz en una patología como la que nos atiende.

En base a estas premisas, surge el presente trabajo, fruto del estudio de la totalidad de casos con DCE en los Hospitales Juan Ramón Jiménez de Huelva y Hospital de la Princesa en Madrid. Se trata de una de las series más amplias publicadas a nivel mundial sobre esta entidad y aporta una visión de más de 15 años de experiencia en el tratamiento de estos pacientes.

Me gustaría plasmar mi más sincera gratitud a los pacientes estudiados, por su dedicación y amabilidad en el trato recibido incluso en momentos vitales tan determinantes. Sin ellos, este trabajo y sus posibles implicaciones futuras no hubiesen sido factibles.

A nivel personal, querría agradecerle a mi familia, en especial a mi mujer, Raquel, todo el apoyo incondicional prestado incluso asumiendo un coste en tiempo familiar irrecuperable. Un agradecimiento especial a mis padres, por el amor que inculcaron en mí hacia la medicina desde mis primeros años de vida. A mis maestros de Cardiología durante la residencia en Jerez, a ellos les debo en gran parte, el haberme iniciado en el mundo de la investigación clínica. Por último, a mis compañeros, amigos y grandes maestros en Cardiología Intervencionista de Huelva que me han permitido profundizar en el ámbito de la disección coronaria espontánea. No podría dejar de expresar mi gratitud a Miguel Pedregal, como director y amigo, por la capacidad de hacerlo todo más sencillo, su dedicación y paciencia. Para terminar, un agradecimiento especial al Dr. F. Alfonso, como experto en la materia y colaborador en la investigación que sin su inestimable ayuda no hubiese alcanzado la misma calidad final.





## LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACC: Angiografía coronaria cuantitativa

ACD: Arteria coronaria derecha

ACV: Accidente cerebrovascular

ACx: Arteria circunfleja

ADA: Arteria descendente anterior

Adv: Adventicia

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BRS: Stents bioabsorbibles o *bioresorbable scaffold*

Ca<sup>2+</sup>: Calcio

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos

CO<sub>2</sub>: Dióxido de Carbono

CRC: Cirugía de revascularización coronaria.

CV: Cardiovascular

DCE: Disección Coronaria Espontánea

DE: Desviación estándar

DFM: Displasia Fibromuscular

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DP: Arteria descendente posterior

DT: Desviación típica

ECAM: Eventos cardiovasculares adversos mayores

ECV: Enfermedad cardiovascular  
EIC: Ecografía intracoronaria  
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal  
En: Endotelio  
FA: Fibrilación auricular  
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
FL: Falsa luz  
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular  
HAP: Hipertensión arterial pulmonar  
HIM: Hematoma intramural  
HrSC: Hipertiroidismo subclínico  
HSC: Hipotiroidismo subclínico  
HT: Hormona tiroidea  
HTA: Hipertensión arterial sistémica  
IC: Insuficiencia cardiaca  
ICP: Intervencionismo coronario percutáneo  
IAM: Infarto agudo de miocardio.  
K<sup>+</sup>: Potasio  
LDL: Lipoproteína de baja densidad o *low density lypoprotein*  
LES: Lupus Eritematoso Sistémico  
MCT: Transportadores monocarboxilato  
MEE: Membrana elástica externa  
MEI: Membrana elástica interna  
MHC: Cadenas pesadas de miosina o *myosin heavy chain*  
Na<sup>+</sup>: Sodio  
SCA: Síndrome Coronario Agudo.  
SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST

SERCA2: ATPasa de Calcio del retículo sarcoplásmico

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

OM: Arteria obtusa marginal

OR: Odds Ratio

IVUS: Ultrasonido intravascular

PAN: Panarteritis Nodosa.

PLB: Fosfolamban

RLD: Necesidad de revascularización de la lesión

RIS: Reestenosis intrastent

RVS: Resistencia vascular sistémica

STF: Stent farmacoactivo

STC: Stent convencional

T3: Triyodotironina

T4: Tiroxina

TCI: Tronco coronario común

TCMC: Tac coronario multicorte

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

TPL: Troncos posterolaterales

TRH: Hormona liberadora de tiotropina

TS: Trombosis de stent

THS: Hormona estimulante del tiroides o tiotropina.

VL: Verdadera luz



# R E S U M E N

## **Introducción y Objetivos**

La hormona tiroidea afecta al metabolismo de todos los tejidos del organismo. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia y las implicaciones de las alteraciones tiroideas en una cohorte de pacientes consecutivos con disección coronaria espontánea (DCE).

## **Métodos**

En una primera fase descriptiva, se evaluaron la totalidad de DCE de 2 centros hospitalarios terciarios, que incluyeron un total de 73 pacientes diagnosticados de dicha patología a lo largo de más de una década. En esta primera fase se analizaron los parámetros demográficos, comorbilidades, clínicos, analíticos, angiográficos y pronósticos. Llamaba notoriamente la atención una prevalencia elevada de patología tiroidea, específicamente hipotiroidismo, lo que dio lugar a una segunda fase investigadora analítica. En esta segunda fase se compararon las características y evolución clínica de los pacientes eutiroideos frente a los hipotiroideos con DCE. Finalmente, se llevó a cabo una tercera fase investigadora para intentar determinar si la prevalencia observada podía ser fruto del azar, para ello se analizó la prevalencia de alteraciones tiroideas y características clínicas de estos pacientes y se compararon en un

estudio de caso-control con 73 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) pero sin DCE emparejados por edad, género y presentación clínica.

### **Resultados**

La edad media de los pacientes con DCE fue  $55 \pm 12$  años y el 26% tenía hipotiroidismo. Los pacientes con DCE e hipotiroidismo eran más frecuentemente mujeres (100 vs 69%,  $p=0,01$ ), presentaron disecciones más distales (74 vs 41%,  $p=0,03$ ), en arterias en tirabuzón (68 vs 41%,  $p=0,03$ ) y fueron manejados de forma más conservadora (79 vs 41%,  $p=0,007$ ). Durante un seguimiento medio de  $4,1 \pm 3,8$  años, la frecuencia de eventos adversos fue del 23% sin diferencias según el estado de la función tiroidea. La prevalencia de hipotiroidismo fue significativamente mayor en los pacientes con DCE que en el grupo de pacientes con SCA sin DCE (26 vs 8%,  $p=0,004$ ).

### **Conclusiones**

Existe una elevada prevalencia de hipotiroidismo en pacientes consecutivos no seleccionados con DCE. Los pacientes hipotiroideos con DCE son más frecuentemente mujeres, tienen disecciones más distales, en arterias en tirabuzón y se tratan de forma más conservadora que los pacientes eutiroideos con DCE.

## I N T R O D U C C I Ó N

### **1.1.- Sistema cardiovascular**

El aparato circulatorio es un sistema de transporte interno que utilizan los seres vivos para trasladar dentro de su organismo elementos nutritivos, metabolitos, oxígeno, dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), hormonas y otras sustancias. Los componentes principales del sistema cardiovascular humano son el corazón, la sangre, y los vasos sanguíneos (2). El corazón tiene 4 cámaras, la sangre sigue 2 circuitos diferentes: la circulación pulmonar que lleva la sangre del ventrículo derecho a los pulmones para que se oxigene y la circulación sistémica que lleva la sangre oxigenada del ventrículo izquierdo a todos los órganos y tejidos del organismo. Un adulto promedio contiene aproximadamente 5 litros de sangre, lo que representa aproximadamente el 7 % de su peso corporal total.

La sangre llega a todos los órganos y tejidos gracias a una completa red de conductos que se llaman vasos sanguíneos. Pueden distinguirse las arterias que transportan la sangre (rica en oxígeno) que sale del corazón y las venas que hacen el recorrido inverso y transportan la sangre (pobre en oxígeno) al corazón (2, 3).

### **1.2.- Anatomía coronaria**

Una arteria es cada uno de los vasos que llevan la sangre desde el corazón hacia los capilares del cuerpo. Nacen de un ventrículo; sus paredes son muy resistentes y elásticas. Etimología:



el término “arteria” proviene del griego *πηρία*, «tubo, conducción (que enlaza)» (4).

Las dos arterias coronarias que riegan el miocardio surgen de los senos detrás de dos de las cúspides de la válvula aórtica en la raíz de la aorta (Figura 2).

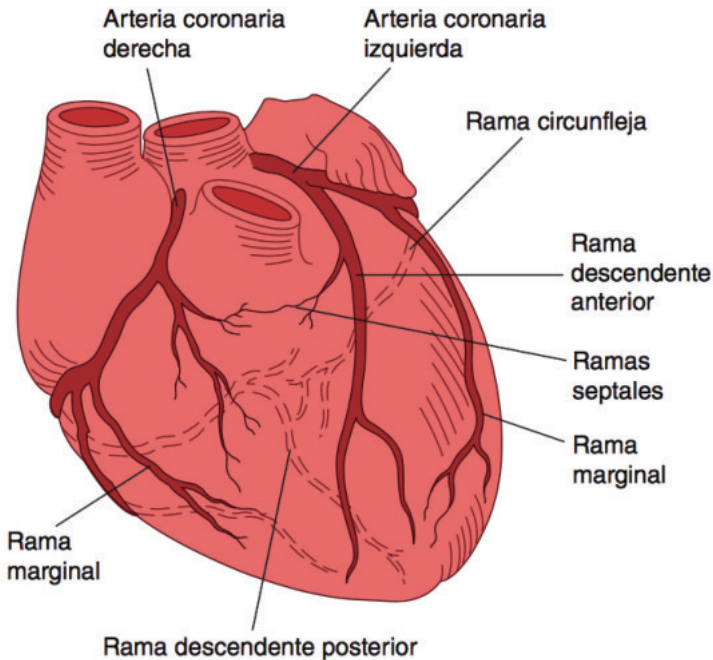


Figura 2. Representación de la circulación coronaria (3).

Las contracorrientes (remolinos) preservan las valvas alejadas de los orificios de las arterias y permanecen permeables durante todo el ciclo cardíaco. La arteria coronaria izquierda la forman el tronco común izquierdo (TCI), que se divide inmediatamente en arteria descendente anterior (ADA) con sus ramas principales diagonales y septales y la arteria circunfleja (ACx) con sus ramas obtusas marginales (OM) y descendente posterior (DP) en el 10%

de los casos. Por su parte, la arteria coronaria derecha da las ramas atriales, agudas marginales, DP en el 90% de los casos y los troncos posterolaterales (TPL). La mayor parte de la sangre venosa regresa al corazón a través del seno coronario y las venas cardiacas anteriores, las cuales drenan en la aurícula derecha. Además, hay otros vasos que se vacían de manera directa en las cavidades cardiacas. Éstos incluyen los arteriosinusoidales, los sinusoidales parecidos a capilares que conectan las arteriolas con las cavidades; las venas de Tebesio que conectan los capilares con las cavidades, y unos cuantos vasos arterioluminales, pequeñas arterias que se vacían de manera directa en las cavidades. Hay unas cuantas anastomosis entre las arteriolas coronarias y las arteriolas extra cardiacas, sobre todo alrededor de las aberturas de las grandes venas. Las anastomosis entre las arteriolas coronarias en los seres humanos sólo permiten el paso de partículas menores de 40  $\mu\text{m}$  de diámetro, pero la evidencia indica que estos conductos crecen y aumentan en número en pacientes con enfermedad coronaria (3, 4).

### **1.3.- Histología de la pared arterial normal**

Las arterias son vasos por los que circula la sangre del corazón a los tejidos con el oxígeno y los nutrientes requeridos para éstos. Las arterias elásticas de gran calibre nacen en el corazón y se ramifican (dividen) en arterias musculares de diámetro intermedio (v. gr. Arterias coronarias). Estas arterias musculares se dividen a su vez en otras más pequeñas, las arteriolas.

Cuando estas entran en los tejidos se ramifican en incontables vasos microscópicos, conocidos como capilares.

Cada vaso arterial consta de tres capas (Figura 3) concéntricas (5):

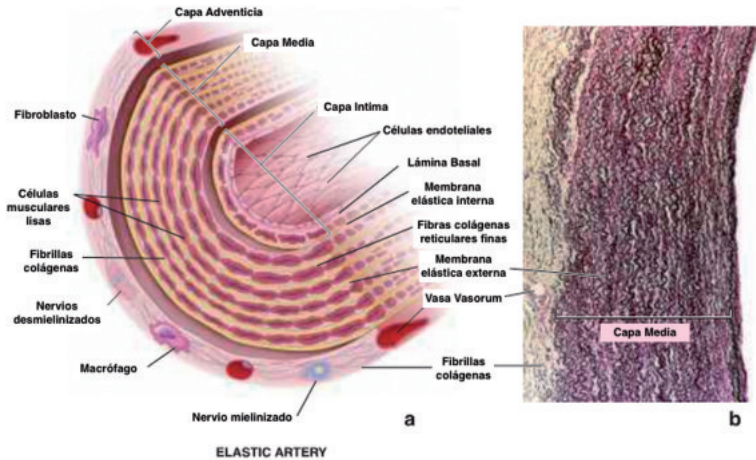


Figura 3. Histología de pared arterial coronaria normal (6).

a) Representación gráfica de corte transversal de arteria con sus capas. b) Histología real de disección de arteria coronaria.

- **Interna o íntima:** Constituida por el endotelio (un epitelio simple plano), una lámina basal y una capa conjuntiva subendotelial. La íntima está presente en todos los vasos (arterias o venas) y su composición es idéntica en todos. La clasificación de los vasos depende, por tanto, de la descripción histológica de las otras dos capas.

- **Media:** Compuesta por fibras musculares lisas dispuestas de forma concéntrica, fibras elásticas y fibras de colágeno, en proporción variable según el tipo de arteria. En las arterias, la media es una capa de aspecto compacto y de espesor regular.

- **Externa o adventicia:** Formada por tejido conjuntivo laxo, compuesto fundamentalmente por fibroblastos y colágeno. En

arterias de diámetro superior a 1 mm, la nutrición de estas tunicas o capas corre a cargo de los *vasa vasorum*; su inervación, de los *nervi vasorum* (fenómenos vasomotores).

Los límites entre las tres capas están generalmente bien definidos en las arterias. Las arterias presentan siempre una lámina elástica interna separando la íntima de la media, y (a excepción de las arteriolas, v. gr. las coronarias) presentan una lámina elástica externa que separa la media de la adventicia. La lámina elástica externa se continúa a menudo con las fibras elásticas de la adventicia.

Dada su abundancia de fibras elásticas, las arterias suelen tener alta distensibilidad, lo cual quiere decir que su pared se estira o expande sin desgarrarse en respuesta a pequeños incrementos de presión (3).



## DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA

*“No se diagnostica lo que no se piensa, y no se piensa lo que no se conoce”.* M.A. Moreno

### **2.1.- Definición de disección coronaria espontánea**

La disección coronaria espontánea (DCE) se define como disección de arteria epicárdica coronaria que no está asociada a aterosclerosis, trauma ni es yatrógena(7). El mecanismo principal del daño miocárdico que produce la DCE se basa en la obstrucción causada por la formación de hematoma intramural (HIM) o la ruptura intimal en lugar de la ruptura de una placa aterosclerótica o la presencia de trombo intraluminal.

### **2.2.- Epidemiología**

La primera descripción de esta entidad fue reportada por el Dr. Pretty en 1931 (8), se trataba de una mujer de 42 años que presentó una muerte súbita tras intensas náuseas y vómitos. Posteriormente, los escasos casos reportados fueron post-mortem y se basaban principalmente en autopsias de pacientes jóvenes que habían sufrido muerte súbita cardíaca (8-10), lo que sugería un mal pronóstico. Curiosamente, rara vez se encontró una ruptura de la íntima en las primeras autopsias. El Dr. Forkes publicó en 1969 el primer caso de DCE con diagnóstico angiográfico que requirió cirugía de revascularización coronaria(CRC) (10).

Desde su primera descripción, hace más de 9 décadas, nuestro conocimiento sobre dicha entidad se ha incrementado ostensiblemente, fundamentalmente en los últimos 5-10 años donde

se han publicado amplias series, la mayoría retrospectivas y realizadas en regiones no europeas, alcanzando casi unos 2000 pacientes en todo el mundo (ver **Tabla 1**). Buena muestra de ello son los recientes artículos de posicionamiento terapéutico sobre el manejo de la DCE tanto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)(11) como de la Asociación Americana del Corazón (AHA)(12).

Autor Principal	Año	N	Edad Media $\pm$ DT	Mujeres %
Vanzetto (13)	2009	23	46,0 $\pm$ 9,0	74%
Mortensen (14)	2009	22	49 $\pm$ 9	81%
Ito (15)	2011	23	46 $\pm$ 9	100%
Alfonso (16)	2012	27	53 $\pm$ 11	85%
Lettieri (17)	2015	134	52 $\pm$ 11	81%
Rogowski (18)	2015	64	53,0 $\pm$ 11,2	94%
Roura (19)	2015	34	47 $\pm$ 12	94,1%
Rashid (20)	2016	21	53,3 $\pm$ 8,8	95,2%
Nakashima (21)	2016	63	46 $\pm$ 10	94%
Faden (22)	2016	79	33 $\pm$ 5	100%
McGrath-Cadell (23)	2016	40	45 $\pm$ 10	95%
Motreff (24)	2017	55	50	100%
Tweet (25)	2018	323	35, 47	100%
Saw (26)	2018	327	52,5 $\pm$ 9,6	90,5%
Camacho (27)	2018	73	55 $\pm$ 12	77%
Saw(28)	2020	750	51,8 $\pm$ 10	88,5%
García-Guimaraes(29)	2021	318	53 [47-60]	88%

**Tabla 1.** Principales estudios sobre DCE.

Hemos pasado de casos aislados o pequeñas series de casos que describían la DCE como una causa rara y casi siempre fatal por Síndrome Coronario Agudo (SCA), infarto de miocardio (IAM) y muerte súbita en mujeres jóvenes durante el parto (30-32) a series mayores y más recientes en las que se refutan estos conceptos erróneos (16, 26, 28, 29, 33-38). De hecho, el avance del conocimiento epidemiológico de la DCE, la disponibilidad de técnicas de imagen de diagnóstico intracoronario (39), el desarrollo de una clasificación angiográfica específica para DCE (40), una mayor concienciación entre los profesionales junto a los esfuerzos paralelos de los pacientes con el uso de redes sociales para difundir ampliamente la información (33), sugieren que la DCE es mucho más común de lo que se pensaba, fundamentalmente en mujeres jóvenes(41). Por otro lado, a pesar de que la forma de presentación pueda ser similar, la DCE tiene unos factores de riesgo y factores desencadenantes diferentes así como diferente diagnóstico, manejo terapéutico e implicaciones pronósticas que la enfermedad coronaria por aterosclerosis (7, 16, 17, 20, 21, 34, 36, 42-46).

A pesar de toda este nuevo conocimiento sobre la entidad, la diseminación del mismo está siendo lenta y la DCE aún sigue estando mal diagnosticada, infradiagnosticada y manejada como SCA secundario a enfermedad coronaria aterosclerótica. Este hecho, puede ser extremadamente perjudicial para los pacientes. Hacer énfasis en un diagnóstico correcto y preciso de la entidad es clave no solo para brindar una atención temprana sino también para asegurarnos que el manejo invasivo con intervencionismo coronario percutáneo (ICP), se reserva solo a un pequeño grupo de pacientes que realmente se beneficiarán de el, ya que la ICP en DCE presenta



menor tasa de éxito y más complicaciones al compararla con la realizada en enfermedad coronaria aterosclerótica (36, 38, 47, 48).

La prevalencia real de DCE es aún desconocida, fundamentalmente porque es una entidad infradiagnosticada. La justificación podría deberse a la baja sospecha de SCA en mujeres jóvenes aun en presencia de síntomas clásicos, la limitación de la angiografía en muchos casos para su diagnóstico (y la falta de técnicas de imagen intracoronario en muchos laboratorios de hemodinámica en todo el mundo) y la falta de familiaridad o desconocimiento de dicha patología.

Como ya se mencionó anteriormente, la mayoría de los casos de DCE presentan pocos o ningún factor de riesgo cardiovascular tradicional asociado (16, 17, 20, 34, 36, 38). En series recientes, con criterios diagnósticos rigurosos en los que se excluyeron otras causas de disección (yatrógenas, traumáticas, ateroscleróticas) (40), sugieren que la DCE puede ser la causa del 1-4% del total de SCA (13, 14, 34, 49), con una incidencia anual estimada de 0,26/100000 personas (34), ocurriendo fundamentalmente en mujeres (13, 14, 18, 21, 34, 36), y pudiendo ser la causa de hasta el 35% de los SCA en mujeres de  $\leq 50$  años (7, 20, 21, 49), y la causa fundamental de infarto durante el embarazo (hasta un 43%) (45). Sin embargo, en estudios recientes se aprecia que la proporción de estas DCE asociadas el embarazo dentro del total de DCE, es menor de lo que se estimaba (18, 35, 36, 38, 50), en probable relación con una mejor detección de DCE menos severos en pacientes no embarazadas.

La edad media de presentación en mujeres suele estar entre los 45-53 años, aunque se han descrito casos desde la segunda (45) a la octava década de la vida (13, 14, 18, 21, 34, 36, 40, 51). En

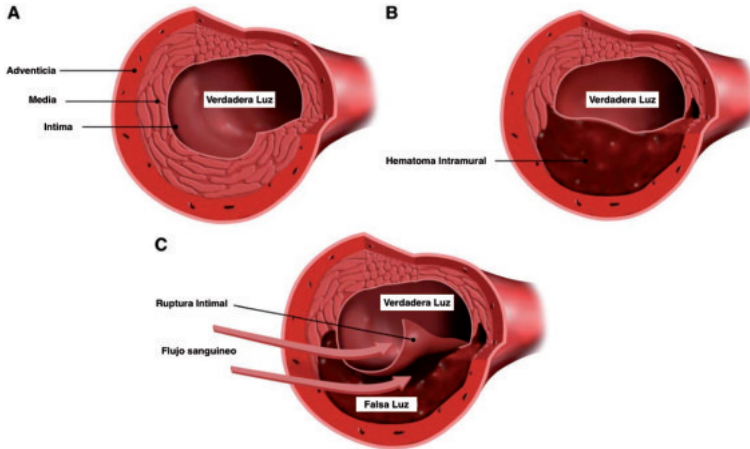
varones, un estudio objetivó edades algo menores de presentación ( $48,6 \pm 9,8$  años) (52, 53). Aunque la DCE ha sido descrita en todos los grupos raciales y étnicos, la mayoría de los pacientes suelen ser blancos, un hallazgo que podría ser considerado como sesgo de muestreo y referencia, así como la demografía de los centros que tratan y reportan dichos pacientes (34, 36, 44).

La afectación arterial en DCE ha sido ampliamente descrita, siendo la arteria descendente anterior (ADA) la más frecuentemente involucrada (32-46% de los casos) (17, 18, 20, 34, 36, 38, 46). Si hablamos de territorios, el irrigado por la ADA, diagonales y septales se ve afecto en el 41-61%; la circunfleja y ramas obtusas marginales se afectan en un 15-45%; la arteria coronaria derecha, agudas marginales, descendente posterior y ramas posterolaterales en un 10-39% mientras que el tronco común izquierdo se afecta solo en el 4% de los casos (17, 18, 20, 21, 34, 36, 38, 46). En la mayoría de los casos, son los segmentos medio y distales de las coronarias los más frecuentemente afectados. Solo en <10% de los casos hay afectación proximal de ADA, ACx, ACD o tronco común izquierdo (36). Por otra parte, la afectación multivaso puede ocurrir desde un 9% a un 23% de los casos (7, 17, 18, 20, 21, 34, 36, 38, 46, 50).

### **2.3.- Clasificación histopatológica y hallazgos**

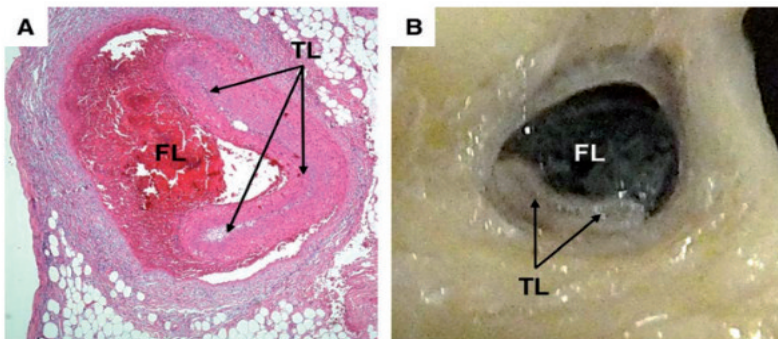
La DCE esta caracterizada por la formación espontánea de un HIM en la pared de una arteria coronaria (Figura 4). Este hallazgo ha sido confirmado tanto mediante técnicas de imagen intracoronario (54-57) en pacientes vivos como en informes histopatológicos de casos y series de casos (58-70). Publicaciones más recientes confirman los hallazgos histopatológicos de casos previos (31, 71, 72), que describen una separación del tercio exterior

de la capa media, con la formación de HIM a dicho nivel y la consecuente compresión de la luz del vaso o verdadera luz (VL) que provoca insuficiencia coronaria o IAM (62, 65). (Figura 5).



**Figura 4.** Mecanismos de producción de disección coronaria espontánea (12).

Vistas transversales de arterias coronarias. **A)** Arteria coronaria normal. **B)** Arteria coronaria con disección coronaria espontánea por hematoma intramural. **C)** Arteria coronaria con disección coronaria espontánea y *flap* intimal.



**Figura 5.** Anatomía patológica de disección coronaria espontánea (11).

**A)** Histopatología y **B)** patología macroscópica que muestra disección espontánea de la arteria coronaria con compresión externa de la luz verdadera (TL o *True Lumen*) por sangre dentro de una luz falsa (FL o *False Lumen*) en el tercio externo de la túnica media. Como suele ser habitual nótese el mayor tamaño de la luz falsa.

Existen diferentes teorías sobre el mecanismo de formación de la DCE aunque 2 de ellas parecen tener más relevancia y explicar la práctica totalidad de los casos (73). La primera teoría propone que el evento patológico primario es el desarrollo de una alteración en la pared del vaso (desgarro de la íntima), que permite que la sangre entre desde la VL y genere una falsa luz (FL). La segunda, y cada vez más aceptada teoría, propone que el evento primario es una hemorragia espontánea que surge de los *vasa vasorum* dentro de la pared del vaso (74). El Dr. Alfonso objetivó en una serie de pacientes con DCE a los que se realizó tomografía de coherencia óptica, que no siempre podía identificarse una ruptura íntimal o puerta de entrada en estos pacientes, lo que apoyaría la segunda teoría fisiopatológica al menos en una proporción de casos (57, 75). En aquellos casos en los que se identifica una ruptura de la íntima, aún está en entredicho si realmente es el evento iniciador o si bien puede ser atribuible al aumento presión en la falsa luz que causa la ruptura de la íntima inversa hacia la luz verdadera o al efecto de la manipulación coronaria (con guías, catéteres de técnicas de imagen intracoronaria, etc.) durante la obtención de imágenes (7).

A nivel anatomopatológico, se han descrito casos donde se aprecia un infiltrado inflamatorio mixto peri-adventicio, con predominio de eosinófilos (59-61, 64, 65, 67, 69, 70, 76). Sin embargo, existe controversia sobre la importancia fisiopatológica de este infiltrado eosinófilo. Algunos autores lo consideran patognomónico de DCE (31, 69, 77), mientras otros lo atribuyen a una respuesta inespecífica al daño vascular (65). La presencia de un infiltrado celular inflamatorio que rodea la disección podría ser útil para

distinguir la DCE de la disección iatrogénica, que no la presentaría (65). La necrosis quística de la capa media fue descrita en algunas series más antiguas (78-80), aunque en publicaciones más recientes describen ausencia de la misma o ni se menciona (59, 64, 68). Se han descrito casos de pacientes con Displasia Fibromuscular (DFM) con afectación de arterias coronarias en las que se produjo una DCE (68, 81-83), hallazgo que recientemente ha cobrado mayor relevancia al objetivar la fuerte asociación observada entre DCE y DFM (35, 84).

Habría que destacar que el diagnóstico postmortem de DCE se plantea como un auténtico desafío para el patólogo. Se requiere una alta sospecha clínica junto con una disección anatomopatológica coronaria cuidadosa en los casos de muerte súbita cardíaca inexplicada (62, 65). Cuando se sospeche DCE, especialmente en mujeres jóvenes, la evaluación anatomopatológica debe incluir además los segmentos distales de las arterias epicárdicas debido a la predilección de la DCE por los segmentos medio-distales (44).

#### **2.4.- Patogénesis de DCE y Factores asociados**

La etiología de la DCE es multifactorial. Se han descrito multitud de factores predisponentes o desencadenantes del cuadro, habría que destacar que muchos de ellos son únicos y no tienen nada que ver con los factores de riesgo clásicos de enfermedad coronaria aterosclerótica(12, 16, 17, 20, 34, 36, 38, 40). Las arteriopatías subyacentes, factores genéticos, hormonales, arteriopatías heredadas o adquiridas y enfermedades inflamatorias sistémicas pueden estar relacionadas con la DCE, a esto habría que sumar los factores ambientales desencadenantes o estresantes(12).

**Ver Tablas 2 y 3.**

Factor o condición asociado	Frecuencia estimada en estudios de cohortes (%)
Displasia Fibromuscular	25-86
Embarazo	2-8
Multiparidad (>4)	8,9-10
Arteriopatías hereditarias y enfermedades del tejido conectivo	1,2-3
<i>Síndrome de Marfan, Síndrome de Loeys-Dietz, Síndrome de Ehler-Danlos Vascular, Déficit de <math>\alpha</math>-1-antitripsina, enfermedad renal poliquística.</i>	
Hormonas exógenas	10,7-12,6
<i>Anticonceptivos orales, terapia hormonal post-menopáusica, tratamientos para la infertilidad, testosterona, corticosteroides.</i>	
Enfermedades inflamatorias sistémicas	<1-8,9
<i>Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Poliarteritis Nodosa, Sarcoidosis, Síndrome de Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener, Artritis Reumatoide, Enfermedad de Kawasaki, Enfermedad celiaca.</i>	
Cefaleas tipo Migraña	NR
Espasmo arterial coronario	NR

**NR: No reportado.**

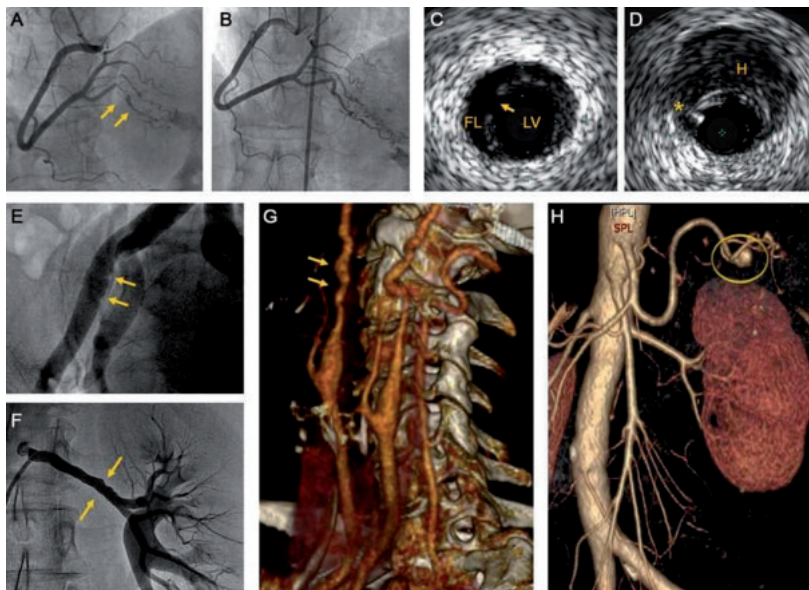
**Tabla 2.** Factores o condiciones predisponentes a DCE.

Factor precipitantes	>50% de los pacientes presentan algún factor
Ejercicio intenso (isométrico o aeróbico)	
Valsalva intenso	
Arcadas, vómitos, movimiento intestinal, tos, levantar objetos pesados	
Estrés emocional intenso	
Parto	
Drogas estimulantes (cocaína, metanfetaminas)	
Hormonas exógenas/hormonas moduladoras	
Inyecciones de $\beta$ -hCG, corticosteroides, clomifeno	

**Tabla 3.** Factores precipitantes o desencadenantes (*triggers*).

### ***Displasia Fibromuscular y otras arteriopatías sistémicas***

La arteriopatía más frecuentemente relacionada con DCE es la DFM con afectación multifocal de territorios no coronarios (fundamentalmente carotideo y renal). La DFM es una enfermedad vascular no aterosclerótica, no inflamatoria, que puede afectar a prácticamente cualquier territorio arterial y manifestarse como estenosis arterial, aneurisma, tortuosidad o disección. La DFM multifocal es la forma más común y se define angiográficamente (7, 85-87) como áreas de dilatación y estenosis vascular alternada y repetida creando una imagen típica en “collar de cuentas o pila de monedas” (Figura 6).



Rev Esp Cardiol. 2015;68:719-20

**Figura 6.** Imagen angiográfica de displasia fibromuscular (88).

**A:** coronariografía con disección coronaria espontánea en la arteria descendente posterior (flechas). **B:** la misma paciente 6 meses después, *restitutio ad integrum* angiográfica. **C:** ecografía intravascular en disección coronaria espontánea; se identifican luz verdadera y falsa luz separadas por un flap intimomedial y la puerta de entrada (flecha). **D:** ecografía intravascular de hematoma coronario; se aprecian hematoma parietal y artefacto de guía (\*). **E:** arteria iliaca externa; irregularidades angiográficas compatibles con DFM (flechas). **F:** arteria renal izquierda con irregularidades parietales típicas de DFM (flechas). **G:** angiografía por tomografía computarizada de troncos supraórticos; ambas arterias carótidas internas presentan la imagen típica de *string of beads* (flechas). **H:** angiografía por tomografía computarizada que muestra aneurisma de la arteria esplénica de 7 mm de diámetro (círculo).

La DFM focal se presenta como una estenosis única concéntrica o tubular, aunque representa menos del 10% de los casos. Actualmente la DFM no se considera un trastorno del tejido conectivo, en los cuales la fragilidad arterial vendría mediada por un trastorno genético. El locus genético PHACTR1-EDN1, que se asocia a cefalea migrañosa, disección espontánea de arterias



carótidas y displasia fibromuscular ha sido asociada a un aumento de riesgo de presentar DCE en varios registros (89-91).

Descrita por primera vez en 2005, y posteriormente documentada en diferentes series de casos, la DFM y su asociación con la DCE continúa siendo un tema de interés científico (84, 92). Posteriormente, diferentes estudios de cohortes han mostrado una frecuencia variable de DFM en territorios vasculares no coronarios, que oscila entre un 17-86%, dependiendo de la población estudiada, el número de territorios vasculares explorados y la técnica utilizada para ello (18, 34-36, 40, 93-95). Visto de forma inversa, también se ha demostrado que la incidencia de DCE en pacientes con DFM no es desdeñable. En el registro Americano de DFM se objetivó que en hasta un 25,7% de ellos estos pacientes sufrieron >1 disección arterial, siendo DCE el 10,5% de todas ellas (supondría 2,7% de prevalencia general de DCE) (96). Se han descrito casos con hallazgos histológicos coronarios compatibles con DFM, algunos de ellos habiendo presentado alguna DCE previa (68, 73, 81-83, 97-101), lo que ha llevado a algunos investigadores a hipotetizar que en algunos pacientes, la DCE podrían ser en realidad, la manifestación coronaria de DFM (7, 102).

Aunque la DFM es la anomalía vascular más frecuentemente encontrada en pacientes con DCE, existen otras anomalías vasculares incluyendo disecciones en otros territorios vasculares o aneurismas arteriales, que han sido descritas en un porcentaje importante de pacientes, así como tortuosidad arterial coronaria (hasta en el 78% de los pacientes) y extracoronaria (18, 28, 34-37, 40, 94-96). Es probable que en muchos de estos pacientes no

diagnosticados de DFM, si que la presentasen y no se llegara al diagnóstico por falta de sistematización en el *screening* o uso de técnicas diagnósticas menos sensibles.

### *Embarazo y hormonas femeninas*

Dado que el término “periparto” no está definido universalmente y puede variar en función del estudio, lo denominaremos DCE asociada al embarazo (103). A pesar de que en su totalidad no supone un elevado porcentaje del total de DCE (14, 15, 18, 25, 36, 38, 103), es la causa más frecuente de infarto de miocardio durante el embarazo o posparto (7, 45). En un registro estadounidense la prevalencia de DCE se ha estimado en 1,81/100.000 embarazos incluyendo las 6 semanas posparto (22). La mayoría ocurren durante el último trimestre de embarazo o en el posparto temprano aunque se han descrito casos desde la 5<sup>a</sup> semana de gestación hasta años tras el parto, sobre todo en mujeres que aún continuaban con la lactancia materna (15, 25, 50, 104-106). La arteria descendente anterior también continúa siendo la más frecuentemente afectada en estos casos (15, 25, 45, 50, 104, 107, 108).

Aunque la causa de la DCE asociada al embarazo aún es desconocida, se han postulado multitud de hipótesis. Los cambios hormonales sufridos durante el embarazo pueden provocar cambios en la arquitectura de la pared arterial (45, 103, 107, 109, 110). Una teoría sugiere que los receptores de estrógenos y progesterona presentes en la pared de las coronarias pueden mediar cambios, al igual que ocurre en otros tejidos conectivos, que debilitarían la pared del vaso hasta producir en algunos casos la rotura de la pared arterial, hematoma intramural y los síntomas clínicos asociados (45). El

acúmulo de estos cambios debilitadores durante los embarazos podría justificar que las mujeres multíparas presenten mayor incidencia de DCE en algunas series (25, 42, 50, 105). Se han descrito algunas condiciones demográficas y cofactores que podrían favorecer la DCE durante el embarazo como pueden ser la raza negra, hipertensión arterial, dislipemia, depresión, migrañas (22, 25), edad materna elevada y tratamientos de infertilidad. La hipertensión gestacional o preeclampsia se han asociado aunque de forma variable (22, 25). La edad media de las pacientes con DCE asociada a embarazo está sobre los 33-36 años, lo que no hace más que enfatizar el aumento de complicaciones cardiovasculares en mujeres embarazadas de edad avanzada (15, 25, 104, 105, 111).

El pronóstico de las DCE asociadas al embarazo parece ser peor al compararlo con el de las DCE en general (15, 25, 104, 105). Un registro mostró que las DCE asociadas a embarazo presentaban disección de segmentos arteriales más proximales, con IAM más extensos y menor fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) (15). El registro de la Clínica Mayo de DCE también objetivó un mayor porcentaje de IAM con elevación del segmento ST (SCACEST), mayor afectación de TCI y multivaso, menor FEVI y se daba en paciente más jóvenes que las no asociadas a embarazo (25). Recientemente, en una revisión de la literatura que incluía 120 DCE asociadas a embarazo se objetivó que el 73% de las mujeres eran posparto y el 76% presentaban un SCACEST. Las complicaciones maternas fueron frecuentes: shock cardiogénico en el 24%, fibrilación ventricular que requirió desfibrilación en 16%, soporte mecánico en 28% y una tasa de mortalidad intrahospitalaria

de 4% (112). No está clara la razón de esta mayor agresividad de la DCE asociada a embarazo (103).

### *Enfermedades Inflamatorias*

La DCE no suele asociarse a enfermedades inflamatorias sistémicas. Además, la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio para la evaluación de estas enfermedades es en general baja. Puede considerarse su solicitud en pacientes en el contexto de IAM que presenten síntomas o hallazgos en el examen físico sugestivos de enfermedad autoinmune o reumatológica. Se han descrito diferentes enfermedades sistémicas en pacientes con DCE, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (113-118), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (119), Poliarteritis Nodosa (PAN) (120), Sarcoidosis (67), Enfermedad Celiaca (121) o Crioglobulinemia en el contexto de Hepatitis C (122). En estos casos, tanto la vasculitis coronarias subyacentes, como la inflamación sistémica, pueden haber contribuido al aumento de riesgo de presentar DCE (116). Estudios descriptivos longitudinales de cohortes mayores de DCE han demostrado que una proporción pequeña de pacientes asocia estas enfermedades inflamatorias subyacentes o presenta marcadores inflamatorios elevados en la fase aguda (36, 75). En general, estas series indican que un estado inflamatorio subyacente pueden ser factores predisponentes para el desarrollo de DCE aunque la mayoría de las series no informan de la prevalencia de esas patologías en una población comparable, por lo que pueden representar una asociación casual, principalmente porque no se ha publicado una prueba patológica de causalidad.

### *Herencia y Genética*

Las arteriopatías hereditarias y las enfermedades del tejido conectivo son causas poco frecuentes asociadas a DCE. En su totalidad, se asocian en menos del 5% de los casos (34, 36, 123). Diferentes mutaciones como en el Síndrome de Ehlers-Danlos vascular (mutación del gen COL3A1107) (124), Síndrome de Marfan (Mutación del gen FBN1107) (125), Síndrome de Loeys-Dietz (Mutaciones de genes TGFBR1, TGFBR2 y SMAD3) (126, 127), y otras mutaciones han sido implicadas y se sabe que están asociadas a una fragilidad vascular arterial y disección en diferentes territorios arteriales incluido el coronario. La disección arterial espontánea, sin formación previa de aneurismas, como ocurre en DCE, es típico de Síndrome de Ehlers-Danlos vascular. La enfermedad renal poliquística también puede asociarse a DCE (128-130).

A pesar de estas asociaciones genéticas conocidas, la DCE no parece asociarse demasiado a historia familiar. En la serie mayor de pacientes con DCE que se estudió la asociación familiar, solo se objetivó en un 1,2% de los casos (131). En este estudio tanto las formas dominantes como recesivas de herencia parecían asociarse por igual, aunque la mayoría de la DCE parecía ser esporádicas y no se detectaron *loci* de riesgo genético asociados a DCE. En este sentido, la falta de causa genética claramente establecida es similar a lo visto en DFM, en la cual a pesar de algunos casos publicados en los que si se demostró heredabilidad (85, 132-135), la mayoría de estudios con pruebas genéticas han sido desalentadores debido a la ausencia de una causa monogénica establecida (136, 137).

La barrera principal para la identificación de estos genes en DCE radican en su baja incidencia y en su naturaleza fundamentalmente esporádica. Existen diferentes registros multicéntricos en marcha que podrían obtener suficiente poder estadístico y arrojar algo de luz en este campo en el futuro próximo.

### *Factores precipitantes y desencadenantes*

Existe una interacción compleja entre posibles factores desencadenantes/precipitantes (34-36, 40, 46, 53, 138-144) que actúen sobre pacientes vulnerables (con arteriopatías subyacentes, etc.), que inicien la rotura intimal o HIM. Sin embargo, esto no ocurre en todos los casos, dejando entrever la falta de comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad. Habría que tener en cuenta el posible sesgo de sobre-publicación, ya que a pesar de que la proporción de pacientes con factores desencadenantes /precipitantes que sufren DCE es mayor que aquellos con SCA de cualquier causa (145), no dejan de ser pacientes jóvenes previamente sanos que sufren un evento potencialmente mortal.

El estrés físico o emocional extremo son los factores desencadenantes más frecuentemente publicados, que pueden alcanzar el 40% y 24% respectivamente en algunas series (36). Los factores estresantes emocionales parecen ser más frecuentes en mujeres que en hombres, mientras que los factores estresantes físicos como ejercicio isométrico intenso o el levantamiento de pesas se asocian con mayor frecuencia a varones (53). Se ha postulado que la liberación de catecolaminas producida en estas situaciones, podría aumentar el estrés por cizallamiento de la pared arterial, produciendo la DCE. Aunque no se ha probado específicamente en

DCE, hay enfermedades cardiovasculares inducidas por estrés como el Síndrome de Takotsubo (Miocardiopatía por estrés), en las que si se ha demostrado (145, 146). En un estudio reciente que realizamos, se objetivaron las principales diferencias entre este síndrome y la DCE(147).

A diferencia de los factores hormonales desencadenantes en la DCE asociada a embarazo, donde si había una relación importante, existen otras condiciones hormonales que pueden desencadenar DCE aunque con menos frecuencia como pueden ser la perimenopausia, el uso de anticonceptivos orales, la terapia hormonal postmenopáusica, los tratamiento de infertilidad y la administración de altas dosis de corticosteroides (35, 40, 140-142, 148). El mayor desafío para demostrar estas asociaciones es que la prevalencia inicial de estos factores es alta en la población general o desconocida.

## **2.5.- Presentación clínica**

La presentación clínica puede ser muy diversa aunque la gran mayoría de los pacientes presentan SCA con elevación de marcadores de daño miocárdico (7, 12). Un 2-5% de los pacientes pueden presentar shock cardiogénico inicialmente (17, 21), del 26-87% infarto con elevación del segmento ST (SCACEST) y del 13-69% infarto sin elevación del segmento ST (SCASEST) según las series (17, 18, 20, 21, 27, 29, 36, 38).

Los síntomas son similares a los presentados en SCA por enfermedad aterosclerótica, siendo el dolor torácico el síntoma más prevalente (149). Las arritmias ventriculares o muerte súbita

pueden presentarse entre el 3-11% según las series (17, 21, 34, 36, 38).

Los marcadores de daño miocárdico suelen estar casi siempre elevados, sin embargo, pueden darse casos de DCE con marcadores normales (38, 150). Al compararlos con pacientes con SCA por enfermedad aterosclerótica, hay series que objetivan menor elevación de marcadores de daño miocárdico en aquellos con SCA por DCE (21).

## **2.6.- Diagnóstico**


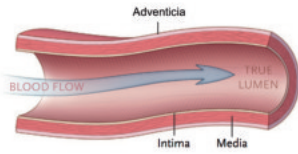
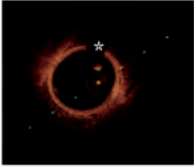

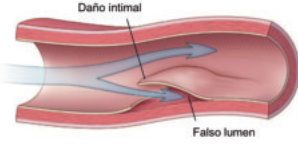
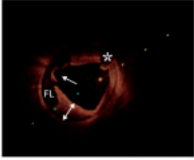

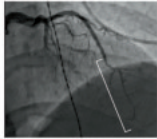
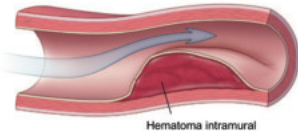
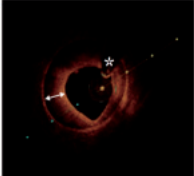
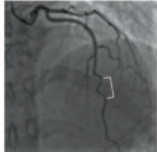
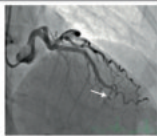
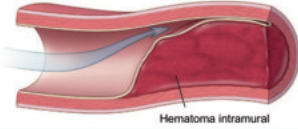
Un diagnóstico preciso y precoz de esta enfermedad es crucial para implementar las estrategias de manejo adecuadas ya que difieren sustancialmente de aquellas empleadas en pacientes con enfermedad aterosclerótica (12, 151-153).

### ***Angiografía convencional***

La angiografía coronaria aún continúa siendo la principal herramienta diagnóstica para la DCE (13, 14, 32, 154-159). El aspecto clásico es un defecto de relleno longitudinal que genera una luz coronaria doble. Este “colgajo o *flap*” de la íntima radiolúcida constituye el sello angiográfico clásico de DCE (13, 14, 32, 154-160). La retención de contraste también puede sugerir la presencia de flujo lento en la luz falsa. En este escenario, es de suma importancia un análisis meticuloso de una angiografía de alta calidad por parte de observadores experimentados. La administración intracoronaria de nitroglicerina es obligatoria para garantizar la vasodilatación completa, optimizar las imágenes angiográficas y descartar la presencia de espasmos de la arteria coronaria (151). Se deben



realizar múltiples proyecciones para determinar el grado de compromiso de la luz y ocasionalmente, revelar un *flap* no visible en otras proyecciones. Es importante realizar proyecciones adecuadas que permita una correcta visualización de los segmentos distales coronarios, tan frecuentemente afectados en esta entidad. Aunque existen diferentes clasificaciones angiográficas, la clasificación NHLBI se desarrolló para evaluar las disecciones “iatrogénicas”, aunque se ha utilizado con frecuencia antaño para definir los patrones angiográficos de los pacientes con DCE. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la angiografía puede pasar por alto el diagnóstico en pacientes que presentan un hematoma intramural que puede simular lesiones ateroscleróticas focales o difusas (56). Una lesión focal o difusa en un paciente joven (sobre todo mujeres) con una apariencia completamente lisa de los vasos coronarios restantes debe hacernos sospechar de un hematoma intramural (151). En este sentido, Saw et al., (ver Figura 7) propusieron una clasificación angiográfica simple para el diagnóstico de DCE con 3 tipos (40), posteriormente se añadieron otros patrones angiográficos por Motreff y Adlam, et al(11, 24), que la subdividieron en 5 grupos.

Clasificación	Imagen angiográfica	Imagen anatómica	Imagen intravascular de OCT
Arteria coronaria normal			
DCE tipo 1			
DCE tipo 2A			
DCE tipo 2B			
DCE tipo 3			
DCE tipo 4			

**Figura 7.** Clasificación angiográfica, correlación anatómica y mediante técnicas de imagen de los tipos de disección coronaria espontánea(7).

Una arteria coronaria normal aparece como un vaso liso sin irregularidades luminales. Los asteriscos indican un artefacto de sombra de la guía. La DCE tipo 1 tiene la apariencia angiográfica patognomónica de una disección arterial, que incluye múltiples lúmenes radiolúcidos debido a un desgarro de la íntima que hace que el medio de contraste penetre a través de dos canales de flujo.

Un colgajo radiotransparente que separa los dos canales de flujo es visible en la angiografía (imagen izquierda, flecha). La DCE tipo 1 también puede provocar la

retención del contraste dentro del desgarro de la íntima o una eliminación lenta del contraste. En la tomografía de coherencia óptica (OCT), se muestra un desgarro de la íntima (imagen derecha, flecha) que separa la luz verdadera de la luz falsa (FL). Las flechas de dos puntas indican un hematoma intramural. La DCE tipo 2 es el tipo más común; La DCE tipo 2 se caracteriza por la ausencia de un desgarro de la íntima y aparece como un segmento largo de arteria con estrechamiento difuso debido a un hematoma intramural que causa estenosis de varios tipos. Las lesiones de SCAD tipo 2 son largas (típicamente > 20 mm), a menudo aparecen como un cambio abrupto de calibre en la arteria (imágenes angiográficas, corchetes) y estarán flanqueadas por una arteria de calibre normal (tipo 2A) o bien continúa hasta el final de la arteria (tipo 2B). Las imágenes de OCT muestran un hematoma intramural. La DCE tipo 3 es la menos común y el tipo más difícil de reconocer en la angiografía. La apariencia también sugiere compresión por un hematoma intramural, pero la DCE tipo 3 suele tener una longitud de 20 mm o menos. La DCE tipo 3 se asemeja a la aterosclerosis, ya menudo se necesitan imágenes intracoronarias para confirmar el diagnóstico y debe sospecharse en ausencia de aterosclerosis, lesión lineal y larga (11 a 20 mm) o presencia de tortuosidad coronaria. Al igual que en DCE tipo 2, las imágenes de OCT revelan un hematoma intramural compresivo. Por último, la DCE tipo 4 se ha descrito como la oclusión completa del vaso (flecha). Su aspecto puede ser similar a la de la oclusión tromboembólica, y la disección como causa de la oclusión puede ser evidente solo cuando la arquitectura del vaso subyacente aparece después de la recanalización del vaso o después de la exclusión de una causa embólica y tras la repetición de la angiografía coronaria que muestre la curación del vaso o la presencia de hallazgos arteriales extracoronarios nos confirmaría el diagnóstico de DCE.

El tipo 1 representa el flap angiográfico clásico con doble luz. Alternativamente, los hematomas intramurales pueden presentarse como patrones angiográficos tipo 2 (estenosis lisa difusa > 20 mm), que a su vez se subdivide en 2a cuando el lumen del vaso distal a la disección es normal o bien tipo 2b si la disección se extiende hasta el final de la arteria, o tipo 3 (estenosis focal [ $< 20$  mm] que imita lesiones ateroscleróticas), un último grupo o tipo 4 se describe como el cierre del vaso. En nuestra experiencia, se requieren imágenes intracoronarias para confirmar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes con patrones angiográficos tipo 2, y especialmente en tipos 3 y 4. En un reciente estudio se ha demostrado que los diferentes tipos angiográficos pueden asociar diferentes pronósticos, siendo aquellos teóricamente más precoces (HIM antes

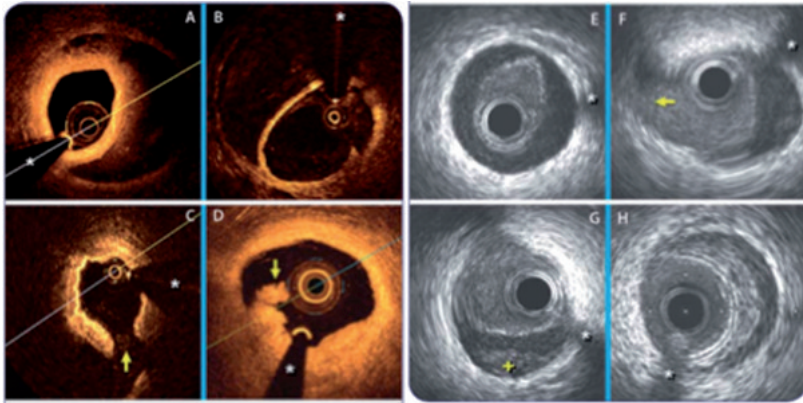
de romper la íntima o progresar) en la evolución los que peor pronóstico presentan(161).

Es importante destacar que recientemente se ha demostrado que los pacientes con DCE tenían arterias coronarias más tortuosas que un grupo de control bien emparejado (edad y sexo) (37). Estas arterias coronarias “rizadas”, incluso aquellas que alcanzan una morfología extrema de “sacacorchos o tirabuzón”, proporcionan una valiosa pista de diagnóstico cuando abarcan un estrechamiento confinado aislado. Es importante destacar que en la serie de la Clínica Mayo, la tortuosidad coronaria se relacionó, por un lado, con la hipertensión y la vasculopatía extracoronaria concomitante (incluida la DFM) y, por otro, con un mayor riesgo de recurrencia durante el seguimiento clínico (37). Del mismo modo, en la serie canadiense, se ha informado que la tortuosidad coronaria ocurre en pacientes con sospecha de DFM (101). En nuestra experiencia, un vaso coronario tortuoso pero de aspecto saludable, que presenta un segmento con estrechamiento del lumen difuso confinado, particularmente cuando esto da como resultado un “enderezamiento” del lumen o en una morfología del lumen de “línea discontinua”, siempre se debe sospechar un hematoma intramural subyacente (43).

### *Técnicas de imagen intracoronario*

Hasta hace muy poco, un estrechamiento angiográfico causado por un hematoma intramural que entraba en la luz se diagnosticaba erróneamente de forma sistemática como arteriopatía coronaria aterosclerótica (43, 152, 153, 162, 163). La ecografía intravascular coronaria (EIC o IVUS) y, más recientemente, la tomografía de coherencia óptica (OCT) brindan información tomográfica de alta

resolución, de gran utilidad en el diagnóstico de esta entidad (75, 151, 164), (ver Figura 8). Debemos recordar que la DCE sigue siendo una enfermedad de la pared del vaso que solo se puede caracterizar adecuadamente utilizando técnicas de tomografía de alta resolución (12, 151). Afortunadamente, la necesidad del uso de técnicas de imagen intracoronaria está disminuyendo en los últimos años debido al mejor reconocimiento de los patrones angiográficos descritos, reservándose sólo para aquellos casos dudosos (fundamentalmente en disecciones tipo 3) o para optimizar el intervencionismo cuando sea necesario. Hay que destacar que el reconocimiento angiográfico puede ser la única herramienta diagnóstica en muchos laboratorios de hemodinámica de todo el mundo, que no dispongan de técnicas de imagen intracoronaria.



**Figura 8.** Técnicas de imagen intracoronario en DCE(57).

**A-D:** imágenes de OCT; **A:** doble luz con membrana intimomedial gruesa; **B:** doble luz con membrana intimomedial fina; **C:** ruptura intimal (flecha); **D:** trombo intracoronario protruyendo hacia la luz verdadera (flecha); **E-H:** imágenes de IVUS; **E:** luz verdadera elíptica completamente independiente de pared arterial externa; **F:** doble luz con rama emergiendo de luz verdadera (flecha); **G:** doble luz con trombosis de falsa luz (+); **H:** hematoma intramural. (\*): artefacto de guía (reproducido con permiso de Journal of American College of Cardiology).

La EIC está presente en nuestros laboratorios de hemodinámica desde hace más de 15 años (resolución axial de 150  $\mu\text{m}$ ), proporciona una imagen clara de la pared del vaso y puede diferenciar la pared normal del vaso o las placas ateroscleróticas de la DCE. A su vez, la EIC delimita adecuadamente la verdadera y falsa luz y es capaz de visualizar la trombosis de la falsa luz (55-57, 165). Es importante destacar que el ultrasonido penetra profundamente en la pared del vaso (mayor profundidad que OCT) proporcionando una imagen completa de la extensión longitudinal y circunferencial de la falsa luz. Incluso en presencia de hematomas grandes, el borde externo de la pared del vaso (lámina elástica externa) se puede visualizar adecuadamente. El ultrasonido atraviesan el trombo y no requiere la eliminación de sangre con la inyección de contraste para la obtención de las imágenes (a diferencia de la OCT). Sin embargo, debido a su menor resolución y a los artefactos tipo “*ring-down*” que pueden aparecer en ocasiones, podríamos pasar desapercibido un *flap* intimal que rodease estrechamente el catéter. Además, en la mayoría de los casos, no se puede identificar la ubicación de la ruptura intimal (puertas de entrada/salida) (55-57, 165).

Más recientemente, la OCT es una tecnología más avanzada que utiliza haces de luz cercanos al infrarrojo y consigue ofrecer una excelente resolución axial, casi histológica (15  $\mu\text{m}$ ), siendo utilizada y revolucionando el diagnóstico de DCE desde su primer uso en 2008 (39, 75, 164, 166). La OCT proporciona una visualización única de la membrana intimo-medial a lo largo de todo el segmento enfermo. De hecho, el grosor de esta membrana, que generalmente

abarca la íntima y los dos tercios interiores de la capa media, puede analizarse y medirse con precisión (56, 75). La OCT por su mayor resolución parece superior a la EIC para delimitar la interfase intimo-medial, localizar la falsa luz y la puerta de entrada o salida, hematoma intramural y la presencia de trombo intraluminal. Estas ventajas han hecho que sea la técnica de imagen de elección en la mayoría de los laboratorios de hemodinámica en los que está disponible (12, 46, 75, 167). Como desventajas a destacar se incluyen la necesidad de realizar inyecciones angiográficas para la adquisición de imágenes con el consiguiente riesgo de aumentar la disección, menor capacidad de penetración y problemas para visualizar con la sombra o *backscattering* que deja el trombo rojo. En cualquier caso, y como veremos posteriormente, a pesar de la utilidad diagnóstica de las técnicas de imagen intracoronario en DCE, todo intervencionismo en este tipo de arterias frágiles conlleva un incremento de riesgo asociado que incluyen extender la disección coronaria con la guía o el catéter de EIC/OCT, disección iatrogénica con el catéter guía (168), oclusión de la verdadera luz inducida por catéter y extensión de la disección con la inyección de contraste necesaria para la adquisición de imágenes de OCT. Al sopesar los riesgos y beneficios, la obtención de imágenes intracoronarias solo debe realizarse cuando el diagnóstico angiográfico coronario es incierto (p. Ej., DCE de tipo 3 o poco claras) y cuando el diámetro del vaso sea lo suficientemente grande como para obtener imágenes intracoronarias (12, 42, 167). Además, en general no hay indicación clínica para evaluar la profundidad y el alcance completo del HIM o falsa luz debido a que habitualmente

se prefiere el manejo conservador en estos pacientes. Por lo tanto, la obtención de imágenes intracoronarias pueden limitarse al segmento proximal de la disección sin la necesidad de obtener imágenes de todo el segmento disecado (que en muchas ocasiones alcanza los segmentos muy distales con diámetros muy pequeños) (12). Por otro lado, la OCT también es de gran valor en la cohorte de pacientes con DCE que requieren revascularización (16, 46, 56, 75, 167, 169). Antes de implantar un stent, es fundamental confirmar que la guía se encuentra en la luz verdadera. Además, la OCT puede ver que la “puerta de entrada” haya sido sellada por el stent. Además, la longitud del stent puede medirse de acuerdo con la extensión longitudinal de la disección y el compromiso del lumen verdadero. La propagación del hematoma intramural es una complicación temida de las intervenciones y puede detectarse mediante la OCT. Los hematomas grandes pueden llevar a la selección inadecuada del tamaño del stent (habitualmente pequeño) con el riesgo asociado de mala aposición tardía tras la reabsorción del hematoma. El HIM residual y las disecciones distales se pueden ver con frecuencia después de la implantación del stent pero, en la mayoría de los casos, no requieren tratamiento(16, 39, 75, 164, 166, 170). Es importante destacar que, durante el seguimiento, la OCT puede confirmar la curación espontánea de la disección y en la mayoría de los pacientes puede objetivarse una “*restitutio ad integrum*” de la pared del vaso.

#### *Técnicas de imagen no invasivas*

A pesar de lo atractivo que pudiese parecer, llama la atención la escasa información en la actualidad disponible sobre el valor



diagnóstico de la tomografía axial computerizada multicorte (TCMC) en pacientes con DCE (19, 171-173). Esta técnica no invasiva es capaz de visualizar la doble luz coronaria o una señal de baja densidad que rodea la luz en los casos con hematoma intramural (19, 171, 172). Sin embargo, la resolución espacial de la TCMC limita actualmente su valor diagnóstico a los pacientes con afectación proximal de grandes vasos. Evaluar la afectación de segmentos coronarios distales mediante esta técnica es muy complejo, pero crítico en DCE ya que esta entidad frecuentemente afecta los segmentos distales. La TCMC parece especialmente adecuado para el seguimiento de los pacientes ya que proporciona una imagen dinámica de la historia natural de DCE (19, 75, 170-172). Además, la TCMC elimina el posible riesgo de lesión de la pared del vaso durante procedimientos invasivos. En la mayor serie presentada de pacientes con seguimiento mediante TCMC, el 83% de los casos presentaron una resolución completa de la imagen de DCE. Es importante destacar que los pacientes que muestran curación de la pared del vaso en los 3-6 meses de seguimiento con TCMC parecen tener un excelente pronóstico (19). Por otro lado, el valor de las imágenes por resonancia magnética en este contexto sigue estando poco establecido. Aunque esta técnica tiene una resolución relativamente baja, se pueden observar áreas de hiperintensidad durante el evento agudo y, posteriormente, se puede ver su resolución en el seguimiento (174).

## 2.7. Manejo terapéutico

Las guías de práctica clínica abogan por una estrategia invasiva precoz en pacientes que sufren un SCA para revascularizar la lesión culpable (169, 175, 176). Esta aproximación terapéutica está basada en pacientes con lesiones ateroscleróticas en los cuales mediante el implante de un stent evitamos el riesgo de re-oclusión arterial y eventos cardiovasculares asociados. Sin embargo, en DCE no existen estudios aleatorizados ni por análisis de subgrupos que comparen una estrategia de revascularización temprana frente a conservadora. Estos estudios serían de suma importancia debido a que el mecanismo de obstrucción del vaso, la respuesta aguda del vaso a las dilataciones con balón y la historia natural de las lesiones manejadas de forma conservadora difieren sustancialmente entre DCE y lesiones ateroscleróticas. Por tanto, el manejo de estos pacientes continúa siendo empírico y controvertido. Asimismo, se han propuesto diferentes algoritmos en base a comités de expertos y la evidencia científica disponible (12, 42, 46, 151).

### *Manejo conservador*

No disponemos de estudios prospectivos en los que se haya realizado angiografía de control el pacientes con DCE manejados de forma conservadora aunque los datos observacionales de las diferentes series en los que se realizó revisión angiografía en semanas o meses de pacientes con DCE manejados de forma conservadora, objetivan una curación o sellado de la disección en el 70-97% de los casos (18, 20, 34, 38, 40, 56). En una minoría de pacientes persiste el segmento disecado en el seguimiento angiográfico (34, 36, 38), aunque es incierto si con el tiempo acabarán sellando o permanecerán

indefinidamente. Aunque el tiempo medio de sellado/curación es desconocido, hay estudios en los que se aprecia ya en los primeros días (34, 36, 177) o al mes (34, 36). Un estudio con 131 DCE a los que se realizó revisión angiográfica sistemática observó que aquellos revisados  $\geq 35$  días desde el evento estaban todos sellados mientras que aquellos revisados en menor tiempo ( $< 35$  días) presentaban aún disecciones residuales (168). Este hecho nos hace pensar que realmente existe un proceso de curación tiempo-dependiente. Además la mayoría de los eventos suelen ocurrir en los primeros 7-14 días tras el episodio agudo, habitualmente por extensión de la disección que condiciona IAM recurrente, precisando un 5-10% intervencionismo percutáneo (34, 36). En este sentido, aumentar la estancia hospitalaria en aquellos manejados de forma conservadora es una práctica recomendada.

La mayoría de los pacientes son tratados clínicamente de acuerdo con las recomendaciones generales para pacientes con SCA, pero utilizando una estrategia conservadora antitrombótica / antiplaquetaria. Las drogas antiplaquetarias potentes (prasugrel y ticagrelor) y los anticoagulantes pueden ser una espada de doble filo ya que pueden prevenir la formación progresiva de trombos y la oclusión del vaso pero, por otro lado, al evitar la curación del vaso y la trombosis de la luz falsa también pueden facilitar la progresión y la extensión de la disección. El sentido común nos hace pensar que la fibrinólisis o la administración de inhibidores plaquetarios IIb / IIIa deberían estar contraindicados, ya que podrían aumentar el sangrado intramural (12, 42, 43, 151-153). Desafortunadamente, algunos pacientes con DCE que presentan

SCACEST son tratados con fibrinolisis antes del diagnóstico definitivo y algunos registros sugieren que aquellos pacientes con DCE que recibieron trombolisis experimentaron un deterioro clínico que condujo a intervenciones de rescate (108). Muchos investigadores sugieren el uso combinado de aspirina y clopidogrel, pero un tratamiento individualizado según el riesgo percibido de trombosis frente a la extensión de la enfermedad parece razonable debido a la falta de pruebas sólidas. Los pacientes con un hematoma intramural probablemente tienen menos probabilidades de beneficiarse de un régimen antiplaquetario doble en comparación con aquellos con ruptura de la íntima, pero esta suposición sigue siendo completamente especulativa. No tenemos aún datos sobre el valor potencial de nuevos agentes antiplaquetarios (prasugrel o ticagrelor), pero estos agentes potentes generalmente no se recomiendan en este escenario (12, 42, 151-153). Recientemente, en un análisis del registro europeo multicéntrico DISCO, de los 199 pacientes manejados de forma conservadora inicial se analizaron los eventos en función de si se realizaba antiagregación simple o doble al alta. La doble antiagregación al alta se asoció con un aumento de los eventos en el seguimiento (18,9% vs 6,0%), así como el tipo de DCE 2a(178). En este sentido, hemos comenzado un ensayo clínico aleatorizado, el BA-SCAD (*Betablockers and Antiplatelet agents in SCAD*)(179), que arrojará luz para el correcto manejo médico de estos pacientes.

Los betabloqueantes continúan siendo el pilar fundamental de la terapia médica (12, 34, 42, 151-153) ya que reducen el consumo de oxígeno y el estrés local de pared. Su valor potencial para

prevenir recurrencias, capaz de mitigar las oleadas de catecolaminas, ha sido demostrado recientemente (26). En el ensayo BA-SCAD, los pacientes siempre que tengan FEVI >40%, serán aleatorizados a recibir o no tratamiento con betabloqueantes(179). La nitroglicerina y los bloqueadores del canal de calcio (Verapamil o Diltiazem) pueden usarse en la presentación y mantenerse en pacientes con arterias vasoespásticas difusas, en aquellos con espasmo de la arteria coronaria asociada, o simplemente para contrarrestar los efectos de los betabloqueantes en el tono arterial. Las estatinas deben usarse en pacientes con niveles anormales de lípidos, aunque en un estudio observacional un análisis “*post hoc*” sugirió que estos agentes podrían aumentar el riesgo de recurrencias (34). Sin embargo, en otras series centradas específicamente en recurrencias no se ha observado este posible riesgo (26). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA/ARA II) deben usarse en pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a infarto de miocardio. La falta de datos controlados prospectivos para guiar la farmacoterapia en DCE es una limitación importante. Por lo tanto, en ausencia de recomendaciones basadas en evidencia, el juicio clínico pragmático sigue siendo de suma importancia en el manejo clínico de estos pacientes.

### ***Revascularización***

El manejo invasivo en los pacientes continúa siendo un reto para el cardiólogo intervencionista/cirujano cardiovascular debido a la fragilidad extrema de estos vasos. La fragilidad y friabilidad de la pared del vaso unido a la presencia de una falsa luz o un

hematoma intramural ensombrece los resultados tanto de las técnicas quirúrgicas como percutáneas (12, 34, 42, 151-153). En consecuencia, se han propuesto estrategias de “vigilancia estrecha” para pacientes estabilizados con DCE y en caso de presentar algún dato de inestabilidad valorar el manejo invasivo. Las últimas series sugieren un resultado clínico excelente siguiendo una estrategia conservadora de tratamiento médico en la mayoría de los pacientes que presentan DCE (16, 28, 29, 33, 35, 38, 180). Salvando la presentación clínica inicial como SCA, la mayoría de los pacientes con DCE tienen un curso clínico favorable.

En la actualidad, se recomienda una estrategia médica conservadora como primera opción y considerar la revascularización solo en pacientes con isquemia recurrente. Es de crucial importancia que ante determinados pacientes (mujeres jóvenes con SCA) tengamos un alto nivel de sospecha clínica y, en los casos con hallazgos angiográficos dudosos (habitualmente disecciones tipo 2 y 3), se recomienda la realización de imágenes intracoronarias (12, 16, 38, 42). En un estudio de 45 pacientes consecutivos con DCE, solo 16 (35%) requirieron revascularización coronaria durante el ingreso; 9 requirieron revascularización inmediata debido a isquemia aguda y 7 pacientes adicionales se sometieron a revascularización diferida debido a isquemia recurrente durante la hospitalización. Dos pacientes se sometieron a cirugía de revascularización coronaria (uno de ellos falleció) y 14 se revascularizaron mediante la implantación de stents. A los 2 años de seguimiento, solo 3 pacientes sufrieron eventos cardíacos adversos (1 paciente murió por insuficiencia cardíaca congestiva y

2 requirieron revascularización). Sin embargo, ningún paciente sufrió un IAM o muerte súbita durante el seguimiento. Es importante destacar que, en todos los pacientes, la imagen de DCE en el seguimiento angiográfico tardío se resolvió completamente de forma espontánea (50% de los pacientes) o mejoró significativamente (16).

En una serie canadiense de 50 pacientes con DCE, la revascularización solo fue necesaria en el 18% de los pacientes durante el ingreso (35). En este estudio, también se siguió un enfoque médico conservador en la mayoría de los pacientes con excelentes resultados clínicos a largo plazo. En un informe posterior de este grupo (36), el éxito del procedimiento invasivo fue del 64%, pero solo el 30% mantuvo resultados duraderos en el seguimiento a largo plazo. En la gran serie de la Clínica Mayo (34), hasta 2/3 de los pacientes se sometieron a revascularización coronaria durante la hospitalización inicial. Las intervenciones coronarias se asociaron con altas tasas de complicaciones y necesidad de cirugía de revascularización coronaria de emergencia incluso en pacientes que presentaban flujo coronario preservado. El éxito del procedimiento fue del 65% de los procedimientos y la propagación de la disección durante las intervenciones del 16% de los pacientes. La revascularización no redujo el riesgo a largo plazo de nueva revascularización o recidivas de DCE. Aunque esta serie incluye intervenciones realizadas hace muchos años (sin la tecnología actualmente disponible), destaca la complejidad y el riesgo de complicaciones asociadas con la revascularización en pacientes con DCE (38).

Debido a lo anteriormente expuesto, la revascularización se debe considerar en pacientes con angina refractaria o datos de oclusión arterial (12, 16, 34, 42, 152, 153). La ICP representa la primera opción de revascularización relegando la cirugía de revascularización coronaria (CRC) a aquellos casos en los que la ICP fracasa. Se debe considerar la intervención coronaria en pacientes con disecciones proximales localizadas en vasos grandes (v. gr. TCI o ADA proximal). Sin embargo, la revascularización no debería plantearse en pacientes con enfermedad difusa distal en vasos pequeños. Las intervenciones en este sustrato anatómico complejo se asocian con dificultades técnicas, que incluyen el avance de la guía en la luz verdadera y el riesgo de extensión de la disección, propagación axial del hematoma intramural u oclusión de la rama lateral (12, 16, 33, 35, 38). Un hallazgo curioso es que las disecciones iatrogénicas inducidas por catéter ocurren con mayor frecuencia durante las intervenciones en pacientes con DCE, reforzando la idea de la fragilidad vascular de estos pacientes (168). A su vez, parece que pueden ser más frecuentes cuando el cateterismo se realiza mediante acceso radial frente a femoral. Cuando se decide el implante de un stent coronario, deberemos extremar los cuidados y las precauciones para su implante. En disecciones o hematomas relativamente localizados, algunos investigadores han sugerido el uso de stents relativamente largos, que sobrepasen el límite proximal y distal de la disección 5-10 mm para evitar la propagación de la misma. Sin embargo, en los casos de DCE difusa, la mayoría de los investigadores recomiendan un abordaje conservador utilizando un stent que selle la "puerta de entrada" y los segmentos coronarios más severos y proximales (16, 34, 38). Al no



tratar la parte distal de la disección, se evita la propagación de la disección y además evitaríamos las consecuencias a largo plazo de una estrategia de “*full metal jacket*” o cubrir largos segmentos con stents metálicos (170). Las técnicas de imagen intracoronario pueden ser de gran utilidad ayudando a comprobar que la guía coronaria se encuentra en la verdadera luz y como guía durante el procedimiento al poder localizar la ruptura de la íntima y la extensión longitudinal completa de la disección. Además, las imágenes coronarias parecen ser muy útiles para optimizar la implantación del stent y para evaluar los resultados finales y, en particular, las características del hematoma intramural abluminal residual y las disecciones residuales (39, 166, 177).

Los stents liberadores de fármacos o farmacoactivos (STF), del inglés, *drug-eluting-stent* (DES) parecen ser superiores a los stents convencionales (STC) sin droga, del inglés, *bare-metal-stent* (BMS) para reducir el riesgo de reestenosis, especialmente cuando se deben cubrir largos segmentos coronarios. Cabe la duda de si el STF, con fármacos antiproliferativos, podría retrasar la curación de la pared del vaso subyacente, aunque esta hipótesis continúa siendo especulativa. Recientemente, algunos autores han recomendado el uso de balones de corte (*cutting balloons*) o *scoring balloons* en algunos casos para fenestrar la íntima con el fin de descomprimir la verdadera y falsa luz (181-183). Esta estrategia parece asociarse con una mejoría en la apariencia de la verdadera luz y la normalización del flujo coronario. En los últimos años, se han empleado stents bioabsorbibles o *bioresorbables scaffolds* (BRS) en este escenario dado que conceptualmente, al ser pacientes muy jóvenes,

tras realizar su acción desaparecerían de una arteria relativamente sana (184-186). La razón es realizar el andamiaje la verdadera luz evitando el cierre abrupto arterial y, posteriormente, permitir la restauración completa de la pared del vaso.

Finalmente, la CRC mediante injerto de derivación coronaria debe reservarse para pacientes con anatomía desfavorable para ICP y síntomas refractarios. Esto incluye pacientes con disección del tronco coronario izquierdo y alguna coronaria adicional o también pacientes con afectación multivaso severa y buenos vasos distales (12, 38, 42, 151-153). La fragilidad del vaso y la presencia de 2 lúmenes dificultan la realización de la anastomosis distal y también la permeabilidad a largo plazo de los vasos injertados. En la serie de Clínica Mayo, los resultados de la cirugía coronaria fueron desalentadores (34, 38). A pesar de que los resultados quirúrgicos iniciales y los resultados clínicos intrahospitalarios fueron favorables, en la revisión angiográfica tardía, la mayoría de los injertos arteriales estaban ocluidos (34, 38).



## HORMONA TIROIDEA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las hormonas tiroideas tienen una compleja interacción con el sistema cardiovascular a través de diferentes mecanismos (187) (ver Figura 9). Los receptores de la hormona tiroidea (HT) están presentes en el miocardio y en los tejidos del endotelio vascular, lo que permite cambios en la concentración de HT circulante para modular la actividad de los órganos. Los pacientes que presentan hipo o hipertiroidismo asocian manifestaciones cardiovasculares y hemodinámicas que son bien conocidas, y ambos pueden, si no se tratan, acelerar el inicio de la enfermedad cardiovascular sintomática. Sin embargo, la importancia clínica de la disfunción tiroidea leve (enfermedad tiroidea subclínica) es aún incierta. Los cambios menores en la concentración de HT pueden tener un impacto adverso en el sistema cardiovascular, y la disfunción subclínica tiroidea se ha asociado con un aumento del 20% al 80% en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular(187-189). Algunos estudios observacionales muestran un aumento de los biomarcadores de daño cardiovascular y la deformación (*strain*) miocárdica en pacientes con enfermedad tiroidea subclínica, aunque, en ausencia de estudios aleatorizados bien diseñados, no se ha podido demostrar causa-efecto. Sin embargo, la enfermedad tiroidea, tanto clínica como subclínica, es una afección global y está

asociada con mayor enfermedad cardiovascular. La disponibilidad y la asequibilidad de los tratamientos para corregir la disfunción HT ha llevado a un mayor interés en explorar el papel de HT en las enfermedades cardiovasculares.

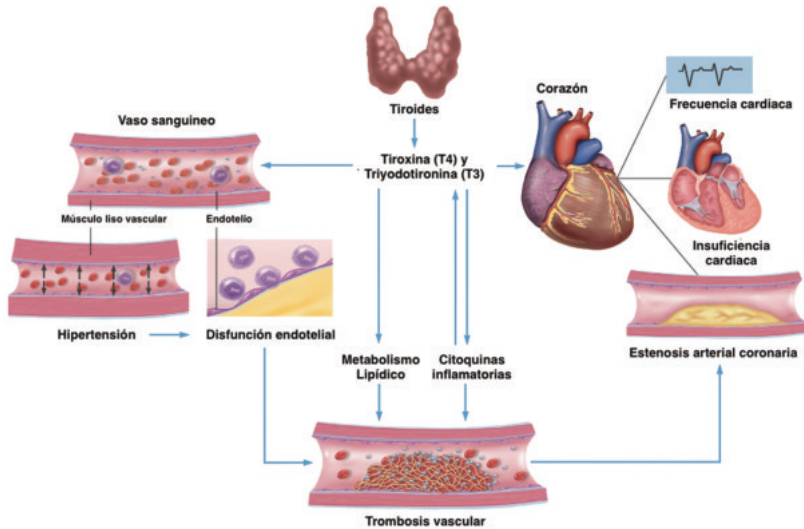


Figura 9. Relación entre hormona tiroidea y enfermedades cardiovasculares (187).

### 3.1. Fisiología de la función tiroidea.

La función tiroidea está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides a través de un mecanismo clásico de retroalimentación endocrina. La hormona liberadora de tirotrópica (TRH) se secreta a nivel del hipotálamo y estimula la hipófisis anterior para producir la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que a su vez impulsa a la glándula tiroides a liberar HT. Los niveles de HT regulan la producción y liberación de TRH y TSH (190). La TSH tiene una relación logarítmica lineal con los niveles de tiroxina (T4); de hecho, incluso los cambios leves en las concentraciones de

HT conducen a grandes cambios en la TSH. Por lo tanto, la TSH sérica es un marcador robusto de la función tiroidea. Las 2 principales HT yodadas son la T4 y la triyodotironina (T3). Ambos tienen efectos biológicos; sin embargo, T3 se considera la hormona activa y más potente. La regulación de la retroalimentación negativa normal de la función tiroidea se ve alterada por diferentes patologías, incluidas condiciones como el IAM o la insuficiencia cardíaca (IC), y se caracteriza por una reducción de la función tiroidea con una menor concentración de HT sérica sin un aumento concomitante en los niveles circulantes de TSH (denominado enfermedad no tiroidea y más adelante se comentará). A sabiendas de que la TSH es extremadamente sensible a cambios sutiles en las concentraciones HT circulantes, y con la llegada de estudios con TSH de alta sensibilidad, se podrían detectar cambios sutiles en la función tiroidea, lo que lleva al concepto de enfermedad tiroidea subclínica.

### **3.2. Efecto de hormona tiroidea sobre Cardiomiocitos.**

Los efectos genómicos tiroideos están mediados por receptores nucleares HT localizados en la matriz intracelular. Los receptores de proteínas se unen a la T3 con una afinidad mayor ( $> 10$ ) que a la T4 (191). En mamíferos, estas proteínas receptoras existen en 2 isoformas, a y b (TRa y TRb), y se unen a los elementos de respuesta a la HT en las regiones promotoras de los genes que responden a HT. Tanto TRa como TRb activan la expresión de genes regulados positivamente en presencia de T3 y reprimen la expresión en su ausencia. La isoforma TRa1 ha demostrado tener un papel importante en la regulación de los genes cardíacos. Se puede

encontrar una lista de genes cardíacos regulados por la HT. El aparato contráctil del miocito cardíaco contiene las cadenas pesadas de miosina (MHCs), a y b (a-MHC y b-MHC); a-MHC, la miosina rápida, y b-MHC, la miosina lenta, están reguladas positiva y negativamente por la T3 respectivamente. La contractilidad cardíaca está además regulada por varias proteínas cardíacas importantes, incluida la ATPasas de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (SERCA2) y su homólogo inhibidor que la controla denominado fosfolamban (PLB). La función de la SERCA2 es bombear iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) de vuelta al retículo sarcoplásmico en la fase de relajación de la contracción del miofilamento. La SERCA2 está regulada positivamente por la T3, mientras que PLB está regulada negativamente. Juntos, son responsables de la cinética de la entrada de iones de calcio hacia (y posterior eflujo) del retículo sarcoplásmico. La retención y el secuestro adecuado de calcio son la clave para la relajación y contracción de los cardiomiocitos. Este efecto lusitropico de la HT es una característica de la regulación de la T3 en la contractilidad miocítica (192). Se ha observado una disminución de la entrada/salida de calcio en el cardiomiocito en pacientes que tienen la función diastólica alterada en hipotiroidismo, con el envejecimiento en humanos y en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca. Otros genes cardíacos importantes regulados por la HT incluyen los que codifican las proteínas TR, los canales de potasio ( $\text{K}^+$ ) voltaje-dependientes (Kv1.5 y Kv4.2) y el intercambiador de iones de sodio / calcio ( $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ ) (NCX1). Además de los efectos genómicos de la T3 descritos anteriormente, las HT (tanto T4 como T3) ejercen efectos no genómicos sobre el

miocito cardíaco y, como se verá más adelante, sobre la vasculatura. Los efectos no genómicos suelen ser independientes de los receptores y se producen principalmente en la membrana plasmática, regulando la actividad del transportador de iones (193). Los efectos no genómicos se identifican por su rápido mecanismo de acción. Existen a su vez varios canales iónicos que están regulados tanto transcripcionalmente como postraduccionalmente por mecanismos no genómicos. Estos mecanismos combinados a nivel del miocito auricular son responsables, en parte, de la capacidad de la T3 para aumentar la frecuencia cardíaca. La otra vía que media el efecto cronotrópico de la tirotoxicosis se relaciona con la disminución del tono vagal y el tono adrenérgico aumentado característico del hipertiroidismo (194).

A diferencia de las hormonas esteroideas, la T3 no es soluble en lípidos y debe ser transportada al citoplasma de las células que responden a la misma. Se han identificado varias familias de transportadores de HT, incluidos los polipéptidos de cotransporte  $\text{Na}^+$ -taurocolato, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos independientes de  $\text{Na}^+$ , los transportadores heterocímeros de aminoácidos de tipo L y, quizás lo más importante, los transportadores de monocarboxilato (MCT) 8 y 10, que son altamente específicos para yodotironinas. Los transportadores MCT8 y 10 se expresan en el corazón de roedor, pero no está claro si tienen un papel en el corazón humano. En humanos, las mutaciones MCT8 son la causa del síndrome Allan-Herndon-Dudley, un síndrome ligado al cromosoma X con defectos tiroideos y neurológicos específicos, y anomalías de la frecuencia



cardíaca, lo que sugiere un papel para MCT8 en el transporte de las HT en tejidos cardíacos humanos. Por su parte, MCT10 tiene una mayor afinidad por T3 que T4, y una capacidad aún mayor para transportar T3 que MCT8 (195). Los genes sensibles a las HT de los cardiomiocitos se expresan en función de la T3 sérica y no de la T4, lo que implica que la T4 no se transporta a través del sarcolema de miocitos ni se desyoda en T3. Por lo tanto, la expresión óptima del gen de miocitos sigue dependiendo de los niveles séricos de T3, y si descienden, a pesar de que los niveles de TSH y T4 puedan ser normales, el corazón expresará un fenotipo hipotiroideo (187).

### **3.3. Efectos de la hormona tiroidea sobre sistema vascular.**

Los efectos de las HT en la vasculatura incluyen mecanismos genómicos y no genómicos que ocurren tanto en el músculo liso vascular como a nivel de células endoteliales. Los efectos no genómicos e indirectos de las HT incluyen la activación del canal iónico ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) y la regulación de vías de transducción de señales específicas. La activación de fosfatidilinositol 3-quinasa y serina / treonina proteína cinasa causa la producción de óxido nítrico endotelial, lo que lleva a una reducción en la resistencia vascular sistémica a través de sus efectos sobre las células del músculo liso vascular (187, 196). Varios estudios han demostrado que la HT regula la producción de óxido nítrico endotelial y el tono vascular, y que los pacientes con hipotiroidismo (clínico y subclínico) presentan alteración de la función endotelial, que mejora con la terapia de reemplazo HT (195, 197-199). Además, la T3 puede producir un efecto vasodilatador horas después de la administración a pacientes sometidos a CRC (200). Se observan

efectos similares cuando los pacientes con IC crónica se tratan con T3 por vía intravenosa (201). Por lo tanto, la T3 tiene las propiedades farmacológicas únicas de un inodilatador (vasodilatador + inotrópico) que actúa principalmente sobre la disfunción diastólica.

Sin embargo, la vasculatura pulmonar no es tan sensible a los efectos vasodilatadores tiroideos como lo es la sistémica (202). La hipertensión arterial pulmonar (HAP) que se resuelve al regresar a un estado eutiroideo ha sido objetivada en pacientes con tirotoxicosis, debido principalmente a una caída en el gasto cardíaco.

### **3.4. Disfunción tiroidea y riesgo cardiovascular.**

#### *Hormonas tiroideas y alteraciones lipídicas*

En el hipertiroidismo se reducen los niveles de colesterol, que regresan al estado basal cuando se logra el eutiroidismo. El hipotiroidismo se asocia con un aumento pequeño pero significativo de los parámetros lipídicos (203), en particular, una elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (204). El hipotiroidismo se asocia con un aumento de la oxidación del LDL, que promueve la aterogénesis y se revierte con el tratamiento (205, 206). Los niveles plasmáticos de Lipoproteína (a), un marcador más potente de la aterogénesis, también aumentan en el hipotiroidismo y disminuyen con el reemplazo HT (207, 208).

Sin embargo, el efecto del hipotiroidismo subclínico (HSC) sobre la hiperlipidemia es menos claro (209-211). La hiperlipidemia en el hipotiroidismo se debe a una disminución en los receptores

de LDL, lo que resulta en una reducción del aclaramiento de colesterol en el hígado y una disminución de la actividad del colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa, que se activa por la HT, en la descomposición del colesterol (204). Una revisión que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados concluyó que en HSC, el tratamiento con levotiroxina no tuvo un efecto general en la reducción del colesterol total, pero aparecía una tendencia a reducir los niveles de colesterol LDL cuando eran >155 mg/dl en un análisis de subgrupos (212). Dos ensayos posteriores sugirieron que la reducción de LDL fue de aproximadamente 0,3 mmol/l (11,6 mg/dl)(199, 213). Por lo tanto, parece que existe una leve asociación entre HSC y elevar los niveles séricos de LDL (214). Esto podría, en teoría, contribuir al alto riesgo de ECV observado en esta población.

### *Hormonas tiroideas y efecto sobre tensión arterial y sistema vascular.*

El hipertiroidismo causa estado circulatorio hiperdinámico, que se caracteriza por un aumento de la contractilidad cardíaca, frecuencia cardíaca, una mayor precarga y una disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), lo que da como resultado un gasto cardíaco significativamente aumentado. Aunque el hipertiroidismo, *per se*, puede aumentar la presión arterial sistólica, el efecto neto depende del equilibrio entre el aumento del gasto cardíaco y la disminución de la RVS (215, 216). Sin embargo, la relación entre el hipertiroidismo subclínico (HrSC) y la presión arterial es menos clara, y la mayoría de los estudios publicados no demuestran esta asociación (217-219). Además, algunos estudios han demostrado que los pacientes con HrSC tienen un mayor grosor de

la íntima-media carotídea y placas de la arteria carótida (220, 221), aunque esto no se confirmó en un amplio estudio más reciente (222).

Tanto el hipotiroidismo clínico como el subclínico se asocian con hipertensión diastólica, alteración de la función vascular e hiperplasia de la íntima carotídea (217, 219). La vasodilatación endotelio-dependiente está disminuida en los pacientes con hipotiroidismo (223), y mejora con el tratamiento con levotiroxina (198, 199), al igual que la velocidad de la onda de pulso, una medida alternativa para la valoración de la rigidez arterial (224, 225). Es posible que sean varios los factores que podrían estar implicados en este aumento de rigidez arterial y disfunción endotelial, incluyendo la dislipemia y un estado pro-inflamatorio (226-228). Un hecho llamativo es que en el estudio de Rotterdam, la calcificación aórtica y la prevalencia de infarto de miocardio fue mayor en pacientes con HSC con autoanticuerpos tiroideos que en aquellos con HSC sin autoinmunidad (229). Se piensa, que tanto la dislipemia como los anticuerpos tiroideos reducen la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial, lo que perjudica la vasodilatación (198). Además, el aumento de la rigidez arterial y un bajo nivel de renina son factores que contribuyen al aumento de presión arterial y la desregulación vascular debido a la falta de los efectos vasodilatadores normales de la T3 (188, 215).

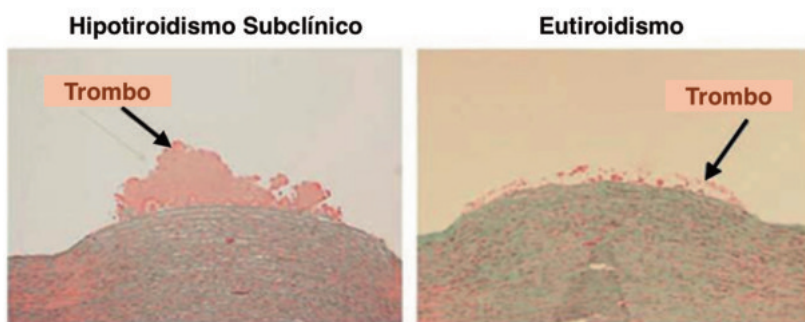
### *Hormona tiroidea y trombogénesis.*

El estado hipertiroideo (clínico y subclínico) se ha asociado con un aumento de los marcadores de trombogénesis (niveles de fibrinógeno y factor X) (230, 231). Además, también pueden tener niveles de antígenos de von Willebrand más elevados en

comparación con aquellos eutiroideos, lo que lleva a un incremento en la formación del tapón de plaquetas, y que disminuye después del tratamiento (232). La relevancia de estos hallazgos es aún desconocida, aunque una revisión de los casos publicados con hipertiroidismo, sugiere una tendencia al aumento de la trombosis en general (233). El aumento de la trombosis cerebral y los eventos cerebrovasculares en el hipertiroidismo clínico justifican un análisis más exhaustivo para investigar si dichos eventos se deben a un aumento de la trombosis, relacionado con alteraciones en el árbol vascular (aumento del grosor de la íntima media carotídea, mayor porcentaje de disecciones, etc.) o debido a un mayor riesgo de fibrilación auricular (FA) (221).

Existe controversia en hipotiroidismo, debido a que los estudios existentes sobre la coagulación en el hipotiroidismo clínico presentan resultados contradictorios. Existen 2 estudios que muestran hipercoagulabilidad (234, 235) y un estudio que muestra un aumento de la fibrinólisis (236). Curiosamente, un estudio que comparó pacientes hipotiroideos moderados y severos frente a controles eutiroideos encontró que los pacientes con hipotiroidismo moderado tenían una actividad fibrinolítica disminuida y eran más susceptibles a la formación de coágulos, mientras que los pacientes con hipotiroidismo severo tenían la actividad fibrinolítica aumentada y menor activador tisular del plasminógeno (237). En HSC, tanto la actividad del factor VII como el ratio actividad factor VII/ antígeno del factor VII aumentaron significativamente en mujeres con HSC en comparación con los controles (238). Otro estudio objetivó una disminución de la actividad de antitrombina III y un aumento de los

niveles de fibrinógeno, factor VII y antígeno inhibidor del activador del plasminógeno en pacientes con HSC que podría explicar el posible estado de hipercoagulabilidad (239). Este hallazgo fue respaldado por un estudio en pacientes con HSC que objetivó una menor actividad fibrinolítica global así como menor activador tisular del plasminógeno, al compararlos con controles eutiroideos (240). Los efectos de la HT sobre la función plaquetaria no están del todo claros (232). Un estudio que utilizó la “Cámara Badimon”, un modelo sustituto *ex vivo* de ruptura de placa en una arteria coronaria moderadamente estenosada, mostró mayor cantidad de trombo a los 7-10 días tras SCASEST en pacientes con HSC en comparación con pacientes eutiroideos; a pesar de la doble terapia antiplaquetaria (241)(Ver Figura 10). Este estado trombogénico aumentado podría, al menos en parte, explicar el mayor riesgo CV observado en pacientes con HSC. En resumen, tanto la deficiencia como el exceso de HT pueden alterar la vía de la coagulación, aunque la relevancia clínica precisa de este hallazgo no está bien definida.



**Figura 10.** Área trombótica *ex vivo* en paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en función del estado tiroideo.

**(Izquierda)** Paciente con hipotiroidismo subclínico (HSC). **(Derecha)** Paciente eutiroideo. Adaptado con permiso de Viswanathan et al.(241)

### 3.5. Hipotiroidismo y enfermedad cardiovascular.

El hipotiroidismo clínico se diagnostica cuando la TSH sérica está elevada y las HT circulantes son bajas. La prevalencia se sitúa entre el 0,2% y el 2% de los adultos no gestantes (203, 209). Las causas del hipotiroidismo pueden ser de muy diversa índole (autoinmunes, post-radiación, por tratamientos, infiltrativas, etc). El hipotiroidismo clínico presenta varias manifestaciones cardíacas, incluida una reducción del gasto cardíaco, una disminución de la frecuencia cardíaca, un aumento de la resistencia vascular periférica y disfunción diastólica (187, 194). También hay cambios significativos en factores de riesgo ateroescleróticos modificables, que incluyen hipercolesterolemia, hipertensión diastólica, aumento del grosor de la capa íntima carotídea y reducción del óxido nítrico endotelial. Habría que destacar, que todas estas características clínicas son reversibles con el reemplazo HT (242).

El HSC se define como estado en el que las concentraciones séricas de HT se encuentran dentro de su rango de referencia en presencia de concentraciones elevadas de TSH en suero. Hay diferentes grados de HSC: *grado 1* (TSH > 4,0 o 4,5, pero <10 mU / l) o *grado 2* (TSH > 10 mU / l). De hecho, la mayoría (al menos 80%) de los pacientes con hipotiroidismo tienen HSC (203). Sin embargo, hay una falta de consenso sobre lo que constituye el límite superior “normal” de la TSH, lo que genera controversia sobre la definición, la prevalencia y la importancia clínica del HSC (243). La prevalencia del HSC estimada oscila entre el 4% y el 10% de la población adulta, siendo más común en mujeres y personas mayores (203, 209). Este amplio rango refleja que una gran variedad de factores, puede influir

en los niveles de TSH sérica tales como edad, sexo, índice de masa corporal, raza, hábitos de fumar, ingesta de yodo, tiempo de muestreo, condiciones médicas y tratamientos concomitantes, además del punto de corte de TSH utilizado para definir la condición.

La alteración cardíaca más frecuentemente observada en HSC es la disfunción diastólica debido a la alteración en el llenado y la relajación ventricular (244, 245). El HSC también puede alterar la relajación de las células musculares lisas vasculares, inducir aumentos en la resistencia vascular sistémica y la rigidez arterial, así como los cambios en la función endotelial por la reducción del óxido nítrico, sin aparente significación clínica (246). Diferentes estudios poblacionales confirman estos hallazgos, con la cohorte *Whickham Survey* que objetivó cifras más elevadas de presión arterial sistólicas, diastólicas y colesterol total en individuos con HSC que en controles eutiroideos (247); y el estudio *EPIC-Norfolk* mostró un peor perfil de factores de riesgo CV en aquellos pacientes con HSC (248).

En términos de enfermedad CV y mortalidad y su posible asociación a HSC, existe evidencia, aunque es contradictoria en los diferentes estudios poblacionales. Por un lado, algunos estudios parecen objetivar un mayor riesgo de enfermedad CV (228, 249-251), además de un aumento de hasta 3,6 veces en la mortalidad cardíaca y 2,3 veces en mortalidad global tras ingresar por causa cardiológica (252). Por otro lado, hay diversos estudios que no confirman esta relación (248, 253, 254). Estas discrepancia podrían estar justificadas debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas y en el diseño del estudio. Uno de los principales



factores que influye en el riesgo CV en las poblaciones de HSC es la edad, y son varios los estudios que han concluido que las personas mayores con HSC pueden tener un menor riesgo de enfermedad CV que aquellos más jóvenes (255). Además, un estudio observacional retrospectivo objetivó que el tratamiento del HSC con levotiroxina se asoció con menos eventos isquémicos cardiacos en individuos más jóvenes, pero este beneficio no fue evidente en personas mayores (256). Habría que añadir que varios estudios de pacientes de edad avanzada han demostrado que el HSC tiene un impacto nulo o incluso protector sobre el riesgo de enfermedad CV (257-259). Un metanálisis que incluyó pacientes de varios estudios prospectivos de cohortes (542,494 personas/año de seguimiento) objetivó que el HSC está asociado con un mayor riesgo de eventos CV y mortalidad en personas con niveles séricos de TSH más altos, particularmente en aquellos con niveles de TSH > 10 mU / l, independientemente de la edad (260).

A pesar de los conocidos riesgos CV asociados con el HSC, no disponemos de evidencia calidad sobre el papel del tratamiento. Los ensayos que utilizan levotiroxina en HSC han mostrado una cierta mejoría en la función del ventrículo izquierdo, la función endotelial vascular, las concentraciones de lípidos aterogénicos o la función mitocondrial cardíaca (188, 245, 259, 261-263).

Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados que nos den respuesta sobre los beneficios clínicos y la seguridad del tratamiento del HSC en la reducción del riesgo CV. Por el momento, las directrices internacionales sugieren que el tratamiento solo debe considerarse en aquellos con enfermedad más grave (TSH sérica >

10 mU / l), síntomas de hipotiroidismo o menores de 70 años, particularmente si también tienen otros factores de riesgo CV (264).

La asociación de hipotiroidismo con disecciones arteriales espontáneas “no coronarias” (fundamentalmente aórticas, carotídeas y vertebrales) es bien conocida y, en algunos estudios, alcanza una prevalencia del 31% (265). Aunque de forma anecdótica se ha descrito algún paciente con DCE asociada a hipotiroidismo (144), la posible asociación y las implicaciones del hipotiroidismo en pacientes con DCE no han sido estudiadas de forma sistemática.



- 6 -

## O B J E T I V O S

Los objetivos de este estudio son:

Realizar un análisis descriptivo de una serie histórica de pacientes consecutivos diagnosticados de disección coronaria espontánea en 2 centros terciarios.

Comparar las características clínicas, anatómicas y pronósticas de estos pacientes en función de si estos pacientes presentan alteración en la función tiroidea o no.

Analizar la posible asociación del hipotiroidismo en la patogénesis de los pacientes con disección coronaria espontánea.



## M E T O D O L O G Í A

### 5.1. Diseño del estudio.

En una primera fase se realizó un estudio descriptivo, se evaluaron la totalidad de DCE de 2 centros hospitalarios terciarios, que incluyeron un total de 73 pacientes diagnosticados de dicha patología a lo largo de más de una década. En esta primera fase se analizaron los parámetros demográficos, comorbilidades, clínicos, analíticos, angiográficos y pronósticos. Llamaba notoriamente la atención una prevalencia elevada de patología tiroidea, específicamente hipotiroidismo, lo que dio lugar a una segunda fase investigadora analítica en la que se compararon 2 cohortes de DCE en función de estado funcional tiroideo. El factor exposición fue la presencia de hipotiroidismo o eutiroidismo en pacientes que habían presentado una DCE y para las variables resultado se analizaron y compararon los parámetros demográficos, comorbilidades, clínicos, analíticos, angiográficos y pronósticos incluidos ECAM en ambos grupos (DCE con hipotiroidismo vs DCE con eutiroidismo). Finalmente, se llevó a cabo una tercera fase investigadora para intentar determinar si la frecuencia observada podía ser fruto del azar o de área endémica de hipofunción tiroidea. Para ello, se analizó la frecuencia de alteraciones tiroideas y características clínicas de estos pacientes y se compararon en un estudio de casos-controles con 73 pacientes (controles) con síndrome coronario

agudo pero sin DCE emparejados por edad, género y presentación clínica, ver Figura 11.

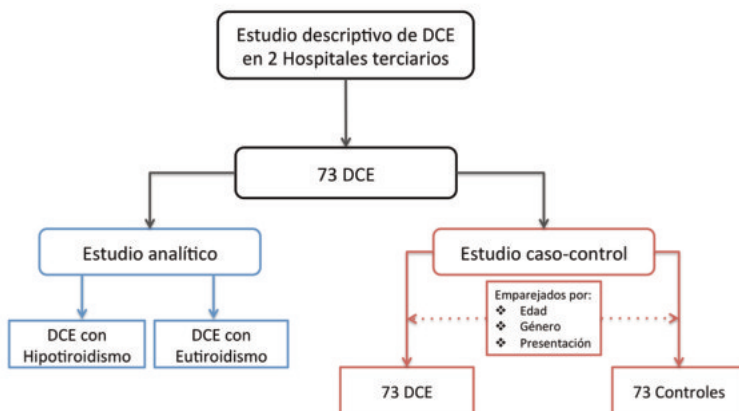


Figura 11. Diseño del estudio (*flowchart*)

## 5.2. Población de estudio.

Se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados de DCE. El primer centro, (Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva), incluyó pacientes entre los años 2000-2017 y el segundo centro, (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid), entre 2010-2017. Estos dos centros siguieron un protocolo similar para el diagnóstico de DCE que se basaba en un alto nivel de sospecha clínica para el diagnóstico de esta enfermedad. En todos los casos el diagnóstico angiográfico de DCE fue confirmado por 2 cardiólogos intervencionistas experimentados y con interés en esta entidad tras revisar los estudios angiográficos conjuntamente.

## 5.3. Variables y recogida de datos.

Para el estudio descriptivo de la muestra se analizaron edad, sexo, hospital de referencia, tabaquismo, enolismo, historia de

accidente cerebrovascular, fecha de accidente cerebrovascular, alteraciones tiroideas, niveles de TSH, niveles de T4 libre, anticuerpos antitiroideos, tratamiento sustitutivo tiroideo y dosis, fecha de diagnóstico de la alteración tiroidea, hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, fibrilación auricular/Flutter auricular, insuficiencia cardíaca, historia de cardiopatía isquémica, revascularización previa y tipo, creatinina y filtrado glomerular estimado, toma de anticonceptivos, periparto, perimenopausia, conectivopatía, displasia Fibromuscular, FEVI, forma de presentación, fecha cateterismo, multivazo, disección múltiple, arteria afectada, segmento afectado, flujo TIMI, enfermedad aterosclerótica coronaria, afectación de bifurcación, afectación ostial, morfología en tirabuzón, comienzo de la disección al inicio del segmento en tirabuzón, longitud medida mediante QCA en mm, referencia vaso proximal mediante QCA en mm, porcentaje de estenosis por QCA, tipo de disección (clasificación de disecciones yatrógenas y espontáneas), manejo terapéutico, antiagregante previo a coronariografía, fibrinólisis, antiagregante al alta, duración de antiagregación y tipo al alta, anticoagulación, revascularización completa o incompleta, técnica de imagen intracoronaria, predilatación con balón, diámetro de balón, longitud balón, implante de stent, tipo de stent utilizado, diámetro del stent, longitud del stent, número de stents, longitud total de stents implantados en mm, solapamiento de stents, postdilatación con balón, éxito del implante, complicaciones en el implante, revisión angiográfica, fecha revisión, persistencia o resolución de la disección en la revisión, ECAM en el seguimiento, fecha de ECAM, recidiva o recurrencia de DCE, tratamiento betabloqueante en el



momento de la recidiva, fecha de recidiva y días hasta recidiva, arteria afectada en la recidiva, segmento afectado en la recidiva, tipo de disección en la recidiva, forma de presentación de la recidiva, manejo terapéutico en la recidiva, técnica de imagen intracoronario en la recidiva, implante de stent en la recidiva.

Atendiendo a la clasificación de Saw et al (40), los pacientes fueron categorizados en: disección *tipo 1*, en la que se aprecia una imagen de *flap* intimal con imagen de doble luz con o sin retención de contraste, disección *tipo 2*, cuando existe un afilamiento de la luz arterial extenso y difuso, sin *flap* arterial, (que representa un hematoma intramural) y, *tipo 3*, lesión de aspecto focal o tubular, similar a las lesiones ateroscleróticas. Se evaluó la presencia de tortuosidad coronaria (arterias rizadas), su grado más extremo se clasificó como arterias en “tirabuzón”, y su localización en vaso atendiendo a las definiciones propuestas por la Clínica Mayo(37). En ambos centros en los casos dudosos se intentó realizar alguna técnica de imagen intracoronaria (ecografía intracoronaria [EIC] o tomografía de coherencia óptica [OCT]) para confirmar o descartar el diagnóstico. Los segmentos angiográficos afectos se midieron utilizando angiografía coronaria cuantitativa (ACC). En los últimos 5 años del estudio en ambos centros se intentó también evaluar de forma sistemática la presencia de DFM aunque no se siguió un protocolo diagnóstico específico en este sentido. Sólo se consideró definitivo de DFM el patrón difuso multifocal clásico en “*cuentas de rosario*” (*string-of-beads*).

Todos los datos epidemiológicos, los factores de riesgo, posibles predisponentes y desencadenantes, características clínicas, manejo terapéutico, pronóstico y la aparición a largo plazo de recurrencias o eventos coronarios adversos mayores (ECAM)

fueron analizados prospectivamente. Los pacientes con sospecha clínica de alguna enfermedad sistémica clásicamente asociada a la DCE fueron estudiados según práctica clínica habitual para intentar confirmar el diagnóstico de dicha patología (12, 34, 36, 42, 43, 53, 152, 153, 162).

La patología tiroidea fue analizada específicamente y clasificada en 3 tipos: 1) *hipotiroidismo*, si existía diagnóstico clínico previo o cuando se detectaron niveles elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH  $\geq 5,0$  mU/mL); 2) *eutiroidismo* cuando no existía historia o diagnóstico previo de alteración de función tiroidea y los niveles de TSH y T4L eran normales y 3) *hipertiroidismo* si existía historia previa del mismo o bien una TSH  $\leq 0,3$  mU/mL. A su vez, los pacientes hipotiroideos fueron divididos en subgrupos en función de si recibían o no tratamiento con terapia hormonal sustitutiva y, en su caso, si mantenían un buen (TSH 0,3-5,0 mU/mL) o mal control metabólico (TSH  $\geq 5,0$  mU/mL). Las determinaciones de hormonas tiroideas se realizaron prospectivamente como parte del protocolo de estudio de pacientes con SCA.

Tras el alta hospitalaria todos los pacientes con DCE fueron también seguidos clínicamente de forma prospectiva en la consulta de cardiología para detectar la aparición de eventos adversos (ECAM) durante el seguimiento, que incluían muerte cardiovascular y total, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), necesidad de cirugía de revascularización coronaria (CRC) y necesidad de revascularización de lesión diana (RLD).

El protocolo para el estudio sistemático de la DCE ha ido evolucionando a lo largo del tiempo al progresar el conocimiento

sobre esta enfermedad. Este protocolo de estudio fue presentado en el año 2015 en la reunión anual de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la SEC y su versión más actualizada fue aprobada en el año 2017 por los correspondientes comités éticos de ambos centros hospitalarios.

Por último, de la base de datos electrónica del Servicio de Hemodinámica (Programa de Gestión Greco 2000) se seleccionó retrospectivamente un grupo (control) de pacientes consecutivos con SCA sin DCE, tras ser apareados (de forma manual y con cronología inversa) con la serie de pacientes con DCE, atendiendo a su edad, género y presentación clínica. Todas las angiografías de este grupo fueron revisadas por un solo cardiólogo experimentado. Todos los pacientes con SCA tenían, por protocolo, una determinación analítica general extensa que incluía, entre otros, el perfil tiroideo.

#### **5.4. Análisis Estadístico.**

Las variables discretas o cualitativas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la Chi<sup>2</sup> o con la prueba exacta de Fisher (en caso de no aplicación de la Chi<sup>2</sup>). Las variables continuas se presentan en forma de media  $\pm$  desviación típica (*standard deviation*) y se compararon mediante la prueba de la *t de Student*. Las variables continuas que no cumplieron las condiciones de aplicación (v. eg. Tiempo de seguimiento), se presentan como mediana y rango intercuartílico. En el caso de distribuciones asimétricas se utilizó una prueba no paramétrica (U de Mann Whitney). Para evaluar diferencias entre el grupo con DCE eutiroideo e hipotiroideo se utilizó un modelo de riesgos

proporcional con regresión de Cox para el análisis de eventos adversos en el seguimiento (presentados como razones de riesgo [HR] con sus intervalos de confianza). Para valorar la asociación entre variables dicotómicas entre el grupo de DCE y grupo sin DCE se calculó la razón de probabilidades u *Odds Ratio* (OR). Además se realizó un análisis de regresión logística condicionado para analizar la frecuencia de hipotiroidismo entre ambas series tras ajustar por posibles factores basales de confusión. Se verificaron las condiciones de aplicación de todos los test estadísticos. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22. Un valor de  $p \leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

#### **5.5. Consideraciones éticas.**

La investigación clínica se ha realizado de acuerdo con los principios éticos que establece la Declaración de Helsinki, llevándose a cabo según el cumplimiento de esta norma y cualquier reglamentación regional o nacional según proceda incluyendo las de la Conferencia internacional sobre armonización de las buenas prácticas clínicas.

El protocolo del estudio se presentó en ambos centros y se obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado para la participación en el estudio.



## R E S U L T A D O S

Se incluyeron en el estudio a 73 pacientes consecutivos con DCE. El 26% de ellos fueron clasificados como hipotiroideos. La mayoría de los pacientes con DCE fueron mujeres (77%, n=56), de raza caucásica, con relativamente pocos factores de riesgo cardiovascular. En las **Tabla 4, 5 y 6** se recogen en la primera columna las características de la muestra global de DCE (análisis descriptivo) y en las columnas de la derecha se recogen las características basales comparadas de los pacientes con DCE en función de su estado tiroideo (análisis de ambas cohortes) con su significación estadística.

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
Edad (años)	55±12	54±12	56±14	0,69
Mujeres	56 (77%)	37 (69%)	19 (100%)	0,01
Factores de riesgo cardiovascular				
Tabaquismo (actual/previo)	26/15 (36/21%)	19/12 (35/22%)	7/3 (37/16%)	0,93
Hipertensión	35 (48%)	24 (44%)	11 (58%)	0,31
Diabetes Mellitus tipo 2	6 (8%)	4 (7%)	2 (11%)	0,49
Dislipemia	30 (41%)	19 (35%)	11 (58%)	0,08
Cardiopatía isquémica previa	4 (5%)	4 (7%)	0	0,29
Revascularización previa	3 (4%)	3 (6%)	0	0,39
Fibrilación auricular	5 (7%)	3 (6%)	2 (11%)	0,38
ACV	2 (3%)	2 (4%)	0	1,0

**Tabla 4.** Características basales y factores de riesgo cardiovascular del grupo DCE.

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
Anticonceptivos (% de mujeres)	7 (13%)	4 (11%)	3 (16%)	0,67
Ejercicio físico extenuante	6 (8%)	5 (9%)	1 (5%)	0,5
Periparto (% de mujeres)	2 (4%)	1 (3%)	1 (5%)	0,45
Perimenopausia (% de mujeres)	1 (2%)	1 (3%)	0	1,0
Conectivopatías	0	0	0	
Displasia Fibromuscular (% del total estudiado)	11/40 (28%)	7/29 (24%)	4/11 (36%)	0,43

**Tabla 5.** Factores o condiciones clásicas asociadas a DCE del grupo DCE

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
SCA	73 (100%)			
SCACEST	26 (36%)	22 (41%)	4 (21%)	0,16
SCASEST	46 (63%)	31 (57%)	15 (79%)	0,10
Muerte Súbita	1 (1%)	1 (2%)	0	1,0
Elevación de Troponinas	68 (93%)	50 (93%)	18 (95%)	1,0
Fracción eyección ventricular izquierda				
- Media±DT	52±7	52±7	52±8	1,0
- <55%	15 (21%)	12 (22%)	3 (15%)	

**Tabla 6.** Forma de presentación y función sistólica ventricular del grupo DCE  
DCE: disección coronaria espontánea; THS: terapia hormonal sustitutiva; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST



La mayoría de los pacientes con DCE e hipotiroidismo recibían tratamiento hormonal sustitutivo tiroideo (74%, n=14) y mantenían un buen control metabólico (86%, n=12). Los anticuerpos antitiroideos estaban elevados en el 16% (n=3). Todos los pacientes con DCE hipotiroideos eran mujeres (100 vs 69%, p=0,01), con tendencia no significativa a presentar mayor frecuencia de DFM (36% [4/11] vs 24% [7/29]; p=0,43) y dislipemia (58% [n=11]vs 35% [n=24]; p=0,09) en comparación con los pacientes eutiroideos. En todos los casos la forma de presentación fue como SCA (**Tabla 6**). Las características angiográficas de ambos grupos se comparan en la **Tabla 7**.

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
Dissección múltiple	11 (15%)	6 (11%)	5 (26%)	0,11
Vaso enfermo:				0,65
- ADA	43 (59%)	31 (57%)	12 (63%)	
- ACD	15 (21%)	12 (22%)	3 (16%)	
- Circunfleja	6 (8%)	3 (6%)	3 (16%)	
- Bisectriz	1 (1%)	1 (2%)	0	
- TCI	2 (3%)	2 (4%)	0	
- OM	2 (3%)	2 (4%)	0	
- Diagonal	3 (4%)	2 (4%)	1 (5%)	
- Septal	1 (1%)	1 (2%)		
Segmento afectado				0,03
- Proximal	14 (19%)	12 (22%)	2 (11%)	
- Medio	23 (32%)	20 (37%)	3 (16%)	
- Distal	36 (49%)	22 (41%)	14 (74%)	
Flujo				0,83
- TIMI 0	19 (26%)	15 (28%)	4 (21%)	
- TIMI 1	4 (5%)	3 (6%)	1 (5%)	
- TIMI 2	8 (11%)	4 (7%)	4 (21%)	
- TIMI 3	42 (58%)	32 (59%)	10 (53%)	
Aterosclerosis coronaria	9 (12%)	7 (13%)	2 (11%)	0,57
Afectación bifurcación	10 (14%)	8 (15%)	2 (11%)	0,48
Afectación ostium	5 (7%)	4 (7%)	1 (5%)	0,61
Arterias en tirabuzón	35 (48%)	22 (41%)	13 (68%)	0,038
Comienzo en inicio de tirabuzón (% morfología en tirabuzón)	16 (46%)	10 (45%)	6 (46%)	1,0

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
Longitud >25 mm	50 (68%)	34 (63%)	16 (84%)	0,10
Longitud <i>en mm</i> (ACC)	43±29	37±37	44±27	0,059
Diámetro referencia proximal <i>en mm</i> (ACC)	2,8±0,7	3,1±0,7	2,7±0,7	0,13
Porcentaje de obstrucción (ACC)	58±25	48±32	61±22	0,90
Clasificación				0,54
- Tipo 1	31 (42%)	24 (44%)	7 (37%)	
- Tipo 2	29 (40%)	21 (39%)	8 (42%)	
- Tipo 3	13 (18%)	9 (17%)	4 (21%)	

**Tabla 7. Características angiográficas del grupo DCE**

DCE: disección coronaria espontánea; ADA: arteria descendente anterior; ACD: arteria coronaria derecha; TCI: tronco común coronario izquierdo; OM: arteria obtusa marginal.

La mayoría de los pacientes presentaron disección tipo 1 o 2, única, larga (>25 mm), localizada sobre la arteria descendente anterior y afectando a segmentos coronarios distales. Los pacientes con DCE con hipotiroidismo presentaron mayor frecuencia de afectación distal de los vasos (74 [n=14] vs 41% [n=22], p=0,03) y también una tendencia a mostrar una afectación más difusa (84 [n=16] vs 63% [n=34], p=0,1). Por medición con ACC los vasos de los pacientes con DCE tendían a ser más pequeños, (diámetro medio referencia proximal por ACC 2,7±0,7 mm vs 3,1±0,7 mm, p=0,13) y a tener una afectación más difusa (longitud por ACC 44±27 mm vs 37±37 mm, p=0,059).

La mitad de los pacientes presentaron arterias coronarias “en tirabuzón”, comenzando la disección al inicio de la primera curvatura del vaso a su vez en la mitad de ellos (**Tabla 7**). El grupo con hipotiroidismo mostró una prevalencia mayor de arterias con morfología en tirabuzón (68 [n=13] vs 41% [n=22]; p=0.038). En 2 pacientes, ambos hipotiroideos, se produjo con el catéter diagnóstico una disección coronaria yatrógena en segmentos proximales aparentemente sanos de la misma arteria que distalmente presentaba una DCE.

En un tercio de los casos se utilizaron técnicas de imagen intracoronaria (**Tabla 8**). Durante los primeros años fue algo superior el uso de EIC que de OCT (debido a la disponibilidad de la misma desde hace más de una década), tendencia que se invirtió en los últimos años. Estas técnicas fueron realizadas a elección del cardiólogo que realizó la coronariografía, (fundamentalmente en pacientes con disecciones tipos 2 o 3), para confirmar el diagnóstico y/o optimizar el tratamiento.

El manejo terapéutico de los pacientes con DCE queda recogido en la **Tabla 8**, de la página siguiente.

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
Conservador	37 (51%)	22 (41%)	15 (79%)	0,007
Revascularización	36 (49%)	32 (59%)	4 (21%)	
- STF	17 (47%)	13 (41%)	4 (100%)	0,1
- BRS	6 (17%)	6 (19%)	0	
- STC	10 (28%)	10 (31%)	0	
- Fallida	1 (3%)	1 (3%)	0	
Cirugía de revascularización	1 (1%)	1 (2%)	0	1,0
Técnicas imagen intracoronaria	24 (33%)	19 (35%)	5 (27%)	0,40
- IVUS	12 (16%)	9 (17%)	3 (16%)	
- OCT	12 (16%)	10 (19%)	2 (11%)	
Número total de stents implantados	2,2±1,5	2,2±1,4	2,6±2,1	0,42
Diámetro medio stent (mm)	3,2±0,5	3,2±0,5	3,3±0,6	0,83
Longitud total media stent (mm)	45±30	41,8±26	63,7±58	0,02
Éxito del implante	33 (100%)	29 (100%)	4 (100%)	1,0
Complicaciones intraprocedimiento	5 (7%)	3 (6%)	2 (11%)	0,23
- Disección de bordes de stent	1 (1%)	1 (2%)	0	
- Rotura balón	1 (1%)	1 (2%)	0	
- Disección catéter	2 (3%)	0	2 (11%)	
- Muerte procedimiento	1 (1%)	1 (2%)	0	
Fibrinólisis	11 (15%)	11 (20%)	0	0,056

Tabla 8. Manejo terapéutico del grupo DCE

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
Seguimiento	30 (41%)	24 (44%)	6 (32%)	0,63
- Angiográfico	25 (29%)	21 (39%)	4 (21%)	
- TAC coronario	5 (7%)	3 (6%)	2 (11%)	
Datos en el seguimiento				0,075
- Resolución	24 (80%)	21 (88%)	3 (50%)	
- Persistencia	6 (20%)	3 (12%)	3 (50%)	
Antiagregación precoronariografía				0,45
- No				
- AAS	1 (1%)	1 (2%)	0	
- AAS+Clopidogrel	2 (3%)	1 (2%)	1 (5%)	
- AAS+Ticagrelor	53 (73%)	41 (76%)	12 (63%)	
- AAS+Prasugrel	15 (21%)	10 (19%)	5 (26%)	
	2 (3%)	1 (2%)	1 (5%)	
Antiagregación al alta				0,60
- No	7 (10%)	6 (11%)	1 (5%)	
- AAS	21 (29%)	15 (28%)	6 (32%)	
- AAS+Clopidogrel	35 (48%)	27 (50%)	8 (42%)	
- AAS+Ticagrelor	8 (11%)	5 (9%)	3 (16%)	
- AAS+Prasugrel	2 (3%)	1 (2%)	1 (5%)	
Tiempo de doble antiagregación:				0,70
- Media (meses)	11,8±10	12,1±11	10,8±5,7	
- Indefinidos	14 (19%)	9 (17%)	5 (26%)	

**Tabla 9.** Seguimiento y tratamiento antiplaquetario del grupo DCE

STF: stent farmacoactivo; BRS: stent reabsorbible; STC: stent convencional; IVUS: intravascular ultrasound (ultrasonido intracoronario); OCT: optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica); TAC: tomografía axial computerizada; AAS: ácido acetilsalicílico.

La mitad de los pacientes fueron revascularizados percutáneamente (ICP), el 64% (n=23) de ellos mediante stents farmacoactivos. La ICP se utilizó fundamentalmente en los pacientes diagnosticados hace más de 10 años, siendo más frecuente el manejo médico conservador en los pacientes diagnosticados más recientemente (27% manejo conservador antes de 2011 vs 61% después del 2011,  $p=0,008$ ), ver Figura 12.

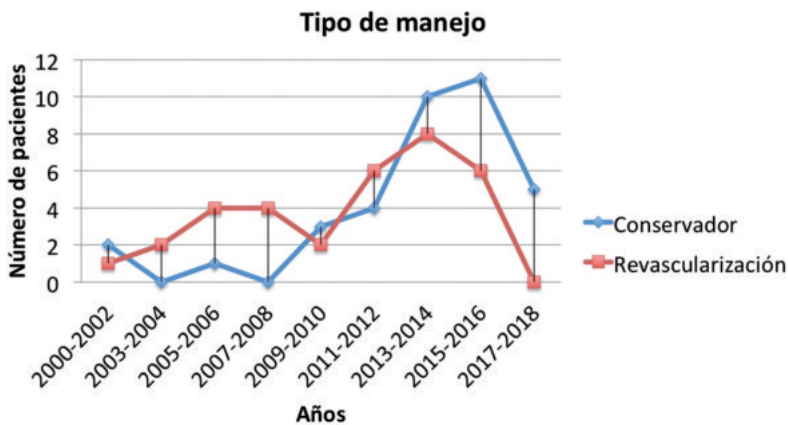
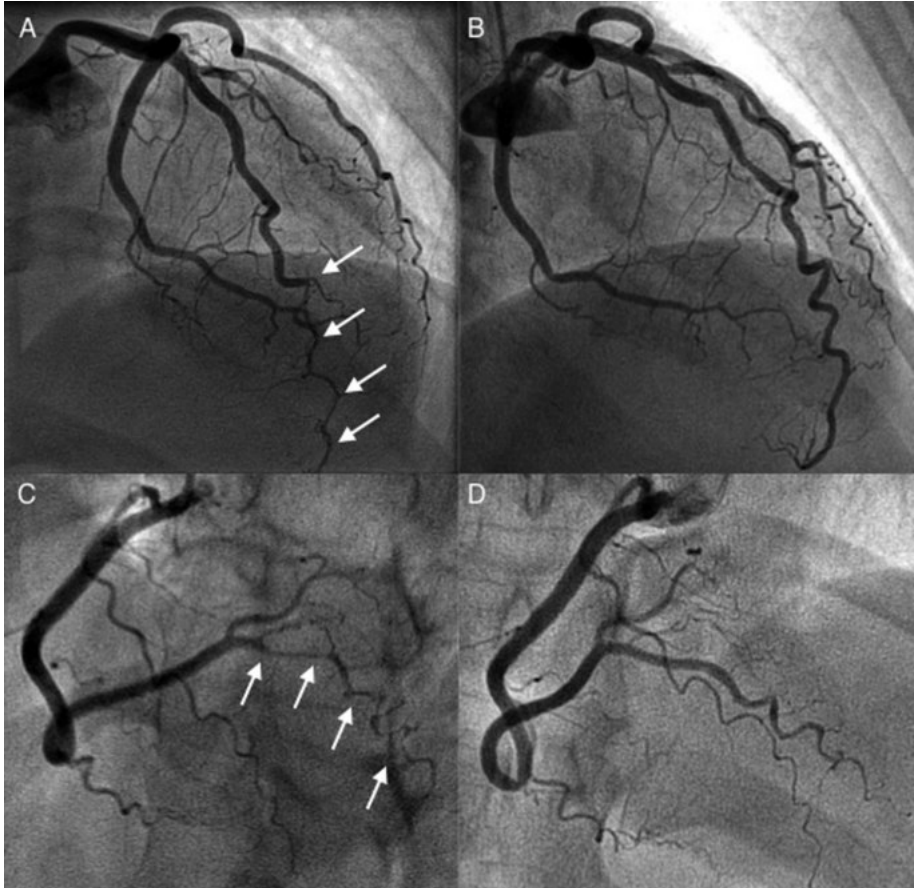


Figura 12. Tipo de manejo terapéutico en función del tiempo.

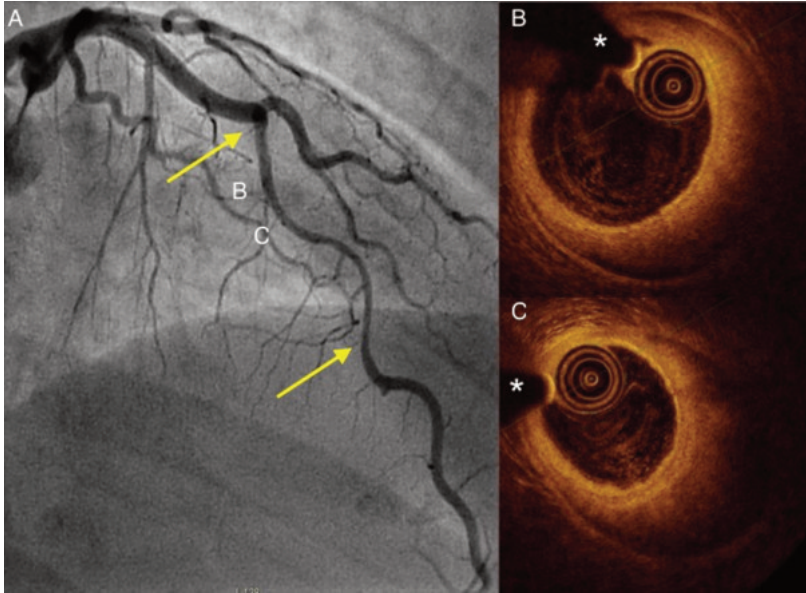
Solo un paciente, que presentaba una disección aortica concomitante, requirió CRC. Es importante destacar que en el grupo de DCE asociada a hipotiroidismo (con una afectación más distal, vasos algo más pequeños y tortuosos y con una afectación más difusa) se optó más frecuentemente por una estrategia conservadora de tratamiento médico (79% [n=15] vs 41% [n=22],  $p=0,007$ ). Las Figuras 13 y 14 muestran casos ilustrativos de esta serie.



**Figura 13.** Paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea multivaso y resolución espontánea en seguimiento.

Coronariografía de una paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea múltiple. **A y B:** angiografía de la arteria descendente anterior con disección de tipo 2 (hematoma intramural) con afectación de segmento distal en tirabuzón (flechas) y su resolución en el seguimiento. **C y D:** angiografía de la rama posterolateral derecha con disección de tipo 2 (flechas) y su resolución en el seguimiento.





**Figura 14.** Paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea en descendente anterior valorado mediante tomografía de coherencia óptica. Coronariografía e imagen de OCT de una paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea. **A:** angiografía de la arteria descendente anterior con disección larga de tipo 2 (flechas). **B y C:** imágenes de OCT de los segmentos proximal y medio que muestran una capa intimomedial íntegra que separa la luz falsa (gran hematoma intramural) de la verdadera, donde se alojan el catéter de OCT y la guía. OCT: tomografía de coherencia óptica. \*Artefacto de la guía.

Al alta hospitalaria se mantuvo la doble antiagregación en el 71% de los pacientes (**Tabla 9**). Dos pacientes murieron durante la hospitalización, en un caso por shock cardiogénico y en otro por disección aórtica concomitante. En el resto de los pacientes, una vez pasada la fase aguda, los síntomas desaparecieron y el pronóstico fue favorable.

Se realizó un seguimiento clínico a largo plazo de todos los pacientes ( $4,1 \pm 3,8$  años, mediana 3,1 [rango intercuartil 1- 6,7]) con

una tasa global de ECAM del 23% (n=17) (Tabla 10), fundamentalmente a expensas de revascularización y reinfarcto.

	Global (n=73)	Eutiroides (n=54)	Hipotiroides (n=19)	Valor p
RLD (% ICP)	2 (6%)	2 (6%)	0	1,0
Trombosis stent (% ICP)	1 (3%)	1 (3%)	0	1,0
ECAM	17 (23%)	13 (24%)	4 (21%)	1,0
- Muerte	4 (5%)	3 (6%)	1 (5%)	
- IAM	7 (10%)	5 (9%)	2 (11%)	
- CRC	0	0	0	
- RLD	2 (3%)	2 (4%)	0	
- ACV	4 (5%)	3 (6%)	1 (5%)	
Recidivas	7 (10%)	4 (7%)	3 (16%)	0,36
- Misma art.	1 (1%)	4 (7%)	2 (11%)	
- Otra arteria	6 (8%)	0 (0%)	1 (5%)	
Tiempo hasta recidiva (meses)	35,6±27	42,4±35,3	25,4±6,9	0,57

**Tabla 10.** Eventos en el seguimiento del grupo DCE

ACV: Accidente cerebrovascular; RLD: necesidad de revascularización de lesión diágena; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IAM: infarto agudo de miocardio; CRC: cirugía de revascularización coronaria.

Ni la fibrinólisis, ni la anticoagulación previa, ni el tipo de manejo conservador o intervencionista, ni las arterias en tirabuzón se asociaron a un mayor riesgo de ECAM a largo plazo. Tampoco se encontraron diferencias en la evolución clínica de los pacientes con DCE en función del estado de función tiroidea (HR: 0.76; p=0,65; IC 95%, 0,23-2,47). Un paciente presentó varias trombosis de un stent (por incumplimiento terapéutico) y en 2 pacientes se

objetivó una reestenosis intrastent durante el seguimiento. Siete pacientes (10%) presentaron recurrencias de la DCE durante el seguimiento, generalmente en otra arteria diferente a la inicial (todos ellos recibían tratamiento con betabloqueantes). Un paciente presentó 2 recidivas en diferentes arterias. Los pacientes hipotiroideos presentaron una tasa de recidivas de DCE similar a los eutiroideos (HR: 0.22; p=0,1; IC 95%, 0,38-1,35), ver Figura 15.

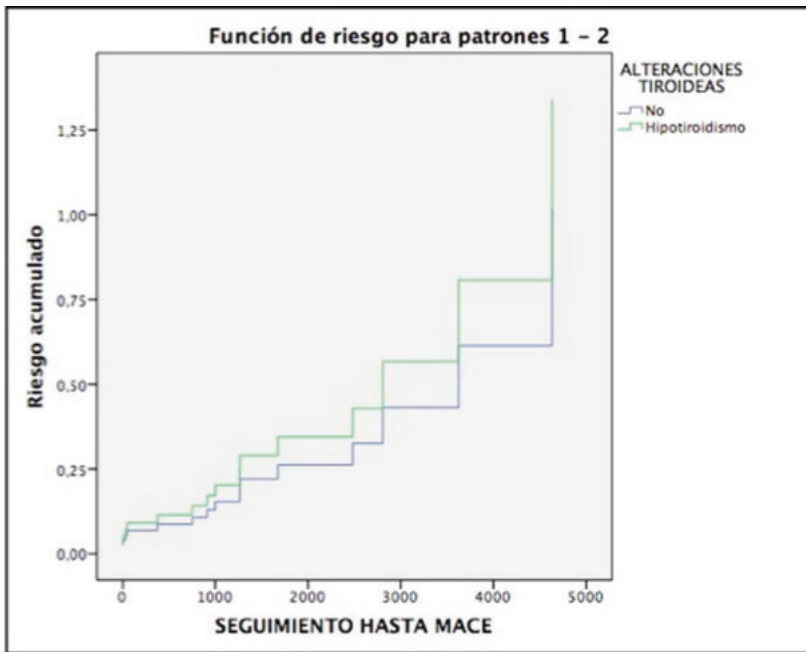


Figura 15. Curva de supervivencia Kaplan-Meier en función del estado tiroideo.

Se logró realizar una revisión anatómica tardía de la evolución de la morfología de la DCE (angiográfica y/o TAC coronario) en el 41% (n=30) de los pacientes (mediana de tiempo de seguimiento 2,5 [rango intercuartil 1,1-5] años). En la mayoría de los casos (80%) la imagen de DCE había desaparecido en el seguimiento. Sin

embargo, en 6 pacientes se demostró persistencia de la DCE (fundamentalmente pacientes que inicialmente presentaban disecciones espiroideas tipo 1 que afectaban a largos trayectos coronarios). Existió una tendencia no significativa hacia una menor resolución de la imagen de disección en el seguimiento en los pacientes hipotiroideos en comparación con los eutiroideos (50% [n=3] vs 12% [n=3], p=0,08).

Finalmente, para descartar un posible sesgo de selección o alteración tiroidea endémica en nuestra área, se llevó a cabo un estudio de casos y controles, se compararon las características de los 73 pacientes con DCE con las del grupo de 73 pacientes consecutivos con SCA (emparejados por edad, género y presentación clínica) pero sin DCE, utilizados como grupo control **(Tablas 11-13)**.

	DCE (n=73)	Controles (n=73)	Odds Ratio	Valor p
Edad (años)	55±12	55±12		0,88
Mujeres	56 (77%)	56 (77%)		1
Factores de riesgo cardiovascular				
Tabaquismo	41 (57%)	56 (77%)	(OR =0,389; IC 95%, 0,19-0,79)	0,009
- actual	26 (36%)	40 (55%)	(OR =0,45; IC 95%, 0,23-0,89)	0,02
- previo	15 (21%)	16 (22%)	(OR =1,08; IC 95%, 0,49-2,40)	0,84
Hipertensión	35 (48%)	46 (63%)	(OR =0,54; IC 95%, 0,27-1,04)	0,068
Diabetes Mellitus tipo 2	6 (8%)	22 (30%)	(OR =0,20; IC 95%, 0,07-0,54)	0,001
Dislipemia	30 (41%)	40 (55%)	(OR =0,57; IC 95%, 0,29-1,10)	0,09
Cardiopatía isquémica previa	4 (5%)	7 (10%)	(OR =0,54; IC 95%, 0,15-1,95)	0,25
Revascularización previa	3 (4%)	6 (8%)	(OR =0,47; IC 95%, 0,11-1,99)	0,24
Fibrilación auricular	5 (7%)	2 (3%)	(OR =2,6; IC 95%, 0,48-13,9)	0,22
Accidente cerebrovascular	2 (3%)	1 (1%)	(OR =2,02; IC 95%, 0,17-22,8)	0,55

**Tabla 11.** Características basales y factores de riesgo cardiovascular del grupo DCE y del grupo con SCA sin DCE

### Factores clásicos asociados a DCE

	DCE (n=73)	Controles (n=73)	Odds Ratio	Valor p
Anticonceptivos (% de mujeres)	7 (13%)	1 (2%)	(OR =7,85; IC 95%, 0,93-66,1)	0,06
Ejercicio físico extenuante	6 (8%)	0		0,015
Periparto (% de mujeres)	2 (4%)	0		0,25
Perimenopausia (% de mujeres)	1 (3%)	1 (3%)	(OR =1,0; IC 95%, 0,06-16,39)	1,0
Conectivopatías	0	0		
Alteración función tiroidea	19 (26%)	8 (11%)	(OR =2,85; IC 95%, 1,16-7,04)	0,019
- Hipotiroidismo	19 (26%)	6 (8%)	(OR =3,92; IC 95%, 1,46-10,52)	0,004
- Hipertiroidismo	0	2 (3%)		

**Tabla 12.** Factores o condiciones clásicas asociadas a DCE del grupo DCE y del grupo con SCA sin DCE

### Forma de presentación y características angiográficas

	DCE (n=73)	Controles (n=73)	Odds Ratio	Valor p
Síndrome Coronario agudo	73 (100%)	73 (100%)		1,0
SCACEST	26 (36%)	35 (48%)	(OR =0,60; IC 95%, 0,30-1,16)	0,13
SCASEST	46 (63%)	37 (51%)	(OR =1,65; IC 95%, 0,85-3,20)	0,13
Muerte Súbita	1 (1%)	1 (1%)		1,0
Vaso enfermo:				
- ADA	47 (64%)	31 (42%)	(OR =2,44; IC 95%, 1,25-4,77)	0,008
- ACD	15 (21%)	23 (32%)	(OR =0,56; IC 95%, 0,26-1,19)	0,13
- Circunfleja	9 (12%)	9 (12%)	(OR =1,0; IC 95%, 0,37-2,68)	1,0
- TCI	2 (3%)	10 (14%)	(OR =0,17; IC 95%, 0,04-0,84)	0,016
Segmento afectado				
- Proximal	14 (19%)	27 (37%)	(OR =0,40; IC 95%, 0,19-0,85)	0,016
- Medio	23 (32%)	31 (43%)	(OR =0,62; IC 95%, 0,32-1,22)	0,17
- Distal	36 (49%)	15 (21%)	(OR =3,76; IC 95%, 1,81-7,80)	0,0002

	DCE (n=73)	Controles (n=73)	Odds Ratio	Valor p
Flujo				
- TIMI 0	19 (26%)	17 (24%)	(OR =0,60; IC 95%, 0,30-1,16)	0,69
- TIMI 1	4 (5%)	2 (3%)	(OR =2,06; IC 95%, 0,36-11,6)	0,68
- TIMI 2	8 (11%)	9 (13%)	(OR =0,88; IC 95%, 0,32-2,41)	0,79
- TIMI 3	42 (58%)	44 (61%)	(OR =0,89; IC 95%, 0,46-1,72)	0,74
Arterias en tirabuzón	35 (48%)	20 (27%)	(OR =2,44; IC 95%, 1,22-4,86)	0,01

**Tabla 13.** Forma de presentación y características angiográficas basales del grupo DCE y del grupo con SCA sin DCE.

ACD: Arteria coronaria derecha; ACV: accidente cerebrovascular; ADA: arteria descendente anterior; DCE: disección coronaria espontánea; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TCI: Tronco coronario común.

Los pacientes con DCE presentaron una prevalencia significativamente menor de factores de riesgo cardiovascular clásicos, más frecuentemente arterias en tirabuzón, con mayor afectación distal y de la arteria descendente anterior en comparación con los pacientes estudiados por SCA sin DCE (Tablas 11-13). El grupo de DCE presentó una prevalencia de hipotiroidismo significativamente superior a la encontrada en los pacientes con SCA sin DCE (26% [n=19] vs 8% [n=6]; p=0,004; OR =3,92; IC 95%, 1,46-10,52). Tras realizar un análisis multivariado,



ajustando por las diferencias en las características basales de estos pacientes emparejados, los pacientes con DCE seguían presentando una prevalencia significativamente mayor de hipotiroidismo.

## D I S C U S I Ó N

El presente estudio es el primero específicamente centrado en analizar la posible asociación y las implicaciones del hipotiroidismo en pacientes con DCE. Nuestro estudio analizó todos los casos consecutivos de DCE diagnosticados en 2 hospitales terciarios durante un largo periodo de tiempo incluyendo un total de 73 casos. Esta fue la serie más amplia de nuestro país sobre esta enfermedad(27), posteriormente se ha publicado una mayor que incluía un porcentaje amplio de los pacientes de este estudio(29). Los pacientes con DCE presentaron una elevada frecuencia de hipotiroidismo. Estos hallazgos sugieren una posible asociación entre estas 2 entidades. Sin embargo, es importante destacar que asociación no implica necesariamente causalidad. Al comparar los pacientes con DCE en función de su estado de función tiroidea, aquellos pacientes con DCE e hipotiroidismo eran más frecuentemente mujeres y presentaron disecciones más distales con mayor porcentaje de morfología arterial en tirabuzón, que a su vez, fueron manejadas de forma más conservadora que los pacientes eutiroides con DCE. De un modo exploratorio, encontramos una menor frecuencia de alteraciones tiroideas en un grupo de pacientes con SCA sin DCE que había sido balanceado en cuanto a edad, género y forma de presentación. Estos datos sugieren que la prevalencia de las alteraciones tiroideas podría ser más elevada en pacientes con SCA causados por DCE.

La DCE es una causa rara de patología arterial coronaria que sigue estando infradiagnosticada. Sin embargo, el interés y preocupación por esta entidad y la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas, explican su creciente diagnóstico(41). En el presente estudio se puede evidenciar con claridad un aumento en el número de diagnósticos a lo largo de los años que no es proporcional al aumento de volumen de pacientes que se realizaron coronariografía en estos años (ver Figura 12). Este hecho es probablemente debido a varios factores, entre los que destacan un mayor conocimiento de la enfermedad con un mayor grado de sospecha clínica de la misma, el uso de técnicas de imagen intracoronario, etc. Hemos pasado así de una incidencia anual del 0,1-0,2% a una incidencia superior al 0,4% del total de coronariografías diagnósticas. La DCE afecta predominantemente al género femenino por lo que la mayoría de las series de DCE tienen una proporción de mujeres muy elevada. Este balance es aún más inclinado hacia el género femenino cuando la DCE no se asocia a enfermedad coronaria aterosclerótica en el mismo paciente (al menos una lesión coronaria, diferente a la disección, con una estenosis >50%), llegando al 80-90% de los pacientes. En caso de asociar enfermedad coronaria aterosclerótica, el predominio es en género masculino, con solo un 17% de mujeres(16). En este estudio, este porcentaje de mujeres no es tan elevado como en otros registros recientes (77%, ver **Tabla 1**), aunque presenta un porcentaje de pacientes con lesiones coronarias ateroscleróticas superior a su vez (12%)(ver **Tabla 1 y 7**)(17, 25, 28, 29, 161), lo que probablemente pudiera estar justificando, al menos en parte, este porcentaje

inferior de mujeres. Por otro lado, otros factores que podrían justificarlo son un infradiagnóstico de pacientes mujeres más jóvenes, con cuadros menos severos que se autolimitarían y por los síntomas atípicos de presentación en mujeres con SCA ampliamente debatidos en los últimos años(266). La edad media en nuestro estudio está en consonancia con la publicada en los mayores registros mundiales de esta patología (ver **Tabla 1**)(28, 29, 161), ésta se sitúa entorno a la quinta década de la vida. Este dato puede ser relevante a la hora de sospechar, por ejemplo, otras entidades que pueden cursar con similar forma de presentación y que también suele afectar preferentemente al género femenino. Recientemente, incluyendo un alto porcentaje de pacientes de esta serie, hemos estudiado las principales diferencias entre el Síndrome de Takotsubo o miocardiopatía de estrés y la DCE. Se ha observado que en ambos grupos el porcentaje de mujeres es similar, sin embargo el grupo con Síndrome de Takotsubo es de mayor edad (mediana 74 vs 53 años,  $p<0,001$ ) y presenta mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos. Los factores precipitantes fueron más frecuentes en pacientes con Síndrome de Takotsubo, aunque el estrés emocional fue más frecuente en el grupo de DCE. Finalmente, aquellos pacientes con Síndrome de Takotsubo presentaron una mayor tasa de ECAM intrahospitalarios (12 vs 4,7%,  $p<0,001$ ) incluida mortalidad por todas las causas que aquellos con DCE (5,7 vs 1,3%,  $p=0,032$ )(147).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos en nuestra serie es algo más elevada que en otras recientemente publicadas, con porcentajes de tabaquismo activo (36 vs 12-34%),

HTA (48 vs 26-51%), DM (8 vs 0,4-5%) y DLP (41 vs 20-37%) más elevados(17, 25, 28, 29, 161), este hecho podría estar justificado por tratarse de un estudio con muchos pacientes incluidos de forma retrospectiva y hace más de 10 años, donde el conocimiento de esta patología y el uso de técnicas de imagen intracoronario era muy inferior al actual, pudiendo haber infradiagnosticado un porcentaje no desdeñable de ellas, sobre todo en pacientes mujeres jóvenes, con menos factores de riesgo cardiovascular clásicos.

El antecedente de accidentes cerebrovasculares fue similar a algunos estudios recientemente publicados, siendo de importancia su recogida, dada la alta prevalencia de anomalías vasculares extracoronarias presente en estos pacientes que pudieran predisponer a los mismos(28, 29, 93, 101).

Alguno de los factores predisponentes asociados a DCE como la toma de anticonceptivos o la DFM (28 vs 26-64%), y algunos factores desencadenantes como el ejercicio físico extenuante o fueran de lo habitual recogidos en nuestro estudio también están en sintonía con aquellos datos de estudios recientemente publicados(25, 28, 29), sin embargo hay otros factores predisponentes/d desencadenantes que no han sido recogidos o de forma incompleta (v.gr. despistaje de DFM) en nuestra muestra.

Los signos, síntomas y alteraciones en pruebas complementarias asociadas a la DCE vienen determinadas por el grado de isquemia en relación al compromiso parcial o total de la luz verdadera y su duración. Del mismo modo, el cuadro clínico presentará mayor o menor gravedad y compromiso vital según sea

la afectación de segmentos proximales o distales del vaso. Por tanto, es posible encontrar pacientes afectados de DCE en todo el espectro del Síndrome Coronario Agudo, incluyendo la muerte súbita y las arritmias ventriculares malignas como debut. En las series recientes, la presentación en forma de SCACEST se encuentra entre el 30-57% de los casos(17, 25, 28, 29, 161), siendo mayor en caso de pacientes con DCE no asociada a enfermedad aterosclerótica coronaria. Se observa que en nuestro estudio este porcentaje es del 36%, dentro de lo normal aunque relativamente bajo dado el mayor número de varones y enfermedad coronaria aterosclerótica asociada al compararlo con otros estudios. Del mismo modo el porcentaje de pacientes con forma de presentación de SCASEST en nuestra serie (63%), es similar a la mayoría de series recientes (40-70%), al igual que la movilización de troponinas que suelen estar elevadas en más del 90% de los casos.

Un marcador pronóstico robusto para los pacientes en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares es la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), a menor valor peor pronóstico. Se observó que la FEVI media al alta de los pacientes fue de 52%, considerándose en el límite bajo de la normalidad o disfunción muy leve, con un porcentaje del 21% con disfunción (FEVI <50%). Este dato también es acorde a datos de series recientemente publicadas, siendo la mayor afectación en subgrupos de pacientes con DCE asociada al embarazo(25), aunque en nuestro estudio existe una baja representación de este subgrupo de pacientes.

De un modo constante, la arteria coronaria más frecuentemente implicada es la descendente anterior, llegando en algunos estudios a comportar el 71-80% sobre todo en aquellas pacientes con DCE asociada al embarazo, aunque en estudios más recientes este porcentaje es algo inferior (36-70%)(17, 25, 28, 29, 161). En nuestra serie la afectación de las coronarias es similar a otros estudios publicados, con mayor afectación de ADA y sus ramas, con la particularidad de presentar menos afectación de la ACx que en otros estudios recientes (8% vs 14-37%), que podría estar en relación a la forma de recogida de los datos, marcando solo la arteria más implicada en caso de afectación múltiple. La disección con afectación múltiple, por su parte, se observó hasta en un 15% de nuestros pacientes, siendo levemente superior a la mayoría de series recientes (11-13%)(17, 28, 29, 161), con un paciente varón que presentó hasta 3 recidivas en diferentes territorios(267) y aquella que afecta al TCI con todas las implicaciones pronósticas que conlleva fue del 3% de forma similar a otros estudios contemporáneos.

En cuanto a la clasificación angiográfica, nuestro estudio se baso en la clasificación simplificada de Saw et al(40), donde de forma reseñable encontramos un porcentaje algo más elevado de DCE tipo 1 en comparación con algunos registros más recientes(42 vs 17-29%), aunque no diferente a series más antiguas, a expensas de menor número de DCE tipo 2. Una vez más, este hecho podría estar explicado por varias razones entre las que destacan que al ser un estudio con pacientes menos contemporáneos, donde el conocimiento de la enfermedad era menor y el uso de técnicas de

imagen intracoronario estaba menos extendido, prácticamente la totalidad de DCE diagnosticadas eran aquellas en las que en la angiografía encontrábamos el patrón angiográfico casi patognomónico de un defecto de contrastación lineal, de distribución longitudinal, que representa el flap intimomedial y el paso de contraste hacia las dos luces (“flap intimal y doble luz” de DCE tipo 1) con un probable infradiagnóstico del resto de tipologías. Según las últimas teorías, son a su vez estadios más avanzados de la evolución de un HIM, donde ya se rompería la íntima. En una época donde la angioplastia primaria aún no estaba del todo implementada y se realizaba mucha fibrinólisis (15% vs 1,5%)(29), es posible que este hecho haya contribuido a que muchas DCE tipo 2 (HIM), hayan evolucionado a tipo 1 en el momento posterior de la angiografía(161).

Actualmente, la mayoría de documentos de consenso de expertos en el manejo de DCE, a la luz de los resultados de amplias series de pacientes en los últimos 7-8 años con buenos resultados, recomiendan un manejo conservador inicial en la mayoría de estos pacientes(11, 12). En nuestro estudio, el porcentaje de intervencionismo como terapia inicial de estos pacientes es definitivamente elevado, sobre todo al compararlo a series actuales (49 vs 14-46%)(17, 25, 28, 29, 161), sin embargo nuestro porcentaje de éxito fue mucho más elevado que en otros registros más contemporáneos (97 vs 65-81%), presentando solo un caso que quedó con flujo TIMI 0 y además en la revisión angiográfica precoz desarrolló un pseudoaneurisma que fue sellado con éxito con dispositivo *Amplatzer Vascular Plug II*(268). Es reseñable a su vez,



que en esta serie, un elevado porcentaje de pacientes sometidos a intervencionismo fueron revascularizados con armazones o *stents* bioabsorbibles, con una tasa de éxito agudo y en el seguimiento del 100%(173, 186). El uso de técnicas de imagen intracoronario tanto para el diagnóstico y como soporte en el intervencionismo, a pesar de ser un estudio que como ya hemos comentado incluía pacientes recogidos de hace más de 10 años, es notablemente elevado incluso comparado a series recientes (33 vs 8-22%), pudiendo justificar al menos en parte los excelentes resultados del intervencionismo. Del mismo modo, la tasa de pacientes que precisaron o se enviaron a cirugía de revascularización coronaria fue muy escasa (solo un paciente) de forma similar a registros recientes. El tratamiento al alta de los pacientes de nuestra serie está en consonancia con la mayoría de series recientes, con una tasa de doble terapia antiagregante al alta del 62% que en la mayoría de los casos fue mantenido durante 12 meses(17, 28, 29, 161, 178), con un porcentaje de nuevos antiagregantes elevada (11% Ticagrelor, 3% Prasugrel) en probable relación al manejo de pacientes con armazones bioabsorbibles. A pesar de que el manejo antiagregante doble durante 12 meses ha representado hasta la fecha la pauta habitual al alta de la mayoría de estos pacientes, estamos viendo un cambio de tendencia hacia disminuir tanto el tiempo de antiagregación como el número de antiagregantes a la luz de algunos datos de registros recientes(178), incluido el registro nacional de DCE (RN-DCE), que muestra un claro aumento del riesgo de ECAM en aquellos pacientes dados de alta con doble terapia antiagregante (HR 2,2; 1,1-4,6; p = 0,042), sin embargo este hecho será confirmado

en ensayo clínico en marcha BA-SCAD(179), que podría suponer un cambio de paradigma en el manejo de estos pacientes.

En el seguimiento de aquellos que fueron manejados de forma conservadora para valorar evolución, fundamentalmente realizado con angiografía, se objetivó una resolución de los mismos en un 80% de los casos, con una disección residual en el 20% de los casos, sobre todo de DCE tipo 1 espiroideas y asociadas a intervencionismo de algún tipo sobre ellas.

Las recidivas no son un hecho baladí en estos pacientes sino un problema de primera magnitud ya que se encuentran en algunas series hasta en el 27% de los pacientes seguidos 4 años(21, 34), aunque esta tasa relativamente alta de recurrencia no se confirma en otras series, probablemente debido a que el seguimiento ha sido menos prolongado. En nuestra serie, la tasa de recidivas fue del 10%, con un tiempo medio hasta aparición de las mismas de 3 años, y aunque se comentará *a posteriori*, hay notable diferencia numérica aunque no estadísticamente significativa en la tasa de recidivas del subgrupo hipotiroideo, siendo más elevada así como en el tiempo hasta su aparición, menor en el subgrupo hipotiroideo. Recientemente, datos del RN-DCE arrojan una tasa de recidivas muy bajas (2%) en comparación a otras publicaciones ya mencionadas, se postula que un uso intensivo de terapias dirigidas a la estabilización de la pared vascular (v.gr. B-bloqueantes o estatinas en hasta un 80% de los pacientes) pueden haber jugado un papel importante en esta baja tasa de recidivas.

Finalmente, para finalizar con el análisis del estudio

descriptivo, analizaremos los ECAM de nuestra serie en relación a lo previamente publicado. A pesar de presentar una tasa que podría parecer elevada (23%), habría que destacar que el seguimiento medio de nuestra serie es superior a 4 años, siendo una de las series publicadas con un seguimiento más prolongado(26, 38, 161). La tasa de eventos fue a expensas fundamentalmente de reinfartos (incluidas las recurrencias) y revascularización (por fallo de la lesión diana) de forma similar a series previas y esto constituye uno de los argumentos principales que fundamenta el realizar un manejo lo más conservador posible en la actualidad(11, 12). Destacaría que la tasa de ICTUS en el seguimiento también fue elevada (5%) para una población tan joven, poniendo en el foco la probable fragilidad vascular de estos pacientes y las anomalías vasculares extracoronarias que seguramente juegan un papel importante en este tipo de eventos(28, 93, 269).

En una segunda fase analizamos y comparamos las características basales, clínicas, angiográficas y pronósticas de pacientes con DCE función tiroidea normal frente a aquellos con DCE y que presentaban hipotiroidismo. La hormona tiroidea juega un papel fundamental en la función del sistema cardiovascular y en la hemodinámica cardiaca(270-272). Cambios incluso leves en la función tiroidea afectan a la frecuencia y ritmo cardiaco, a la función ventricular, a los niveles de colesterol, incrementan el riesgo de presentar enfermedad coronaria y la mortalidad(273). Aunque continua siendo motivo de debate(274), fundamentalmente por las diferentes definiciones de hipotiroidismo(275), la prevalencia de hipotiroidismo en comunidades sin carencias de yodo se encuentra

entre el 1-2% de la población, siendo hasta 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres(276). Este hecho también se ve reflejado en el presente trabajo, en la cual, a pesar de tener un porcentaje de varones elevado en relación a otras series de DCE, aquellos pacientes hipotiroideos fueron todas mujeres.

Recientes estudios también han demostrado una prevalencia relativamente elevada de alteraciones tiroideas en pacientes con SCA(277). Zhang et al., estudiaron en 2.430 pacientes sometidos a ICP (la mitad con SCA), la relación entre hipotiroidismo y ECAM. Los pacientes hipotiroideos presentaron mayor tasa de ECAM que los eutiroideos. Además, un adecuado control del tratamiento sustitutivo mediante THS resultó efectivo en la prevención de eventos(278). Ninguno de estos estudios, sin embargo, hace mención al porcentaje de SCA debidos a DCE. En nuestro estudio, los pacientes hipotiroideos estaban en general bien controlados con el THS, de hecho, aquellos que presentaron recidivas en el seguimiento estaban también bien controlados, por lo que no podemos obtener más conclusiones a este respecto.

La patología tiroidea y su relación con disección arterial “no coronaria” en diferentes territorios ya ha sido demostrada. Por un lado, existen series que demuestran una asociación entre alteraciones tiroideas y disecciones aórticas. Rosenmann et al., reportaron una serie de 101 pacientes con disección aórtica demostrando una prevalencia de hipotiroidismo del 22% frente al 8% en el grupo control(265). Este aumento de prevalencia podría explicarse por la alteración en el metabolismo de los

glucosaminoglucanos tanto en el hipotiroidismo como en la disección aórtica(265). Por otro lado, el hipotiroidismo se ha asociado con una mayor frecuencia disección coronaria yatrógena durante la angioplastia(279). En nuestra serie, 2 pacientes hipotiroideos presentaron disección coronaria yatrógena durante el procedimiento en un segmento inicialmente angiográficamente sano. Estudios previos ya habían sugerido un mayor riesgo de disección yatrógena en segmentos aparentemente sanos de pacientes con DCE(168).

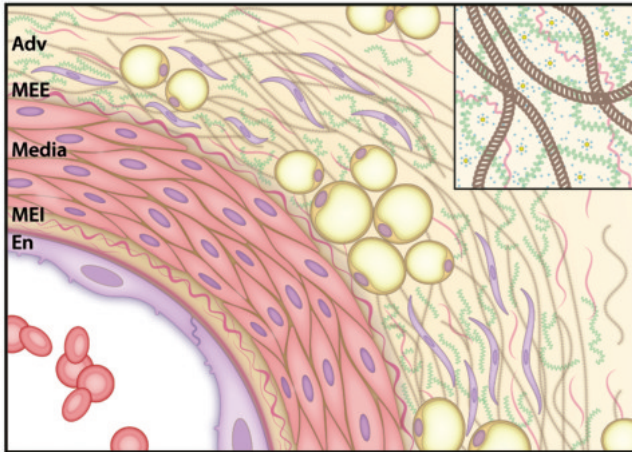
Por último, también se han asociado las alteraciones tiroideas con accidentes cerebrovasculares debido a disección espontanea de las arterias carótidas. Pezzini, et al., compararon 29 pacientes con ACV secundaria a disección de arteria carótida frente a 29 con ACV sin disección de la misma. Al estudiar parámetros de autoinmunidad tiroidea el grupo con disección arterial carotídea presentó más frecuentemente anticuerpos antitiroideos(280). Esta forma de autoinmunidad podría estar relacionada con el proceso de inflamación local y con la disección arterial carotídea. Metaanálisis recientes confirman dicha asociación en pacientes <65 años(281). En nuestra serie, la autoinmunidad tiroidea no se determinó en una alta proporción de pacientes por lo que esta posible asociación con la DCE deberá ser valorado en futuros estudios.

Curiosamente, a pesar de la existencia de múltiples estudios previos en los que se han relacionado las disecciones arteriales a distintos niveles con la presencia de alteraciones tiroideas, la relación entre hipotiroidismo y DCE solo se ha reportado en la

literatura en casos muy anecdóticos o de forma circunstancial. Así, su presencia se ha mencionado en la descripción general de posibles factores de riesgo y patologías asociadas, con una prevalencia de 11,9-15%(25, 26, 28, 29, 36, 178). Sin embargo, ninguna de estas series se ha centrado en analizar esta posible asociación, que sólo se ha mencionado de forma marginal. Únicamente se ha descrito con detalle un caso de DCE en un paciente con hipotiroidismo severo(144) y en otro con afectación multivazo durante el puerperio(282).

La patofisiología subyacente que podría explicar una asociación entre el hipotiroidismo y la DCE es actualmente desconocida. A pesar de no disponer de datos sobre los cambios específicos histológicos a nivel de la pared coronaria se ha sugerido que la presencia de un depósito mixedematoso podría estar implicado(283). Así, en el hipotiroidismo se ha descrito retención de agua y sodio intersticial en la pared vascular, con depósito de mucopolisacáridos hidrofílicos, aumento del número de fibroblastos, disminución de la degradación de ácido hialurónico y un aumento en la síntesis del mismo por parte de los fibroblastos(283). También se ha postulado un aumento de ácido hialurónico en las fases iniciales de erosión de la placa(284). Todos estos cambios, a su vez, podrían inducir disfunción endotelial y un cierto grado de inflamación sistémica(198, 226). Estos hallazgos podrían explicar la relación entre hipotiroidismo y DCE con la formación de trombo en la interfase entre la media y la adventicia, una mayor tendencia a las recidivas y a una menor resolución espontánea durante el seguimiento (Figura 16).

A. Modelo histopatológico arterial en eutiroidismo



B. Modelo histopatológico arterial en hipotiroidismo

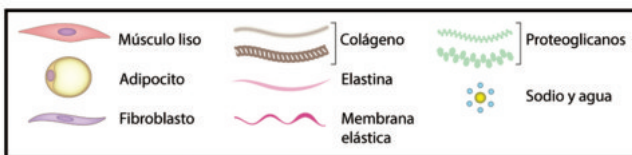
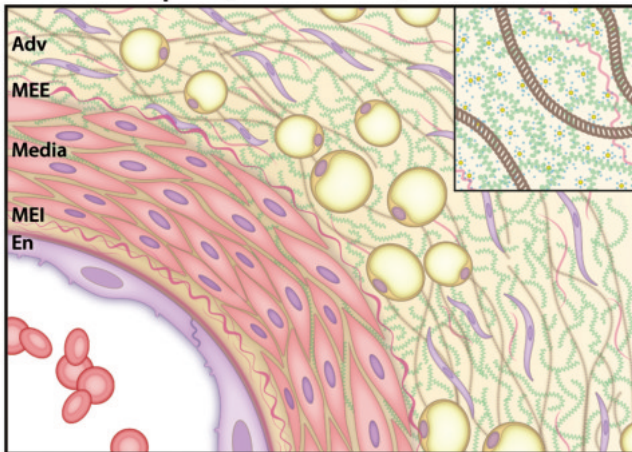


Figura 16. Modelo histopatológico de afectación hipotiroidea en pared arterial.  
Adv: Adventicia; En: Endotelio; MEE: Membrana elástica externa; MEI: Membrana elástica interna.

Sin embargo, son necesarios nuevos estudios para confirmar la importancia de la asociación entre DCE e hipotiroidismo y establecer los mecanismos fisiopatológicos implicados. Las arterias coronarias en “tirabuzón” parecen ser más frecuentes en pacientes con DCE y en algunas series se han asociado al pronóstico. En nuestra serie las DCE asociadas a hipotiroidismo tenían más frecuentemente arterias coronarias en tirabuzón, aunque podría estar en relación a que todas ocurrieron en mujeres que presentan una mayor prevalencia de esta morfología, sin embargo, no se asociaron a un peor pronóstico. Recientemente, datos del registro nacional español de DCE, han puesto en evidencia un aumento del riesgo de padecer ECAM en aquellos pacientes hipotiroideos que sufren DCE (HR 3,45; 1,67-7,32;  $p=0,001$ ), sobre todo a expensas de reinfartos con necesidad de nueva revascularización. En esta línea, nuestro estudio objetivó diferencias numéricas en cuanto a recidivas, sin embargo sin alcanzar la significación estadística, en probable relación a un tamaño muestral insuficiente.

La DFM se ha asociado a un aumento de riesgo de DCE. En la DFM existe un aumento de fibroblastos en la capa media arterial con aumento de la síntesis de colágeno que va sustituyendo progresivamente a las células musculares y debilitando la pared arterial(102). En nuestra serie, se encontró una prevalencia no significativamente mayor de alteraciones tiroideas en pacientes con DCE afectos de DFM.





## L I M I T A C I O N E S

Aunque se trata de un número importante de casos con DCE (en el momento de su publicación era la serie más grande reportada de nuestro país, que posteriormente fue superada por el registro nacional de DCE, en la cual se incluían muchos pacientes de nuestra serie) una clara limitación del estudio es su reducido tamaño muestral que afecta especialmente a las comparaciones entre los diferentes subgrupos. Además, el grupo sin DCE utilizado como control fue obtenido retrospectivamente, desde una base de datos de hemodinámica y en un momento temporal diferente, pudiendo presentar sesgo de selección, por lo que la comparación no tiene la validez de un estudio convencional de casos y controles y solo se presenta a modo de referencia. Por otro lado, la DCE no es una entidad fácil de diagnosticar. Hematomas intramurales pueden pasar fácilmente inadvertidos en pacientes con SCA. Además, en este estudio la revisión de las coronariografías no se hizo de forma ciega al diagnóstico clínico. Finalmente, en esta serie la DFM fue estudiada de forma no sistemática en un porcentaje pequeño de pacientes así como la determinación de anticuerpos antitiroideos. Todo ello indica que los resultados de este trabajo deben ser considerados simplemente como generadores de hipótesis y que son necesarios nuevos estudios para confirmar nuestros hallazgos.



## C O N C L U S I O N E S

En esta amplia cohorte multicéntrica, nacional, de pacientes con DCE se confirma la predilección por el género femenino de mediana edad con pocos factores de riesgo cardiovasculares clásicos, con síndrome coronario agudo como forma de presentación y afectación de la arteria descendente anterior preferentemente. El manejo fue en hasta la mitad de los pacientes intervencionista apoyado por técnicas de imagen intracoronario en muchos casos, con un pronóstico a largo plazo bueno con una elevada supervivencia. Existe una elevada prevalencia de hipotiroidismo en pacientes consecutivos no seleccionados con DCE. Los pacientes con DCE e hipotiroidismo son más frecuentemente mujeres, presentan con mayor frecuencia trayectos coronarios en tirabuzón y condicionan disecciones más distales que son manejadas de una forma más conservadora. Comparativamente a un grupo control emparejado por género, forma de presentación y edad, los pacientes con SCA secundario a DCE eran más hipotiroideos y tenían menos factores de riesgo cardiovasculares clásicos que aquellos con SCA secundario a enfermedad aterosclerótica. Aunque preliminares, nuestros datos sugieren que el hipotiroidismo podría estar involucrado en la patogénesis de la DCE.



## A P L I C A C I O N E S P R Á C T I C A S

Ante un paciente mujer, de mediana edad que presente un síndrome coronario agudo y tenga historia de hipotiroidismo deberemos pensar en la posibilidad de que sea secundario a un disección coronaria espontánea.

Tras el diagnóstico de disección coronaria espontánea, en todo paciente debe realizarse el despistaje de patología tiroidea, fundamentalmente hipotiroidismo.

La presencia de hipotiroidismo en pacientes con disección coronaria espontánea puede tener implicaciones pronósticas, con un aumento de recidivas en el seguimiento. En estos pacientes deberíamos priorizar fármacos al alta, como los betabloqueantes, que hayan demostrado disminuirlas.

El manejo inicial ante disección coronaria espontánea debe ser preferiblemente conservador y en caso de precisar revascularización el uso de técnicas de imagen intracoronaria puede ser de suma importancia para optimizar los resultados y mejorar el pronóstico.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. *Glob Heart*. 2014;9(1):3-16.
2. Audesirk T, Audesirk G, Byers B. *Biology: Life on Earth with Physiology*. 11 ed: Pearson Global Edition; 2016.
3. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology* 25th Edition. New York: New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.; 2015.
4. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel J, Peters T. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques—Part I. *Clin Cardiol*. 1992;15(6):451-7.
5. Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and cell biology: An Introduction to Pathology*. 4 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
6. Company AC. *Anatomical Chart Company's Illustrated Pocket Anatomy: The Circulatory System Study Guide*. 2 ed 2007 September 12, 2007. 11 p.
7. Kim ESH. Spontaneous Coronary-Artery Dissection. *The New England journal of medicine*. 2020;383(24):2358-70.
8. Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *Br Med J*. 1931;1:667.
9. Davies MJ, Treasure T, Richardson PD. The pathogenesis of spontaneous arterial dissection. *Heart*. 1996;75(5):434-5.
10. Forker AD, Rosenlof RC, Weaver WF, Carveth SW, Reese HE. Primary dissecting aneurysm of the right coronary artery with survival. *Chest*. 1973;64(5):656-8.
11. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Writing C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018.



12. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523-e57.
13. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(2):250-4.
14. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(5):710-7.
15. Ito H, Taylor L, Bowman M, Fry ET, Hermiller JB, Van Tassel JW. Presentation and therapy of spontaneous coronary artery dissection and comparisons of postpartum versus nonpostpartum cases. *Am J Cardiol*. 2011;107(11):1590-6.
16. Alfonso F, Paulo M, Lennie V. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1062-70.
17. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Ettori F, Leonzi O, et al. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol*. 2015;116(1):66-73.
18. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, Haager PK, Ammann P, Rohner F, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Follow-Up and Long-Term Clinical Outcome in a Predominantly Medically Treated Population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):59-68.
19. Roura G, Ariza-Sole A, Rodriguez-Caballero IF, Gomez-Lara J, Ferreira JL, Romaguera R, et al. Noninvasive Follow-Up of Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection With CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):896-7.
20. Rashid HN, Wong DT, Wijesekera H, Gutman SJ, Shanmugam VB, Gulati R, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome—A single-centre Australian experience. *Int J Cardiol*. 2016;202:336-8.

21. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, Yamamoto Y, Oshima S, Nakao K, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol.* 2016;207:341-8.
22. Faden MS, Bottega N, Benjamin A, Brown RN. A nationwide evaluation of spontaneous coronary artery dissection in pregnancy and the puerperium. *Heart.* 2016;102(24):1974-9.
23. McGrath-Cadell L, McKenzie P, Emmanuel S, Muller DW, Graham RM, Holloway CJ. Outcomes of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Open Heart.* 2016;3(2):e000491.
24. Motreff P, Malcles G Fau - Combaret N, Combaret N Fau - Barber-Chamoux N, Barber-Chamoux N Fau - Bouajila S, Bouajila S Fau - Pereira B, Pereira B Fau - Amonchot A, et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. (1969-6213 (Electronic)).
25. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous Coronary Artery Dissection Associated With Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):426-35.
26. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1148-58.
27. Camacho Freire SJ, Díaz Fernández JF, Gheorghe LL, Gómez Menchero AE, León Jiménez J, Roa Garrido J, et al. Disección coronaria espontánea e hipotiroidismo. *Revista Española de Cardiología.* 2019;72(8):625-33.
28. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1188-97.
29. García-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, Roura G, Sanz R, Barahona Alvarado JC, et al. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. *Revista española de cardiología (English ed).* 2021;74(1):15-23.

30. Bulkley BH, Roberts WC. Dissecting aneurysm (hematoma) limited to coronary artery. A clinicopathologic study of six patients. *Am J Med.* 1973;55(6):747-56.
31. Robinowitz M, Virmani R, McAllister HAJ. Spontaneous coronary artery dissection and eosinophilic inflammation: a cause and effect relationship? *Am J Med.* 1982;72(6):923-8.
32. DeMaio SJ, Jr., Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):471-4.
33. Tweet MS, Gulati R, Aase LA, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection: a disease-specific, social networking community-initiated study. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(9):845-50.
34. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012;126(5):579-88.
35. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):44-52.
36. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-55.
37. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):656-62.
38. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):777-86.
39. Alfonso F, Canales E, Aleong G. Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis by optical coherence tomography. *Eur Heart J.* 2009;30(3):385.
40. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(7):1115-22.

41. Adlam D, García-Guimaraes M, Maas A. Spontaneous coronary artery dissection: no longer a rare disease. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1198-201.
42. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):297-312.
43. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection: novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):638-41.
44. Saw J, Aymong E, Mancini GB, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol*. 2014;30(7):814-9.
45. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014;129(16):1695-702.
46. Macaya F, Salinas P, Gonzalo N, Fernandez-Ortiz A, Macaya C, Escaned J. Spontaneous coronary artery dissection: contemporary aspects of diagnosis and patient management. *Open Heart*. 2018;5(2):e000884.
47. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):337-45.
48. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation*. 2015;132(11):997-1002.
49. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(3):263-70.
50. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2014;130(21):1915-20.
51. Godinho AR, Vasconcelos M, Araujo V, Maciel MJ. Spontaneous Coronary Artery Dissection in Acute Coronary Syndrome: Report of a Series of Cases with 17 Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):491-4.

52. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1254-61.
53. Fahmy P, Prakash R, Starovoytov A, Boone R, Saw J. Pre-Disposing and Precipitating Factors in Men With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(8):866-8.
54. Arnold JR, West NE, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Banning AP. The role of intravascular ultrasound in the management of spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:24.
55. Poon K, Bell B, Raffel OC, Walters DL, Jang IK. Spontaneous coronary artery dissection: utility of intravascular ultrasound and optical coherence tomography during percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):e5-7.
56. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):452-3.
57. Paulo M, Sandoval J, Lennie V, Dutary J, Medina M, Gonzalo N, et al. Combined use of OCT and IVUS in spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):830-2.
58. De Giorgio F, Abbate A, Vetrugno G, Capelli A, Arena V. Non-atherosclerotic coronary pathology causing sudden death. *J Clin Pathol*. 2007;60(1):94-7.
59. Lunebourg A, Letovanec I, Eggenberger P, Lehr HA. Images in cardiovascular medicine. Sudden cardiac death due to triple vessel coronary dissection. *Circulation*. 2008;117(15):2038-40.
60. Wei JP, Kay D, Fishbein MC. Spontaneous dissection of the distal obtuse marginal coronary artery: a rare cause of sudden death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2008;29(2):199-201.
61. Stoukas V, Dragovic LJ. Sudden deaths from eosinophilic coronary monoarteritis: a subset of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Forensic Med Pathol*. 2009;30(3):268-9.
62. Hill SF, Sheppard MN. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death. *Heart*. 2010;96(14):1119-25.

63. Pabla JS, John L, McCrea WA. Spontaneous coronary artery dissection as a cause of sudden cardiac death in the peripartum period. *BMJ Case Rep.* 2010.
64. Fengping Y, Jue H, Qingchun Y, Fangxing H. A case of sudden death due to spontaneous coronary artery dissection. *Am J Forensic Med Pathol.* 2011;32(4):312-3.
65. Desai S, Sheppard MN. Sudden cardiac death: look closely at the coronaries for spontaneous dissection which can be missed: a study of 9 cases. *Am J Forensic Med Pathol.* 2012;33:26-9.
66. D'Ovidio C, Sablone S, Carnevale A. Spontaneous coronary artery dissection: case report and literature review. *J Forensic Sci.* 2015;60(3):801-6.
67. Kanaroglou S, Nair V, Fernandes JR. Sudden cardiac death due to coronary artery dissection as a complication of cardiac sarcoidosis. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(4):244-6.
68. Makino Y, Inokuchi G, Yokota H, Hayakawa M, Yajima D, Motomura A, et al. Sudden death due to coronary artery dissection associated with fibromuscular dysplasia revealed by postmortem selective computed tomography coronary angiography: A case report. *Forensic Sci Int.* 2015;253:e10-5.
69. Mandal R, Brooks EG, Corliss RF. Eosinophilic Coronary Periarteritis with Arterial Dissection: The Mast Cell Hypothesis. *J Forensic Sci.* 2015;60(4):1088-92.
70. Melez IE, Arslan MN, Melez DO, Akcay A, Buyuk Y, Avsar A, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Report of 3 Cases and Literature Review Hormonal, Autoimmune, Morphological Factors. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015;36(3):188-92.
71. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart.* 1996;75(5):451-4.
72. Lepper PM, Koenig W, Moller P, Perner S. A case of sudden cardiac death due to isolated eosinophilic coronary arteritis. *Chest.* 2005;128(2):1047-50.
73. Saw J, Mancini GB, Humphries K, Fung A, Boone R, Starovoytov A, et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(2):E54-61.

74. Kwon TG, Gulati R, Matsuzawa Y, Aoki T, Guddeti RR, Herrmann J, et al. Proliferation of Coronary Adventitial Vasa Vasorum in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):891-2.
75. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1073-9.
76. Siegel RJ, Koponen M. Spontaneous coronary artery dissection causing sudden death. Mechanical arterial failure or primary vasculitis? *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118(2):196-8.
77. Carreon CK, Esposito MJ. Eosinophilic coronary monoarteritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(7):979-81.
78. Asuncion CM, Hyun J. Dissecting intramural hematoma of the coronary artery in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 1972;40(2):202-10.
79. Madu EC, Kosinski DJ, Wilson WR, Burket MW, Fraker TD, Jr., Ansel GM. Two-vessel coronary artery dissection in the peripartum period. Case report and literature review. *Angiology*. 1994;45(9):809-16.
80. Conraads VM, Vorlat A, Colpaert CG, Rodrigus IE, De Paep RJ, Moulijn AC, et al. Spontaneous dissection of three major coronary arteries subsequent to cystic medial necrosis. *Chest*. 1999;116(5):1473-5.
81. Lie JT, Berg KK. Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary arteries with spontaneous dissection and myocardial infarction. *Hum Pathol*. 1987;18(6):654-6.
82. Mather PJ, Hansen CL, Goldman B, Inniss S, Pina I, Norris R, et al. Postpartum multivessel coronary dissection. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(3):533-7.
83. Brodsky SV, Ramaswamy G, Chander P, Braun A. Ruptured cerebral aneurysm and acute coronary artery dissection in the setting of multivascular fibromuscular dysplasia: a case report. *Angiology*. 2007;58(6):764-7.
84. Saw J, Poulter R, Fung A, Wood D, Hamburger J, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection in patients with fibromuscular dysplasia: a case series. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):134-7.

85. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(9):1048-78.
86. Persu A, Van der Niepen P, Touze E, Gevaert S, Berra E, Mace P, et al. Revisiting Fibromuscular Dysplasia: Rationale of the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. *Hypertension*. 2016;68(4):832-9.
87. Olin JW. Expanding Clinical Phenotype of Fibromuscular Dysplasia. *Hypertension*. 2017;70(3):488-9.
88. Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Cuesta J, Benedicto A, Alfonso F. Association of Spontaneous Coronary Artery Dissection With Fibromuscular Dysplasia. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2015 Aug;68(8):719-20.
89. Saw J, Yang ML, Trinder M, Tcheandjieu C, Xu C, Starovoytov A, et al. Chromosome 1q21.2 and additional loci influence risk of spontaneous coronary artery dissection and myocardial infarction. *Nat Commun*. 2020;11(1):4432.
90. Turley TN, O'Byrne MM, Kosel ML, de Andrade M, Gulati R, Hayes SN, et al. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA cardiology*. 2020;5(8):929-38.
91. Adlam D, Olson TM, Combaret N, Kovacic JC, Iismaa SE, Al-Hussaini A, et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):58-66.
92. Pate GE, Lowe R, Buller CE. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(2):138-45.
93. Prasad M, Tweet MS, Hayes SN, Leng S, Liang JJ, Eleid MF, et al. Prevalence of extracoronary vascular abnormalities and fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1672-7.
94. Toggweiler S, Puck M, Thalhammer C, Manka R, Wyss M, Bilecen D, et al. Associated vascular lesions in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13538.



95. Liang JJ, Prasad M, Tweet MS, Hayes SN, Gulati R, Breen JF, et al. A novel application of CT angiography to detect extracoronary vascular abnormalities in patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014;8(3):189-97.
96. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, Froehlich J, Bacharach JM, Chi YW, et al. Dissection and Aneurysm in Patients With Fibromuscular Dysplasia: Findings From the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):176-85.
97. Hill LD, Antonius JI. Arterial Dysplasia: An Important Surgical Lesion. *Arch Surg.* 1965;90:585-95.
98. Imamura M, Yokoyama S, Kikuchi K. Coronary fibromuscular dysplasia presenting as sudden infant death. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:159-61.
99. Ropponen KM, Alafuzoff I. A case of sudden death caused by fibromuscular dysplasia. *J Clin Pathol.* 1999;52(7):541-2.
100. Kawakami H, Matsuoka H, Koyama Y, Saeki H, Inoue K, Nishimura K, et al. Isolated left coronary ostial stenosis as a result of fibromuscular dysplasia in a young man. *Jpn Circ J.* 2000;64:988-9.
101. Saw J, Bezerra H, Gornik HL, Machan L, Mancini GB. Angiographic and Intracoronary Manifestations of Coronary Fibromuscular Dysplasia. *Circulation.* 2016;133(16):1548-59.
102. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, d'Escamard V, Kovacic JC. Coronary artery manifestations of fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(10):1033-46.
103. Saw J. Pregnancy-Associated Spontaneous Coronary Artery Dissection Represents an Exceptionally High-Risk Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):e005119. doi: 10.1161/CIRCIN-TERVENTIONS.117.
104. Cade JR, Szarf G, de Siqueira ME, Chaves A, Andrea JC, Figueira HR, et al. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: insights from a case series of 13 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(1):54-61.
105. Koller PT, Cliffe CM, Ridley DJ. Immunosuppressive therapy for peripartum-type spontaneous coronary artery dissection: case report and review. *Clin Cardiol.* 1998;21(1):40-6.

106. Codsi E, Tweet MS, Rose CH, Arendt KW, Best PJM, Hayes SN. Spontaneous Coronary Artery Dissection in Pregnancy: What Every Obstetrician Should Know. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):731-8.
107. Bonnet J, Aumailley M, Thomas D, Grosogoeat Y, Broustet JP, Bricaud H. Spontaneous coronary artery dissection: case report and evidence for a defect in collagen metabolism. *Eur Heart J.* 1986;7(10):904-9.
108. Shamloo BK, Chintala RS, Nasur A, Ghazvini M, Shariat P, Diggs JA, et al. Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(5):222-8.
109. Kamel H, Roman MJ, Pitcher A, Devereux RB. Pregnancy and the Risk of Aortic Dissection or Rupture: A Cohort-Crossover Analysis. *Circulation.* 2016;134(7):527-33.
110. Hartman JD, Eftychiadis AS. Medial smooth-muscle cell lesions and dissection of the aorta and muscular arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(1):50-61.
111. Sheikh AS, O'Sullivan M. Pregnancy-related Spontaneous Coronary Artery Dissection: Two Case Reports and a Comprehensive Review of Literature. *Heart Views.* 2012;13(2):53-65.
112. Havakuk O, Goland S, Mehra A, Elkayam U. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):e004941. doi: 10.1161/CIRCINTER-VENTIONS.117.
113. Sharma AK, Farb A, Maniar P, Ajani AE, Castagna M, Virmani R, et al. Spontaneous coronary artery dissection in a patient with systemic lupus erythematosus. *Hawaii Med J.* 2003;62(11):248-53.
114. Aldoboni AH, Hamza EA, Majdi K, Ngibzadhe M, Palasaidi S, Moayed DA. Spontaneous dissection of coronary artery treated by primary stenting as the first presentation of systemic lupus erythematosus. *J Invasive Cardiol.* 2002;14:694-6.
115. Kothari D, Ruygrok P, Gentles T, Occlshaw C. Spontaneous coronary artery dissection in an adolescent man with systemic lupus erythematosus. *Intern Med J.* 2007;37(5):342-3.
116. Nisar MK, Mya T. Spontaneous coronary artery dissection in the context of positive anticardiolipin antibodies and clinically undiagnosed systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(13):1436-8.

117. Rekek S, Lanfranchi P, Jacq L, Bernasconi F. Spontaneous coronary artery dissection in a 35 year-old woman with systemic lupus erythematosus successfully treated by angioplasty. *Heart Lung Circ.* 2013;22(11):955-8.
118. Reddy S, Vaid T, Ganiga Sanjeeva NC, Shetty RK. Spontaneous coronary artery dissection as the first presentation of systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016216344. doi: 10.1136/bcr-2016-216344.
119. Srinivas M, Basumani P, Muthusamy R, Wheeldon N. Active inflammatory bowel disease and coronary artery dissection. *Postgrad Med J.* 2005;81(951):68-70.
120. Chu KH, Menapace FJ, Blankenship JC, Hausch R, Harrington T. Polyarteritis nodosa presenting as acute myocardial infarction with coronary dissection. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;44:320-4.
121. Bayar N, Cagirci G, Ureyen CM, Kus G, Kucukseymen S, Arslan S. The Relationship between Spontaneous Multi-Vessel Coronary Artery Dissection and Celiac Disease. *Korean Circ J.* 2015;45(3):242-4.
122. Fernandez-Gutierrez B, Zamorano J, Battle E, Alfonso F, Conde A, Sanchez-Harguindey L, et al. Coronary dissection associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(12):1299-301.
123. Henkin S, Negrotto SM, Tweet MS, Kirmani S, Deyle DR, Gulati R, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. *Heart.* 2016;102(11):876-81.
124. Hampole CV, Philip F, Shafii A, Pettersson G, Anesi GL, Patel JB, et al. Spontaneous coronary artery dissection in Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1883-4.
125. Bateman AC, Gallagher PJ, Vincenti AC. Sudden death from coronary artery dissection. *J Clin Pathol.* 1995;48(8):781-4.
126. Fattori R, Sangiorgio P, Mariucci E, Ritelli M, Wischmeijer A, Greco C, et al. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1216-8.
127. van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM, Oldenburg RA, Bekkers JA, Mattace-Raso FU, et al. Aggressive cardiovascular phenotype of aneurysms-osteoarthritis syndrome caused by pathogenic SMAD3 variants. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):397-403.

128. Itty CT, Farshid A, Talaulikar G. Spontaneous coronary artery dissection in a woman with polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):518-21.
129. Klingenberg-Salachova F, Limburg S, Boereboom F. Spontaneous coronary artery dissection in polycystic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2012;5(1):44-6.
130. Grover P, Fitzgibbons TP. Spontaneous coronary artery dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:62.
131. Goel K, Tweet M, Olson TM, Maleszewski JJ, Gulati R, Hayes SN. Familial spontaneous coronary artery dissection: evidence for genetic susceptibility. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):821-6.
132. Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, Katz A, D'Escamard V, Treard C, et al. PHACTR1 Is a Genetic Susceptibility Locus for Fibromuscular Dysplasia Supporting Its Complex Genetic Pattern of Inheritance. *PLoS Genet.* 2016;12(10):e1006367.
133. Major P, Genest J, Cartier P, Kuchel O. Hereditary fibromuscular dysplasia with renovascular hypertension. *Ann Intern Med.* 1977;86(5):583.
134. Gladstien K, Rushton AR, Kidd KK. Penetrance estimates and recurrence risks for fibromuscular dysplasia. *Clin Genet.* 1980;17(2):115-6.
135. Rushton AR. The genetics of fibromuscular dysplasia. *Arch Intern Med.* 1980;140(2):233-6.
136. Poloskey SL, Kim E, Sanghani R, Al-Quthami AH, Arscott P, Moran R, et al. Low yield of genetic testing for known vascular connective tissue disorders in patients with fibromuscular dysplasia. *Vasc Med.* 2012;17(6):371-8.
137. Ganesh SK, Morissette R, Xu Z, Schoenhoff F, Griswold BF, Yang J, et al. Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered TGF-beta expression and connective tissue features. *FASEB J.* 2014;28(8):3313-24.
138. Velusamy M, Fisherkeller M, Keenan ME, Kiernan FJ, Fram DB. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman precipitated by retching. *J Invasive Cardiol.* 2002;14(4):198-201.

139. Sivam S, Yozghatlian V, Dentice R, McGrady M, Moriarty C, Di Michiel J, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with coughing. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):235-7.
140. Hardegree EL, Tweet MS, Hayes SN, Gulati R, Kane GC. Multivessel spontaneous coronary artery dissection associated with hormonal infertility therapy in a 39-year-old female. *J Cardiol Cases.* 2012;5(2):e69-e72.
141. Lempereur M, Grewal J, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection associated with beta-HCG injections and fibromuscular dysplasia. *Can J Cardiol.* 2014;30(4):464 e1-3.
142. Nakamoto K, Matsuda M, Kanno K, Segawa T, Nishimoto O, Nishiyama H, et al. A case of a young, healthy woman with spontaneous coronary artery dissection associated with oral contraceptive use: long-term residual dissection of the coronary artery. *J Cardiol Cases.* 2013;8:179-82.
143. Steinhauer JR, Caulfield JB. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: a case report and brief review. *Cardiovasc Pathol.* 2001;10:141-5.
144. Ionescu CN, Chrissoheris M, Caracciolo EA. Spontaneous coronary artery dissection and severe hypothyroidism. *J Invasive Cardiol.* 2009;21(4):E60-2.
145. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S, et al. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation.* 2016;134(15):1059-67.
146. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine.* 2005;352(6):539-48.
147. Salamanca J, García-Guimaraes M, Camacho-Freire SJ, Ojeda S, Veiga G, Jiménez-Valero S, et al. Spontaneous coronary artery dissection and Takotsubo syndrome: comparison of baseline clinical and angiographic characteristics and in-hospital outcomes. *Coronary artery disease.* 2020.
148. Keir ML, Dehghani P. Corticosteroids and Spontaneous Coronary Artery Dissection: A New Predisposing Factor? *Can J Cardiol.* 2016;32(3):395 e7-8.

149. Luong C, Starovoytov A, Heydari M, Sedlak T, Aymong E, Saw J. Clinical presentation of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(7):1149-54.
150. Lindor RA, Tweet MS, Goyal KA, Lohse CM, Gulati R, Hayes SN, et al. Emergency Department Presentation of Patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Emerg Med.* 2017;52(3):286-91.
151. Alfonso F, Bastante T, Garcia-Guimaraes M, Pozo E, Cuesta J, Rivero F, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coronary artery disease.* 2016;27(8):696-706.
152. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2010;96(10):801-8.
153. Giacoppo D, Capodanno D, Dangas G, Tamburino C. Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):8-20.
154. Jorgensen MB, Aharonian V, Mansukhani P, Mahrer PR. Spontaneous coronary dissection: a cluster of cases with this rare finding. *Am Heart J.* 1994;127:1382-7.
155. Hering D, Piper C, Hohmann C, Schultheiss HP, Horstkotte D. [Prospective study of the incidence, pathogenesis and therapy of spontaneous, by coronary angiography diagnosed coronary artery dissection]. *Z Kardiol.* 1998;87(12):961-70.
156. Celik SK, Sagcan A, Altintig A, Yuksel M, Akin M, Kultursay H. Primary spontaneous coronary artery dissections in atherosclerotic patients. Report of nine cases with review of the pertinent literature. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(3):573-6.
157. Thompson EA, Ferraris S, Gress T, Ferraris V. Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases. *J Invasive Cardiol.* 2005;17(1):59-61.
158. Butler R, Webster MW, Davies G, Kerr A, Bass N, Armstrong G, et al. Spontaneous dissection of native coronary arteries. *Heart.* 2005;91(2):223-4.
159. Motreff P, Souteyrand G, Dauphin C, Eschalier R, Cassagnes J, Lusson JR. Management of spontaneous coronary artery dissection: review of the literature and discussion based on a series of 12 young women with acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2010;115(1):10-8.

160. Rogers JH, Lasala JM. Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2004;16(9):493-9.
161. Mori R, Macaya F, Giacobbe F, Salinas P, Pavani M, Boi A, et al. Clinical Outcomes By Angiographic Type Of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *EuroIntervention.* 2021.
162. Alfonso F, Bastante T, Rivero F. Spontaneous coronary artery dissection: from diagnosis to management. *Circ J.* 2014;78:2099-110.
163. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol.* 2013;29:1027-33. 6. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection: novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:638-641.
164. Ishibashi K, Kitabata H, Akasaka T. Intracoronary optical coherence tomography assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2009;95(10):818.
165. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, et al. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):466-8.
166. Iglesias D, Salinas P, Jimenez-Valero S. Spontaneous coronary artery dissection evaluated by optical coherence tomography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12(10):743-4.
167. Macaya F, Salazar CH, Perez-Vizcayno MJ, Salinas P, Jimenez-Quevedo P, Nombela-Franco L, et al. Feasibility and Safety of Intracoronary Imaging for Diagnosing Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(4):763-4.
168. Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, Mancini GB, Saw J. Catheter-Induced Iatrogenic Coronary Artery Dissection in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(17):1851-3.
169. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
170. Alfonso F, Hernandez R, Goicolea J, Segovia J, Perez-Vizcayno MJ, Banuelos C, et al. Coronary stenting for acute coronary dissection after coronary angioplasty: implications of residual dissection. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(4):989-95.

171. Ohlmann P, Weigold G, Kim SW, Hassani SE, Escolar E, Pichard AD, et al. Images in cardiovascular medicine. Spontaneous coronary dissection: computed tomography appearance and insights from intravascular ultrasound examination. *Circulation*. 2006;113(10):e403-5.
172. Das Neves BC, Núñez-Gil IJ, Alfonso F, Hernández R, Cuevas C, Jimenez Quevedo P. Evolutive recanalization of spontaneous coronary artery dissection: insights from a multimodality imaging approach. *Circulation*. 2014 Feb 11;129(6): 719-20.
173. Macaya F, Salinas P, Gonzalo N, Camacho-Freire SJ, Jackson R, Massot M, et al. Long-term follow-up of spontaneous coronary artery dissection treated with bioresorbable scaffolds. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1403-5.
174. Nakashima T, Noguchi T, Morita Y, Sakamoto H, Goto Y, Ishihara M, et al. Detection of intramural hematoma and serial non-contrast T1-weighted magnetic resonance imaging findings in a female patient with spontaneous coronary artery dissection. *Circ J*. 2013;77(11):2844-5.
175. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354-94.
176. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
177. Lempereur M, Fung A, Saw J. Stent mal-apposition with resorption of intramural hematoma with spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(4):323-9.
178. Cerrato E, Giacobbe F, Quadri G, Macaya F, Bianco M, Mori R, et al. Antiplatelet therapy in patients with conservatively managed spontaneous coronary artery dissection from the multicentre DISCO registry. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3161-71.



179. Alfonso F, de la Torre Hernandez JM, Ibanez B, Sabate M, Pan M, Gulati R, et al. Rationale and design of the BA-SCAD (Beta-blockers and Antiplatelet agents in patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection) randomized clinical trial. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2021.
180. Waterbury TM, Tweet MS, Hayes SN, Prasad A, Lerman A, Gulati R. Coronary endothelial function and spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(1):90-5.
181. Yumoto K, Sasaki H, Aoki H, Kato K. Successful treatment of spontaneous coronary artery dissection with cutting balloon angioplasty as evaluated with optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):817-9.
182. Motreff P, Barber-Chamoux N, Combaret N, Souteyrand G. Coronary artery fenestration guided by optical coherence tomography before stenting: new interventional option in rescue management of compressive spontaneous intramural hematoma. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Apr;8(4):e002266.
183. Alkhouli M, Cole M, Ling FS. Coronary artery fenestration prior to stenting in spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(1):E23-7.
184. Sengottuvelu G, Rajendran R. Full polymer jacketing for long-segment spontaneous coronary artery dissection using bioresorbable vascular scaffolds. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Jul;7(7): 820-1.
185. Macaya F, Peral V, Alameda M, Pascual M, Gomez-Jaume A, Asmarats L, et al. Bioresorbable Scaffolds to Treat Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 Jan;9(1): e003133.
186. Camacho Freire SJ, Gomez Menchero AE, Roa Garrido J, Leon Jimenez J, Cardenal Piris R, Diaz Fernandez JF. Bioresorbable Scaffolds in Spontaneous Coronary Artery Dissection: Long-Term Follow-Up in 4 Patients. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(6):405-10.
187. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781-96.
188. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.

189. Jabbar A, Razvi S. Thyroid disease and vascular risk. *Clin Med (Lond)*. 2014;14 Suppl 6:s29-32.
190. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *The New England journal of medicine*. 1982;306(1):23-32.
191. Sandler B, Webb P, Apriletti JW, Huber BR, Togashi M, Cunha Lima ST, et al. Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions. *J Biol Chem*. 2004;279(53):55801-8.
192. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail Rev*. 2010;15(2):125-32.
193. Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):111-21.
194. Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(2):65-92.
195. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg JW, Visser WE, Kester MH, Visser TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Mol Endocrinol*. 2008;22(6):1357-69.
196. Carrillo-Sepulveda MA. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/ Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res*. 2010;85:560-70.
197. Papaioannou Gi Lagasse M Mather Jf Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004. ; 53: 278-279.
198. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3731-7.
199. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1715-23.
200. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine*. 1995;333(23):1522-7.

201. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1351-8.
202. Marvisi M. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med.* 2006;17:267-71.
203. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
204. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12(4):287-93.
205. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1752-5.
206. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(5):732-7.
207. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.* 2000;10(9):803-8.
208. Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, Munoz ML, Pena H, Morillas C, et al. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein(a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(9):837-41.
209. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7(6):495-508.
210. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2(4):351-5.
211. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:181-6.
212. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3)(3):CD003419.

213. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med.* 2006;260(1):53-61.
214. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(6):643-9.
215. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(6):513-20.
216. Ching GW. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart.* 1996;75:363-8.
217. Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO, Dorr M, John U, Wallaschofski H, et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):615-21.
218. Volzke H. The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens.* 2006;24:1947-53.
219. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res.* 2011;34(10):1098-105.
220. Volzke H, Robinson DM, Schminke U, Ludemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2145-9.
221. Dorr M, Empen K, Robinson DM, Wallaschofski H, Felix SB, Volzke H. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):145-52.
222. Delitala AP, Filigheddu F, Orru M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(12):1104-10.
223. Lekakis J. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.* 1997;7:411-4.

224. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002;143(4):718-24.
225. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4662-6.
226. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):5076-82.
227. Turemen EE, Cetinarslan B, Sahin T, Canturk Z, Tarkun I. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2011;58:349-54.
228. Marazuela M, Sanchez-Madrid F, Acevedo A, Larranaga E, de Landazuri MO. Expression of vascular adhesion molecules on human endothelia in autoimmune thyroid disorders. *Clin Exp Immunol.* 1995;102(2):328-34.
229. Hak AE. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270-8.
230. Dorr M. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:530-4.
231. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):323-9.
232. Homoncik M, Gessler A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3006-12.
233. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(4):387-92.
234. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke.* 2005;36(10):2302-10.
235. Erem C, Kavgaci H, Ersoz HO, Hacıhasanoglu A, Ukinc K, Karti SS, et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract.* 2003;57(2):78-81.

236. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):355-61.
237. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):732-7.
238. Muller B. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:131-7.
239. Canturk Z. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2003;13:971-7.
240. Guldiken S, Demir M, Turgut B, Altun BU, Arikan E, Kara M. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2005;52(3):363-7.
241. Viswanathan G. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1050-E4.
242. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2438-44.
243. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1224-30.
244. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2099-106.
245. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2064-7.
246. Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid.* 2007;17(6):519-24.
247. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1734-40.

248. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):404-10.
249. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2467-72.
250. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1526-32.
251. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3365-70.
252. Molinaro S, Iervasi G, Lorenzoni V, Coceani M, Landi P, Srebot V, et al. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci*. 2012;343(1):65-70.
253. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2460-6.
254. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358(9285):861-5.
255. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:232-8.
256. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811-7.
257. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292(21):2591-9.

258. Pearce SH, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J, et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4385-94.
259. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(9):1033-41.
260. de Castro AL, Fernandes RO, Ortiz VD, Campos C, Bonetto JH, Fernandes TR, et al. Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction. *Apoptosis.* 2016;21(2):184-94.
261. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54.
262. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1110-5.
263. Ripoli A. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:439-45.
264. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28.
265. Rosenmann E, Yarom R. Dissecting aneurysm of the aorta and hypothyroidism. *Isr J Med Sci.* 1994;30(7):510-3.
266. Mehilli J, Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart.* 2020;106(7):487-92.
267. Moraleda Salas MT, Camacho Freire SJ, Roa Garrido MJ, Gómez Menchero AE, Díaz Fernández JF. Síndrome coronario agudo de repetición: lo que la coronariografía esconde. *Cardiocre.* 2017;52(1):38-40.
268. Lindefjeld DS, Gomez-Menchero A, Diaz JF. Management of a distal coronary pseudoaneurysm using an amplatzer vascular plug II. (1878-0938 (Electronic)).



269. Persu A, Lopez-Sublet M, Al-Hussaini A, Pappaccogli M, Radhouani I, Van der Niepen P, et al. Prevalence and Disease Spectrum of Extracoronary Arterial Abnormalities in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA cardiology*. 2021.
270. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):517-28.
271. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31-50.
272. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
273. Danzi S, Klein I. Alterations in thyroid hormones that accompany cardiovascular disease. *Clinical Thyroidology*. 2009;21(1):3-5.
274. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14058.
275. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):35-45.
276. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. In: *Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9.a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005:398-496.
277. Abdulaziz Qari F. Thyroid Hormone Profile in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(7):e26919.
278. Zhang M, Sara JD, Matsuzawa Y, Gharib H, Bell MR, Gulati R, et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2016;37(26):2055-65.
279. Mantzoros CS, Evagelopoulou K, Moses AC. Outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1995;5(5):383-7.
280. Pezzini A, Del Zotto E, Mazziotti G, Ruggeri G, Franco F, Giossi A, et al. Thyroid autoimmunity and spontaneous cervical artery dissection. *Stroke*. 2006;37(9):2375-7.
281. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-91.

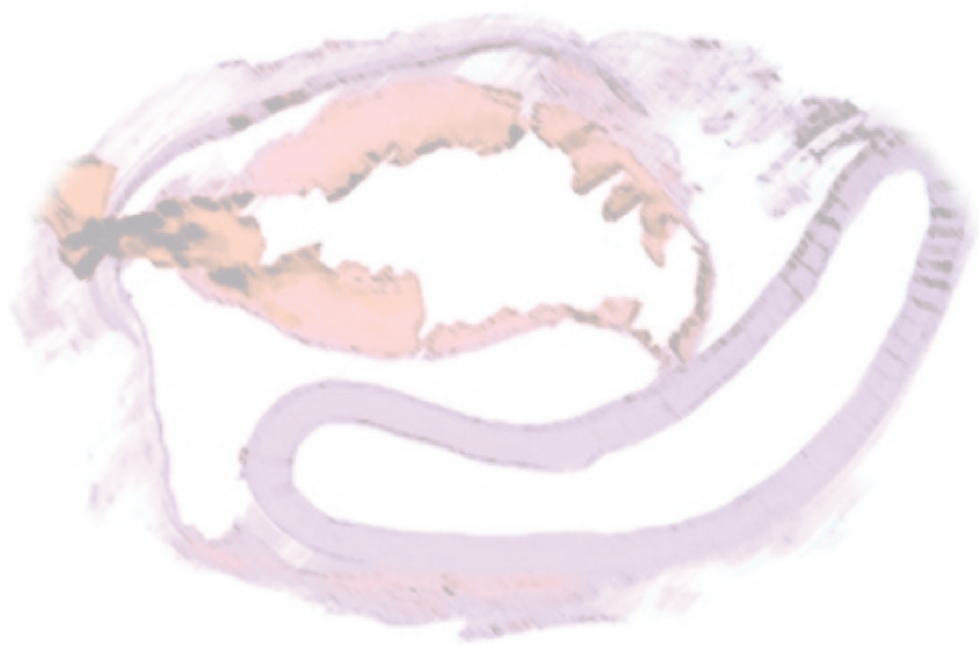
282. Ferrero-Guadagnoli A, Contreras AE, Leonardi CR, Ballarino MA, Brenna EJ, Ferrero-Guadagnoli CE. Multivessel spontaneous coronary artery dissection in a puerperal young woman. *Arch Cardiol Mex.* 2017;87(1):96-9.
283. Parving HH, Helin G, Garbarsch C, Johansen AA, Jensen BA, Helin P, et al. Acid glycosaminoglycans in myxoedema. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982;16(2):207-10.
284. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Wight TN, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1642-8.





Impreso en España.  
*Enero 2022*





Universidad  
de Huelva