Rev Esp Cardiol. 2019;72(8):625–633

Artículo original

Disección coronaria espontánea e hipotiroidismo

Santiago Jesús Camacho Freire[a,*], José Francisco Díaz Fernández[a], Livia Luciana Gheorghe[a], Antonio Enrique Gómez Menchero[a], Javier León Jiménez[a], Jessica Roa Garrido[a], Rosa Cardenal Piris[a], Miguel Pedregal González[b], Teresa Bastante[c], Marcos García Guimaraes[c], Alberto Vera[c], Javier Cuesta[c], Fernando Rivero[c] y Fernando Alfonso[c]

[a] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España*
[b] *Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Huelva, Distrito Sanitario Huelva-Costa, Huelva, España*
[c] *Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*

Historia del artículo:
Recibido el 7 de noviembre de 2017
Aceptado el 8 de junio de 2018
On-line el 7 de julio de 2018

Palabras clave:
Angiografía coronaria
Disección coronaria espontánea
Hipotiroidismo
Intervención coronaria percutánea

RESUMEN

Introducción y objetivos: La hormona tiroidea afecta al metabolismo de todos los tejidos del organismo. El objetivo es analizar la prevalencia y las implicaciones de las alteraciones tiroideas en una cohorte de pacientes consecutivos con disección coronaria espontánea (DCE).
Métodos: Se evaluó a 73 pacientes diagnosticados de DCE y se compararon las características y la evolución clínica de los pacientes eutiroideos frente a los hipotiroideos. Se comparó posteriormente la prevalencia de alteraciones tiroideas y las características clínicas de estos pacientes con las de 73 pacientes con síndrome coronario agudo pero sin DCE emparejados por edad, sexo y presentación clínica.
Resultados: La media de edad fue 55 ± 12 años y el 26% tenía hipotiroidismo. Los pacientes con DCE e hipotiroidismo eran todas mujeres (el 100 frente al 69%; p = 0,01), tenían disecciones más distales (el 74 frente al 41%; p = 0,03), en arterias en tirabuzón (el 68 frente al 41%; p = 0,03) y recibieron tratamiento más conservador (el 79 frente al 41%; p = 0,007). Durante un seguimiento medio de 4,1 ± 3,8 años, la tasa 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 con síndrome coronario agudo sin DCE (el 26 frente al 8%; p = 0,004).
Conclusiones: Hay una elevada prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes con DCE. Los pacientes hipotiroideos con DCE son más frecuentemente mujeres, tienen disecciones más distales y en arterias en tirabuzón y reciben tratamiento más conservador.
© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Spontaneous Coronary Artery Dissection and Hypothyroidism

Keywords:
Coronary angiography
Spontaneous coronary artery dissection
Hypothyroidism
Percutaneous coronary intervention

ABSTRACT

Introduction and objectives: Thyroid hormone affects the metabolism of all tissues in the body. The aim of this study was to analyze the prevalence and implications of thyroid disorders in a cohort of consecutive patients with spontaneous coronary artery dissection (SCAD).
Methods: A total of 73 patients with SCAD were analyzed. Baseline characteristics and clinical outcomes were compared between euthyroid and hypothyroid patients. Subsequently, the prevalence of thyroid function abnormalities and the clinical characteristics of SCAD patients were compared with those in 73 patients with acute coronary syndrome but without SCAD, matched by age, sex, and presentation.
Results: Mean age was 55 ± 12 years and 26% had hypothyroidism. Compared with patients with normal thyroid function, patients with SCAD and hypothyroidism were all women (100% vs 69%, *P* = .01), more frequently had dissection in distal (74% vs 41%, *P* = .03) and tortuous coronary segments (68% vs 41%, p = .03), and more frequently received conservative medical management (79% vs 41%, *P* = .007). During a mean clinical follow-up of 4.1 ± 3.8 years, 23% of the patients had adverse cardiac events irrespective of thyroid function status. The prevalence of hypothyroidism was higher in patients with SCAD than in matched patients with acute coronary syndrome without SCAD (26% vs 8%, *P* = .004).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.02.006

* Autor para correspondencia: Secretaría de Hemodinámica, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Ronda Norte s/n, primera planta, 21005 Huelva, España.
Correo electrónico: navallana@hotmail.com (S.J. Camacho Freire).

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.003
0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusions: There is a high prevalence of hypothyroidism in patients with SCAD. Patients with SCAD and hypothyroidism are more frequently women, more frequently have distal dissections in tortuous vessels, and are more frequently managed with a conservative medical strategy.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DCE: disección coronaria espontánea
DFM: displasia fibromuscular
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa infrecuente de enfermedad coronaria cuyos fisiopatología y tratamiento son todavía motivo de debate tras más de 8 décadas desde su primera descripción[1]. La presentación clínica es variable, generalmente como un síndrome coronario agudo (SCA), pero algunos pacientes se presentan en *shock* cardiogénico o incluso con muerte súbita[2–7]. La DCE es una causa especialmente importante de SCA en mujeres jóvenes sin factores de riesgo coronario[5], aunque la mayoría de las DCE ocurren en pacientes de mediana edad con factores de riesgo cardiovascular[2–8].

Se han descrito multitud de factores o situaciones que pueden actuar como predisponentes o desencadenantes de esta entidad; destacan el embarazo, el periparto o la perimenopausia, el uso de anticonceptivos[9], las drogas (especialmente cocaína) o sustancias vasoconstrictoras (antimigrañosas), el espasmo coronario, el ejercicio físico intenso, el estrés emocional y las enfermedades del tejido conectivo. La DCE también se ha asociado con enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias[2–8,10], aunque al realizar un análisis sistemático de marcadores inflamatorios o autoinmunitarios, estos raramente se detectan[11]. Recientemente, la displasia fibromuscular (DFM) se ha vinculado como un factor emergente de riesgo de DCE, y en algunas series muestra una prevalencia de hasta el 72%[4,8].

La hormona tiroidea afecta al metabolismo de todas las células y tejidos del organismo. La asociación de hipotiroidismo con disecciones arteriales espontáneas «no coronarias» (fundamentalmente aórtica, carotídea y vertebral) es bien conocida y, en algunos estudios, alcanza una prevalencia del 31%[12]. Aunque de forma anecdótica se ha descrito a algún paciente con DCE asociada con hipotiroidismo, la posible asociación y las implicaciones del hipotiroidismo para los pacientes con DCE no se han estudiado sistemáticamente[13].

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de alteraciones tiroideas en una cohorte de pacientes consecutivos con DCE y comparar las características clínicas, anatómicas y pronósticas en función de si estos pacientes presentan alguna alteración de la función tiroidea o no.

MÉTODOS

Se incluyó en este estudio a todos los pacientes con diagnóstico de DCE ingresados en 2 centros universitarios terciarios. El primer centro, el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva, incluyó a pacientes en 2000-2017 y el segundo, el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, en 2010-2017. Estos 2 centros siguieron un protocolo similar para el diagnóstico de DCE basado en un alto nivel de sospecha clínica para el diagnóstico de esta enfermedad. En todos los casos, 2 cardiólogos intervencionistas experimentados y con interés en esta entidad confirmaron el diagnóstico angiográfico de DCE tras revisar conjuntamente los estudios angiográficos. Atendiendo a la clasificación de Saw et al.[14], se categorizó a los pacientes en disección de tipo 1 (en la que se aprecia una imagen de *flap* intimal con imagen de doble luz con o sin retención de contraste), de tipo 2 (cuando existe un afilamiento de la luz arterial extenso y difuso); sin *flap* arterial (que representa un hematoma intramural), y de tipo 3 (lesión de aspecto focal o tubular, similar a las lesiones ateroescleróticas). Se evaluó la presencia de tortuosidad coronaria; su grado más extremo se clasificó como arterias «en tirabuzón» y su localización en el vaso atendiendo a las definiciones propuestas por la Clínica Mayo[15]. En ambos centros, en los casos dudosos, se intentó realizar alguna técnica de imagen intracoronaria (ecografía intracoronaria o tomografía de coherencia óptica) para confirmar o descartar el diagnóstico. Los segmentos angiográficos afectados se midieron utilizando angiografía coronaria cuantitativa. En los últimos 5 años del estudio, en ambos centros se intentó también evaluar sistemáticamente la presencia de DFM, aunque no se siguió un protocolo diagnóstico específico en este sentido. Solo se consideró definitorio de DFM el patrón difuso multifocal clásico «en cuentas de rosario» *(string-of-beads)*.

Todos los datos epidemiológicos, los factores de riesgo, los posibles predisponentes y desencadenantes, las características clínicas, el tratamiento, el pronóstico y la aparición a largo plazo de recurrencias o eventos adversos cardiacos mayores (MACE) se analizaron prospectivamente. A los pacientes con sospecha clínica de alguna enfermedad sistémica clásicamente asociada con la DCE, se los estudió según la práctica clínica habitual para intentar la confirmación del diagnóstico[2–8,10].

La afección tiroidea se analizó específicamente y se clasificó en 3 tipos: *a)* hipotiroidismo si había un diagnóstico clínico previo o cuando se detectaron altas concentraciones de tirotropina (TSH $\geq$ 5,0 mU/ml); *b)* eutiroidismo cuando no había antecedentes o diagnóstico previo de alteración de la función tiroidea y las cifras de TSH y tiroxina libre (T4L) eran normales, y *c)* hipertiroidismo si había antecedentes de este o TSH $\leq$ 0,3 mU/ml. A su vez, se dividió a los pacientes hipotiroideos en subgrupos en función de si recibían o no terapia hormonal sustitutiva y, en su caso, si mantenían un buen (0,3 mU/ml $\leq$ TSH 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, se dio seguimiento clínico prospectivo a todos los pacientes con DCE en la consulta de cardiología, para detectar la aparición de MACE (muerte cardiovascular y total, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, necesidad de cirugía de revascularización coronaria y necesidad de revascularización de la lesión diana).

El protocolo para el estudio sistemático de la DCE ha ido evolucionando según ha progresado el conocimiento sobre esta enfermedad. Este protocolo de estudio se presentó en el año 2015 en la reunión anual de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología, y los correspondientes comités éticos de ambos centros hospitalarios aprobaron en 2017 su versión más actualizada.

Por otro lado, y simplemente a modo de referencia, 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 emparejarlos con la serie de pacientes con DCE, atendiendo a edad, sexo y presentación clínica. Un solo cardiólogo experimentado revisó todas las angiografías de este grupo. Todos los pacientes con SCA tenían, por protocolo, una determinación analítica general extensa que incluía, entre otros, el perfil tiroideo.

Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher (si los valores esperados en las celdas eran < 5). Las variables continuas se presentan en forma de media ± desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables continuas sin una distribución normal se presentan como mediana [intervalo 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 y el hipotiroideo, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales con regresión de Cox para el análisis de eventos adversos en el seguimiento (presentados como *hazard ratio* [HR] con sus intervalos de confianza del 95% [IC95%]). Para valorar la asociación entre variables dicotómicas entre el grupo de DCE y el grupo sin DCE, se calculó la razón de probabilidades u *odds ratio*. Además se realizó un análisis logístico condicionado para analizar la prevalencia de hipotiroidismo entre ambas series tras ajustar por posibles factores de confusión basales. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 73 pacientes consecutivos con DCE. Se clasificó como hipotiroideos al 26% de ellos. La mayoría de los pacientes con DCE eran mujeres (77%; n = 56), de raza caucásica, con relativamente pocos factores de riesgo cardiovascular. En la tabla 1 se recogen las diferencias en las características basales de los pacientes con DCE en función de su estado tiroideo. 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 (el 100 frente al 69%; p = 0,01), con tendencia no significativa a mayores prevalencias de DFM (el 36% [4/11] frente al 24% [7/29]; p = 0,43) y dislipemia (el 58% [n = 11] frente al 35% [n = 24]; p = 0,09) en comparación con los pacientes eutiroideos. En todos los casos la forma de presentación fue como SCA (tabla 1). Las características angiográficas de ambos grupos se comparan en la tabla 2. La mayoría de los pacientes presentaron disección de tipos 1 o 2, única, larga (> 25 mm), localizada sobre la arteria descendente anterior y en segmentos coronarios distales. Los pacientes con DCE con hipotiroidismo presentaron mayor frecuencia de afección distal de los vasos (el 74% [n = 14] frente al 41% [n = 22]; p = 0,03) y también una tendencia a mostrar una

Tabla 1
Características clínicas y demográficas del grupo con disección coronaria espontánea

	Todos (n = 73)	Eutiroideos (n = 54)	Hipotiroideos (n = 19)	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)	0,29
Revascularización previa	3 (4)	3 (6)	0 (0)	0,39
Fibrilación auricular	5 (7)	3 (6)	2 (11)	0,38
ACV	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1,0
Factores clásicos asociados con DCE				
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 (0)	1,0
Conectivopatías	0	0	0	
Displasia fibromuscular (% del total estudiado)	11/40 (28)	7/29 (24)	4/11 (36)	0,43
Forma de presentación				
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 (0)	1,0
Elevación de troponinas	68 (93)	50 (93)	18 (95)	1,0
FEVI (%)	52 ± 7	52 ± 7	52 ± 8	1,0
FEVI < 55%	15 (21)	12 (22)	3 (15)	

ACV: accidente cerebrovascular; DCE: disección coronaria espontánea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 2
Características angiográficas del grupo con disección coronaria espontánea

	Todos (n = 73)	Eutiroideos (n = 54)	Hipotiroideos (n = 19)	p
Disección 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 (0)	
TCI	2 (3)	2 (4)	0 (0)	
OM	2 (3)	2 (4)	0 (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 TIMI				0,83
0	19 (26)	15 (28)	4 (21)	
1	4 (5)	3 (6)	1 (5)	
2	8 (11)	4 (7)	4 (21)	
3	42 (58)	32 (59)	10 (53)	
Ateroesclerosis coronaria	9 (12)	7 (13)	2 (11)	0,57
Afección en bifurcación	10 (14)	8 (15)	2 (11)	0,48
Afección en 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
Longitud > 25 mm	50 (68)	34 (63)	16 (84)	0,10
Longitud por ACC (mm)	43 ± 29	37 ± 37	44 ± 27	0,059
Diámetro referencia proximal por ACC (mm)	2,8 ± 0,7	3,1 ± 0,7	2,7 ± 0,7	0,13
Obstrucción por 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)	

ACC: angiografía coronaria cuantitativa; ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior; OM: arteria obtusa marginal; TCI: tronco común coronario izquierdo; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction.*
Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

afección más difusa (el 84% [n = 16] frente al 63% [n = 34]; p = 0,1). Por medición con angiografía coronaria cuantitativa, los vasos de los pacientes con DCE tendían a ser más pequeños (diámetro medio de referencia proximal por angiografía coronaria cuantitativa, 2,7 ± 0,7 frente a 3,1 ± 0,7 mm; p = 0,13) y con afección más difusa (longitud por angiografía coronaria cuantitativa, 44 ± 27 frente a 37 ± 37 mm; p = 0,059).

La mitad de los pacientes tenían arterias coronarias «en tirabuzón», y en la mitad de ellos con disecciones que comenzaban al inicio de la primera curvatura del vaso (tabla 2). El grupo con hipotiroidismo mostró mayor prevalencia de arterias con morfología en tirabuzón (el 68% [n = 13] frente al 41% [n = 22]; p = 0,038). En 2 pacientes, ambos hipotiroideos, se produjo con el catéter diagnostico una disección coronaria iatrogénica 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 2). Durante los primeros años, se usó ecografía intracoronaria algo más que la tomografía de coherencia óptica (debido a su disponibilidad desde hace más de una década), tendencia que se invirtió en los últimos años. Estas técnicas se realizaron a elección del cardiólogo que realizó la coronariografía (fundamentalmente en pacientes con disecciones de tipos 2 o 3) para confirmar el diagnóstico u optimizar el tratamiento.

El tratamiento terapéutico de los pacientes con DCE se resume en la tabla 3. Se realizó intervención coronaria percutánea a la mitad de los pacientes, al 64% (n = 23) de ellos mediante *stents* farmacoactivos. La intervención coronaria percutánea se utilizó fundamentalmente para los pacientes diagnosticados más de 10 años antes, y el tratamiento médico conservador fue más frecuente en los pacientes con diagnóstico más reciente (el 27% con tratamiento conservador antes de 2011 frente al 61% después; p = 0,008). Solo 1 paciente que presentaba una disección aórtica concomitante requirió cirugía de revascularización coronaria. Es importante destacar que en el grupo de DCE asociada con hipotiroidismo (con una afección más distal, vasos algo más pequeños y tortuosos y con una afección más difusa) se optó más frecuentemente por una estrategia conservadora de tratamiento médico (el 79% [n = 15] frente al 41% [n = 22]; p = 0,007). La figura 1 y la figura 2 muestran casos ilustrativos de esta serie.

Al alta hospitalaria se mantuvo la doble antiagregación al 71% de los pacientes. Dos pacientes fallecieron durante la hospitalización; en el resto, una vez pasada la fase aguda, los síntomas desaparecieron y el pronóstico fue favorable.

Tabla 3
Tratamiento del grupo con disección coronaria espontánea

	Todos (n = 73)	Eutiroideos (n = 54)	Hipotiroideos (n = 19)	p
Conservador	37 (51)	22 (41)	15 (79)	0,007
Revascularización	36 (49)	32 (59)	4 (21)	0,1
SFA	17 (47)	13 (41)	4 (100)	
SR	6 (17)	6 (19)	0 (0)	
SC	10 (28)	10 (31)	0 (0)	
Fallida	1 (3)	1 (3)	0 (0)	
Cirugía de revascularización	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1
Técnicas de imagen intracoronaria	24 (33)	19 (35)	5 (27)	0,4
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 del stent (mm)	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,6	0,83
Longitud total del stent (mm)	45 ± 30	41,8 ± 26	63,7 ± 58	0,02
Éxito del implante	33 (100)	29 (100)	4 (100)	1,0
Complicaciones en el procedimiento	5 (7)	3 (6)	2 (11)	0,23
Disección de bordes del *stent*	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Rotura del balón	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Disección del catéter	2 (3)	0 (0)	2 (11)	
Muerte en el procedimiento	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Seguimiento	30 (41)	24 (44)	6 (32)	0,63
Angiográfico	25 (29)	21 (39)	4 (21)	
TC coronaria	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 antes de la coronariografía				0,45
No	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
AAS	2 (3)	1 (2)	1 (5)	
AAS + clopidogrel	53 (73)	41 (76)	12 (63)	
AAS + ticagrelor	15 (21)	10 (19)	5 (26)	
AAS + prasugrel	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)	
Fibrinolisis	11 (15)	11 (20)	0 (0)	0,056
Tiempo de doble antiagregación (meses)	11,8 ± 10,0	12,1 ± 11,0	10,8 ± 5,7	0,70
Doble antiagregación indefinidamente	14 (19)	9 (17)	5 (26)	

AAS: ácido acetilsalicílico; IVUS: ecografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; SFA: *stent* farmacoactivo; SR: *stent* reabsorbible; SC: *stent* convencional; TC: tomografía computarizada.
Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Se realizó un seguimiento clínico a largo plazo de todos los pacientes (4,1 ± 3,8; mediana, 3,1 [1,0-6,7] años) con una tasa general de MACE del 23% (n = 17) (tabla 4), fundamentalmente a expensas de revascularización y reinfarto. La fibrinolisis, la anticoagulación previa, el tipo de tratamiento conservador o intervencionista y las arterias en tirabuzón no se asociaron con mayor riesgo de MACE 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; IC95%, 0,23-2,47; p = 0,65). Presentaron recurrencias de la DCE durante el seguimiento 7 pacientes (10%), generalmente en otra arteria diferente de la inicial (todos ellos recibían tratamiento con bloqueadores beta). Los pacientes hipotiroideos presentaron una tasa de recidivas de DCE similar a la de los eutiroideos (HR = 0,22; IC95%, 0,38-1,35; p = 0,1).

Se logró realizar una revisión anatómica tardía de la evolución de la morfología de la DCE (angiografía o tomografía computarizada coronaria) al 41% (n = 30) de los pacientes (mediana de tiempo de seguimiento, 2,5 [1,1-5,0] años). En la mayoría de los casos (80%) la imagen de DCE desapareció en el seguimiento. Sin embargo, en 6 pacientes se demostró persistencia de la DCE (fundamentalmente pacientes que al inicio presentaban disecciones espiroideas de tipo 1 que afectaban a largos trayectos coronarios). Hubo una tendencia no significativa hacia una menor resolución en los pacientes hipotiroideos que en los eutiroideos (el 50% [n = 3] frente al 12% [n = 3]; p = 0,08).

Finalmente, simplemente a modo de referencia, se compararon las características de los 73 pacientes con DCE con las del grupo de 73 pacientes consecutivos con SCA (emparejados por edad, sexo y

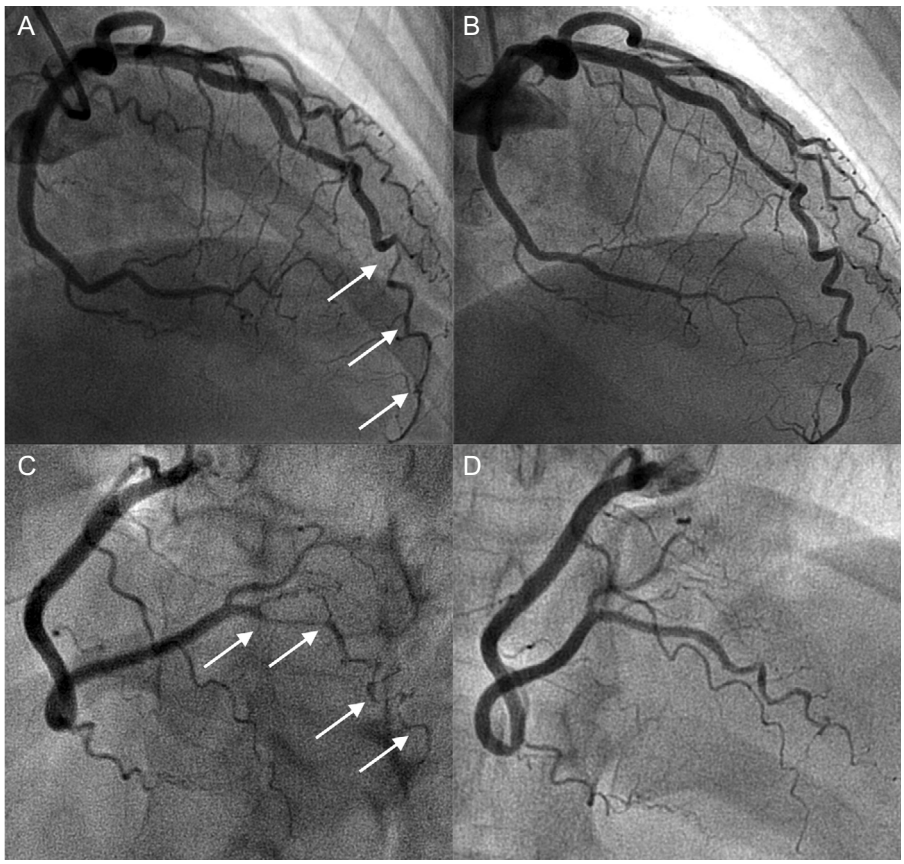

Figura 1. Coronariografía de una paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea múltiple. A y B: angiografía de la arteria descendente anterior con disección de tipo 2 (hematoma intramural) con afección de segmento distal en tirabuzón (flechas) y su resolución en el seguimiento. C y D: angiografía de la rama posterolateral derecha con disección de tipo 2 (flechas) y su resolución en el seguimiento.

presentación clínica) pero sin DCE, utilizados como control (tabla 5). El grupo de DCE presentó una prevalencia de hipotiroidismo significativamente superior a la encontrada en los pacientes con SCA sin DCE (el 26% [n = 19] frente al 8% [n = 6]; p = 0,004; *odds ratio* = 3,92; IC95%, 1,46-10,52). Los pacientes con DCE presentaron una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, más frecuentemente arterias en tirabuzón, con mayor afección distal y de la arteria descendente anterior, significativamente menor que los pacientes estudiados por SCA sin DCE (tabla 5).

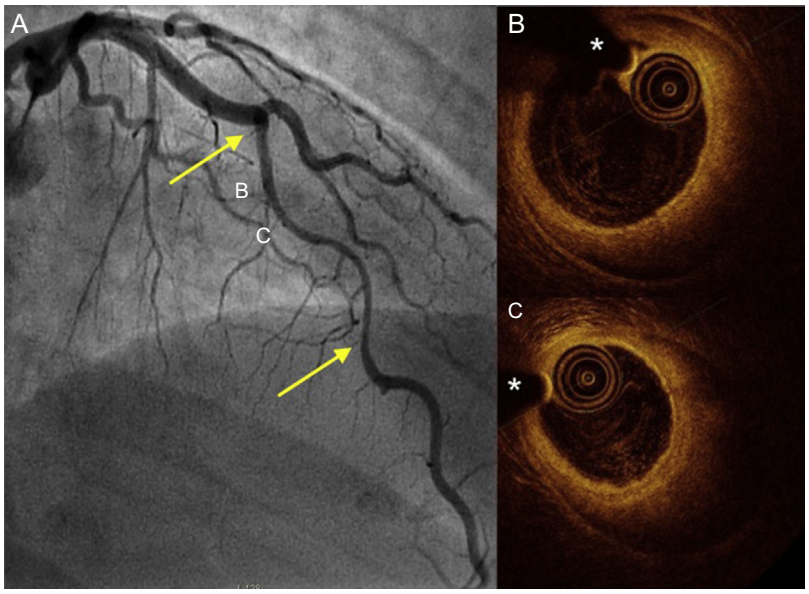

Figura 2. Coronariografía e imagen de OCT de una paciente hipotiroidea con disección coronaria espontánea. A: angiografía de la arteria descendente anterior con disección larga de tipo 2 (flechas). B y C: imágenes de OCT de los segmentos proximal y medio que muestran una capa intimomedial íntegra que 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.

Tabla 4
Eventos en el seguimiento del grupo con disección coronaria espontánea

	Todos (n = 73)	Eutiroideos (n = 54)	Hipotiroideos (n = 19)	p
RLD (% ICP)	2 (6)	2 (6)	0 (0)	1,0
Trombosis del stent (% ICP)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	1,0
MACE	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 (0)	
ACV	4 (5)	3 (6)	1 (5)	
Recidivas	7 (10)	4 (7)	3 (16)	0,36
Misma arteria	1 (1)	4 (7)	2 (11)	
Otra arteria	6 (8)	0 (0)	1 (5)	
Tiempo hasta la recidiva (meses)	35,6 ± 27,0	42,4 ± 35,3	25,4 ± 6,9	0,57

ACV: accidente cerebrovascular; CRC: cirugía de revascularización coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; MACE: eventos adversos cardiacos mayores; RLD: necesidad de revascularización de lesión diana.
Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero específicamente centrado en analizar la posible asociación y las implicaciones del hipotiroidismo en pacientes con DCE. El estudio analizó todos los casosconsecutivos (n = 73) de DCE diagnosticados en 2 hospitales terciarios durante un largo periodo. Esta es la serie más amplia sobre esta enfermedad en España. Los pacientes con DCE presentaron una elevada prevalencia de hipotiroidismo. Los hallazgos apuntan a una posible asociación entre estas 2 entidades. Sin embargo, es importante destacar que asociación no implica necesariamente causalidad. Al comparar a los pacientes con DCE según su estado de función tiroidea, los pacientes con DCE e hipotiroidismo eran más frecuentemente mujeres y con disecciones más distales y en arterias en tirabuzón y se los trató de manera más conservadora que a los pacientes eutiroideos con DCE. De un modo exploratorio, en este estudio se encontró una menor prevalencia de alteraciones tiroideas en un grupo de pacientes con SCA sin DCE que se había equilibrado por edad, sexo y forma de presentación. Estos datos indican que la prevalencia de las alteraciones tiroideas es mayor en los pacientes con SCA causados por DCE.

La DCE es una enfermedad rara que sigue estando infradiagnosticada. Sin embargo, el interés y la preocupación por esta entidad y la disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas explican su creciente diagnóstico. Las hormonas tiroideas tienen parte fundamental en la función del sistema cardiovascular y la hemodinámica cardiaca[16–18]. Cambios incluso leves en la función tiroidea afectan a la frecuencia y el ritmo cardiaco, la función ventricular y el colesterol circulante e incrementan el riesgo de enfermedad coronaria y la mortalidad[19]. Aunque continúa siendo motivo de debate[20], fundamentalmente por las diferentes definiciones de hipotiroidismo[21], la prevalencia de hipotiroidismo en comunidades sin carencias de yodo se encuentra en un 1-2% de la población, y es hasta 10 veces más frecuente en mujeres que en varones[22].

Recientes estudios también han demostrado una prevalencia relativamente alta de alteraciones tiroideas en pacientes con SCA[23]. Zhang et al.[24] estudiaron la relación entre hipotiroidismo y MACE en 2.430 tratados con intervención coronaria percutánea (la mitad con SCA). Los pacientes hipotiroideos presentaron mayor tasa de MACE que los eutiroideos. Además, un adecuado control del tratamiento mediante terapia hormonal sustitutiva resultó efectivo en la prevención de eventos. Ninguno de estos estudios, sin embargo, hace mención al porcentaje de SCA debidos a DCE.

Ya está demostrada la relación de la enfermedad tiroidea con la disección arterial «no coronaria» en diferentes territorios. Por un lado, existen series que demuestran una asociación entre alteraciones tiroideas y las disecciones aórticas. Rosenmann et al.[12] publicaron una serie de 101 pacientes con disección aórtica en la que demostraron una prevalencia de hipotiroidismo del 22%, frente al 8% en el grupo de control. Este aumento de la prevalencia se podría explicar por la alteración en el metabolismo de los glucosaminoglucanos tanto en el hipotiroidismo como en la disección aórtica[12]. Por otro lado, el hipotiroidismo se ha asociado con una mayor frecuencia de disección coronaria iatrogénica durante la angioplastia[25]. En la presente serie, 2 pacientes hipotiroideos presentaron durante el procedimiento una disección coronaria iatrogénica en un segmento antes angiográficamente sano. Estudios previos ya indicaban un mayor riesgo de disección iatrogénica en segmentos aparentemente sanos de pacientes con DCE[26].

Por último, también se han asociado las alteraciones tiroideas con accidentes cerebrovasculares por disección espontánea de la arteria cervical. Pezzini et al.[27] compararon a 29 pacientes con accidente cerebrovascular secundario a disección de la arteria cervical frente a 29 con accidente cerebrovascular sin disección. Al estudiar los parámetros de autoinmunidad tiroidea, el grupo con disección de la arteria cervical presentó más frecuentemente anticuerpos antitiroideos[27]. Esta forma de autoinmunidad podría relacionarse con el proceso de inflamación local y con la disección de la arteria cervical. Metanálisis recientes confirman dicha asociación en pacientes menores de 65 años[28].

Curiosamente, a pesar de la existencia de múltiples estudios en los que se han relacionado las disecciones arteriales en distintos niveles con la presencia de alteraciones tiroideas, la relación entre hipotiroidismo y DCE solo se ha indicado en la bibliografía en casos muy anecdóticos o circunstanciales. Así, su presencia se ha mencionado en la descripción general de posibles factores de riesgo y comorbilidades, con prevalencias del 11,9 y el 13,1%[8,29]. Sin embargo, ninguna de estas series se ha centrado en analizar esta posible asociación, que solo se ha mencionado de modo marginal. Únicamente se ha descrito con detalle 1 caso de DCE en un paciente con hipotiroidismo grave[13] y otro con afección multivaso durante el puerperio[30].

Se desconoce actualmente la fisiopatología subyacente que podría explicar la asociación entre hipotiroidismo y DCE. A pesar de que no se dispone de datos sobre los cambios histológicos específicos en la pared coronaria, se ha propuesto que podría estar implicado un depósito mixedematoso[31]. Así, en el hipotiroidismo se ha descrito retención intersticial de agua y sodio

Tabla 5
Características basales de los grupos con disección coronaria espontánea y con SCA sin disección coronaria espontánea

	DCE (n = 73)	Controles (n = 73)	OR (IC95%)	p
Edad (años)	55 ± 12	55 ± 12		0,88
Mujeres	56 (77)	56 (77)		1
Factores de riesgo cardiovascular				
Tabaquismo	41 (57)	56 (77)	0,389 (0,19-0,79)	0,009
Actual	26 (36)	40 (55)	0,45 (0,23-0,89)	0,02
Previo	15 (21)	16 (22)	1,08 (0,49-2,40)	0,84
Hipertensión	35 (48)	46 (63)	0,54 (0,27-1,04)	0,068
Diabetes mellitus tipo 2	6 (8)	22 (30)	0,20 (0,07-0,54)	0,001
Dislipemia	30 (41)	40 (55)	0,57 (0,29-1,10)	0,09
Cardiopatía isquémica previa	4 (5)	7 (10)	0,54 (0,15-1,95)	0,25
Revascularización previa	3 (4)	6 (8)	0,47 (0,11-1,99)	0,24
Fibrilación auricular	5 (7)	2 (3)	2,6 (0,48-13,9)	0,22
ACV	2 (3)	1 (1)	2,02 (0,17-22,8)	0,55
Factores clásicos asociados con DCE				
Anticonceptivos (% de mujeres)	7 (13)	1 (2)	7,85 (0,93-66,1)	0,06
Ejercicio físico extenuante	6 (8)	0 (0)		0,015
Periparto (% de mujeres)	2 (4)	0 (0)		0,25
Perimenopausia (% de mujeres)	1 (3)	1 (3)	1,0 (0,06-16,39)	1,0
Conectivopatías	0	0		
Alteración de la función tiroidea	19 (26)	8 (11)		0,019
Hipotiroidismo	19 (26)	6 (8)	2,85 (1,16-7,04)	0,004
Hipertiroidismo	0 (0)	2 (3)	3,92 (1,46-10,52)	—
Síndrome coronario agudo	73 (100)	73 (100)		1,0
SCACEST	26 (36)	35 (48)	0,60 (0,30-1,16)	0,13
SCASEST	46 (63)	37 (51)	1,65 (0,85-3,20)	0,13
Muerte súbita	1 (1)	1 (1)		1,0
Vaso enfermo				
ADA	47 (64)	31 (42)	2,44 (1,25-4,77)	0,008
ACD	15 (21)	23 (32)	0,56 (0,26-1,19)	0,13
Circunfleja	9 (12)	9 (12)	1,0 (0,37-2,68)	1,0
TCI	2 (3)	10 (14)	0,17 (0,04-0,84)	0,016
Segmento afectado				
Proximal	14 (19)	27 (37)	0,40 (0,19-0,85)	0,016
Medio	23 (32)	31 (43)	0,62 (0,32-1,22)	0,17
Distal	36 (49)	15 (21)	3,76 (1,81-7,80)	0,0002
Flujo TIMI				
0	19 (26)	17 (24)	0,60 (0,30-1,16)	0,69
1	4 (5)	2 (3)	2,06 (0,36-11,6)	0,68
2	8 (11)	9 (13)	0,88 (0,32-2,41)	0,79
3	42 (58)	44 (61)	0,89 (0,46-1,72)	0,74
Arterias en tirabuzón	35 (48)	20 (27)	2,44 (1,22-4,86)	0,01

ACD: arteria coronaria derecha; ACV: accidente cerebrovascular; ADA: arteria descendente anterior; DCE: disección coronaria espontánea; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio;* SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TCI: tronco común izquierdo; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction.*
Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

en la pared vascular, con depósito de mucopolisacáridos hidrófilos, aumento del número de fibroblastos, disminución de la degradación del ácido hialurónico y un aumento en la síntesis de este por los fibroblastos[31]. También se ha postulado un aumento de ácido hialurónico en las fases iniciales de erosión de la placa[32]. Todos estos cambios, a su vez, podrían inducir disfunción endotelial y cierto grado de inflamación sistémica[33,34]. Estos hallazgos podrían explicar la relación entre hipotiroidismo y DCE con la formación de trombo en la interfaz entre la media y la adventicia, una mayor tendencia a las recidivas y a una menor resolución espontánea durante el seguimiento. 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 los pacientes con DCE, y en algunas series se han asociado con el pronóstico. En esta serie, las DCE asociadas con hipotiroidismo tenían más frecuentemente arterias coronarias en tirabuzón, pero no se asociaron con peor pronóstico.

La DFM se ha asociado con un aumento del riesgo de DCE. En la DFM hay 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[35]. En esta serie se encontró una prevalencia de alteraciones tiroideas no significativamente mayor en pacientes con DCE afectados de DFM.

Limitaciones

Aunque se trata de un número importante de casos con DCE (es la serie más grande publicada en España), 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 se obtuvo retrospectivamente de una base de datos de hemodinámica y en un momento temporal diferente, por lo que podría implicar un sesgo de selección. Por otro lado, la DCE no es una entidad fácil de diagnosticar. Los hematomas intramurales pueden pasar fácilmente inadvertidos en pacientes con SCA. Además, en este estudio la revisión de las coronariografías no se hizo con enmascaramiento del diagnóstico clínico. Finalmente, en esta serie la DFM no se estudió sistemáticamente en un pequeño porcentaje de pacientes. Todo ello indica que los resultados de este trabajo se deben considerar simplemente como generadores de hipótesis y que son necesarios nuevos estudios para confirmar estos hallazgos.

CONCLUSIONES

Existe una elevada prevalencia de hipotiroidismo en pacientes consecutivos con DCE no seleccionados. Los pacientes con DCE e hipotiroidismo son más frecuentemente mujeres, presentan con mayor frecuencia trayectos coronarios en tirabuzón y condicionan disecciones más distales tratadas de modo más conservador. Aunque preliminares, los datos obtenidos indican que el hipotiroidismo podría estar involucrado en la patogenia de la DCE.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La DCE es una afección rara y frecuentemente infradiagnosticada. Se han descrito multitud de posibles factores desencadenantes o predisponentes. Su posible asociación con alteraciones de la función tiroidea no se ha estudiado. Sin embargo, el hipotiroidismo se ha asociado con un aumento de las disecciones arteriales en otros territorios «no coronarios», además de un aumento de eventos durante el intervencionismo coronario.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio demuestra una elevada prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes con DCE. Los pacientes con DCE e hipotiroidismo son más frecuentemente mujeres y con disecciones más distales y difusas y en segmentos en tirabuzón, y se los trata de modo más conservador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pretty H. Dissecting aneurysms of coronary artery in woman aged 42: rupture. *BMJ.* 1931;1:667.
2. Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection: new insights from the tip of the iceberg? *Circulation.* 2012;126:667–670.
3. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2010;96:801–808.
4. Alfonso F, Bastante T, Rivero F, et al. Spontaneous coronary artery dissection: from diagnosis to management. *Circ J.* 2014;78:2099–2110.
5. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol.* 2013;29:1027–1033.
6. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection: novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:638–641.
7. Giacoppo D, Capodanno D, Dangas G, Tamburino C. Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol.* 2014;175:8–20.
8. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors, and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:645–655.
9. Lempereur M, Grewal J, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection associated with β-HCG injections and fibromuscular dysplasia. *Can J Cardiol.* 2014;30:464e1-e3.
10. 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;9:866–868.
11. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. 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;5:1062–1070.
12. Rosenmann E, Yarom R. Dissecting aneurysm of the aorta and hypothyroidism. *Isr J Med Sci.* 1994;30:510–513.
13. Ionescu C, Chrissoheris M, Caracciolo EA. Spontaneous coronary artery dissection and severe hypothyroidism. *J Invasive Cardiol.* 2009;21:E60–E62.
14. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:1115–1122.
15. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:656–662.
16. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:517–528.
17. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:31–50.
18. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116:1725–1735.
19. Danzi S, Klein I. Alterations in thyroid hormones that accompany cardiovascular disease. *Clin Thyroidol.* 2009;21:3–5.
20. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14058.
21. Rugge 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;162:35–45.
22. 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.
23. Abdulaziz Qari F. Thyroid hormone profile in patients with acute coronary syndrome. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17:e26919.
24. Zhang M, Sara JD, Matsuzawa Y, et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2016;37:2055–2065.
25. Mantzoros CS, Evagelopoulou K, Moses AC. Outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 1995;5:383–387.
26. 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;9:1851–1853.
27. Pezzini A, Del Zotto E, Mazziotti G, et al. Thyroid autoimmunity and spontaneous cervical artery dissection. *Stroke.* 2006;37:2375–2377.
28. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2181–2191.
29. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1148–1158.
30. Ferrero-Guadagnoli A, Contreras AE, Leonardi CR, et al. Multivessel spontaneous coronary artery dissection in a puerperal young woman. *Arch Cardiol Mex.* 2017;87:96–99.
31. Parving HH, Helin G, Garbarsch C, et al. Acid glycosaminoglycans in myxoedema. *Clin Endocrinol.* 1982;16:207–210.
32. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: Insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1642–1648.
33. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3731–3737.
34. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:5076–5082.
35. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, d'Escamard V, Kovacic JC. Coronary artery manifestations of fibromuscular displasia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1033–1046.