



TESIS DOCTORAL

DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA EN ESPAÑA: DATOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO A NIVEL NACIONAL

Doctorando:

D. Marcos Manuel García Guimarães

Director:

Dr. Fernando Alfonso Manterola

Madrid, diciembre de 2021

Resultados parciales del presente trabajo de investigación han sido presentados por el doctorando en congresos de la especialidad, tanto a nivel nacional como internacional. Entre las comunicaciones presentadas destacamos:

- La comunicación titulada "*SR-SCAD: Long-Term Clinical Outcomes of SCAD From the Nationwide Prospective Spanish Registry*" que fue presentada como investigación clínica destacada (*Featured Clinical Research*) en el *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting* (TCT) de 2021 en Orlando, Florida, USA.
- La comunicación titulada "*SR-SCAD: Patient Characteristics, Management and Outcomes of Spontaneous Coronary Artery Dissection from a Spanish National Registry*" que fue presentada como *High Impact Clinical Research* en el *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting* (TCT) de 2019 en San Francisco, California, USA.
- La comunicación titulada "*In-hospital and one-year outcomes in spontaneous coronary artery dissection. Insights from the Spanish registry on SCAD (SR-SCAD)*", que fue presentada en formato póster en el *European Society of Cardiology (ESC) Congress* de 2021.
- La comunicación titulada "Evolución hospitalaria y al año de seguimiento en pacientes con disección coronaria espontánea. Datos del Registro Nacional de DCE (RN-DCE)", que fue presentada como Comunicación Oral en el Congreso Anual de la Sociedad Española de Cardiología de 2021.

Asimismo, esta investigación ha sido la base de varios artículos científicos publicados en revistas científicas de prestigio en la especialidad. A continuación, resumimos los trabajos más destacados en los que el doctorando ha firmado como primer autor o co-primer autor:

- 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. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74:15-23.
- Kotecha D*, García-Guimaraes M*, Premawardhana D, Pellegrini D, Oliver-Williams C, Bountziouka V, et al. Risks and benefits of percutaneous coronary intervention in spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2021;107:1398-1406.
- Díez-Villanueva P*, García-Guimaraes M*, Sanz-Ruiz R, Roura G, Macaya F, Barahona Alvarado JC, et al. Spontaneous coronary artery dissection in old patients: clinical features, angiographic findings, management and outcome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:926-932.
- Díez-Villanueva P*, García-Guimaraes M*, Macaya F, Masotti M, Nogales JM, Jimenez-Kockar M, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection and Menopause. *Am J Cardiol*. 2021;148:53-59.
- 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. *Coron Artery Dis*. 2021;32:509-516.

Al final del presente documento (**adenda 9**), se incluye el detalle de los trabajos publicados.

Agradecimientos

A mi director de tesis, el Doctor Fernando Alfonso, por la confianza que siempre ha depositado en mí. Por su exigencia, su franqueza, su incansable dedicación y disponibilidad. Deseo que su admirable pasión por el conocimiento se haya visto reflejada en esta tesis.

A mis compañeros cardiólogos intervencionistas, mis maestros, porque de todos ellos he aprendido algo: a Amparo Benedicto, Fernando Rivero, Teresa Bastante y Javier Cuesta; a Beatriz Vaquerizo, Neus Salvatella, Helena Tizón, Raúl Millán y Héctor Cubero. También a aquellos que sembraron en mí el germen del intervencionismo: a Nicolás Vázquez, José Manuel Vázquez, Ramón Calviño, Jorge Salgado, Guillermo Aldama, Pablo Piñón y Xacobe Flores.

A mis residentes, los mayores, los pequeños, en A Coruña, Madrid y Barcelona. Porque la Residencia es la mejor etapa de la vida, y guardo recuerdos imborrables. Especialmente agradecer a mis "coRs", Jorge Rodríguez y Paula Gargallo, porque han sido, son y serán siempre compañeros y amigos.

A Marcos Cruz y Carlos García-Esperón, por seguir siendo "*os tres de sempre*" desde la Facultad de Medicina de la USC.

A los de toda la vida, a Dora, Víctor, Óscar, Fabi, Chon, Teje y Fon. Porque con ellos siempre hay un sitio seguro, un sitio al que volver, donde ser uno mismo.

A Ángela, por soportarme y comprenderme, por estar siempre ahí. Porque su ambición y su esfuerzo son contagiosos. Porque ella me ha hecho mejor médico y mejor persona.

A mis padres, Arturo y Margarida, por el titánico esfuerzo que han hecho para ofrecerme todas las posibilidades. Porque vuestro orgullo es la única recompensa que merece la pena.

A mi hermano, Gerard, por ser también mi amigo. Porque se ha visto obligado a hacer las veces de padre conmigo. A Noa, mi sobrina, pequeña gran revolución. Siempre estaré ahí para ayudarte en tu camino.

A todos ellos, muchas gracias.

Guima

Dedicado a mi padre, Arturo García González

Resumen

Antecedentes: La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa infrecuente pero actualmente bien reconocida de síndrome coronario agudo.

Objetivos: Los objetivos fueron evaluar las características basales, evolución hospitalaria y pronóstico a largo plazo de pacientes con DCE, con datos procedentes de una cohorte prospectiva a nivel nacional.

Métodos: El Registro Nacional de DCE (RN-DCE) incluye casos incidentes de 34 centros a nivel nacional. Todos los estudios de angiografía coronaria fueron evaluados por un *corelab* en el centro coordinador. Se predefinió un evento adverso mayor intrahospitalario (MAE) como el combinado de muerte por todas las causas, shock cardiogénico, reinfarto, revascularización no planeada, arritmia ventricular o ictus. Se predefinió un evento adverso cardíaco y cerebrovascular mayor (MACCE) como el combinado de mortalidad por todas las causas, reinfarto, revascularización no planeada, recurrencia de DCE o ictus. Todos los eventos fueron asignados por un Comité de Eventos Clínicos independiente.

Resultados: Tras evaluación por el *corelab*, de junio de 2015 a diciembre de 2020, se incluyeron en el RN-DCE un total de 389 pacientes. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (88%), con una edad media de 53 años (RIC 47-60). La presentación clínica más frecuente fue como infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (54%), siendo la arteria descendente anterior la arteria coronaria más frecuentemente afectada (44%). El patrón angiográfico encontrado con mayor frecuencia fue un hematoma intramural (HIM) tipo 2 de la clasificación específica de DCE (61%). En un

78% de los casos, el manejo inicial fue conservador. Un 6,4% de los pacientes presentaron MAE durante el ingreso, a expensas de reinfartos (2,8%) y revascularizaciones no planeadas (4,4%). Con una mediana de seguimiento de 29 meses (RIC 17-38), 46 pacientes (13%) presentaron MACCE, a expensas de reinfartos (7,6%) y revascularizaciones no planeadas (6,2%). La historia previa de hipotiroidismo (HR 3,8; $p < 0,001$), la afectación de segmentos coronarios proximales (HR 2,7; $p = 0,009$), la presencia de una lesión de HIM tipo 2 (HR 2,1; $p = 0,037$) y la prescripción de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) al alta (HR 2,2; $p = 0,042$) se relacionaron de manera independiente con un mayor riesgo de MACCE en el seguimiento.

Conclusiones: En esta cohorte prospectiva amplia de pacientes con DCE, el pronóstico a medio plazo fue bueno, con una excelente supervivencia. Los eventos fueron en su mayoría precoces tras el diagnóstico inicial, a expensas de reinfartos y revascularizaciones no planeadas. La historia de hipotiroidismo, la afectación de segmentos coronarios proximales, la presencia de un HIM tipo 2 en angiografía y la prescripción de DAPT al alta se relacionaron con un mayor riesgo de MACCE en el seguimiento.

Índice

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	9
ÍNDICE	12
LISTA DE ABREVIATURAS	16
INTRODUCCIÓN	19
DEFINICIÓN	22
SUSTRATO FISIOPATOLÓGICO	23
EPIDEMIOLOGÍA	29
PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA DCE	32
DISPLASIA FIBROMUSCULAR (DFM)	32
ENFERMEDADES DEL COLÁGENO	36
TRASTORNOS INFLAMATORIOS CRÓNICOS / ENFERMEDADES DE ORIGEN AUTOINMUNE	37
ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA - HIPOTIROIDISMO	38
EMBARAZO	38
FACTORES GENÉTICOS	39
FACTORES PRECIPITANTES DE LOS EPISODIOS AGUDOS DE DCE	41
PRESENTACIÓN CLÍNICA	42
DIAGNÓSTICO	43
ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA	43
TÉCNICAS DE IMAGEN INTRACORONARIA (ICI)	49
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CORONARIA	57
RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR	60
DESPISTAJE DE ANOMALÍAS VASCULARES EXTRA-CORONARIAS Y DISPLASIA FIBROMUSCULAR	61
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DCE	63
TRATAMIENTO	65
TRATAMIENTO MÉDICO	65
ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN	70
RECOMENDACIONES RESPECTO AL EJERCICIO FÍSICO Y REHABILITACIÓN CARDÍACA	77
EMBARAZO EN SUPERVIVIENTES DE DCE	78
PRONÓSTICO TRAS LA DCE Y RIESGO DE RECURRENCIAS	79
GRUPOS DE PACIENTES CON DCE	81
RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN	82
OBJETIVOS	83
MÉTODOS	85
INFORMACIÓN CLÍNICA Y SEGUIMIENTO	87
ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO	87
DEFINICIONES	88
ASIGNACIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS	90

ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
RESULTADOS	93
GENERALIDADES Y FLUJO DEL ESTUDIO	94
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE	96
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DESENCADENANTES DEL EPISODIO AGUDO	100
ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO	101
MANEJO Y EVOLUCIÓN HOSPITALARIA. EVENTOS INTRAHOSPITALARIOS	105
PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓNISMOS CORONARIOS PERCUTÁNEOS	108
COMPARATIVA SEGÚN EL TIPO DE MANEJO INICIAL (CONSERVADOR FRENTE A ICP)	113
DESPISTAJE DE ANOMALÍAS VASCULARES EXTRA-CORONARIAS	115
SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LA COHORTE	117
ANÁLISIS DE PREDICTORES DE EVENTOS INTRAHOSPITALARIOS	119
ANÁLISIS DE PREDICTORES DE EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO	120
DISCUSIÓN	129
CARACTERÍSTICAS BASALES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA	130
CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS	132
MANEJO INICIAL	134
EVOLUCIÓN HOSPITALARIA Y TRATAMIENTO AL ALTA	135
SEGUIMIENTO CLÍNICO	136
DESPISTAJE DE ANOMALÍAS VASCULARES EXTRA-CORONARIAS Y DISPLASIA FIBROMUSCULAR	138
PREDICTORES DE EVENTOS ADVERSOS	139
LIMITACIONES	143
CONCLUSIONES	144
BIBLIOGRAFÍA	148
ÍNDICE DE FIGURAS	159
ÍNDICE DE TABLAS	162
ADENDA 1. ANÁLISIS UNIVARIADO DE PREDICTORES DE MAE HOSPITALARIO Y DESCRIPCIÓN DE LA SELECCIÓN DEL MODELO FINAL	164
ADENDA 2. ANÁLISIS UNIVARIADO DE PREDICTORES DE MACCE EN EL SEGUIMIENTO Y DESCRIPCIÓN DE LA SELECCIÓN DEL MODELO FINAL	167
ADENDA 3. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL CEIM DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA	170
ADENDA 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL RN-DCE	172

DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA EN ESPAÑA	15
<u>ADENDA 5. REGISTRO EN LA BASE <i>CLINICALTRIAL.GOV</i> (NCT03607981)</u>	182
<u>ADENDA 6. AVAL DE LA ASOCIACIÓN DE CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA</u>	184
<u>ADENDA 7. CENTROS COLABORADORES, INVESTIGADORES Y PACIENTES INCLUIDOS</u>	186
<u>ADENDA 8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ANÁLISIS ANGIOGRÁFICO</u>	190
<u>ADENDA 9. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS INDEXADAS</u>	193

Lista de abreviaturas

AIC: *Akaike information criteria*

ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina II

AVE: Anomalía vascular extra-coronaria

BIC: *Bayesian information criteria*

BRS: Dispositivo bio-reabsorbible (*bioresorbable scaffolds*)

CABG: Cirugía de revascularización coronaria (*coronary artery bypass grafting*)

DAPT: Doble antiagregación plaquetaria (*dual antiplatelet therapy*)

DCE: Disección coronaria espontánea

DFM: Displasia fibromuscular

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

HIM: Hematoma intramural

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

ICI: Imagen intracoronaria (*intracoronary imaging*)

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina

IVUS: Ecografía intravascular (*intravascular ultrasound*)

MACCE: Evento adverso cardíaco o cerebrovascular mayor (*major adverse cardiac or cerebrovascular event*)

MACE: Evento adverso cardiovascular mayor (*major adverse cardiovascular event*)

MAE: Evento adverso mayor (*major adverse event*)

P-DCE: Disección coronaria espontánea asociada a la gestación (*pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection*)

RMcv: Resonancia magnética cardiovascular

SCA: Síndrome coronario agudo

SFA: *Stents* farmacoactivos

TC: Tomografía computarizada

TCc: Tomografía computarizada coronaria

TCI: Tronco coronario izquierdo

TCO: Tomografía de coherencia óptica

TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

Introducción

La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa infrecuente de síndrome coronario agudo (SCA). Sin embargo, la DCE llega a constituir hasta un cuarto de los infartos agudos de miocardio (IAM) en mujeres pre-menopáusicas(1). Son varios los factores que han contribuido a un mayor reconocimiento de esta entidad y al aumento del número de pacientes diagnosticados de DCE a lo largo de estos últimos años. En primer lugar, el mayor acceso a la coronariografía en pacientes con SCA, ligado a la aplicación en la práctica clínica de marcadores analíticos de daño miocárdico más sensibles, como constituye la troponina ultrasensible. En segundo lugar, una mejor definición de los patrones angiográficos en DCE, acompañado de un mayor uso de técnicas de imagen intracoronaria (ICI), ya sea mediante los ultrasonidos intravasculares (IVUS) o mediante la tomografía de coherencia óptica (TCO). Nuestra comprensión de esta enfermedad ha avanzado sustancialmente en las 9 décadas transcurridas desde su descripción inicial, si bien es cierto que gran parte del conocimiento generado ha surgido a lo largo de la última década. Así, durante los primeros años tras su descripción inicial, la información relativa a la DCE resulta bastante inconsistente, basándose en la descripción de casos aislados y pequeñas series observacionales retrospectivas(2–4). Sin embargo, en los últimos años, han surgido series más amplias de pacientes, que han modificado muchos aspectos del conocimiento en este campo(5–8). Datos recientes sobre variantes genéticas compartidas entre la DCE y distintas arteriopatías sugieren la posibilidad de que la DCE se enmarque dentro de un trastorno vascular global(9–11). De entre estas entidades, la relación más fuerte ha surgido entre la DCE y la displasia fibromuscular (DFM), aunque la presencia de una relación causal entre ambas entidades todavía no ha podido ser confirmada(12–15). Estas series más amplias de pacientes con DCE han expuesto que, aquellos pacientes que son manejados de manera conservadora sin intervencionismo, presentan por lo general un pronóstico excelente. Además, se ha

demostrado que, en la mayor parte de estas lesiones, la evolución natural lleva a la curación completa del vaso (*healing*) y a la recuperación de la arquitectura normal de la pared arterial coronaria, lo que promueve, si cabe con más ímpetu, la idea general de mantener una estrategia inicial conservadora en una mayoría de pacientes con DCE. La evidencia surgida de estos registros más grandes de pacientes con DCE, ha permitido la publicación de documentos de consenso en DCE a ambos lados del Atlántico, a nivel europeo por la *European Society of Cardiology* y a nivel norteamericano por la *American Heart Association*(16,17).

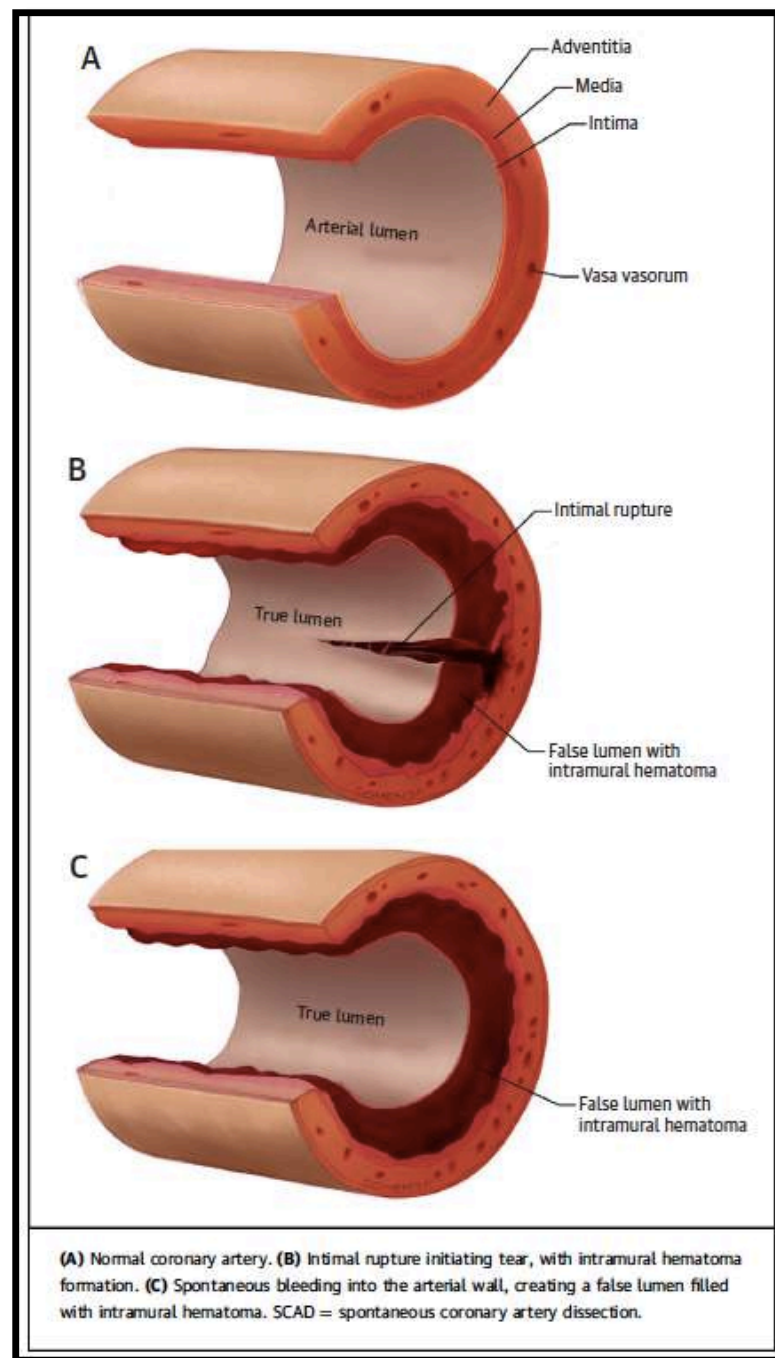
Definición

Se puede definir la DCE como el desarrollo de manera aguda de una luz falsa en la pared arterial coronaria, que puede llevar a una limitación del flujo coronario y consecuentemente, al desarrollo de isquemia miocárdica por compresión de la luz arterial coronaria verdadera. De esta definición de DCE debemos excluir aquellas disecciones secundarias a enfermedad aterosclerótica, las producidas como extensión de una disección primaria de la arteria aorta, las relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o las relacionadas con traumatismos(16,17). Es importante remarcar que algunas series iniciales incluían a pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica significativa. Sin embargo, la gran mayoría de las series más modernas de DCE han excluido a pacientes en los que el mecanismo de disección estaba en relación con enfermedad aterosclerótica.

Sustrato fisiopatológico

El sustrato fisiopatológico de la DCE sigue a día de hoy sin estar del todo aclarado. Existen actualmente dos hipótesis o mecanismos patológicos principales que nos permiten explicar el desarrollo de la luz falsa arterial en la DCE.

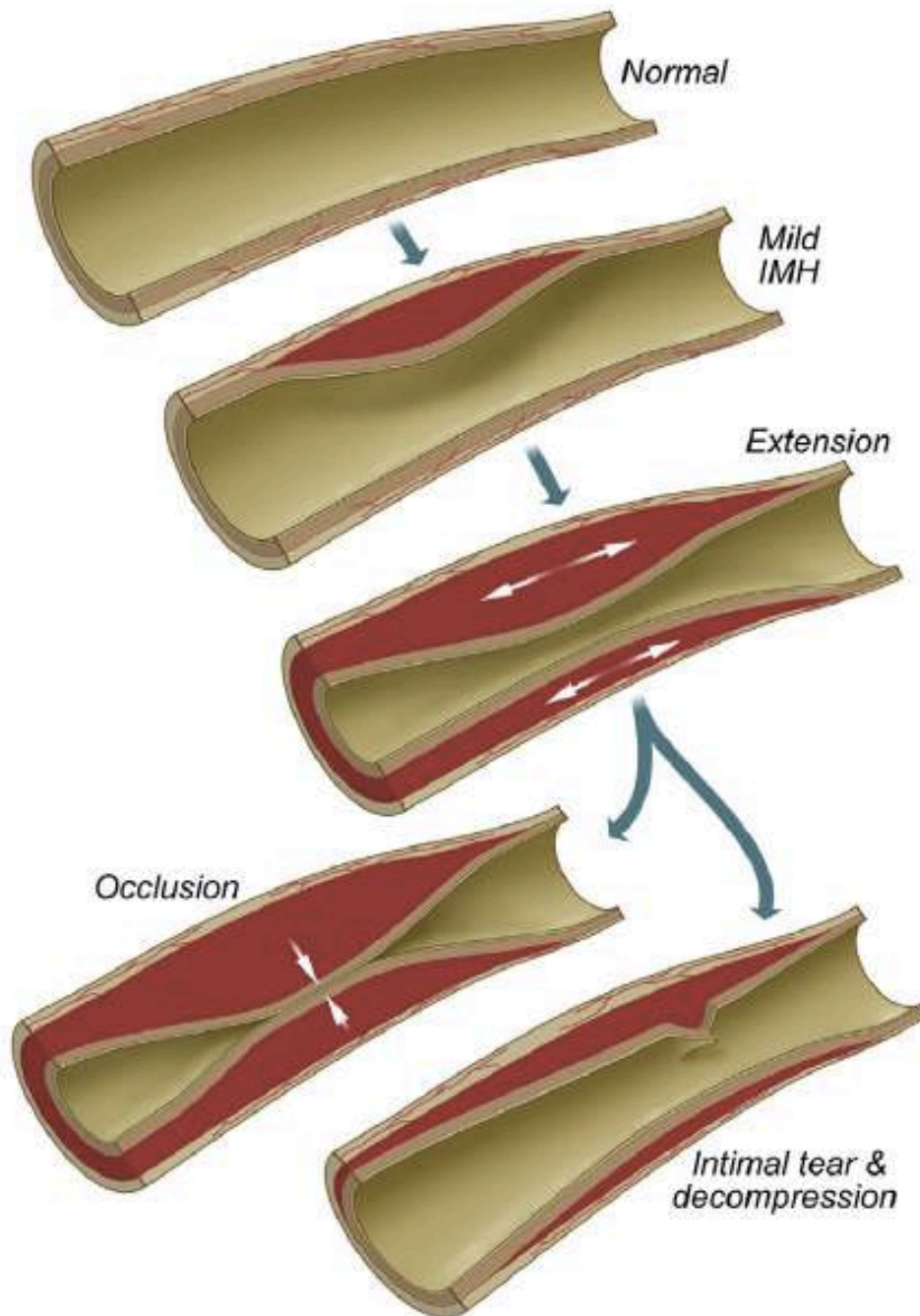
Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propuestos en la disección coronaria espontánea (reproducido de *Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. J Am Coll Cardiol. 2016;68:297-312*).



En la hipótesis de “dentro a fuera” (**Figura 1, panel B**), la causa principal es la disrupción de la capa íntimo-medial arterial coronaria, permitiendo el paso de contenido sanguíneo dentro de la propia estructura de la pared arterial, generando una doble luz. En este contexto, es el desarrollo del *flap* de la capa íntima arterial coronaria el que genera una puerta de entrada que permite el desarrollo y la progresión de la luz falsa arterial. La expansión de la luz falsa arterial se produciría por un mecanismo de presión a favor de flujo arterial, lo que llevaría a la propagación en el eje longitudinal de la disección, con compresión posterior de la luz arterial verdadera. El análisis de muestras de necropsia de pacientes con DCE ha demostrado que el plano de disección no implica solo el segmento de íntima arterial coronaria. Al contrario, en la mayor parte de los casos, este plano de disección involucra también los dos tercios más internos de la capa media arterial(18). Estos mismos estudios han mostrado que en la mayor parte de los casos de DCE no es posible identificar una zona de comunicación entre el hematoma intramural (HIM) y la luz verdadera arterial, lo que ha llevado al desarrollo de la siguiente hipótesis(18). En la teoría complementaria de “fuera a dentro” (**Figura 1, panel C**), el evento original o primario sería un sangrado intraparietal, generado por la disrupción y extravasación de los vasos nutricios de la propia pared arterial, los denominados *vasa vasorum*. Este sangrado intraparietal es capaz de generar un HIM sin la necesidad de que exista una rotura de la capa íntima arterial. En este caso, por lo tanto, no existiría, al menos inicialmente, comunicación entre la luz arterial verdadera y falsa, y esta última estaría constituida por la presencia de un HIM. Ambos mecanismos descritos pueden conducir a la extensión de la luz falsa/HIM y generar compresión de la luz verdadera e isquemia miocárdica en el territorio tributario del vaso afectado por la DCE(19).

Además de estas dos hipótesis principales para la generación de la DCE, estudios previos han mostrado que, en algunos pacientes, la pared arterial de la zona afectada presenta acúmulos de infiltrados de células inflamatorias (principalmente eosinófilos), localizados en la capa adventicia arterial coronaria(18). Se ha sugerido que la actividad citotóxica de estas células inflamatorias podría ser la responsable de producir cambios patológicos en la pared arterial coronaria, haciéndola así más susceptible de presentar fenómenos de DCE. Entre los cambios patológicos en la pared arterial coronaria de pacientes con DCE, se han descrito la presencia de necrosis quística de la capa media o de angiomatosis de la capa adventicia(18,20). Sin embargo, datos recientes no parecen apoyar esta última hipótesis, mostrando la existencia de una clara relación temporal entre el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la muerte por DCE, y la presencia y cantidad de estos infiltrados inflamatorios en la capa adventicia(21). Estos hallazgos sugieren, por el contrario, que la presencia de estas células inflamatorias indicaría más un mecanismo de respuesta inflamatoria al fenómeno inicial de disección, que un mecanismo inicial o promotor de la DCE.

Figura 2. Esquema de génesis y evolución natural de la disección coronaria espontánea según la hipótesis de "fuera a dentro" (reproducido de Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, Kim ESH, Gulati R, Price JE, et al. *Spontaneous coronary artery dissection: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol.* 2020;76:961-984).



Hallazgos recientes parecen apoyar que, la hipótesis de “fuera a dentro”, representa el evento primario en la mayor parte de los pacientes con DCE. En algunos de estos pacientes, el aumento de presión dentro del HIM producido por el sangrado intraparietal llevaría, como un fenómeno secundario, a una rotura íntima o íntimo-medial, con la consecuente comunicación entre HIM y luz verdadera arterial coronaria. Así, esto podría explicar aquellos casos en los que se identifica una doble luz angiográfica con evidencia de disrupción íntimo-medial. En lo que respecta a este último punto, un estudio del grupo de la Clínica Mayo analizó los predictores de progresión de la DCE, en pacientes que fueron inicialmente manejados de manera conservadora(22). En este estudio, se demostró que un 20% de las lesiones que inicialmente se presentaban en angiografía como un HIM, evolucionaban posteriormente a una imagen clásica de doble luz arterial en la coronariografía de control. Este estudio, por tanto, parece apoyar que en la mayor parte de los pacientes con DCE, el evento primario es un sangrado intraparietal(22). Sin embargo, todavía existen puntos de controversia respecto a esta hipótesis. Al tratarse teóricamente de un sangrado de *vasa vasorum* de la pared arterial coronaria, se ha postulado que el mecanismo podría estar favorecido por un aumento de estos pequeños vasos en zonas de HIM. Sin embargo, tanto en los estudio anátomo-patológicos como de imagen intracoronaria con TCO, no se han encontrado diferencias en la densidad de estos microvasos en pacientes con DCE respecto a controles sanos(21,23).

Epidemiología

La incidencia real de la DCE es desconocida. En el año 1931 *Harold C. Pretty* publicó el primer supuesto caso de DCE, en una mujer de 42 años que falleció súbitamente tras un episodio de náuseas y vómitos, si bien la descripción de los hallazgos de la necropsia orientan hacia una disección sobre un aneurisma coronario de etiología aterosclerótica(2). Los siguientes estudios post-mortem fueron escasos y principalmente basados en análisis de autopsias tras episodios de muerte súbita, sugiriendo, por lo tanto, un pronóstico especialmente ominoso en estos pacientes(18). En el año 1969, *Forker et al.* describieron el primer diagnóstico angiográfico de DCE en una paciente que posteriormente fue sometida a cirugía de revascularización coronaria (*coronary artery bypass grafting - CABG*)(3). A partir de entonces, y durante un periodo que abarca varias décadas, solo se publicaron datos de casos aislados y pequeñas series unicéntricas de pacientes con DCE. Las series clásicas describieron una prevalencia de DCE de entre el 0,07 al 1,1% entre los pacientes referidos a angiografía coronaria(5,6,24). Sin embargo, hoy parece claro que la incidencia de DCE ha sido sistemáticamente infraestimada hasta una época muy reciente. Los motivos para esta infraestimación son diversos, incluyendo, a) que un porcentaje de casos se presentan como muerte súbita (y por lo tanto no se llega a un diagnóstico definitivo de DCE), b) el bajo uso de la angiografía coronaria invasiva en el pasado en el contexto del dolor torácico en mujeres jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y c) las limitaciones de la angiografía convencional para el diagnóstico definitivo de DCE. Respecto al último punto, a pesar de que los distintos patrones angiográficos de DCE son ahora mejor reconocidos por los cardiólogos intervencionistas, aquellos pacientes que se presentan en la coronariografía con lesiones focales con imagen de HIM sin

doble luz pueden ser con relativa frecuencia no diagnosticados correctamente, o interpretados como lesiones de etiología aterosclerótica. El incremento en el acceso precoz a la angiografía coronaria invasiva en contexto de SCA, el desarrollo de biomarcadores de daño miocárdico mucho más sensibles (como constituye la troponina ultrasensible), el incremento en el uso de técnicas de ICI, así como un mejor reconocimiento de los patrones angiográficos en DCE, han llevado a un incremento en el número de pacientes con un diagnóstico de DCE en contexto de SCA(19). Así, en un estudio más contemporáneo, la prevalencia de DCE como sustrato del SCA se elevó hasta el 4%(25). Esta prevalencia se incrementa todavía más si nos centramos en el grupo de mujeres jóvenes o de mediana edad, donde la DCE llega a constituir el sustrato del IAM entre un 24 y un 35% de los casos(26,27).

La DCE afecta principalmente a mujeres. Inicialmente, se consideraba que esta entidad solamente afectaba a mujeres jóvenes sin FRCV, estando habitualmente ligada al contexto de la gestación y el periodo periparto. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que el perfil de paciente más frecuentemente afectado por la DCE, es el constituido por mujeres de mediana edad, siendo frecuente que presenten algún FRCV (excluyendo la baja prevalencia de pacientes con diabetes mellitus). El diagnóstico de DCE debe ser siempre considerado en pacientes jóvenes, especialmente si son mujeres, que se presentan con un IAM. En 3 de las series más amplias de pacientes con DCE, el porcentaje de mujeres se encontraba entre el 81 y el 96%, con una edad media al diagnóstico entre los 42 y los 52 años(13,28–30). Es necesario remarcar aquí que, en los trabajos sobre DCE basados en datos administrativos o diagnósticos codificados, el porcentaje de pacientes varones con DCE es sistemáticamente superior a los registros clínicos y, en algunos casos, incluso superior al porcentaje de mujeres(31,32). Estos registros administrativos proporcionan información complementaria de poblaciones

amplias de pacientes que, sin duda, es muy útil para avanzar en el conocimiento de DCE. Sin embargo, debemos ser extremadamente cautelosos al interpretar los resultados de estos trabajos obtenidos de bases de datos administrativas, pues hemos de tener en cuenta que estos registros administrativos presentan un mayor riesgo de sesgos, incluyendo un diagnóstico erróneo de DCE (conteniendo un número mayor de disecciones secundarias a enfermedad aterosclerótica o relacionadas con el ICP).

Patologías asociadas a la DCE

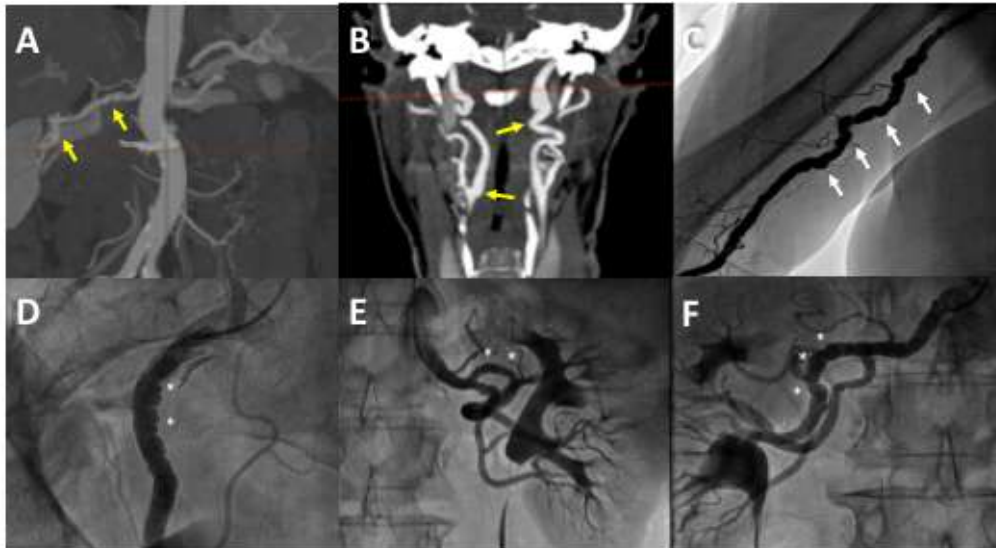
Una amplia lista de entidades clínicas ha sido relacionada con la DCE. Estas entidades pueden actuar bien como factores que predisponen a una mayor fragilidad de la pared arterial coronaria, haciéndola más propensa a fenómenos de disección, o como precipitantes de los episodios agudos de DCE. Aquí citaremos las asociaciones más relevantes.

Displasia fibromuscular (DFM)

A lo largo de la última década, uno de los focos de atención se ha centrado en la relación entre la DCE y la DFM. Debido a su importancia como condición asociada a la DCE y, potencialmente incluso como entidades con un sustrato común, discutiremos las características principales de la DFM. La DFM es una enfermedad vascular no relacionada con la aterosclerosis ni con un proceso inflamatorio, que afecta generalmente a arterias de mediano o gran calibre(33–38). La DFM también afecta predominantemente a mujeres jóvenes. En el análisis histológico, la DFM es bastante heterogénea, siendo el hallazgo más frecuente la presencia de fibroplasia de la capa media arterial, alteración que aparece hasta en un 90% de los casos(33,34,36–38). Otros subtipos menos frecuentes de DFM incluyen la fibroplasia intimal (que se presenta como lesiones focales o tubulares) o la fibroplasia peri-medial(33,34,36–38). Esta enfermedad se manifiesta en forma de estenosis arteriales, disecciones, trombosis o favoreciendo el desarrollo de aneurismas. Además, es frecuente la presencia de tortuosidad arterial severa en pacientes afectados de DFM. El patrón característico en la angiografía de los segmentos afectados por la DFM consiste en la alternancia de

segmentos estenóticos con segmentos dilatados post-estenosis, lo que se ha dado en llamar como el patrón en *collar de cuentas*, o *string-of-beads* en terminología inglesa.

Figura 3. Lechos vasculares afectados por displasia fibromuscular en pacientes con disección coronaria espontánea (reproducido de *García-Guimarães M, Bastante T, Antuña P, Jimenez C, de la Cuerda F, Cuesta J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Mechanisms, diagnosis and management. Eur Cardiol. 2020;15:1-8*).



A y B) Angiografía por TC que muestra signos de displasia fibromuscular (DFM) multifocal, con zonas de estenosis que se alternan con zonas de dilatación en la arteria renal derecha (A) y ambas arterias carótidas (B) en una mujer de 67 años con DCE. C) Angiografía invasiva de la arteria braquial que confirma la apariencia típica en "collar de cuentas" de la DFM multifocal en una paciente con DCE. D-F) Angiografía invasiva con signos de DFM multifocal en la arteria ilíaca externa derecha (D) y las arterias renales tanto izquierda (E) como derecha (F) en una mujer de 60 años con DCE.

Varios territorios arteriales pueden estar afectados por la DFM, siendo lo más frecuente la afectación de las arterias renales y las carótidas. Dado que la DFM suele ser clínicamente silente, esta entidad puede pasar sin ser diagnosticada durante largo tiempo. Desde su primera descripción en la literatura científica en el año 1938, el avance en el conocimiento de la fisiopatología de esta entidad ha sido lento(33,34). *Olin et al.* describieron una serie de 447 pacientes incluidos en el registro estadounidense de DFM(34). De estos pacientes, un 19% habían presentado un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico, un 20% habían presentado una disección de un segmento arterial y un 17% presentaban aneurismas arteriales. Entre las manifestaciones más frecuentes de esta entidad se encontraban la hipertensión arterial, la cefalea, los acúfenos y la presencia de mareo o vértigo(34). Sin embargo, solo un 1,9% de estos pacientes había presentado un IAM previo. Además, aunque un 20% de los pacientes con DFM habían presentado una disección en territorio arterial, solo un 3,4% de estas se correspondían con DCE.

Se ha citado la DFM como una causa infrecuente de IAM y muerte súbita, aunque la presencia de afectación arterial coronaria en DFM *per se* solo ha sido descrita de manera ocasional y pobremente documentada(39–41). Así, algunos autores han descrito la presencia de estigmas de DFM en las arterias coronarias de pacientes con DCE, tanto mediante angiografía convencional como con técnicas de ICI(38,42). Sin embargo, hasta el momento, la evidencia a favor de la presencia de DFM coronaria es todavía escasa y controvertida. Algunos de estos estudios incluyen características coronarias inespecíficas como altamente sugestivas de DFM coronaria (como pueden ser la presencia de una marcada tortuosidad coronaria, zonas de ectasia o aneurisma, o la presencia de irregularidades coronarias más moderadas). Por el contrario, en algunos pacientes con DCE en los que se ha demostrado curación completa de la lesión en el

seguimiento angiográfico, la TCO muestra la existencia de una pared arterial coronaria de características normales (con una estructura de 3 capas finas: íntima, media y adventicia) en el segmento que había sufrido la DCE, lo que no parece apoyar la presencia de DFM coronaria en estos pacientes. Se requieren más estudios para determinar si, la identificación de estadios precoces de DFM coronaria, podría también identificar a pacientes con un mayor riesgo de episodios posteriores de DCE.

Lo que sí se ha demostrado es la existencia de una relación (aunque esta no sea causal), entre la DCE y la presencia de DFM extra-coronaria. En las diferentes series modernas, la prevalencia de DFM en pacientes con DCE varía entre el 25 y el 86% de los pacientes(13,14,43,44). Esta variabilidad se puede explicar por las diferencias en el tipo de técnica de imagen utilizada para el despistaje, así como del número de territorios arteriales estudiados(13,14,43,44). El grupo de Vancouver fue el primero en describir la asociación entre DFM y DCE(7,45,46). Describieron la presencia de datos de DFM en las arterias renales en 7 mujeres peri-menopáusicas que se presentaron con un IAM, mostrando en la angiografía coronaria lesiones difusas en territorios coronarios distales(45). Mediante técnicas de ICI, se confirmó la presencia de HIM en estos segmentos distales afectados(7,46). En otro estudio del mismo grupo, *Saw et al.* mostraron los datos del despistaje de DFM en 50 pacientes con diagnóstico de DCE(43). Encontraron que un 86% de los pacientes estudiados mostraban datos de DFM, que en la mayor parte de los casos involucraba más de un segmento arterial no coronario (sobre todo a nivel renal, eje aorto-ilíaco o troncos supra-aórticos). Además, en un 14% de estos pacientes se identificó la presencia de aneurismas a nivel cerebral o carotídeo. Otro estudio, en este caso del grupo de la Clínica Mayo, mostró que un 50% de los pacientes con DCE presentaban datos de DFM en la arteria ilíaca externa tras el estudio con angiografía convencional del eje aorto-ilíaco(8). Otros estudios más

recientes del mismo grupo, en este caso mediante tomografía computarizada (TC), mostraron la presencia de anomalías vasculares extra-coronarias (AVE), que incluían la DFM, aneurismas, disecciones o tortuosidad arterial severa, en dos tercios de los pacientes con DCE(14,47). Curiosamente, en estos estudios, la presencia de DFM o AVE no se asoció con las recurrencias de disección ni con un peor pronóstico tras la DCE(14,47). Basado en los datos descritos, estos investigadores sugirieron una posible relación causal entre estas dos entidades, algo que, a día de hoy, todavía no ha podido ser confirmado. Estudios genéticos recientes parecen confirmar alteraciones comunes para la DFM y la DCE(7,45,46). Considerando la elevada prevalencia observada de DFM en pacientes con DCE, es recomendable el despistaje sistemático de AVE en la práctica clínica en pacientes tras un episodio de DCE(16,17). Se necesitan más estudios para aclarar si esta es una asociación accidental o si existe un mecanismo causal entre la DFM y la DCE(7,14,45–50).

Enfermedades del colágeno

La relación sugerida entre la DCE y las enfermedades del colágeno está basada principalmente en la descripción de casos aislados. Entre los trastornos descritos se encuentran el Síndrome de Marfan, el Síndrome de Ehler-Danlos, el Síndrome de Alport, el Síndrome de Loeys-Dietz y el Síndrome de Nail-patella(51–54). Investigadores de la Clínica Mayo analizaron la presencia de mutaciones relacionadas con enfermedades del colágeno en 59 pacientes con DCE. En este estudio, encontraron que solo un 5% de los pacientes presentaban mutaciones patogénicas relacionadas con enfermedades del colágeno(55). De manera similar, las series más contemporáneas

muestran una baja prevalencia de pacientes con diagnóstico de enfermedades del colágeno (con porcentajes en torno al 1-2%) entre los pacientes con DCE(13,43).

Trastornos inflamatorios crónicos / enfermedades de origen autoinmune

Se ha propuesto la asociación de la DCE con algunos trastornos inflamatorios crónicos y enfermedades autoinmunes. Casos aislados han sugerido la presencia de una relación potencial entre la DCE y enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la panarteritis nodosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, la sarcoidosis o la poliquistosis renal(39,40,56–61). En el registro canadiense de DCE, la prevalencia de estos trastornos se situó cercana al 12%(41).

Por otra parte, como ya describimos al explicar la fisiopatología de la DCE, algunos autores han sugerido la existencia de un proceso vasculítico coronario, principalmente mediado por eosinófilos de la capa adventicia, como un potencial evento primario en la DCE. Algunos análisis anátomo-patológicos muestran la existencia de este infiltrado peri-arterial en pacientes con DCE, siendo inexistente o no tan marcado, por el contrario, en pacientes con disecciones coronarias iatrogénicas o de origen traumático(62). Sin embargo, datos recientes parecen sugerir que esta inflamación peri-arterial se corresponde con un fenómeno secundario tras la DCE, no al evento primario que promueve el sangrado intraparietal o la disección intimal(21).

Alteraciones de la función tiroidea - hipotiroidismo

Recientemente se ha sugerido una relación entre DCE y las alteraciones de la función tiroidea (principalmente el hipotiroidismo)(63). Teóricamente, un déficit de hormona tiroidea podría condicionar una alteración en la estructura de la pared arterial coronaria, haciéndola más susceptible a fenómenos de disección. Así, trabajos previos han mostrado un aumento en la rigidez arterial en pacientes con hipotiroidismo, si bien estas modificaciones podrían estar mediadas por la asociación de la hipertensión arterial con dicho déficit hormonal(64). En un estudio que incluyó a 73 pacientes con DCE, la prevalencia de antecedentes de hipotiroidismo fue del 26%, significativamente superior a la encontrada en un grupo control de pacientes con SCA de origen aterosclerótico pareado por edad y sexo(63). Además, en este trabajo, los pacientes con DCE que presentaban antecedentes de hipotiroidismo, presentaban arterias coronarias más tortuosas, con lesiones de predominio más distal(63). Sin embargo, esta asociación no se ha visto todavía confirmada en cohortes modernas y más amplias de pacientes con DCE.

Embarazo

Clásicamente, se ha asociado la DCE al embarazo y especialmente al periodo periparto. Basado inicialmente en la descripción de algunos casos, durante varias décadas se consideró a la DCE como una condición casi exclusiva del periodo periparto. Sin embargo, series más amplias y recientes de pacientes muestran que la DCE asociada a la gestación (P-DCE) es en realidad una entidad poco frecuente (representando actualmente <5% del total de las DCE)(30). Sin embargo, la DCE constituye la primera

causa de IAM durante el embarazo y el periodo periparto(65). Se ha sugerido la presencia de un mecanismo hormonal, relacionado tanto con los estrógenos como con la progesterona. Así, las variaciones hormonales durante el embarazo, asociadas a los cambios hemodinámicos propios de la gestación, provocarían una alteración de la composición de la pared arterial coronaria que podría predisponer a los fenómenos de DCE. Estudios previos muestran que la P-DCE representa un subgrupo de mayor riesgo entre los pacientes con DCE. El grupo de la Clínica Mayo analizó las diferencias entre pacientes con P-DCE frente a pacientes con DCE sin relación con la gestación. En este análisis, las pacientes con P-DCE se presentaron con mayor frecuencia como infartos con elevación del segmento ST (IAMEST), con mayor afectación de tronco coronario izquierdo (TCI) y afectación multivaso(66). Por otra parte, en la cohorte prospectiva del grupo canadiense, la P-DCE se asoció además con un mayor riesgo de eventos adversos durante la hospitalización y a las 30 días(30).

Factores genéticos

La presentación de la DCE es, en la mayor parte de los casos, no familiar. Hasta ahora, pocos estudios se han centrado en estudiar este aspecto de la DCE. Se han descrito casos de DCE con agregación familiar, en pacientes con enfermedades del colágeno o DFM. Así, *Goel et al.* encontraron 5 casos de agregación familiar entre 412 pacientes incluidos en el registro de DCE de la Clínica Mayo, que presentaron un patrón de herencia tanto dominante como recesivo(67). Estos infrecuentes casos de agregación familiar sugieren la presencia de una predisposición genética a la DCE. Por otra parte, *Adlam et al.* describieron la primera variante genética asociada con DCE(11). Así, la variante común rs9349379, en el locus PHACTR1/EDN1 del cromosoma 6q24,

relacionado con el gen de la endotelina-1, se había asociado previamente con entidades como la DFM, la cardiopatía isquémica y el IAM. En este estudio, aquellos pacientes que eran portadores del alelo rs9349379-A, mostraron un riesgo incrementado tanto de DFM como de DCE. Este estudio representa un hito importante en el campo de la DCE y abre sin duda una vía importante para investigaciones futuras. Se ha sugerido al gen de la talin-1 (TLN1), proteína implicada en las uniones intercelulares, como uno de los genes asociados con la DCE, en casos tanto familiares como esporádicos(9). Estos hallazgos, junto con la descripción de alteraciones en el fenotipo vascular en modelos animales con alteración de la talin-1, sugieren que una alteración de la integridad estructural en el citoesqueleto de la pared arterial coronaria podría estar implicada en una mayor susceptibilidad a la DCE(9). En otro estudio realizado en China, se identificaron 4 genes con una posible asociación con DCE. De estos 4 genes, TSR1 (o factor de maduración del ribosoma), localizado en el cromosoma 17p13.3, fue considerado como el más relevante(68). Cabe citar que todas las variantes germinales de TSR1 se encuentran conservadas entre las distintas especies, condicionando por lo general una finalización precoz en la síntesis de proteínas. Además, se detectó la expresión de TSR1 en tejido arterial coronario de pacientes con DCE(68).

Recientemente, *Verstraeten et al.* estudiaron el papel de variantes genéticas relacionadas con patología de aneurisma de aorta torácica y disección de aorta, con la DFM y la DCE. En este estudio, se observó la elevada frecuencia de variantes genéticas relacionadas con el Síndrome de Loews-Dietz en pacientes con DCE, postulando la implicación patológica de la alteración en la función de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) como mecanismo promotor de DCE(69).

Estos avances en el campo de la genética son prometedores, a pesar de lo cual queda

aún un amplio campo de investigación en los próximos años para permitir esclarecer la relevancia de la genética en DCE.

Factores precipitantes de los episodios agudos de DCE

La importancia de los desencadenantes y/o factores precipitantes en los episodios agudos de DCE ha sido destacada por diversos autores. El estrés parietal local a nivel de la arteria coronaria podría jugar un papel importante en el mecanismo agudo de la DCE. Múltiples factores se han asociado con la DCE, entre los que se encuentran el ejercicio físico aeróbico de alta intensidad, el ejercicio isométrico con altas cargas, traumatismos torácicos, maniobras de Valsalva, así como los paroxismos de tos(1,6,24). Además, se ha descrito la relación entre los episodios agudos de DCE y el estrés mental, el abuso de tóxicos (como la cocaína), el consumo de sustancias con efecto vasoconstrictor (como las utilizadas en el tratamiento de la migraña), el tratamiento hormonal o el consumo de sustancias que pueden promover el espasmo coronario(70). En la cohorte canadiense, se pudo identificar un factor precipitante en un 57% de los pacientes con DCE, siendo el más frecuente la presencia de un estresor emocional (41%), seguido por un desencadenante de ejercicio físico intenso (24%)(13). Datos de la misma cohorte mostraron que existe una diferencia en el patrón de estos factores desencadenantes entre hombres y mujeres con DCE. En hombres, el desencadenante más frecuente es el ejercicio físico isométrico, mientras que en las mujeres lo es la presencia de un estresor emocional(71).

Presentación clínica

La mayor parte de los pacientes con DCE se presentan clínicamente como un SCA. El porcentaje de pacientes con DCE que se presentan como un IAMEST frente a un infarto sin elevación del segmento ST (IAMSEST) varía entre las distintas series (con porcentajes que se sitúan entre un 26 y un 49%)(13,29,72). La presentación como arritmia ventricular (fibrilación o taquicardia ventricular sostenida) es infrecuente (4-10%)(13,29,72). La presentación como muerte súbita extra-hospitalaria fue solo de un 3% en la cohorte italiana de DCE(29). En lo referente a los síntomas en el momento de la presentación, datos de la cohorte canadiense nos muestran que son habituales los síntomas relacionados con isquemia miocárdica, con una mayoría de los pacientes presentando clínica de dolor torácico (96%), en la mitad de los casos con irradiación típica a miembro superior izquierdo. Otros síntomas frecuentes son la presencia de náuseas o vómitos (24%) o la sudoración (21%)(73).

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de DCE es fundamental mantener un alto grado de sospecha clínica, no solo en el paciente que clásicamente se ha relacionado con DCE (mujer joven, sin FRCV clásicos y en relación con la gestación o el periodo periparto), sino extender esta sospecha a pacientes de mediana edad, esencialmente mujeres, que se presentan con un SCA.

Angiografía coronaria invasiva

La angiografía coronaria invasiva todavía constituye, a día de hoy, la herramienta diagnóstica más importante en la DCE(16,17). En un escenario tan exigente como el de la DCE, es muy importante el análisis de imágenes de angiografía en alta calidad por parte de observadores experimentados, que sepan reconocer cada uno de los patrones que se pueden presentar en contexto de DCE. La administración de nitroglicerina intracoronaria es necesaria para asegurarnos una adecuada vasodilatación de la circulación coronaria epicárdica, así como para poder descartar la presencia de espasmo coronario como mecanismo alternativo de la lesión a estudio. Se deben realizar varias proyecciones angiográficas para estudiar datos indirectos de compromiso luminal y, potencialmente, desenmascarar una imagen de doble luz. Del mismo modo, el estudio angiográfico debe asegurar una adecuada visualización de la vasculatura coronaria epicárdica distal, ya que la DCE frecuentemente afecta a estos segmentos coronarios distales. Es muy importante tener en cuenta que la angiografía coronaria puede pasar por alto el diagnóstico de DCE en pacientes que se presenten con una lesión tipo HIM,

que puede emular en la angiografía lesiones focales o difusas de etiología aterosclerótica. La apariencia clásica de la DCE en la angiografía coronaria está constituida por un defecto de relleno por contraste longitudinal que genera una imagen de dos luces arteriales paralelas. Este *flap* íntimo-medial radioluciente constituye la imagen típica de esta entidad con una imagen de aclaramiento y retención de contraste que sugiere la presencia de flujo lento en la luz falsa arterial. La clasificación de las disecciones coronarias del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) fue desarrollada para evaluar disecciones iatrogénicas que se producían durante el ICP. Esta clasificación también puede servir de ayuda para la descripción morfológica de aquellas lesiones de DCE que presentan imagen de doble luz(74). Sin embargo, la irrupción de las técnicas de ICI ha demostrado que la mayor parte de los pacientes con DCE presentan en la angiografía lesiones sin doble luz. Este hallazgo ha llevado al desarrollo de una clasificación angiográfica específica para lesiones en pacientes con DCE, que difiere de la clasificación descrita previamente para disecciones en el contexto de ICP(75).

Figura 4. Clasificación de los patrones angiográficos en disección coronaria espontánea (reproducido de *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;70:1148-1158*).

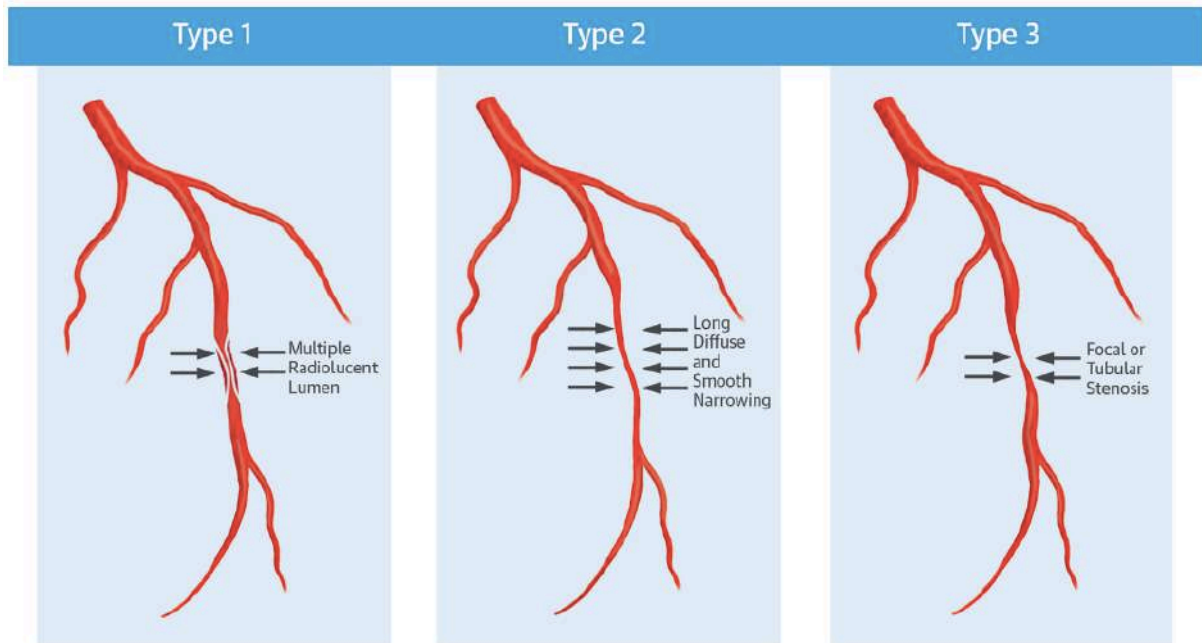
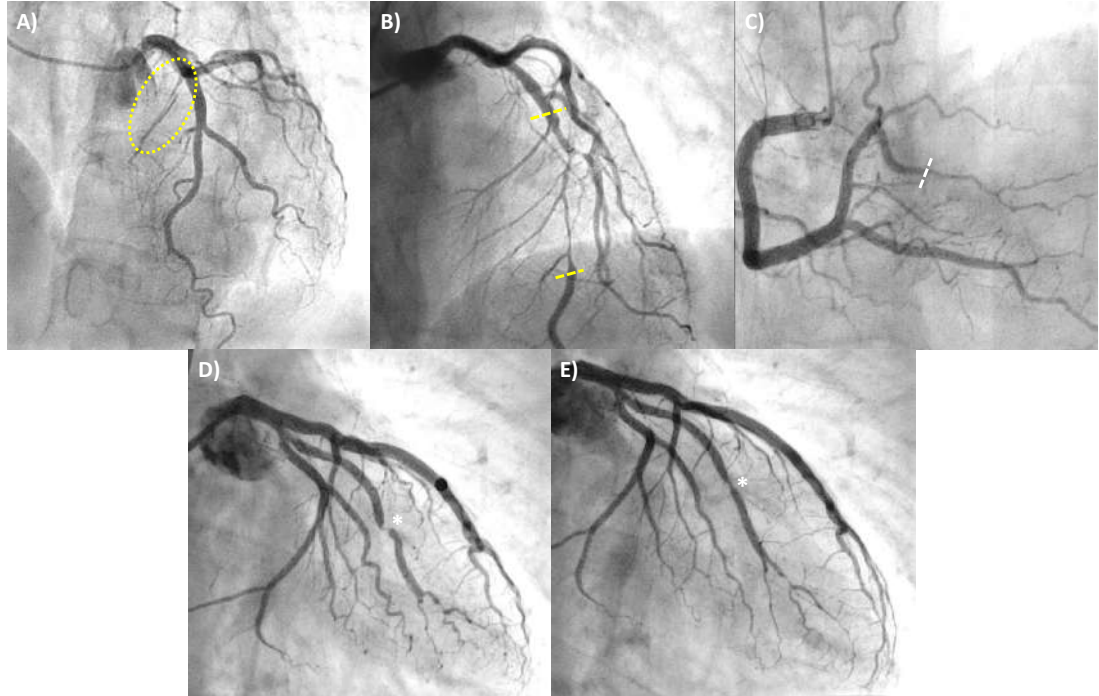


Figura 5. Patrones angiográficos definidos por *Saw et al.* en angiografía coronaria invasiva de pacientes con disección coronaria espontánea (original).



*Ejemplo de los distintos patrones angiográficos definidos por *Saw et al.* en DCE. La **figura A)** muestra una imagen de doble luz clásica en la primera rama septal de la descendente anterior; compatible con un patrón tipo 1. La **figura B)** muestra un largo hematoma intramural en la descendente anterior; con recuperación posterior del calibre normal de la arteria a nivel distal (patrón 2a). La **figura C)** ilustra la presencia de un hematoma intramural largo en una rama posterolateral de la arteria coronaria derecha, que se extiende hasta el fin del segmento arterial afectado (patrón 2b). Las **figuras D-E)** muestran la presencia de un discreto hematoma intramural en una zona de "kinking" arterial de una rama marginal de la arteria circunfleja, que fácilmente podría confundirse con una lesión de origen aterosclerótico. En este caso, la imagen intracoronaria confirmó la presencia del hematoma intramural como sustrato.*

Esta clasificación define tres patrones angiográficos principales. Las lesiones *tipo 1* se definen por la presencia de la descrita clásica imagen de doble luz. Frecuentemente, se puede observar la retención de contraste en la luz falsa. Las lesiones *tipo 2* se definen por la presencia de un estrechamiento tubular largo de la luz arterial coronaria (típicamente con lesiones con longitudes superiores a los 20 mm). Esta imagen angiográfica se corresponde a lesiones tipo HIM largo en las técnicas de ICI. Estas lesiones tipo 2 se han dividido asimismo en dos subtipos: un subtipo de *lesiones 2a*, cuando el vaso distal a la lesión recupera su calibre normal; y como *lesiones 2b*, cuando el HIM se extiende hasta el final de la arteria coronaria epicárdica sin recuperar calibre a nivel distal. Finalmente, las lesiones *tipo 3* son lesiones focales (de menos de 20 mm de longitud). Estas lesiones tipo 3 pueden llegar a ser indistinguibles mediante angiografía invasiva de lesiones focales de origen aterosclerótico, precisando frecuentemente del uso de técnicas de ICI para confirmar el diagnóstico. En el análisis angiográfico de los pacientes de la cohorte canadiense (que incluía a 168 pacientes con DCE), *Saw et al.* describieron un 67% de lesiones tipo 2, un 29% de lesiones tipo 1 y solo un 4% de lesiones tipo 3(13). Tras la descripción inicial de esta clasificación, diversos autores han sugerido añadir un cuarto patrón de lesiones *tipo 4*, definidas como oclusiones totales del vaso, con ausencia de flujo coronario distal a la lesión (*Thrombolysis in Myocardial Infarction - TIMI - grade flow 0*) en el momento de la angiografía. En este caso, el diagnóstico de DCE es especialmente complejo, ya que requiere la presencia de algún signo de DCE (ya sea por angiografía o con técnicas de ICI) tras restaurar el flujo coronario, así como excluir diagnósticos alternativos como puede constituir la embolia coronaria. La demostración de recanalización de la arteria coronaria en el seguimiento y una completa curación arterial del segmento afectado, también pueden sugerir el diagnóstico de DCE como mecanismo del evento inicial(76).

Además de la clasificación específica de DCE que acabamos de ver, se han descrito una serie de características adicionales en la angiografía que sugieren la presencia de DCE. Así, el diagnóstico debe sospecharse en pacientes que presenten lesiones largas de manera aislada, en arterias coronarias que, por lo demás, no presenten irregularidades. De manera particular, la sospecha será elevada cuando el escenario clínico es sugestivo (sobre todo en presencia de un SCA). Se debe destacar que las lesiones en DCE tienen un claro predominio distal, afectando a segmentos coronarios más distales que la enfermedad coronaria aterosclerótica. La arteria coronaria descendente anterior es la arteria más frecuentemente afectada en la DCE. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con DCE presentan vasos coronarios más tortuosos que controles sin enfermedad coronaria(28). En un trabajo del grupo de la Clínica Mayo que incluyó a 246 pacientes con DCE, se mostró que los pacientes con DCE tenían arterias coronarias más tortuosas comparados con un grupo control de pacientes apareados por edad y sexo(28). Estas arterias coronarias más rizadas, incluyendo los casos extremos en los que se observan verdaderos tirabuzones a lo largo del desarrollo de la coronaria, constituyen una pista a favor de DCE en el marco de una lesión dudosa. Además, en el trabajo previamente descrito, la tortuosidad coronaria severa se relacionó con la presencia de hipertensión arterial, así como con la existencia concomitante de AVE (que incluían la DFM). Esta tortuosidad coronaria severa se asoció también en este trabajo con un riesgo aumentado de recurrencia en el seguimiento(28).

Por su parte, *Motreff et al.* describieron una serie de hallazgos morfológicos particulares en pacientes con DCE(77). En primer lugar, la ausencia de lesiones ateroscleróticas en las otras arterias coronarias no afectadas por la lesión sugestiva de DCE. En segundo lugar, el inicio o el final de la lesión coincidiendo con la salida de una

rama lateral. En tercer lugar, la presencia de algunas morfologías específicas, como las descritas como imágenes de *insecto palo* o con imagen en *rábano*, que se producen por la compresión extrínseca de la luz verdadera por el HIM. En nuestra experiencia, debemos sospechar la presencia de un HIM cuando observamos un vaso coronario tortuoso, sin estigmas de lesiones ateroscleróticas, que presenta un segmento difuso con estenosis luminal. También debemos sospechar DCE en presencia de un cambio brusco en el calibre del vaso coronario, especialmente cuando este no coincide con la emergencia de una rama lateral. Asimismo, cuando se altera la forma de las curvas coronarias alcanzando un aspecto más abrupto, más brusco, con ángulos más agudos, adquiriendo un aspecto en *línea quebrada*(78,79). También se ha descrito, aunque solo de manera anecdótica, la asociación entre la DCE y segmentos de puentes intramiocárdicos con fenómeno de compresión sistólica o *milking*(80). Por último, el diagnóstico de DCE debe ser siempre considerado en pacientes con una ventriculografía izquierda sugestiva de síndrome de Takotsubo típico, ya que irregularidades en el segmento medio y distal de la descendente anterior pueden representar un HIM en dicha localización, que en ocasiones puede producir alteraciones segmentarias similares al Takotsubo (especialmente cuando la descendente anterior da una rama recurrente que irriga el segmento apical inferior).

Técnicas de imagen intracoronaria (ICI)

A lo largo de los últimos años, el uso cada vez más frecuente de técnicas de ICI (ya sea IVUS o TCO) ha permitido un mayor conocimiento de la enfermedad, así como comprender mejor los patrones de DCE en la angiografía convencional. Los consensos

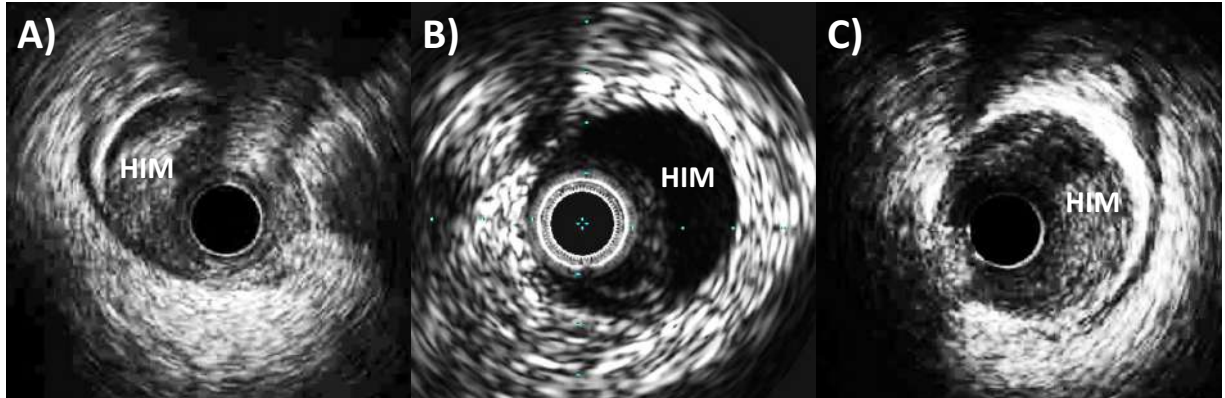
de expertos han abogado por el uso de la ICI principalmente en dos contextos(16,17). En primer lugar, para confirmar el diagnóstico de DCE en pacientes con lesiones dudosas y, en segundo lugar, como guía en el ICP. Aunque ambas técnicas de ICI permiten la confirmación diagnóstica de DCE, los expertos recomiendan el uso de TCO en este contexto, principalmente motivado por una mayor resolución espacial que permite delinear de manera más precisa la extensión del HIM y, además, es superior al IVUS en la identificación de una puerta de entrada con zona de comunicación entre HIM y luz verdadera (plano o *flap* de disección íntimo-medial). Se ha de tener claro que, en este escenario, debemos poner en la balanza el riesgo-beneficio del uso de las técnicas de ICI, ya que estas técnicas requieren la instrumentación de una arteria coronaria que está dañada y que, además, es más propensa a nuevos fenómenos de disección. Comparado con el uso del IVUS, el uso de la TCO en esta entidad tiene algunas limitaciones como pueden ser a) la necesidad de la inyección de un medio de contraste para la adquisición, que puede potencialmente provocar la expansión de la disección por un mecanismo hidráulico; b) la dificultad o imposibilidad para evaluar aquellas lesiones que sean limitantes de flujo (dado que la TCO requiere que la luz arterial coronaria esté libre de sangre para que la energía lumínica pueda penetrar) y, c) la propia necesidad de un medio de contraste que puede representar un problema en pacientes con deterioro de la función renal. Estudios previos parecían mostrar la ausencia de complicaciones relacionadas con el uso de TCO, cuando se realiza por operadores expertos, en pacientes seleccionados con sospecha angiográfica de DCE(81). Sin embargo, recientemente, *Jackson et al.* describieron la presencia de complicaciones relacionadas con el uso de la TCO en 5 de 63 pacientes con DCE, si bien es cierto que ninguna de estas complicaciones se relacionó con un desenlace adverso(23).

Ecografía intravascular (IVUS)

La tecnología estándar de ecografía intravascular (*intravascular ultrasound* - IVUS) de 20-40 MHz, con una resolución espacial en torno a las 150 μm , permite la confirmación de la DCE, mostrando de manera clara la extensión del HIM. El IVUS permite la visualización de toda la estructura del vaso arterial coronario y permite apreciar la estructura del vaso coronario normal, así como diferenciar entre enfermedad aterosclerótica y DCE. El IVUS puede diferenciar entre la luz verdadera y luz falsa y también permite distinguir la presencia de trombosis de la luz falsa(82–85). El IVUS es capaz de penetrar profundamente en la pared arterial y aportar una imagen completa de la extensión circunferencial y longitudinal de la luz falsa o del HIM en DCE. Así, el IVUS es capaz de definir perfectamente la lámina elástica externa del vaso afectado, si bien es cierto que la resolución en profundidad no suele ser un tema relevante en una entidad como la DCE que afecta de manera predominante a vasos de pequeño calibre. El IVUS también es capaz de penetrar el trombo rojo (que genera una sombra importante en la TCO) y, además, no requiere la administración de contraste para la obtención de imágenes de buena calidad, al contrario de lo que sucede en la TCO. Sin embargo, debido a una insuficiente resolución axial o a artefactos típicos de esta técnica de imagen, como el *efecto anillo* (*ring-down artefact*), en algunos pacientes puede resultar difícil identificar el *flap* intimo-medial, sobre todo cuando se encuentra en cercanía con el propio catéter de IVUS. Relacionado con lo anterior, el IVUS permite identificar el HIM, pero presenta una peor resolución que en ocasiones complica la caracterización de zonas de comunicación (puertas de entrada) entre luz verdadera y luz falsa(82–85). La primera descripción del papel del IVUS en el diagnóstico y manejo de

la DCE se publicó en el año 2008 por *Arnold et al.*, quienes describieron una pequeña serie de 4 pacientes(86). Desde entonces, algunos estudios (la mayor parte de ellos descripciones de casos y pequeñas series observacionales) han descrito la utilidad del IVUS en el contexto de DCE para: a) la confirmación diagnóstica cuando la angiografía es ambigua; b) como guía para el ICP o c) como confirmación de la resolución completa de la lesión en el seguimiento(85,87–91). La experiencia con el IVUS de alta definición con tecnología de 60 MHz (con una resolución espacial más cercana a la TCO) es todavía anecdótica y se limita a descripciones de casos aislados(92).

Figura 6. Evaluación mediante ecografía intravascular en lesiones de disección coronaria espontánea (original).



Evaluación mediante IVUS de lesiones de DCE. Las figuras A-C muestran los hallazgos del IVUS en lesiones de DCE. La penetración de los ultrasonidos permite una correcta definición de toda la extensión del hematoma intramural (HIM), así como de la disposición de la pared arterial coronaria y las estructuras peri-arteriales. Sin embargo, la reducida resolución axial del IVUS hace difícil identificar zonas de comunicación o la presencia de trombo intraluminal en luz verdadera.

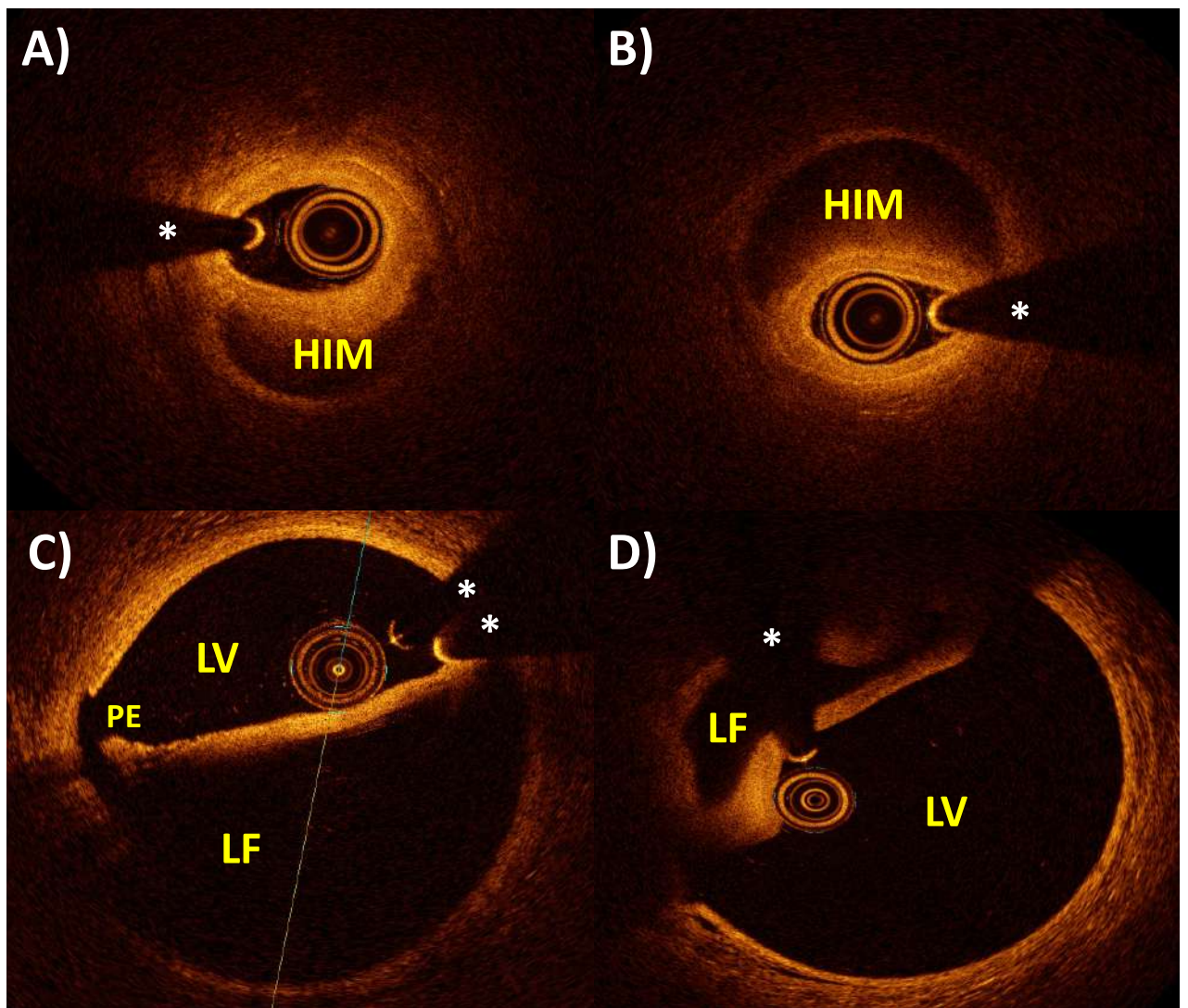
Tomografía de coherencia óptica (TCO)

Con una resolución espacial casi histológica (alrededor de 15 μm), la TCO es capaz de detectar la presencia y extensión del HIM, así como caracterizar las zonas de *flap* intimo-medial o de comunicación entre luz verdadera y luz falsa. En el primer trabajo que describió la utilidad de esta técnica en DCE, la TCO confirmó la presencia de DCE en 11 de 17 pacientes consecutivos con sospecha clínica y angiográfica(81). La TCO se mostró capaz de definir la presencia de desgarro intimal, así como de describir las características, extensión y distribución de la luz verdadera y luz falsa/HIM. El espesor del desgarro intimo-medial, que normalmente involucra la capa íntima y las dos partes más internas de la capa media (lo que genera un espesor de alrededor de las 350 μm), puede definirse perfectamente con la TCO. Esta técnica permite, además: a) diferenciar entre la placa aterosclerótica y HIM; b) identificar la salida de ramas laterales y la relación de estas con la falsa luz/HIM y c) definir la presencia y tipo de trombo tanto en luz verdadera como falsa. La identificación de la puerta de entrada o zonas de comunicación entre luz verdadera y falsa, que como hemos descrito puede resultar compleja con IVUS, es clara con la TCO. Toda esta información hace de la TCO una técnica muy valiosa en el contexto de la DCE. Así, en nuestra experiencia, la TCO es especialmente útil en casos de DCE que precisen ICP(81,84). En estos casos, es fundamental confirmar que la guía intracoronaria está en luz verdadera antes del implante del stent. Además, la actual tecnología de TCO, con sistemas de co-registro angiográfico, permite identificar la localización de la puerta de entrada o zonas de comunicación con respecto a la imagen angiográfica, lo que facilita que podamos asegurar su correcta cobertura y sellado con *stent* a la hora del implante. Además, la retirada de TCO nos permite adecuar la longitud del *stent* a la longitud del HIM (cuya

longitud real puede diferir con la longitud de lesión identificable por angiografía convencional). Asimismo, la TCO en la planificación del ICP permite estimar el tamaño real del vaso, eligiendo el dispositivo más adecuado, evitando una elección de diámetro del *stent* pequeño, que pueda llevar potencialmente al desarrollo de mala aposición tardía en el seguimiento, tras la reabsorción del HIM(81,93–96). La propagación del HIM tras el implante del *stent* es una complicación temible en el ICP de la DCE, que puede ser correctamente identificada por TCO. Por otra parte, en el seguimiento de las lesiones de DCE, la TCO es capaz de confirmar el curado completo de la arteria, con un *restitutio ad integrum* en la mayor parte de las lesiones(81).

Publicaciones recientes han evaluado la utilidad de la TCO en la DCE, tanto en el diagnóstico como durante el ICP(12,97–99). *Jackson et al.* describieron los hallazgos de la TCO es una serie de 65 pacientes con DCE. En este estudio, la TCO mostró disección intimo-medial o presencia de zonas de comunicación entre luz verdadera y luz falsa/HIM solo en un 37% de las lesiones, reforzando así la teoría fisiopatogénica de "fuera a dentro"(23). Las características de la luz falsa o HIM por TCO fueron heterogéneas, con unas características distintas a la sangre intraluminal o al trombo. No se encontraron diferencias en la densidad de *vasa vasorum* entre pacientes con DCE y controles sanos. Cuando se compararon casos con comunicación entre luz verdadera y luz falsa frente a aquellos sin comunicación, los últimos presentaron hematomas más grandes. Esto parece sugerir que los HIM sin zonas de comunicación, al estar sometidos a una mayor presión, podrían presentar un mayor riesgo de progresión. De este modo, la generación de zonas de comunicación entre luz falsa y luz verdadera podría actuar como un mecanismo de despresurización, permitiendo la reducción del volumen de HIM y reduciendo así el riesgo posterior de extensión.

Figura 7. Evaluación mediante tomografía de coherencia óptica en lesiones de disección coronaria espontánea (original).



*Ejemplo de algunos de los hallazgos del estudio mediante tomografía de coherencia óptica en lesiones de DCE. Las **figuras A-B** muestran dos lesiones tipo hematoma intramural (HIM), en las que no se observa comunicación en el hematoma y la luz verdadera arterial coronaria. Las **figuras C-D** muestran dos lesiones de DCE con una amplia luz falsa arterial (LF) separada por el "flap" de disección íntimo-medial de la luz verdadera (LV). En la imagen C se puede identificar la presencia de una zona de comunicación o puerta de entrada (PE) entre la LF y LV. * señala el artefacto generado por la guía intracoronaria.*

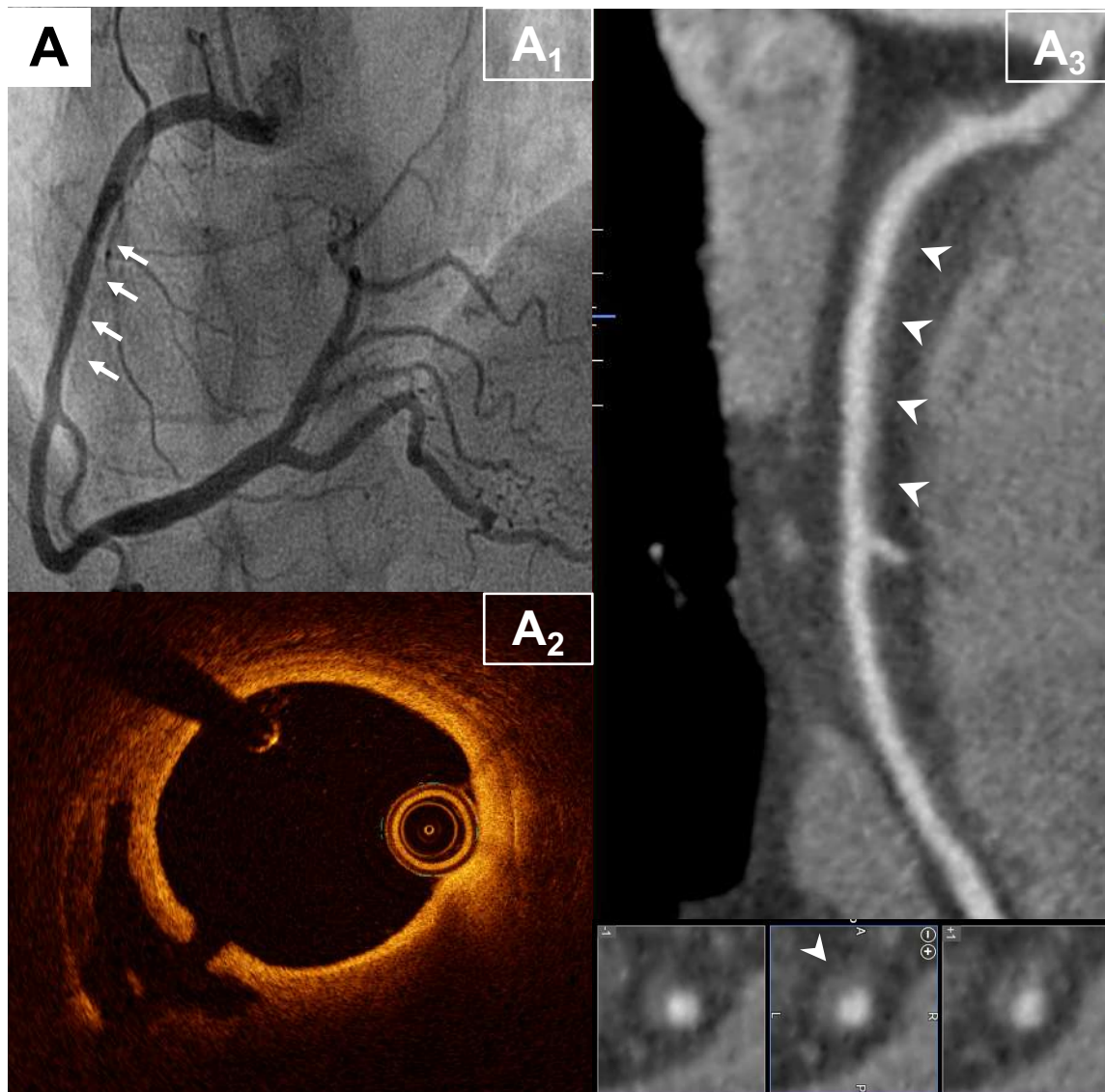
Tomografía computarizada coronaria

El principal atractivo de la tomografía computarizada coronaria (TCc) en el contexto de la DCE es su perfil no invasivo, evitando así procedimientos invasivos en pacientes con una pared arterial coronaria más susceptible a disecciones iatrogénicas. La TCc es capaz de detectar la presencia de una doble luz arterial coronaria, así como de detectar la presencia de zonas hipodensas alrededor de la luz arterial que parecen corresponderse con zonas de HIM. Sin embargo, la resolución espacial de la TCc puede generar problemas para identificar lesiones en pacientes con DCE, ya que estas lesiones afectan de manera predominante a segmentos coronarios distales y, además, no tienen por qué generar una estenosis luminal significativa. Actualmente, es todavía escasa la evidencia en el uso de la TCc tanto en fase aguda como en el seguimiento de pacientes con DCE(81,96,100–102). En lo referente a la fase aguda, *Eleid et al.* publicaron los datos de 3 pacientes con DCE en los que la TCc no permitió confirmar el diagnóstico, que se confirmó posteriormente con la angiografía invasiva(103). El mismo grupo describió los hallazgos retrospectivos de la TCc en 14 pacientes con eventos agudos de DCE(104). Los hallazgos más frecuentes fueron la presencia de una estenosis luminal de inicio abrupto, seguido de la identificación del HIM (similar por su imagen en TCc a la placa aterosclerótica no calcificada). Sin embargo, es escasa la información prospectiva que compare la TCc con el patrón oro que sigue constituyendo la angiografía coronaria invasiva. Nuestro grupo analizó las características de la TCc en fase aguda en 12 pacientes con DCE(105). La TCc fue capaz de identificar la presencia de lesiones de DCE en un 78% de los pacientes, que mostraron cuatro patrones morfológicos distintos. La mayor parte de las lesiones (71%) se mostraron en TCc como una estenosis luminal difusa rodeada por un engrosamiento parietal *en calcetín* que se

correspondía con zonas de HIM por TCO. La TCc presentó, comparado con la angiografía invasiva, una excelente concordancia en la evaluación del grado de estenosis luminal, pero no en la evaluación de la longitud de la lesión ni en la estimación del área luminal mínima.

En lo referente al papel de la TCc en el seguimiento de los pacientes con DCE, esta técnica se ha mostrado como una herramienta de gran utilidad. Así, la introducción de la TCc para el seguimiento de los pacientes tras un episodio de DCE ha sido progresiva en los últimos años, sobre todo en el caso de lesiones que afecten a segmento proximales o medios, dadas las limitaciones de esta técnica en la evaluación de lesiones distales. *Roura et al.* publicaron los resultados de 24 pacientes con DCE en los que se realizó una TCc de 3 a 6 meses tras el evento agudo. El estudio de imagen permitió confirmar el adecuado curado/sellado de la disección en un 83% de los pacientes(102).

Figura 8. Utilidad de la tomografía computarizada coronaria en el diagnóstico de disección coronaria espontánea (original, imagen cedida por el Dr. Eduardo Pozo).



La **figura A1** muestra la presencia de un hematoma intramural (HIM) largo (flechas) que implica todo el segmento medio de la arteria coronaria derecha en una paciente que presentó un síndrome coronario agudo. La **figura A2** muestra la misma lesión evaluada con tomografía de coherencia óptica, mostrando una zona clara de comunicación entre la luz verdadera y luz falsa arterial. La **figura A3** muestra la imagen del estudio con tomografía computarizada coronaria durante el ingreso, mostrando una imagen hipodensa rodeando la luz arterial que representa la presencia del HIM (flechas).

Resonancia magnética cardiovascular

El valor de la resonancia magnética cardiovascular (RMcv) en el contexto de la DCE es algo todavía poco estudiado. En lo que respecta al diagnóstico de DCE, aunque esta técnica presenta una relativa baja resolución, algún trabajo preliminar previo parece mostrar que esta técnica sí permite identificar áreas de hiperintensidad que parecen corresponderse con zonas de HIM, comprobando su desaparición con la restauración del vaso afecto en el seguimiento(106). En lo referente al análisis de los infartos producidos por DCE, la RMcv aporta datos interesantes. En un estudio reciente del registro de Reino Unido, se analizaron los estudios de RMcv de 158 pacientes con diagnóstico previo de DCE(107). Los pacientes con DCE presentaban en general infartos de pequeño tamaño por RMcv, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada. En un 39% de los casos, la RMcv no mostraba siquiera realce tardío de gadolinio. En este estudio, aquellos pacientes que se presentaban como IAMEST, con peor flujo coronario inicial (TIMI 0/1), los que presentaban afectación multivaso y los que se asociaban a enfermedades del tejido conectivo mostraban con mayor frecuencia infartos de mayor tamaño(107).

Despistaje de anomalías vasculares extra-coronarias y displasia fibromuscular

Debido a la ya descrita asociación entre la DCE y la DFM, actualmente se recomienda un despistaje sistemático de la presencia de DFM y AVE en pacientes tras una DCE(17). Sin embargo, no existe todavía un consenso respecto a la técnica de imagen adecuada ni a la periodicidad de este despistaje. Además, desconocemos el impacto pronóstico de realizar este despistaje en pacientes tras una DCE. La información disponible parece reflejar la existencia de un gradiente de sensibilidad en el diagnóstico de AVE entre las distintas técnicas de imagen (la angiografía invasiva, la angiografía por tomografía computarizada [TC] y la angiografía por resonancia magnética). La cohorte canadiense incluyó inicialmente un alto porcentaje de despistaje con angiografía invasiva de las arterias renales e ilíacas. La angiografía invasiva ha sido el método que ha mostrado una mayor sensibilidad para detectar la presencia de DFM, con una prevalencia en esta serie de pacientes que alcanzó un 86%(19). Sin embargo, datos posteriores de esta misma cohorte, mostraron una prevalencia de DFM mucho menor (31%), probablemente en relación que un menor número de pacientes en los que el despistaje se realizó con angiografía invasiva (solo un 44%)(30). Por otra parte, el grupo de la Clínica Mayo reportó la presencia de AVE (incluyendo la DFM) en un 69% de los 39 pacientes con DCE estudiados, en este caso con un protocolo específico de angiografía por TC, que incluía un estudio único que incluía los vasos del cuello, pecho, abdomen y pelvis(47). *Toggweiler et al.* fueron los primeros en estudiar la utilidad de la angiografía por resonancia magnética para detectar la presencia de AVE en pacientes con DCE, con un 25% de AVE a nivel renal entre 12 pacientes con DCE(15). Se desconoce la evolución temporal de la DFM en pacientes con DCE, teniendo en cuenta

que podría tratarse de un proceso dinámico de cambios vasculares. El rol de un despistaje periódico de DFM en pacientes con DCE no ha sido todavía estudiado.

Diagnóstico diferencial de la DCE

El diagnóstico diferencial de la DCE debe realizarse principalmente con el SCA de origen aterosclerótico, así como con otras entidades como son el síndrome de Takotsubo, o las incluidas entre las causas de infarto de miocardio con lesiones coronarias no obstructivas (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries* -MINOCA)(108–111).

En el caso de la enfermedad coronaria aterosclerótica, comparte características similares con la DCE, como son una presentación clínica superponible, además de unas características angiográficas muy similares en el caso de subtipos específicos de DCE, como el patrón tipo 3. En el caso específico de trombo recanalizado, la imagen angiográfica puede ser muy similar a una DCE con patrón de doble luz (lesiones tipo 1), siendo en este caso fundamental el papel de la ICI para aclarar el diagnóstico. Por el contrario, frente a la DCE, la enfermedad aterosclerótica muestra un claro predominio masculino, con pacientes generalmente de mayor edad. La presencia y, sobre todo, la agregación de FRCV es más frecuente en el sustrato aterosclerótico. Tampoco se ha descrito una asociación entre la presencia de DFM y la enfermedad aterosclerótica. La presencia de tortuosidad coronaria severa es también menos frecuente entre pacientes con enfermedad de origen aterosclerótico.

En lo referente al síndrome de Takotsubo, esta entidad, al igual que la DCE, tiene un claro predominio femenino, mostrando, además, una presentación clínica similar(112,113). En este síndrome es también frecuente la identificación de factores precipitantes de los episodios, especialmente la presencia de un estrés emocional. La

alteración típica del Takotsubo en la ventriculografía izquierda, también puede aparecer con relativa frecuencia en pacientes con DCE. Así, en DCE, la afectación más frecuente está a nivel de la arteria descendente anterior que, en ocasiones, da una arteria recurrente a nivel apical. Esto puede generar alteraciones segmentarias similares al Takotsubo típico. Por contra, el síndrome de Takotsubo afecta de manera predominante a pacientes más mayores, sin poder identificarse en la angiografía coronaria la presencia de lesiones obstructivas o sugestivas de HIM, presentando, por lo general, ausencia o solo datos leves de afectación aterosclerótica(112,113).

En el caso de la embolia coronaria, también comparte algunas características similares con la DCE. Principalmente porque presenta predominancia por afectar a territorios coronarios distales (donde suele quedarse impactado el émbolo de origen extra-coronario) y, en el seguimiento angiográfico, porque podremos observar una resolución completa de la lesión inicial sin estenosis residual subyacente. Sin embargo, en el caso de las embolias coronarias, es frecuente identificar la presencia de factores de alto riesgo embólico, como pueden ser la fibrilación auricular, prótesis valvulares cardíacas, enfermedad valvular reumática evolucionada, miocardiopatía dilatada con trombo apical, endocarditis infecciosa, tumores cardíacos (como el mixoma auricular) o estados de hipercoagulabilidad(114) .

Por último, la DCE comparte algunas características comunes con la angina vasoespástica o el espasmo coronario, como puede ser la posible afectación multisegmento o multivaso en ambas entidades. Sin embargo, el perfil clínico habitualmente difiere: los pacientes con espasmo coronario presentan típicamente dolor torácico en reposo, de predominio vespertino, presentando además un predominio masculino(115).

Tratamiento

Tratamiento médico

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de pacientes con DCE no difería del de aquellos pacientes con SCA secundario a aterosclerosis coronaria. Actualmente, aunque la mayor parte de los pacientes con DCE son manejados siguiendo recomendaciones generales en pacientes tras un SCA, existe una tendencia general a ser más conservador con los regímenes de tratamiento antitrombótico. Teniendo en cuenta la fisiopatología previamente descrita (que involucra una pared arterial coronaria más débil y un evento primario que probablemente es un sangrado intraparietal), el motivo para introducir terapias antiagregantes potentes y/o fármacos que reduzcan los niveles de colesterol no parece tener una justificación clara. Algunos trabajos observacionales han sugerido que ciertas terapias (como los fármacos betabloqueantes) podrían reducir el riesgo de recurrencias en pacientes tras DCE. Sin embargo, el manejo de la DCE continúa siendo no solo empírico sino también controvertido. En este aspecto, es importante enfatizar aquí, tal como suscriben ambos consensos internacionales, la limitada evidencia científica actual en lo que refiere al manejo y las terapias en pacientes con DCE.

Fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios y terapia anticoagulante

La terapia antiagregante y anticoagulante constituye un arma de doble filo en pacientes con DCE. Por un lado, estas terapias pueden evitar la formación de trombo en la luz verdadera arterial y prevenir por tanto la oclusión coronaria. Por otro lado, el

mecanismo de acción de estos fármacos puede provocar un retraso en la reparación arterial o en la trombosis de la luz falsa arterial, pudiendo favorecer por tanto la progresión y/o extensión de la DCE. El sentido común parece contraindicar el uso de agentes fibrinolíticos y fármacos anti-plaquetarios potentes como los inhibidores de los receptores IIb/IIIa (como el tirofibán o el abciximab), ya que podrían favorecer un aumento del sangrado intraparietal y el riesgo de extensión de la disección(116–118). Por desgracia, algunos pacientes que se presentan como IAMEST son tratados con fibrinolíticos antes de que se establezca el diagnóstico de DCE. Aunque no existe mucha información sobre la seguridad y eficacia de la fibrinólisis en el contexto de DCE, algunos trabajos muestran los efectos deletéreos de estas terapias en pacientes con DCE, favoreciendo la extensión de la disección, las complicaciones hemorrágicas e incluso la rotura arterial coronaria(119–121). Por ello, parece razonable evitar el uso de fibrinolíticos en pacientes con sospecha de DCE, tal y como recomiendan los consensos actuales(17).

Algunos investigadores sugieren el uso combinado de aspirina y clopidogrel, si bien, ante la ausencia de evidencia sólida en este aspecto, se debe individualizar de acuerdo al balance entre el riesgo de trombosis arterial y el riesgo de extensión de la disección. Es posible que los pacientes con HIM se beneficien menos de la terapia con doble antiagregación plaquetaria (DAPT) frente a aquellos pacientes que presenten rotura intimal y doble luz, si bien esta asunción es completamente especulativa. La justificación para el uso de DAPT en el contexto de DCE, se basa en la presencia de trombo en la luz verdadera arterial coronaria. Un estudio previo mostró la presencia de trombo en la luz verdadera en 3 de 11 casos de DCE estudiados con TCO(81). Datos más recientes parecen corroborar los hallazgos anteriores, mostrando la presencia de

trombo en la luz verdadera en un 36% de las disecciones que mostraban doble luz y un 14% de las disecciones que no mostraban rotura íntimo-medial(23). Sin embargo, la cantidad de trombo intraluminal visualizado es habitualmente pequeño, solo identificable mediante técnicas de ICI como la TCO. Además, en la mayor parte de los casos, este trombo no produce una reducción significativa del área luminal en la región estudiada. Por todo lo anterior, parece difícil justificar que este trombo luminal juegue un papel significativo en el desarrollo de isquemia en pacientes con DCE. A pesar de ello, muchos investigadores y expertos clínicos siguen recomendando DAPT (con aspirina y clopidogrel) durante la fase aguda, con aspirina indefinida posteriormente, en pacientes con DCE que son manejadas de manera conservadora. No hay datos respecto al uso de otros antiagregantes más potentes (como prasugrel o ticagrelor) en DCE, si bien no se aconseja generalmente su uso en este contexto específico(116–118). La duración de la terapia antiagregante es, de manera similar, un tema de arduo debate. En pacientes manejados con ICP con implante de *stent*, siguiendo las actuales guías de práctica clínica, se recomienda completar 12 meses de DAPT (evitando inhibidores potentes de la P2Y₁₂)(122). En pacientes manejados de manera conservadora, la información a este respecto es escasa. En nuestra experiencia, regímenes cortos de DAPT seguidos de aspirina no indefinida presentaron un buen perfil de riesgo en pacientes con DCE(123). Recientemente se ha publicado el análisis del papel de la monoantiagregación frente a DAPT en pacientes con DCE manejados de manera conservadora, en pacientes incluidos en el registro retrospectivo hispano-italiano DISCO(124). En este trabajo, la DAPT tras el diagnóstico de DCE se asoció con un riesgo incrementado de eventos adversos al año de seguimiento, fundamentalmente a expensas de un riesgo mayor de re-infarto o nuevas revascularizaciones.

No existe información respecto al uso de terapia anticoagulante en el contexto específico de la DCE. En pacientes con SCA en los que se confirme el sustrato de DCE, se debe suspender, en ausencia de otra indicación para anticoagulación (como pueden ser la presencia de fibrilación auricular, trombo intraventricular, etc.), el tratamiento con heparina o fondaparinux(16).

Estatinas y otros fármacos hipolipemiantes

El razonamiento para el uso de medicaciones que disminuyan los niveles de colesterol en una entidad como la DCE no relacionada con depósitos de colesterol sub-intimal parece, cuanto menos, cuestionable. Datos de un trabajo del grupo de la Clínica Mayo sugirieron incluso un aumento del riesgo de recurrencia en pacientes a tratamiento con estatinas(8). Sin embargo, estos resultados no se han replicado ni en otros trabajos del mismo grupo ni en otras series contemporáneas, donde el uso de estatinas no se asoció a eventos adversos en pacientes con DCE(30,125). Los consensos actuales solo recomiendan el tratamiento con estatinas cuando existe una indicación en prevención primaria de enfermedad cardiovascular(16,17).

Betabloqueantes

El beneficio potencial de los betabloqueantes en la DCE se extrae de la experiencia con estos fármacos en el manejo del síndrome aórtico agudo y el SCA de origen aterosclerótico. Desde el punto de vista teórico, los betabloqueantes tendrían un papel en el manejo de los pacientes con DCE, reduciendo el consumo de oxígeno y el

estrés parietal a nivel local y, por lo tanto, pudiendo reducir el riesgo de extensión o de nuevos episodios de DCE. Además, en un análisis del grupo de Vancouver, los betabloqueantes se asociaron a una reducción en el riesgo de recurrencias(41). Basados en estos hallazgos observacionales, los expertos recomiendan tratamiento crónico con betabloqueantes tras un episodio de DCE(16). Su rol potencial para prevenir las recurrencias resulta muy atractivo, si bien continúa basándose en estudios observacionales y solo puede considerarse como una hipótesis, hasta que pueda confirmarse en otros trabajos o, idealmente, en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con DCE.

Otros tratamientos

Tanto los nitratos como los fármacos antagonistas del calcio son frecuentemente usados durante el evento agudo, así como tras el alta hospitalaria como tratamiento crónico, en aquellos pacientes que presentan dolor torácico recurrente en ausencia de datos que sugieran recurrencia de DCE(17,126). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) deberían ser utilizados en aquellos pacientes que presenten disfunción ventricular izquierda como consecuencia de la DCE, siguiendo las recomendaciones actuales de los pacientes post-infarto(127,128). Estos dos fármacos también presentan su indicación para el control de la hipertensión arterial en pacientes con DCE. Así, trabajos previos parecen sugerir que un mal control tensional puede aumentar el riesgo de recurrencia(41). En ausencia de una evidencia sólida respecto a otras terapias en el

contexto de DCE, el criterio clínico sigue siendo de gran importancia en el manejo posterior al evento agudo de estos pacientes.

Estrategias de revascularización

Tratamiento conservador

Datos procedentes de estudios observacionales muestran de manera sistemática que la mayor parte de los pacientes con DCE tiene un curso clínico benigno al ser manejados de manera conservadora sin ICP(19). Esto va ligado a la evidencia, cada vez mayor, de un elevado porcentaje de casos de curación vascular coronaria completa en el seguimiento tras la DCE. Así, el grupo canadiense describió la curación en 79 pacientes con DCE en los que se realizó una coronariografía de control a partir de los 26 días desde el evento índice(13). El mismo grupo reportó el *healing* angiográfico en el 86% de las DCE, un porcentaje que se elevó hasta el 95% cuando la coronariografía de control se realizaba a partir de los 30 días tras el evento inicial(129). Estos hallazgos, junto a los malos resultados obtenidos con el ICP (con una elevada proporción de complicaciones relacionadas con el ICP o con un resultado final subóptimo) ha llevado a la recomendación actual firme de manejo conservador en pacientes con DCE, en ausencia de isquemia en curso o recurrente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica o anatomías de alto riesgo (con afectación de TCI o afectación proximal multivaso)(16,17).

Intervencionismo coronario percutáneo

El manejo conservador constituye el tratamiento estándar en la mayor parte de los pacientes con DCE. Además, la revascularización en contexto de la DCE constituye un auténtico desafío, debido a la presencia de una pared arterial coronaria que se encuentra ya dañada y, además, es más susceptible a sufrir daño adicional con la instrumentación. Esta fragilidad parietal, unida a la presencia de una luz falsa o HIM, limita los resultados de las técnicas de revascularización, ya sea percutánea o quirúrgica. La fragilidad arterial lleva a un mayor riesgo de disecciones coronarias iatrogénicas, sobre todo durante el ICP(130). Algunos autores sugieren incluso un riesgo aumentado de disección iatrogénica en pacientes sometidos a procedimientos por vía radial frente a la vía femoral(130). A pesar de estos problemas, el ICP es necesario en determinadas situaciones, como pueden constituir la presencia de isquemia en curso o recurrente, cuando el vaso afectado ya muestra una oclusión completa, cuando existe inestabilidad hemodinámica o eléctrica o bien ante sustratos anatómicos de alto riesgo con un gran territorio miocárdico en riesgo (como son las lesiones que afectan al TCI o cuando hay afectación de uno o más vasos coronarios a nivel proximal). Varios estudios previos, aunque con un número escaso de pacientes, muestran peores resultados del ICP en DCE comparados con el ICP en el contexto de enfermedad coronaria aterosclerótica. El grupo de la Clínica Mayo reportó el fracaso en el ICP en el 53% de los pacientes con DCE sometidos a intervencionismo(72). En la cohorte prospectiva del grupo de Vancouver, el porcentaje de ICP fallido fue del 30%(30). El ICP en este complejo sustrato anatómico se asocia con dificultades técnicas específicas, que incluyen: a) la dificultad para avanzar la guía por la luz verdadera, b) el citado riesgo de disección

iatrogénica, c) la extensión o propagación del HIM con los inflados o con el implante de *stent* y d) la posible pérdida de ramas laterales con la extensión de la disección(130,131). Se han descrito varias estrategias para intentar minimizar estas potenciales complicaciones en el ICP en pacientes con DCE, si bien se basan en la mayor parte de los casos, en la descripción de casos aislados. No existen, por lo tanto, estudios que comparen distintas estrategias de ICP en el seno de la DCE. A pesar de la anterior limitación, algunos autores han propuesto una aproximación minimalista al ICP en DCE, con un objetivo más simple, que es el de restaurar el flujo coronario distal a la lesión. Esta estrategia de ICP "conservador" tiene como objetivo evitar en la medida de lo posible las complicaciones. De manera opuesta, la estrategia de optimización en busca de un resultado final más estético (sin estenosis residual), similar por lo tanto al objetivo del ICP en lesiones ateroscleróticas lleva, en general, al implante de múltiples *stents*, implicando habitualmente segmentos coronarios distales, obteniendo como resultado un '*full metal jacket*' de la arteria afectada, con el consiguiente riesgo de fracaso de los *stents* en el seguimiento. Por ello, en algunos casos, el simple paso de la guía intracoronaria o un inflado no agresivo de un balón de angioplastia coronaria pequeño permite restaurar el flujo distal, evitando una mayor agresión a la pared arterial coronaria, y obviando además el implante de una malla metálica permanente en pacientes que, por lo demás, presentan una pared arterial coronaria libre de enfermedad. Sin embargo, en ocasiones esta estrategia no es suficiente para asegurar un flujo distal óptimo. Además, esta estrategia minimalista puede no ser ideal en casos de afectación coronaria proximal, donde una re-oclusión precoz del vaso puede representar un riesgo elevado de un desenlace fatal para el paciente. La fisiopatología de la DCE orienta hacia la potencial utilidad de los balones de corte o modificación, con la intención de producir zonas de comunicación en el HIM, en lesiones sin doble luz con HIM grande. Esto

podría reducir la presión intraparietal de dicho hematoma y por lo tanto evitar o mejorar la compresión de la luz verdadera(90,132). En algunos casos, esta técnica de manera aislada consigue mejorar el flujo coronario y podría evitar la necesidad de implante de un *stent*. De manera complementaria, es posible implantar un *stent* tras el uso de los balones de corte o modificación, cuando se generen disecciones que limiten el flujo o se prevea un riesgo elevado de oclusión posterior. Cuando se implanta un *stent* con guía con angiografía convencional, en ocasiones debemos limitarnos a tratar solamente el segmento más proximal de una disección larga. La presencia de disecciones o HIM residuales a nivel distal al *stent* implantado son frecuentes, pero si la luz residual es aceptable, deberían manejarse de manera conservadora (evitando en la medida de lo posible grandes longitudes de *stents* solapados con la intención de cubrir toda la extensión del segmento enfermo). Esto debe aplicarse siempre que la estenosis residual no sea severa y el flujo a nivel distal de la arteria afectada sea normal. Se recomienda el uso de ICI para guiar los procedimientos de ICP en el contexto de DCE. Tanto el IVUS como la TCO permiten caracterizar la extensión circunferencial y longitudinal del HIM. En el caso de disecciones más cortas, algunos investigadores han sugerido el uso de *stents* que cubran toda la longitud de la lesión, añadiendo además un margen amplio en ambos bordes, para así evitar la extensión del HIM fuera de los límites del segmento tratado. En caso de identificar la puerta de entrada de la disección, el *stent* implantado debería cubrir dicha zona de comunicación, para evitar la extensión tardía. Además, hemos de tener en cuenta la posibilidad de aparición de mala aposición tardía en el seguimiento de los pacientes con DCE tratados con *stents*. Esto es debido a que, durante el proceso de reparación arterial coronaria, se produce la reabsorción del HIM, lo que puede llevar a una mala aposición *de novo* cuando esta sigue un fenómeno excéntrico. Cabe señalar que esto ha sido más un tema teórico o conceptual que un problema

clínico, dado que no se ha identificado este mecanismo en el fracaso del *stent* en pacientes con DCE. Para evitarlo, sería clave el uso de técnicas de ICI que nos permitan seleccionar un tamaño del dispositivo según el calibre real del segmento coronario a tratar.

Cuando se considera el implante de un *stent*, parece razonable el uso de *stent* farmacoactivo (SFA) de segunda generación frente a *stent* convencional. Aunque estudios iniciales sugerían que los SFA podrían retrasar el *healing* arterial y, por lo tanto, no ser ideales en los casos de ICP en DCE, la experiencia acumulada a día de hoy con SFA en el contexto de DCE parece confirmar su seguridad. *Conrotto et al.* compararon los resultados de los SFA frente a los *stents* convencionales en 238 pacientes con DCE sometidos a ICP(133). En este estudio, los pacientes tratados con SFA mostraron una tendencia, aunque no significativa, a una reducción del evento combinado primario, principalmente a expensas de una reducción de la necesidad de nuevas revascularizaciones. Por otra parte, el uso de dispositivos bio-reabsorbibles (*bioresorbable scaffolds* o BRS) en el contexto de DCE es especialmente atractivo. La desaparición con el tiempo de los componentes del BRS en pacientes con DCE, que solo precisan el dispositivo en el momento agudo de la DCE, parece *a priori* una estrategia óptima. Además, esto evitaría exponer a los pacientes con DCE a los riesgos derivados del implante de un dispositivo permanente, evitando teóricamente problemas muy tardíos de los SFA como constituyen la reestenosis o la trombosis muy tardía. Series pequeñas de pacientes con DCE tratados con BRS, han mostrado un comportamiento bueno de los BRS de primera generación en pacientes seleccionados con DCE, con seguimientos a medio plazo(134,135). Sin embargo, el estado actual de desarrollo de esta tecnología hace que estos dispositivos presenten *struts* más gruesos que los SFA actuales, presentando por lo tanto una peor navegabilidad, lo que puede

hacer complejo llegar a lesiones distales, especialmente en pacientes que presenten una elevada tortuosidad coronaria. Además, la DCE frecuentemente implica lesiones de una longitud considerable en vasos de pequeño calibre, donde el reducido abanico de tamaños y longitudes que ofrecen los BRS puede constituir una importante limitación. Por otra parte, estudios con BRS en enfermedad coronaria aterosclerótica han mostrado un peor resultado de estos dispositivos en vasos pequeños (menores de 2,5 mm de diámetro), lo que es un contexto habitual en lesiones de DCE. Además, esta primera generación de BRS ha sido retirada del mercado, tras resultados de grandes estudios aleatorizados y meta-análisis que mostraron un mayor riesgo de fracaso del dispositivo, con un riesgo incrementado de trombosis (tanto tardía como muy tardía) frente a los SFA actuales(136–138). Los datos con otros BRS de segunda generación, como los basados en tecnología de magnesio, son aun anecdóticos(139,140). Además, el uso de algunos de estos dispositivos BRS de magnesio esta limitado en Europa a ensayos clínicos en curso, por lo que a día de hoy tampoco constituyen una alternativa real para pacientes con DCE que precisen ICP.

Cirugía de revascularización coronaria

La CABG puede ser una opción terapéutica en el caso de fracaso del ICP con isquemia en curso y en algunos escenarios anatómicos de alto riesgo, como puede ser la afectación de TCI o afectación multivaso a nivel proximal, sin presencia de HIM a nivel distal de los vasos afectados. Una de las limitaciones potenciales de la CABG en contexto de DCE es la propia fragilidad arterial y la presencia de una luz falsa arterial, lo que puede dificultar la realización de las anastomosis, así como las dudas respecto a la evolución de los injertos una vez el lecho nativo se ha curado. Actualmente son

escasos los datos de los resultados de la CABG en el contexto de DCE, limitándose a pequeñas series de casos. En general, estas series muestran unos buenos resultados de la cirugía en el momento agudo(6,72,141). Sin embargo, los resultados a medio-largo plazo de esta intervención publicados hasta la fecha son desalentadores. En la serie del grupo de la Clínica Mayo, los investigadores reportaron una elevada prevalencia (70%) de oclusión tardía de los baipases, que parece relacionarse con el desarrollo de un alto flujo competitivo del lecho nativo al recuperarse la arteria afectada por DCE, aunque no se puede descartar que las oclusiones sean más precoces, en relación a un fracaso de la técnica quirúrgica en este exigente contexto de DCE(72).

Recomendaciones respecto al ejercicio físico y rehabilitación cardíaca

La citada asociación entre los episodios agudos de DCE y el ejercicio físico intenso como desencadenante del evento (especialmente el ejercicio físico isométrico) genera dudas respecto a la prescripción de ejercicio físico a pacientes tras un episodio de DCE. En ausencia de datos robustos en este aspecto, parece razonable mantener un estilo de vida activa que incluya el ejercicio físico regular, evitando ejercicios de elevada intensidad, así como el deporte competitivo(16). Algunos trabajos han mostrado un pronóstico excelente incluso en pacientes que han retomado deporte competitivo tras un episodio de DCE, si bien esta experiencia es solo anecdótica(142). El actual documento de consenso de la *American Heart Association* recomienda remitir a los pacientes con DCE a un programa de rehabilitación cardíaca(16). A pesar de esta recomendación, es cierto que la evidencia del beneficio de la rehabilitación en DCE es todavía escasa. Pequeños trabajos han mostrado el buen resultado de estos programas en contexto de DCE. *Krittanawong et al.* demostraron que la rehabilitación tras un episodio de DCE es segura y aporta beneficios en términos de capacidad funcional y desde el punto de vista emocional en pacientes con DCE(143,144). Este mismo grupo también reportó los beneficios de un programa específico de rehabilitación diseñado para la DCE, llevado a cabo en los primeros 70 pacientes incluidos en este programa. En este trabajo, la rehabilitación tras el episodio de DCE se asoció a una menor presencia de dolor torácico en el seguimiento, a una mayor capacidad de ejercicio, a un mejor comportamiento en cuestionarios de depresión e incluso a una menor incidencia de eventos adversos en el seguimiento(145).

Embarazo en supervivientes de DCE

La información respecto al riesgo de recurrencia de DCE con futuras gestaciones es muy escasa. Una pequeña serie describe una única recurrencia de DCE entre 8 pacientes con una mediana de seguimiento de 36 meses tras el episodio índice(146). Más recientemente, *Tweet et al.* analizaron más profundamente el papel del embarazo en el riesgo de recurrencia de DCE(147). De una cohorte de 636 mujeres con DCE, se analizaron 32 gestaciones en 23 mujeres tras DCE. En este estudio no se encontró una asociación entre los embarazos y un riesgo mayor de recurrencia. Con estos datos limitados, no parece razonable hacer una indicación general de evitar la gestación en pacientes tras una DCE. Sin embargo, sí es importante el consejo a las pacientes antes de plantearse un nuevo embarazo. El embarazo tras una DCE debe considerarse un embarazo de riesgo y estas pacientes deben ser controladas de manera regular en equipos multidisciplinares en los que forme parte un cardiólogo clínico.

Pronóstico tras la DCE y riesgo de recurrencias

Son varios los estudios que han arrojado datos respecto a la incidencia y predictores de eventos adversos y nuevas recurrencias en pacientes tras una DCE. Sin embargo, estos estudios son bastante heterogéneos, tanto en las definiciones de los eventos adversos como en la duración del seguimiento. El dolor torácico tras el alta del evento inicial de DCE sigue siendo un importante reto en estos pacientes, donde más de la mitad de las consultas en servicios de urgencias no requieren finalmente un ingreso hospitalario(148,149). Estudios recientes muestran que las tasas de reingreso hospitalario precoz en DCE son superiores a las descritas en pacientes con enfermedad coronaria de origen aterosclerótico(148). El sustrato de estos ingresos precoces es frecuentemente la extensión tardía de la disección o del HIM, evento que debemos diferenciar de un nuevo evento de DCE o recurrencia(149). De manera similar, en algunos de estos pacientes tratados con ICP, la trombosis del *stent* puede estar relacionada con estos ingresos precoces. De manera alternativa, se ha relacionado la presencia de espasmo coronario o de disfunción endotelial tras la DCE con estos reingresos por dolor torácico, sobre todo cuando no existe evidencia angiográfica de extensión de la DCE.

La mortalidad en el seguimiento de los pacientes con DCE es generalmente baja. El grupo de la Clínica Mayo reportó una mortalidad a 10 años del 7,7% tras DCE(8). El grupo canadiense, por su parte, describió una mortalidad del 1,2% con una mediana de seguimiento de 3 años(41). *Lettieri et al.* describieron una mortalidad a 6 años del 5,6%(29). En la serie japonesa, la tasa de mortalidad fue del 1,6% con una mediana de seguimiento de 2,8 años(26). Sin embargo, la morbilidad es más elevada en pacientes

tras una DCE. *Saw et al.* describieron una tasa de eventos adversos mayores (*major adverse events* - MAE) intrahospitalario del 8,8% entre 750 pacientes con DCE(30). Estos eventos fueron en su mayoría en relación con infarto de miocardio recurrente (4%), arritmias ventriculares malignas (4%) y la necesidad de revascularización durante el ingreso (3%). En este mismo trabajo, la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (*major adverse cardiovascular events* - MACE) a 30 días fue del 8,8%, a expensas de infarto de miocardio recurrente (6%) y necesidad de revascularización (3%). En un estudio previo del mismo grupo, se describió un MACE del 19,9% con una mediana de seguimiento de 3,1 años, en este casos a expensas de nuevos infartos (16,8%) y recurrencias de DCE (10,4%)(41). El grupo de la Clínica Mayo reportó un MACE a 10 años de seguimiento que llegaba hasta el 47,4%, con una tasa de recurrencia del 17% con un seguimiento mediano de 3,9 años(8). *Lettieri et al.* describieron un MACE del 14,6% a expensas de nuevos infartos (5,2%) y necesidad de nueva revascularización (4,6%)(29). En el trabajo de *Nakashima et al.*, el MACE a 5 años fue del 37%, con un 22% de recurrencias con una mediana de seguimiento de 2,8 años(26). Datos del registro ambispectivo nacional francés, mostraron un MACE del 12,3% a los 12 meses entre 373 pacientes, a expensas de nuevo de re-infartos y necesidad de revascularización(150). Recientemente, el registro retrospectivo DISCO mostró un MACE del 14,6% al año en pacientes con DCE manejados de manera conservadora(124). En cuanto a aquellos factores que se relacionaron con un incremento en el riesgo de recurrencia, datos del grupo canadiense mostraron que la hipertensión arterial y el tratamiento con betabloqueantes parecen modificar el riesgo de recurrencia en pacientes con DCE(41). Por otra parte, *Eleid et al.* describieron que la tortuosidad coronaria grave podría asociarse con un mayor riesgo de recurrencia(28).

Grupos de pacientes con DCE

A lo largo de los últimos años, debido a una mayor conciencia de la enfermedad y a su carácter de enfermedad rara, han surgido varios grupos de pacientes supervivientes de DCE. Iniciativas como *beatSCAD* (<https://beatscad.org.uk>) en el Reino Unido o *SCAD Alliance* (<https://www.scadalliance.org>) en Estados Unidos tienen gran valor, aportando información y soporte a pacientes y familiares de pacientes con esta enfermedad.

Resumen de la introducción

La DCE constituye una causa relativamente infrecuente, pero actualmente bien reconocida, de SCA que presenta, además, unas características distintivas frente al sustrato más común de SCA de etiología aterosclerótica. A pesar de una mayor sospecha de la enfermedad por parte de los cardiólogos, y de un avance importante en el reconocimiento de la enfermedad a lo largo de estos últimos años, aún se presentan importantes lagunas en el conocimiento de esta entidad, en lo referente a su fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. En este sentido, ha sido de suma importancia la redacción de documentos de consenso por parte de las sociedades científicas implicadas, tanto a nivel europeo como norteamericano, si bien muchas de las recomendaciones actuales no presentan una base de evidencia científica sólida. Probablemente muchas de estas recomendaciones se irán modificando a medida que dispongamos de más evidencia sobre la DCE. Por lo tanto, en este momento resulta crucial generar evidencia a partir de registros prospectivos amplios de pacientes con DCE, así como la colaboración tanto nacional como internacional para avanzar en el conocimiento de esta fascinante entidad. Es responsabilidad de las sociedades científicas apostar por estudios rigurosos y bien diseñados sobre esta patología, que permitan responder a preguntas clínicas sobre el manejo de estos pacientes. De este modo, es esperable que, a lo largo de los próximos años, la evidencia de registros prospectivos amplios y ensayos clínicos en estos pacientes vaya sustituyendo las recomendaciones basadas meramente en consenso de expertos.

Objetivos

Los objetivos principales del presente trabajo fueron:

1. Describir las características basales de los pacientes con DCE en nuestro país, en lo que respecta a sus características demográficas, perfil de riesgo cardiovascular y patologías asociadas.
2. Detallar la presentación clínica, resultados de pruebas complementarias, el manejo y la evolución hospitalaria de los pacientes con DCE. Identificar qué factores se relacionan con un mayor riesgo de eventos adversos durante el ingreso hospitalario inicial.
3. Analizar el pronóstico en el seguimiento de los pacientes tras el episodio agudo de DCE. Identificar qué factores se asocian a un mayor riesgo de eventos adversos en el seguimiento.

Métodos

Para el presente trabajo se diseñó un modelo de registro prospectivo que incluyese, de manera consecutiva, los casos incidentes de DCE a nivel nacional. Para ello se elaboró un protocolo específico, así como un cuaderno de recogida de datos y un modelo de consentimiento informado, aprobados por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del centro coordinador en el Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid (el documento de aprobación del CEIm del centro coordinador se incluye en la **adenda 3**). El cuaderno de recogida de datos se incluye en la **adenda 4** del presente documento. Para el diseño de este cuaderno se seleccionaron cuidadosamente, de manera consensuada entre los investigadores principales, aquellas variables consideradas de interés en la DCE. La última versión revisada, con fecha de abril de 2017, presenta grandes similitudes con las variables descritas en ambos documentos de consenso de la *European Society of Cardiology* y la *American Heart Association*, así como con el cuaderno de recogida de datos del futuro registro europeo de DCE. Esto se ha logrado gracias a la colaboración de investigadores que participan en ambos proyectos, con la finalidad de facilitar la integración de la información del registro nacional en el futuro proyecto europeo. El proyecto actual se registró en la base de datos internacional de estudios clínicos *ClinicalTrials.gov* (NCT03607981) (**adenda 5**) y, además, contó con el aval oficial de Asociación de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (**adenda 6**). El registro fue presentado inicialmente en la Reunión Anual de la Asociación de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología en junio de 2015. Tanto los avances como la actualización del estado del registro han sido presentados de manera anual en las reuniones oficiales de esta asociación. Se trata de un registro no auditado, donde se ofreció la participación

voluntaria de los centros a nivel nacional. Para poder ser incluidos en el registro los pacientes debían firmar el consentimiento informado.

Información clínica y seguimiento

Las características basales demográficas, antecedentes personales, datos del ingreso, así como los eventos durante la hospitalización y el seguimiento fueron registrados de manera prospectiva, por los responsables del registro en cada uno de los centros colaboradores en un cuaderno de recogida de datos único, diseñado específicamente para el registro (ver **adenda 4**). La lista de centros colaboradores con los investigadores responsables en cada uno de los centros se ha incluido en la **adenda 7**. Se programaron seguimientos clínicos a los 6 meses y anualmente hasta los 5 años tras el evento índice.

Análisis angiográfico

Los investigadores locales proporcionaron, en el cuaderno de recogida de datos del registro, los datos angiográficos de las lesiones de los pacientes incluidos. Adicionalmente, todos los estudios de angiografía coronaria fueron analizados de manera conjunta por dos cardiólogos intervencionistas con experiencia en DCE (Marcos García-Guimarães y Fernando Alfonso) en el *core laboratory* del Hospital Universitario de La Princesa. En aquellos casos en los que, tras revisión de la angiografía y de la información aportada por el centro remitente, así como la revisión del caso por un tercer operador experto (Teresa Bastante), existían serias dudas respecto al diagnóstico de DCE, presentando una probabilidad elevada de un diagnóstico alternativo, el paciente

fue excluido del análisis final. Se desarrolló adicionalmente al cuaderno de recogida de datos general, un cuaderno específico para este análisis angiográfico centralizado, lo que permitió recoger las características angiográficas de las lesiones incluidas (este cuaderno se ha incluido como **adenda 8** en el presente documento). En este cuaderno se registraron, de manera sistemática, los aspectos fundamentales de las lesiones analizadas, como la localización, las características morfológicas específicas, los parámetros de las lesiones en estimación visual, así como las características principales, tipo de tratamiento y resultados en aquellas lesiones tratadas mediante ICP.

Definiciones

Para la clasificación de los patrones angiográficos de DCE, se siguió la clasificación específica en DCE descrita previamente por *Saw et al(75)*. Como resumen, se definieron como lesiones con patrón *tipo 1*, aquellas que mostraban imagen de doble luz. Se definieron como lesiones con patrón *tipo 2*, aquellas lesiones que presentaban un estrechamiento luminal difuso (>20 mm) sin imagen de doble luz, sub-clasificándolas a su vez como *tipo 2a* cuando la arteria recuperaba su calibre normal distalmente a la lesión; y *2b* cuando la lesión se extendía hasta el segmento más distal del vaso sin recuperación de calibre de la arteria coronaria distal. Se definieron como lesiones con patrón *tipo 3*, las estenosis más focales (<20 mm), que podrían semejarse a lesiones ateroscleróticas. Se definió un cuarto patrón (*tipo 4*) para aquellas lesiones en las que el primer hallazgo en angiografía era una oclusión abrupta del vaso sin lesión proximal a la misma, dado que esto no permitía su inclusión en ninguno de los patrones anteriores. Para la definición de otros patrones angiográficos, como la morfología de *insecto palo* o de *rábano*, se siguió la descripción inicial de *Motreff et al(77)*. Para el análisis de la

tortuosidad coronaria, se siguió la definición previa descrita por el grupo de la Clínica Mayo(28). Se utilizaron dos criterios diferentes para la evaluación del éxito en el ICP, basados en el trabajo previo de *Tweet et al*(72). En primer lugar, una definición de *éxito convencional* del procedimiento, cuando se obtuvo un flujo final en la escala de TIMI 2-3 con una estenosis residual <30% tras implante de *stent/scaffold* o <50% tras angioplastia simple con balón. En segundo lugar, se utilizó una definición específica de *éxito ICP-DCE* atendiendo exclusivamente a parámetros de flujo coronario, definido por una mejoría de flujo ≥ 1 grado TIMI o un flujo final TIMI 2-3. Para el estudio de la presencia y características de la AVE, se siguió la descripción previa de *Prasad et al*(14). Se definió como DFM la presencia de estrechamientos focales secuenciales separados por zonas de dilatación con el patrón clásico en *collar de cuentas* (forma multifocal) o la presencia de lesiones focales de aspecto tubular (forma unifocal). Se definió como aneurisma a la presencia de una dilatación >50% respecto al calibre del segmento arterial adyacente normal. Se definió como dilatación a la presencia de un aumento del calibre del segmento arterial respecto al segmento adyacente normal, pero menor al 50%. Se definió como disección a la presencia de una morfología de doble luz angiográfica en un segmento arterial.

Se predefinió como MAE durante el ingreso hospitalario al combinado de mortalidad por todas las causas, el shock cardiogénico, re-infarto no fatal, la revascularización no planeada, arritmia ventricular (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) o ictus. Se definió un evento adverso cardíaco o cerebrovascular mayor (*major adverse cardiac or cerebrovascular event* - MACCE) en el seguimiento, como el combinado de mortalidad por todas las causas, re-infarto no fatal, revascularización no planeada, recurrencia de DCE o ictus. Para la definición de re-infarto se siguió la tercera definición universal de infarto de miocardio, vigente en el momento de la redacción del

protocolo del estudio(151). Para el resto de definiciones de los eventos individuales se siguió el documento de consenso del *Academic Research Consortium-2*(152) .

Asignación de eventos clínicos

Se designó un Comité de Eventos Clínicos independiente, cegado a los datos clínicos y angiográficos, compuesto por dos cardiólogos de prestigio y con una marcada experiencia tanto clínica como científica en patología arterial coronaria (Dra. Rosana Hernández Antolín - Hospital Universitario Ramón y Cajal - Madrid y Dr. Manel Sabaté Tenas - Hospital Clínic de Barcelona). Este Comité fue el encargado de la clasificación y la asignación de los eventos adversos, tanto intrahospitalarios como en el seguimiento. Para cada uno de los eventos a estudio, se solicitaron los respectivos informes clínicos presentados de forma anónima, así como los estudios de angiografía a los responsables en los centros colaboradores. Tras revisión conjunta de la información aportada y mediante consenso entre los miembros del Comité, se realizó la asignación de los eventos clínicos del registro.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). Para evaluar el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se presentan como número (porcentaje).

Se empleó el método de regresión logística para identificar aquellos factores relacionados con la presencia de MAE durante el ingreso hospitalario. Para la selección

de las variables para el modelo máximo, se tuvieron en cuenta criterios clínicos y estadísticos, así como la evidencia extraída de trabajos previos en DCE(16,17,149). Para el modelo logístico se consideraron un total de 11 posibles predictores, que incluyeron la hipertensión arterial, la enfermedad del tejido conectivo, la historia previa de hipotiroidismo, la presentación como arritmia ventricular o muerte súbita, el contexto periparto, el patrón en angiografía como HIM, la afectación proximal de la lesión, el final de la lesión en una rama lateral, la morfología en rábano invertido, la presencia de tortuosidad coronaria severa y el manejo conservador frente al ICP. Se descartó la presencia de colinealidad entre las variables estudiadas basándose en los valores de los coeficientes de correlación (comando *correlate* en STATA). Para la selección de variables por criterio estadístico, se incluyeron en el diseño del modelo aquellos factores relacionados con el evento combinado en el análisis univariable (valor de $p < 0,10$). Con el modelo máximo, se realizó un proceso de selección por pasos, en primer lugar, hacia delante (comando *stepwise forward* en STATA) y posteriormente hacia atrás (comando *stepwise*) con valores de $p < 0,05$ para la entrada y $p < 0,1$ para la salida de cada una de las variables a estudio. Posteriormente, con el modelo que más variables incluyese por uno de los dos procesos anteriores de selección por pasos, se realizó la evaluación de todos los modelos resultantes basándose en los valores del *Akaike information criteria* (AIC) y del *Bayesian information criteria* (BIC) con el comando *allsets* de STATA, seleccionando el modelo más parsimonioso con mejor balance en los valores de estos dos parámetros. De manera complementaria, en aquellos modelos anidados con diferencias menores en el balance de valores de AIC/BIC, se seleccionó el modelo con menor número de variables en ausencia de un valor significativo en la prueba de razón de verosimilitud (*likelihood ratio test*).

Se diseñó también un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar aquellos factores relacionados con la presencia de MACCE en el seguimiento. En este caso el modelo máximo incluyó un total de 15 posibles predictores de MACCE, que incluyeron la presencia de hipertensión arterial, la historia previa de hipotiroidismo, la enfermedad del tejido conectivo, el contexto periparto, la presentación como muerte súbita o arritmia ventricular, el HIM frente a otros patrones angiográficos, la tortuosidad coronaria severa, la afectación proximal, la afectación multisegmento, el final de la lesión en rama lateral, la morfología en línea quebrada, el manejo conservador frente al ICP, el tratamiento betabloqueante al alta, el tratamiento con estatinas al alta y el tratamiento con DAPT al alta(16,17,149). Del mismo modo, se descartó también la presencia de colinealidad entre las variables. Para la selección del modelo final, se siguió el mismo proceso descrito para el modelo logístico, con selección de variables por pasos, la relación entre los valores de AIC/BIC y la comprobación con la prueba de razón de verosimilitud (*likelihood ratio test*) en los modelos anidados. Además, se comprobó el supuesto de riesgos proporcionales del modelo final sobre la base de los residuos de Schoenfeld (comando *estat phtest* tras estimar previamente el modelo con el comando *stcox*).

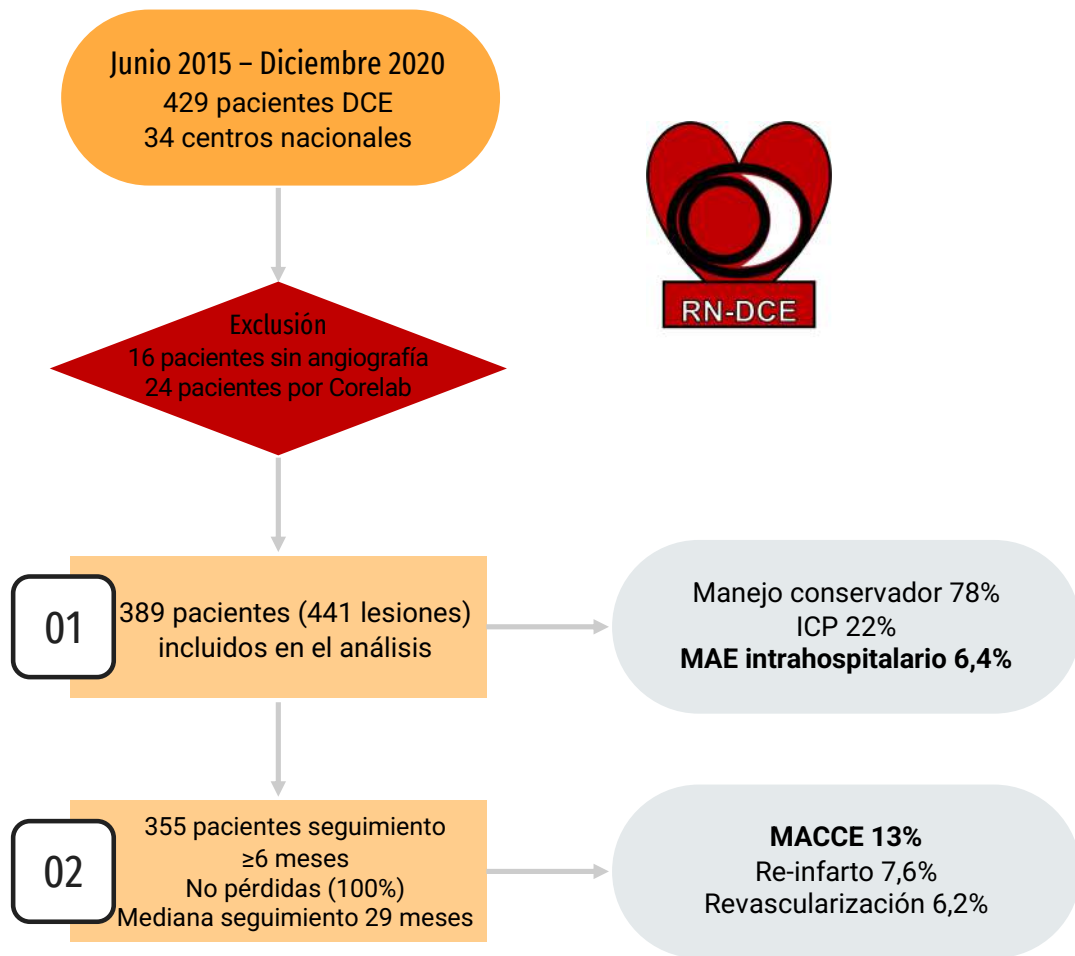
Para el resto de análisis se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los test se realizaron con la herramienta de análisis estadístico STATA 12 (StataCorp LLC, Texas, USA). Todos los análisis descritos fueron supervisados y validados por estadísticos y epidemiólogos de la Unidad de Análisis de Datos del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa (mención especial al Dr. Ancor Sanz-García).

Resultados

Generalidades y flujo del estudio

Entre el 1 de junio de 2015 y el 3 de diciembre de 2020, se registraron un total de 429 pacientes con diagnóstico de DCE procedentes de 34 centros a nivel nacional. Dieciséis pacientes fueron excluidos del presente análisis ante la imposibilidad para revisar la coronariografía del evento índice que confirmase el diagnóstico de DCE. Finalmente, en un total de 413 pacientes, se realizó el análisis centralizado de los estudios de angiografía coronaria, por parte del *core laboratory* central en el Hospital Universitario de La Princesa. Tras la revisión de los estudios de angiografía coronaria, 24 pacientes adicionales fueron excluidos, cuando se consideró que presentaban una elevada probabilidad de un diagnóstico alternativo al de DCE. Así, para el presente análisis se incluyeron un total de 389 pacientes (441 lesiones).

Figura 9. Diagrama de flujo del RN-DCE.



Características basales de la cohorte

Las características basales de estos pacientes se presentan en la **Tabla 1**. La mediana de edad fue de 53 años (RIC 47-60), siendo un 88% mujeres. Un 77% de los pacientes presentaban al menos un FRCV, siendo los más frecuentes el antecedente de tabaquismo (44%), la presencia de hipertensión arterial (36%) o la hipercolesterolemia (33%). Sin embargo, la presencia de diabetes mellitus fue muy infrecuente en esta cohorte (5%). La presencia de enfermedades del tejido conectivo fue muy infrecuente (<1%), así como la historia previa de trastornos inflamatorios crónicos (5%). Solo 3 pacientes presentaban historia familiar de DCE en familiares de primer grado. Un 5% de los pacientes presentaban antecedentes personales de cardiopatía isquémica, siendo lo más frecuente (3%) el diagnóstico previo de un episodio de DCE. Fue infrecuente (3%) el antecedente de ictus. El antecedente de trastorno depresivo o trastorno de ansiedad fue relativamente frecuente (20% y 18% respectivamente) en nuestra cohorte. Un 12% de los pacientes presentaban un diagnóstico previo de hipotiroidismo. En lo que respecta a la historia ginecológica y obstétrica, más de la mitad de las pacientes incluidas en la cohorte eran post-menopáusicas (55%). El uso de tratamiento hormonal sustitutivo en este subgrupo fue relativamente bajo (10%). En las mujeres premenopáusicas, el uso de anticonceptivos hormonales orales (16%) o de dispositivo intrauterino (3%) también fue bajo. Un 36% de las pacientes de la cohorte tenían antecedentes de más de una gestación en el momento de la DCE, y un 17% presentaban historia previa de abortos.

Tabla 1. Características basales de la población del registro.

	N=389
Edad, años	53 [47-60]
Sexo (mujer)	344 (88%)
Raza	
Caucásica	355 (91%)
Otras razas	34 (9%)
Hipertensión arterial	139 (36%)
Dislipemia	128 (33%)
Diabetes mellitus	21 (5%)
Tabaquismo	
Fumador	102 (26%)
Ex-fumador	69 (18%)
Nunca fumador	218 (56%)
Al menos un FRCV	298 (77%)
Hª familiar de cardiopatía isquémica	43 (11%)
Hª familiar de DCE	3 (0,8%)
Enfermedad tejido conectivo	2 (0,5%)
Trastorno inflamatorio crónico	18 (5%)
Tipo de trastorno inflamatorio	
Artritis reumatoide	6 (2%)
Lupus eritematoso sistémico	2 (0,5%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (0,5%)
Otros	8 (2%)
Hª de cardiopatía isquémica	20 (5%)
Tipo de cardiopatía isquémica	
Diagnóstico previo de DCE	11 (2,8%)
Diagnóstico previo de CI aterosclerótica	6 (1,5%)
Diagnóstico previo de INOCA/MINOCA	3 (0,8%)
Ictus previo	13 (3%)
Disección otro territorio arterial	1 (0,3%)
Diagnóstico previo de DFM	2 (0,5%)

Trastorno depresivo	79 (20%)
Trastorno ansiedad	70 (18%)
Fibromialgia	11 (3%)
Hª de hipotiroidismo	47 (12%)
Menopausia	190/344 (55%)
Edad menopausia	50 [48-52]
Tratamiento hormonal	
Terapia hormonal sustitutiva	18/190 (10%)
ACHO	24/154 (16%)
DIU	4/154 (3%)
Múltipara (>1 gestación)	124/344 (36%)
Hª de abortos	57/344 (17%)

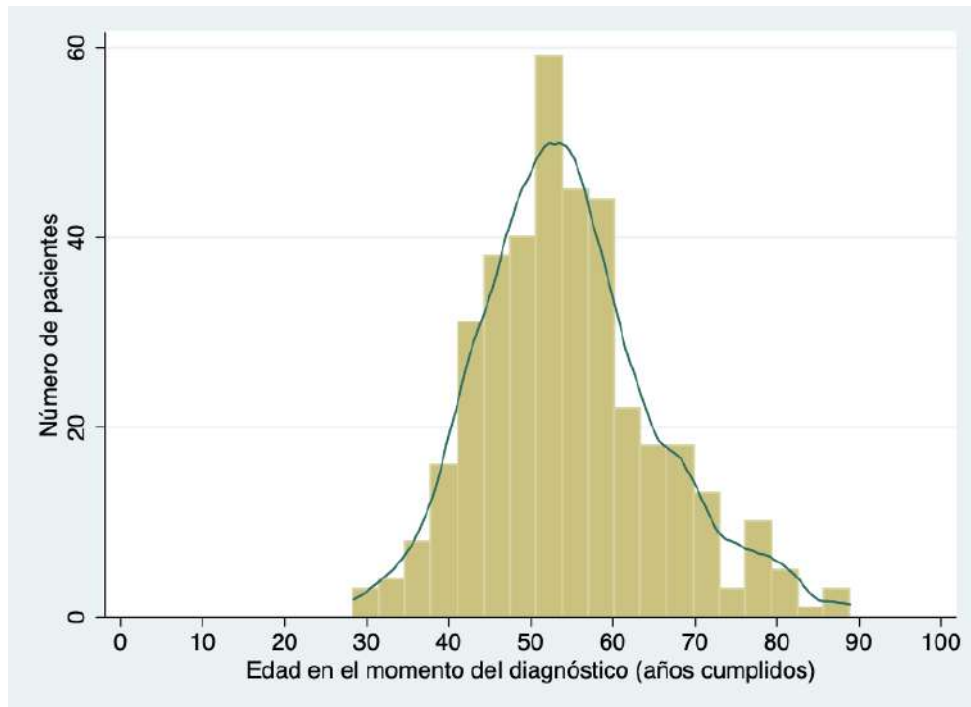
ACHO: anticonceptivo hormonal oral; CI: cardiopatía isquémica; DFM: displasia

fibromuscular; DIU: dispositivo intrauterino; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; INOCA:

"myocardial ischemia with no obstructive coronary artery disease"; MINOCA: "myocardial

infarction with no obstructive coronary artery disease".

Figura 10. Histograma que muestra la distribución de la edad en el momento del diagnóstico en los pacientes de la cohorte.



La línea continua de color verde muestra el "kernel density estimation" (KDE) de la distribución de edades al diagnóstico del episodio de DCE.

Presentación clínica y desencadenantes del episodio agudo

La **Tabla 2** recoge las características en la presentación hospitalaria. La presentación clínica más frecuente fue como IAMSEST (54% de los casos), seguido de IAMEST (40%). La presentación como muerte súbita o arritmia ventricular fue infrecuente (4%) en nuestra cohorte. En un 41% de los casos se encontró al menos un factor desencadenante del episodio, siendo el más frecuente la presencia de un estrés emocional (26%), seguido del ejercicio físico intenso (12%). La DCE en el embarazo o periodo periparto fue muy infrecuente (<2%) en nuestra cohorte.

Tabla 2. Presentación clínica y desencadenantes del episodio.

	N=389
IAMSEST	211 (54%)
IAMEST	156 (40%)
Angina inestable	7 (2%)
Muerte súbita	15 (4%)
Desencadenante identificable	158 (41%)
Tipo de desencadenante identificado	
Estrés emocional	101 (26%)
Ejercicio físico intenso	46 (12%)
Maniobra de Valsalva	8 (2%)
Gestación o periodo periparto	5 (1%)

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

Análisis angiográfico

Los resultados del análisis angiográfico centralizado se presentan en la **Tabla 3**. La mayor parte de los procedimientos se realizaron por vía radial (90%). La arteria más comúnmente afectada fue la arteria descendente anterior (44%), seguido de la arteria circunfleja (32%) y la arteria coronaria derecha (21%). La afectación de TCI fue infrecuente (2%). La DCE afectó predominantemente a territorios coronarios distales (38%) y a ramas secundarias (54%), presentando solo un 13% afectación proximal. Un 21% de las lesiones afectaban a más de un segmento coronario según la clasificación de la *American Heart Association*(153). Un 11% de los pacientes presentaban afectación multivaso. Se utilizó alguna técnica de ICI (IVUS o TCO) para confirmar el diagnóstico de DCE en un 24% de los casos. En cuanto a la morfología angiográfica, la mayoría de las lesiones se presentaron en la angiografía como HIM largos, con lesiones tipo 2 de la clasificación de *Saw et al*(61%). Solo un 19% de las lesiones presentaron en la angiografía la imagen clásica de doble luz. Un 74% de las lesiones presentaban un flujo inicial TIMI 2-3. El porcentaje medio de estenosis por estimación visual fue del $79\pm 21\%$, con una longitud media de la lesión de $38\pm 24\text{mm}$. En un 22% de los casos, la lesión de DCE se iniciaba justo tras la salida de una rama lateral mayor de 1,5mm. En el análisis de tortuosidad coronaria, un 66% de los pacientes presentaban criterios de tortuosidad. Sin embargo, solo un 13% mostraban tortuosidad coronaria severa. Entre otros hallazgos morfológicos de las lesiones en la angiografía, se encontró la morfología de *rábano* en el 18% de las lesiones, morfología de *línea quebrada* en el 15% y morfología de *insecto palo* en el 7% de las lesiones. Se realizó ventriculografía izquierda como parte del estudio inicial en un 21% de los casos. Entre los hallazgos de la ventriculografía, lo más frecuente fue la presencia de hipo/acinesia apical (29%),

seguido de la presencia de hipo/acinesia diafragmática (18%). En un 17% de los casos, la ventriculografía mostraba un patrón superponible al presente en un Takotsubo clásico.

Tabla 3. Características del análisis angiográfico.

N=389	
(441 lesiones)	
Vía de acceso	
Radial	351 (90%)
Femoral	40 (10%)
Arteria afectada	
Tronco coronario izquierdo	10 (2%)
Arteria descendente anterior	196 (44%)
Arteria circunfleja	141 (32%)
Arteria coronaria derecha	94 (21%)
Segmento afectado	
Proximal	59 (13%)
Medio	100 (23%)
Distal	167 (38%)
Ramas secundarias	240 (54%)
Afectación multisegmento	92 (21%)
Afectación multivaso	43/389 (11%)
Dominancia	
Derecha	355 (91%)
Izquierda	27 (7%)
Codominancia	9 (2%)
Porcentaje de estenosis visual	79 ± 21
Longitud de la lesión (mm)	38 ± 24
Patrón angiográfico de <i>Saw et al.</i>	
Tipo 1	84 (19%)
Tipo 2a	162 (37%)
Tipo 2b	109 (25%)

Tipo 3	38 (8%)
Tipo 4 (oclusión)	48 (11%)
Flujo inicial (escala TIMI)	
TIMI 3	268 (61%)
TIMI 2	59 (13%)
TIMI 1	51 (12%)
TIMI 0	63 (14%)
Inicio en rama lateral	99 (22%)
Final en rama lateral	14 (3%)
Tortuosidad coronaria	
No	132 (34%)
Leve	144 (37%)
Moderada	64 (16%)
Severa	49 (13%)
Ectasia coronaria	47 (12%)
Arterias lisas	271 (70%)
Morfología de <i>insecto palo</i>	31 (7%)
Morfología de <i>rábano</i>	79 (18%)
Morfología de <i>rábano invertido</i>	27 (6%)
Morfología de <i>línea quebrada</i>	68 (15%)
Retención de contraste	65 (15%)
Ventriculografía	82 (21%)
Patrones en ventriculografía	
Sin segmentarismos	17/82 (21%)
Hipo/acinesia antero-lateral	3/82 (4%)
Hipo/acinesia apical	24/82 (29%)
Hipo/acinesia diafragmática	15/82 (18%)
Patrón "Takotsubo clásico"	14/82 (17%)
Patrón "Takotsubo medio-ventricular"	2/82 (2%)
Otros	7 (9%)
Uso de técnicas de imagen intracoronaria	92 (24%)
Tomografía de coherencia óptica	54 (14%)

Ecografía intravascular	38 (10%)
--------------------------------	----------

TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction".

Manejo y evolución hospitalaria. Eventos

intrahospitalarios

En la **Tabla 4** se resumen las características en cuanto al manejo inicial y la evolución hospitalaria de los pacientes de la cohorte. Se optó por el manejo inicial conservador en la mayoría de los casos (78%), realizando ICP como estrategia inicial en 84 pacientes (22%). Ningún paciente fue sometido a CABG como estrategia inicial. En lo referente a las pruebas complementarias durante el ingreso, solo un 14% de los pacientes mostraron disfunción ventricular izquierda (FEVI <50%) en el ecocardiograma durante el ingreso. Un 60% de los pacientes que mostraron alteraciones segmentarias de la contractilidad con esta misma técnica. Se realizó un TCc durante el ingreso en 9% de los casos, siendo la DCE visible mediante esta técnica en un 69% de los casos. Se realizó RMcv durante el ingreso en un 9% de los casos, mostrando en la mayor parte de los casos captación de gadolinio en las secuencias de realce tardío (88%). En lo correspondiente al tratamiento farmacológico al alta, un 93% de los pacientes recibieron dosis bajas de aspirina. Más de la mitad de los pacientes (58%) recibieron indicación de DAPT. El uso de antiagregantes más potentes como ticagrelor (18%) o prasugrel (4%) fue bajo. El 80% de los pacientes recibieron betabloqueantes, un 75% estatinas y un 51% IECA o ARA-II. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 4 días [RIC 3-6]. Un total de 25 pacientes (6,4% de la cohorte) presentaron MAE intrahospitalario. Siete pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario índice (1,8%), 6 en contexto de shock cardiogénico refractario. Once pacientes (3%) presentaron criterios de reinfarto. Diecisiete pacientes (4%) requirieron una nueva coronariografía con ICP durante el ingreso hospitalario. De ellos, 7 pacientes tratados inicialmente con ICP, presentaron necesidad de revascularización del vaso diana por

isquemia recurrente, con evidencia en la coronariografía de control de progresión tardía de la disección o HIM. Diez de los pacientes cuyo manejo inicial fue conservador (3% del subgrupo de manejo conservador inicial) precisaron ICP durante el ingreso en contexto de isquemia recurrente. La presencia de shock cardiogénico durante el ingreso fue infrecuente en nuestra cohorte (<2%).

Tabla 4. Manejo y evolución hospitalaria.

	N=389
Manejo inicial	
Conservador	305 (78%)
Intervencionismo coronario percutáneo	84 (22%)
Cirugía de revascularización miocárdica	0
FEVI (ETT), %	57 ± 9
Disfunción VI (FEVI <50%)	53 (14%)
Alteraciones segmentarias en ETT	210/350 (60%)
TCc durante ingreso	36 (9%)
DCE visible en TCc	25/36 (69%)
RMcv durante el ingreso	35 (9%)
Realce tardío de gadolinio en RMcv	30/34 (88%)
Tratamiento AAP/ACO al alta (n=382)	
Aspirina	354 (93%)
Clopidogrel	151 (40%)
Ticagrelor	68 (18%)
Prasugrel	14 (4%)
DAPT	221 (58%)
Acenocumarol	11 (3%)
NACOs	11 (3%)
Otros tratamientos al alta (n=382)	
Betabloqueante	304 (80%)
IECA/ARA-II	196 (51%)

Estatina	288 (75%)
Calcio-antagonista	34 (9%)
Nitratos	41 (11%)
Estancia hospitalaria, días	4 [3-6]
MAE hospitalario	25 (6,4%)
Muerte global	7 (1,8%)
Muerte cardiovascular	6 (1,5%)
Muerte no cardiovascular	1 (0,3%)
Re-infarto no fatal	11 (2,8%)
Revascularización no planeada	17 (4,4%)
Fracaso manejo conservador	10/305 (3,3%)
Re-ICP	7/84 (8,3%)
Shock cardiogénico	7 (1,8%)
Arritmia ventricular (FV/TV)	5 (1,3%)
Ictus	1 (0,3%)

AAP: antiagregante plaquetario; ACO: anticoagulante oral; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DAPT: doble antiagregación plaquetaria ("dual antiplatelet therapy"); ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; FV: fibrilación ventricular; MAE: evento adverso mayor ("major adverse event"); NACO: nuevo anticoagulante oral; RMcv: resonancia magnética cardiovascular; TCc: tomografía computarizada coronaria; TV: taquicardia ventricular.

Pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo

La **Tabla 5** muestra las características en el subgrupo de pacientes sometidos a ICP como estrategia inicial (n=84). El motivo principal del operador para la selección de ICP como tratamiento inicial fue la presencia de un flujo inicial TIMI 0-1 (36%), seguido de la presencia isquemia en curso en el momento del procedimiento (33%) o de la afectación por DCE de segmentos coronarios proximales con una amplia extensión de miocardio en riesgo (27%). La estrategia más frecuentemente aplicada en el contexto de ICP en DCE fue el implante de SFA (66%), seguido de la angioplastia simple con balón (13%) o el implante de un BRS (11%). En los pacientes que requirieron el implante de dispositivo, la mediana de número de dispositivos finalmente implantados fue de 2 [RIC 1-2]. En lo que respecta al impacto del ICP en el flujo coronario, fue muy infrecuente el empeoramiento del flujo coronario en relación al ICP (solo en un 2% de los casos se produjo una reducción de flujo coronario final medido en la escala TIMI). Se consiguió una mejoría de flujo respecto al inicial de al menos un grado en la escala TIMI en el 50% de los casos. Además, un 78% de los casos en los que no se modificó el flujo final respecto al inicial se correspondían a pacientes con un flujo inicial TIMI 3 antes del ICP. El éxito convencional en el ICP se obtuvo en el 54% de los casos, con un éxito según el criterio de flujo que se incrementó hasta el 84%. En un 37% de los casos hubo complicaciones relacionadas con el ICP, siendo las más frecuentes la extensión de la DCE tras el implante del *stent* (19%) o tras el paso de la guía intracoronaria (9%). Hubo un total de 5 disecciones iatrogénicas en contexto de ICP (6%). Tras el ICP, en un 62% de los casos persistían segmentos de HIM o disección visibles a nivel distal de los vasos afectados.

Tabla 5. Características del grupo de pacientes sometido a intervencionismo coronario percutáneo.

	n=84 (86 lesiones)
Indicación principal para el ICP	
Mal flujo inicial u oclusión	31/86 (36%)
Datos de isquemia en curso	28/86 (33%)
Afectación proximal	23/86 (27%)
Inestabilidad hemodinámica	3/86 (3%)
Inestabilidad eléctrica	1/86 (1%)
Afectación proximal	26 (30%)
Técnica/dispositivo de ICP	
Solo guía intracoronaria	5 (6%)
ACTP balón	11 (13%)
Solo <i>scoring/cutting</i>	1 (1%)
Balón farmacoactivo	1 (1%)
<i>Stent</i> convencional	2 (2%)
<i>Stent</i> farmacoactivo	57 (66%)
Dispositivo biorreabsorbible	9 (11%)
Número de <i>stents</i>/biorreabsorbible	2 [1-2]
Flujo inicial (TIMI)	
0-1	44 (51%)
2-3	42 (49%)
Flujo final (TIMI)	
0-1	13 (15%)
2-3	73 (85%)
Cambio flujo TIMI pre/post ICP	
-3	1 (1%)
-2	0
-1	1 (1%)
0	41 (48%)
+1	11 (13%)

+2	15 (17%)
+3	17 (20%)
Éxito convencional	46 (54%)
Éxito ICP-DCE	72 (84%)
Complicaciones durante el ICP	32 (37%)
Tipo complicación	
Diseción iatrogénica	5 (6%)
Extensión DCE con paso de guía	8 (9%)
Extensión DCE con balón	2 (2%)
Extensión DCE con implante <i>stent</i>	16 (19%)
Pérdida de rama lateral	3 (4%)
Perforación coronaria	2 (2%)
Persistencia segmentos con HIM/disección residual	53 (62%)

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; DCE: disección coronaria espontánea; HIM: hematoma intramural; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction".

Figura 11. Cambio en el flujo coronario distal medido en la escala TIMI post-ICP frente al flujo coronario distal pre-ICP.

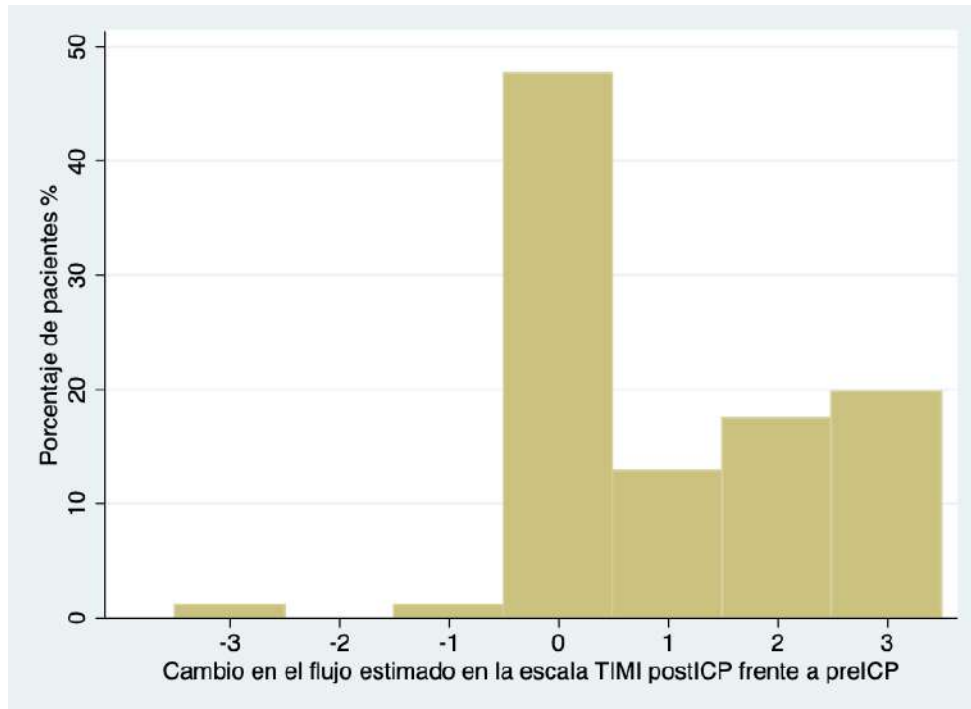
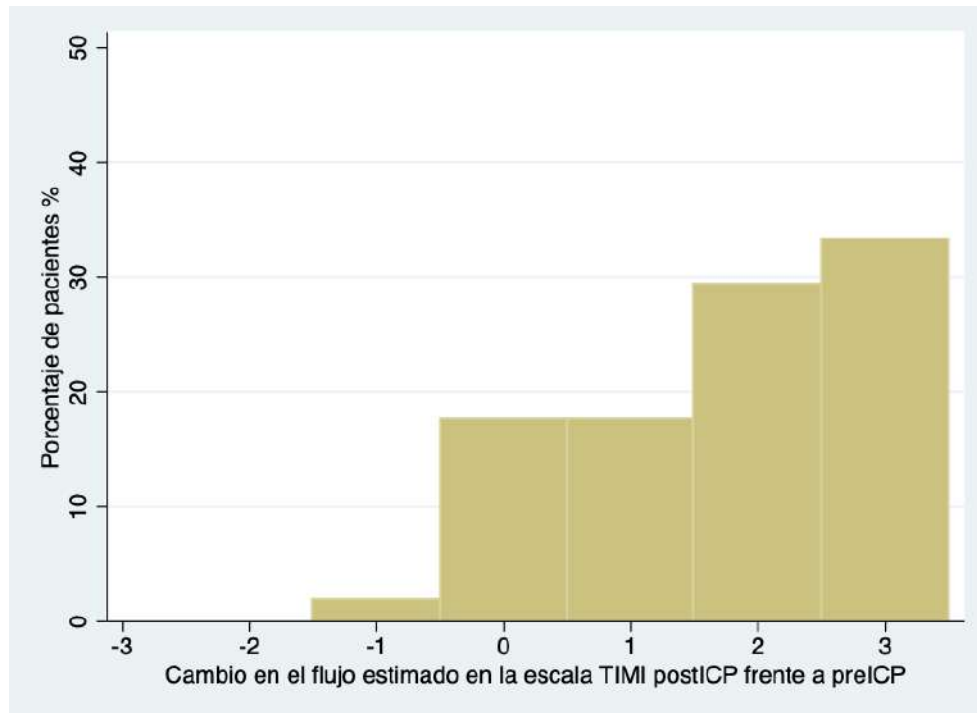


Figura 12. Cambio en el flujo coronario distal medido en la escala TIMI post-ICP frente al flujo coronario distal pre-ICP, para aquellas lesiones con un flujo inicial TIMI menor a 3.



Comparativa según el tipo de manejo inicial (conservador frente a ICP)

En la **Tabla 6** se muestra una comparación de las características de los pacientes sometidos a ICP frente a aquellos pacientes sometidos a tratamiento conservador como estrategia inicial. Así, no se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al sexo, edad y distribución de FRCV. Los pacientes con manejo inicial con ICP se presentaron con mayor frecuencia como IAMEST (58% frente a 35%, $p<0,001$), con mayor frecuencia de lesiones que afectaron a segmentos proximales (29% frente a 9%, $p<0,001$) o al TCI (8% frente al 0,7%, $p<0,001$). El patrón angiográfico de HIM tipo 2 de *Saw et al.* fue menos frecuente en pacientes sometidos a ICP (45% frente a 66%, $p<0,001$). Por el contrario, los pacientes sometidos a ICP como tratamiento inicial presentaron lesiones más severas (porcentaje de estenosis luminal $89 \pm 18\%$ frente a $76 \pm 20\%$, $p<0,001$), con una mayor limitación del flujo coronario distal (TIMI 0-1 inicial 51% frente a 21%, $p<0,001$).

Tabla 6. Comparación de los grupos de manejo inicial conservador frente a intervencionismo coronario percutáneo.

	Conservador (n=305)	ICP (n=84)	p
Sexo (mujer)	270 (89%)	74 (88%)	0,9132
Edad (años)	55 \pm 12	53 \pm 9	0,2013
Hipertensión arterial	115 (38%)	24 (29%)	0,1219
Hipercolesterolemia	106 (35%)	22 (26%)	0,1391

IAMEST	107 (35%)	49 (58%)	<0,001
IAMSEST	180 (59%)	31 (37%)	<0,001
Afectación de TCI	2 (0,7%)	7 (8%)	<0,001
Afectación proximal	28 (9%)	24 (29%)	<0,001
Afectación multivaso	30 (10%)	11 (13%)	0,3890
Patrón angiográfico tipo 2 de <i>Saw et al.</i>	202 (66%)	38 (45%)	<0,001
Porcentaje de estenosis (estimación visual)	76 ± 20	89 ± 18	<0,001
Longitud de la lesión (mm)	37 ± 24	38 ± 23	0,8610
Flujo inicial TIMI 0-1	63 (21%)	43 (51%)	<0,001

IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; TCI: tronco coronario izquierdo; TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction".

Despistaje de anomalías vasculares extra-coronarias

En la **Tabla 7** se muestran los resultados del despistaje de AVE. Se realizó despistaje en 106 pacientes (27% de la cohorte), mostrando datos de AVE un total de 34 pacientes (32% de los pacientes en los que se realizó en despistaje). La afectación más frecuente fue la DFM (25%), afectando mayoritariamente a las arterias renales (19%), seguida de los troncos supra-aórticos (10%). La técnica más utilizada para el despistaje fue la tomografía computarizada (50%), seguida de la angiografía convencional invasiva (30%) y la resonancia magnética (26%).

Tabla 7. Despistaje de anomalías vasculares extra-coronarias.

	N=389
Despistaje de AVE	106 (27%)
Técnica de despistaje	
Angio-TC	47 (44%)
Angiografía convencional	26 (25%)
Angio-RM	27 (25%)
Angio-TC + angiografía convencional	6 (6%)
Datos de AVE	34 (32%)
Tipo de AVE detectada	
Displasia fibromuscular	26 (25%)
Aneurismas	9 (9%)
Otros	4 (4%)
Localización de AVE	
Arterias renales	20 (19%)
Eje aorto-ilíaco	4 (4%)
Troncos supra-aórticos	11 (10%)

Afectación intracraneal	3 (3%)
Otros territorios (ramos viscerales)	10 (9%)

AVE: anomalía vascular extra-coronaria; Angio-RM: angiografía por resonancia magnética; Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada.

Seguimiento clínico de la cohorte

La **Tabla 8** muestra los datos en el seguimiento de los pacientes de la cohorte. No se produjeron pérdidas en el seguimiento, disponiendo así de datos del seguimiento clínico en todos aquellos pacientes en los que, por fecha desde su inclusión, se había completado al menos el primer seguimiento a los 6 meses (n=355). Con una mediana de seguimiento de 29 meses (RIC 17-38), 46 pacientes presentaron un evento MACCE en el seguimiento, lo que representa un 13% de la cohorte. Solo hubo 9 muertes durante el periodo del estudio, siendo la mayor parte de los eventos adversos a expensas de reinfartos (7,6%) y de revascularizaciones no planeadas (6,2%). En el seguimiento, 7 pacientes presentaron recurrencia de DCE, y 4 pacientes presentaron ictus. En lo que respecta al estado sintomático de los pacientes en la primera revisión a los 6 meses tras el alta, la mayor parte de los pacientes (79%) se encontraban asintomáticos en el momento del seguimiento, presentando un 14% dolores torácicos de características atípicas y solo un 7% clínica de angina típica. En casi un tercio de los pacientes (30%) se realizó una angiografía de control (bien convencional o mediante TCc) para evaluar la evolución de la DCE tras el evento agudo. Este control angiográfico fue en la mayor parte de los casos mediante angiografía invasiva (55%) frente a un 45% en el caso del TCc. La mediana de tiempo desde el evento primario de DCE y el control angiográfico fue de 4 meses (RIC 2-7). El porcentaje de pacientes que presentaban resolución de la DCE en este control fue del 86%, un porcentaje que se incrementaba hasta el 91% para aquellos controles angiográficos que se realizaban pasados más de 30 días desde el evento inicial.

Tabla 8. Datos del seguimiento clínico de los pacientes de la cohorte.

	n=355
Seguimiento, meses	29 [17-38]
MACCE	46 (13%)
Muerte global	9 (2,5%)
Re-infarto no fatal	27 (7,6%)
Revascularización no planeada	22 (6,2%)
Recurrencia de DCE	7 (2%)
Ictus	4 (1,1%)
Estado sintomático a los 6 meses post-DCE	
(n=336)	
Asintomático	265 (79%)
Dolor torácico atípico	48 (14%)
Angina	23 (7%)
Control angiográfico	108 (30%)
Tipo de control angiográfico	
Angiografía convencional	59 (55%)
TC coronaria	49 (45%)
Tiempo hasta control (meses)	4 [2-7]
Disección "curada" en control	93 (86%)
Disección "curada" si tiempo > 1 mes	81/89 (91%)

DCE: disección coronaria espontánea; MACCE: "major adverse cardiac or cerebrovascular events"; TC: tomografía computarizada.

Análisis de predictores de eventos

intrahospitalarios

La **Tabla 9** presenta los resultados del análisis de los predictores de MAE intrahospitalario. Los factores identificados independientemente relacionados con el evento combinado intrahospitalario fueron la historia previa de hipotiroidismo (OR 3,4 [1,1-10; p=0,031]), el contexto periparto (OR 19 [2,8-134; p=0,003]), la presentación clínica como muerte súbita o arritmia ventricular (OR 18 [4,9-71; p<0,001]) y la afectación de segmentos coronarios proximales en la angiografía (OR 4,9 [1,7-13; p=0,003]). La **adenda 1** muestra en mayor detalle el proceso de selección del modelo final para los eventos intrahospitalarios.

Tabla 9. Resultados del análisis multivariado de regresión logística de predictores de MAE intrahospitalario.

	OR (IC 95%)
H^a de hipotiroidismo	OR 3,4 (1,1-10; p=0,031)
Periparto	OR 19 (2,8-134; p=0,003)
Presentación como MS o arritmia ventricular	OR 18 (4,9-71; p<0,001)
Afectación proximal	OR 4,9 (1,7-13; p=0,003)

IC: intervalo de confianza; MS: muerte súbita; OR: "odds ratio".

* Para el diseño del modelo logístico se consideraron un total de 11 posibles predictores: hipertensión arterial, enfermedad del tejido conectivo, historia de hipotiroidismo, presentación como arritmia ventricular o muerte súbita, contexto periparto, patrón angiográfico de hematoma intramural, afectación proximal, final de la lesión en rama lateral, morfología en rábano invertido, presencia de tortuosidad coronaria severa y manejo conservador frente al intervencionismo coronario percutáneo (ver apartado Métodos - análisis estadístico).

Análisis de predictores de eventos en el seguimiento

La **Tabla 10** presenta el análisis de predictores de MACCE en el seguimiento de los pacientes de la cohorte. Los factores identificados como independientemente relacionados con MACCE en el seguimiento, fueron la historia de hipotiroidismo (HR 3,8 [1,8-7,8; $p < 0,001$]), la afectación de segmentos proximales (HR 2,7 [1,3-5,6; $p = 0,009$]), la presencia de una lesión con patrón angiográfico tipo 2 o HIM largo (HR 2,1 [1,1-4,3; $p = 0,037$]) y la prescripción de DAPT al alta (HR 2,2 [1,1-4,6; $p = 0,042$]). La **adenda 2** muestra en mayor detalle el proceso de selección del modelo final para los eventos en el seguimiento.

Tabla 10. Resultados del análisis multivariado de regresión de Cox de predictores de MACCE en el seguimiento.

	HR (IC 95%)
H^a de hipotiroidismo	HR 3,8 (1,8-7,8; $p < 0,001$)
Afectación proximal	HR 2,7 (1,3-5,6; $p = 0,009$)
Hematoma intramural (tipo 2 <i>Saw et al.</i>)	HR 2,1 (1,1-4,3; $p = 0,037$)
DAPT al alta	HR 2,2 (1,1-4,6; $p = 0,042$)

DAPT: doble antiagregación plaquetaria; HR: "hazard ratio"; IC: intervalo de confianza.

** Para el diseño del modelo de Cox se consideraron un total de 15 posibles predictores: hipertensión arterial, historia de hipotiroidismo, enfermedad del tejido conectivo, contexto periparto, presentación como muerte súbita o arritmia ventricular, hematoma intramural tipo 2 frente a otros patrones, tortuosidad coronaria severa, afectación proximal, afectación multisegmento, final de la lesión en rama lateral, morfología en línea quebrada, manejo conservador frente al intervencionismo coronario percutáneo, tratamiento betabloqueante al alta, tratamiento con estatinas al alta y tratamiento con DAPT al alta (ver apartado Métodos - análisis estadístico).*

Figura 13. Curva de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier para la cohorte global.

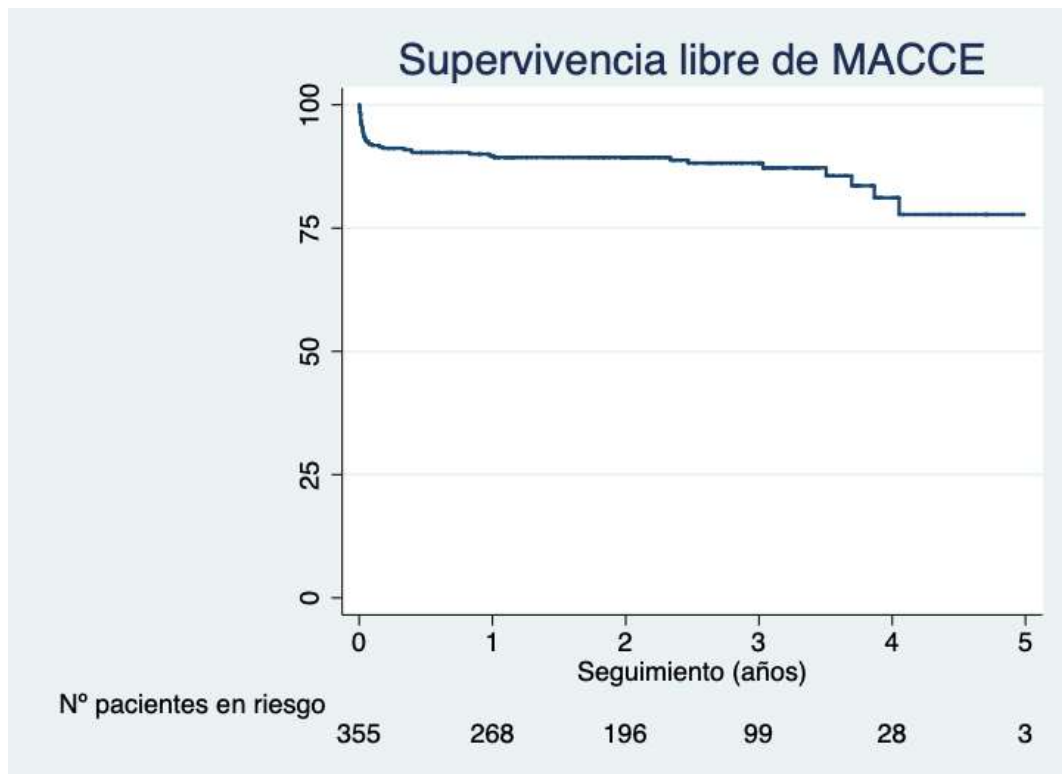


Figura 14. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la historia previa de hipotiroidismo. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).

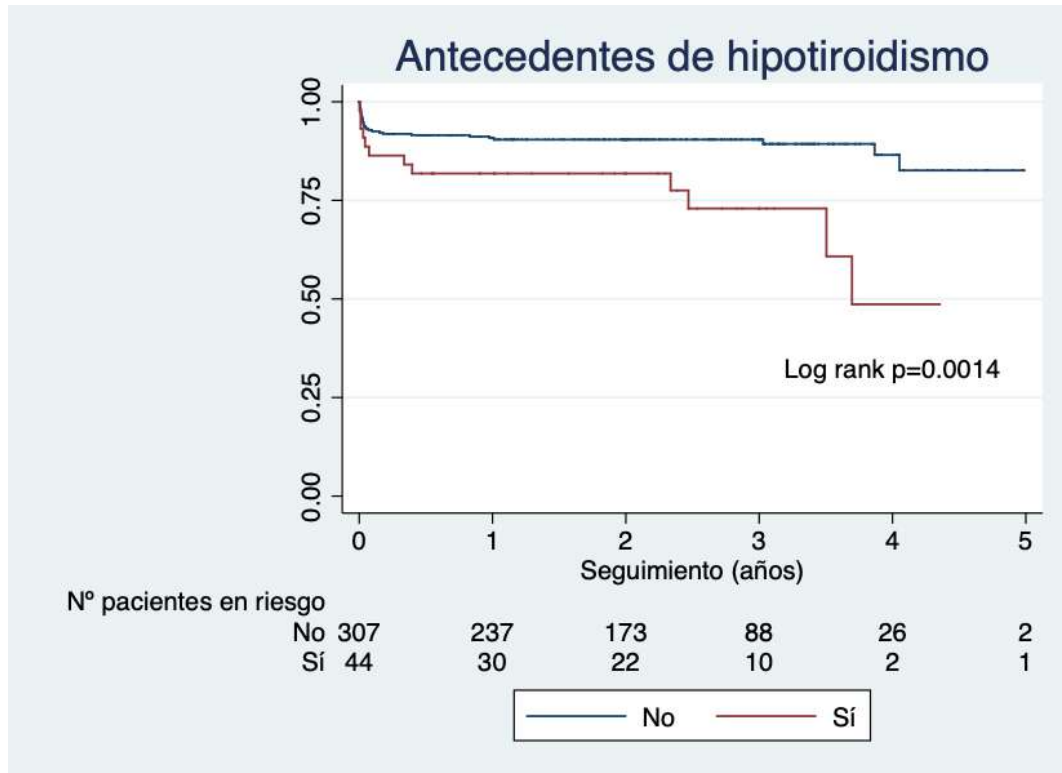


Figura 15. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la afectación proximal de la lesión. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).

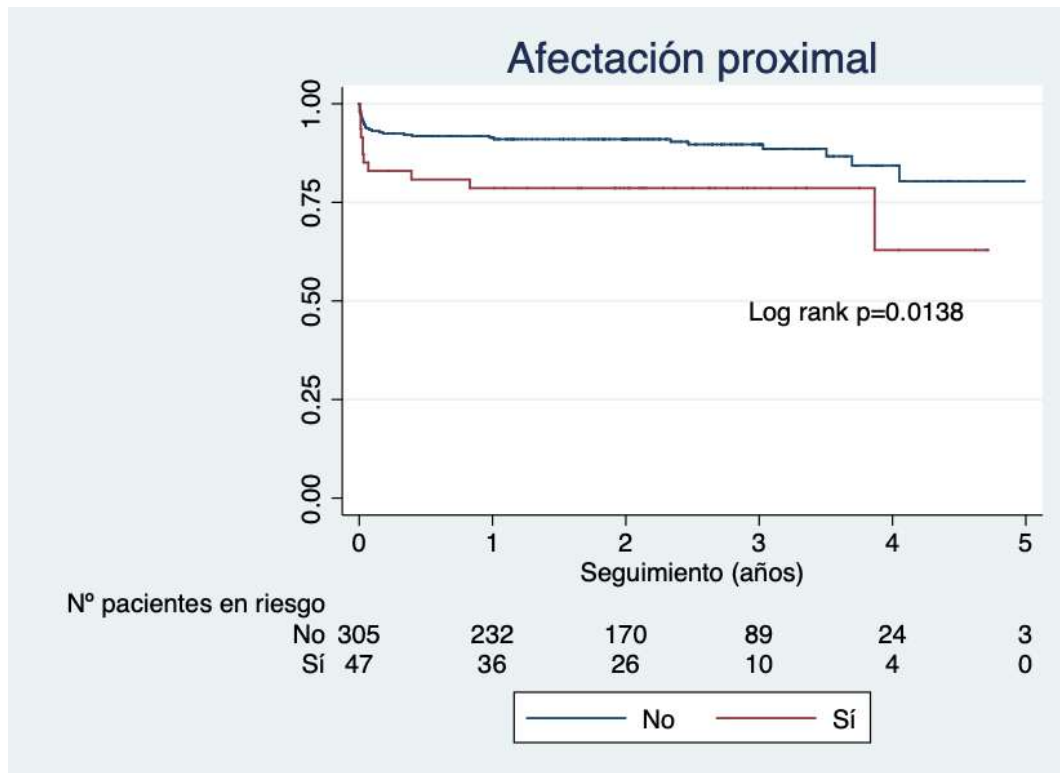


Figura 16. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la presencia de un patrón angiográfico de hematoma intramural tipo 2 de *Saw et al.* Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).

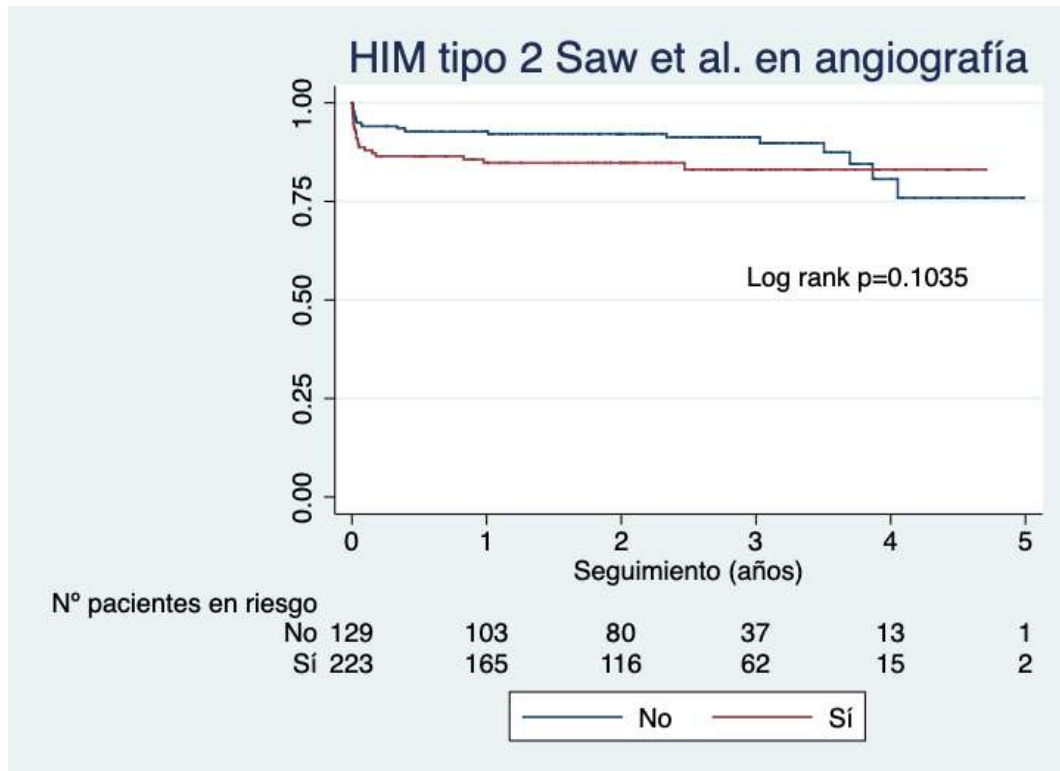


Figura 17. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).

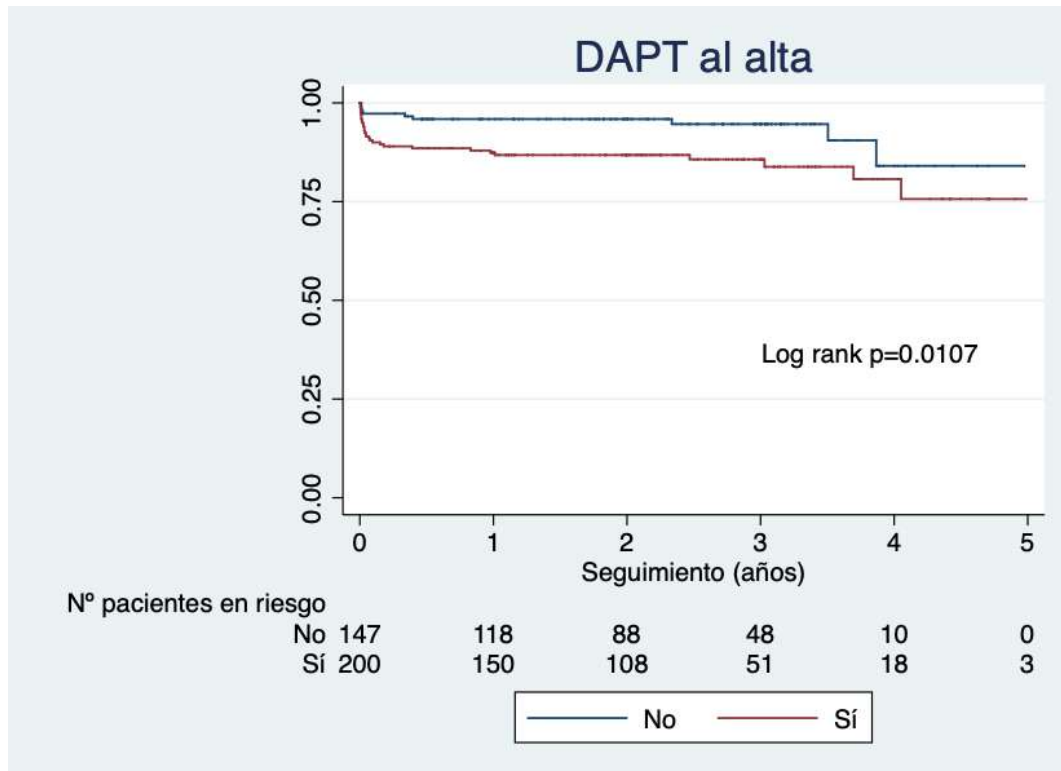


Figura 18. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria, en el subgrupo de pacientes manejados inicialmente de manera conservadora. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).

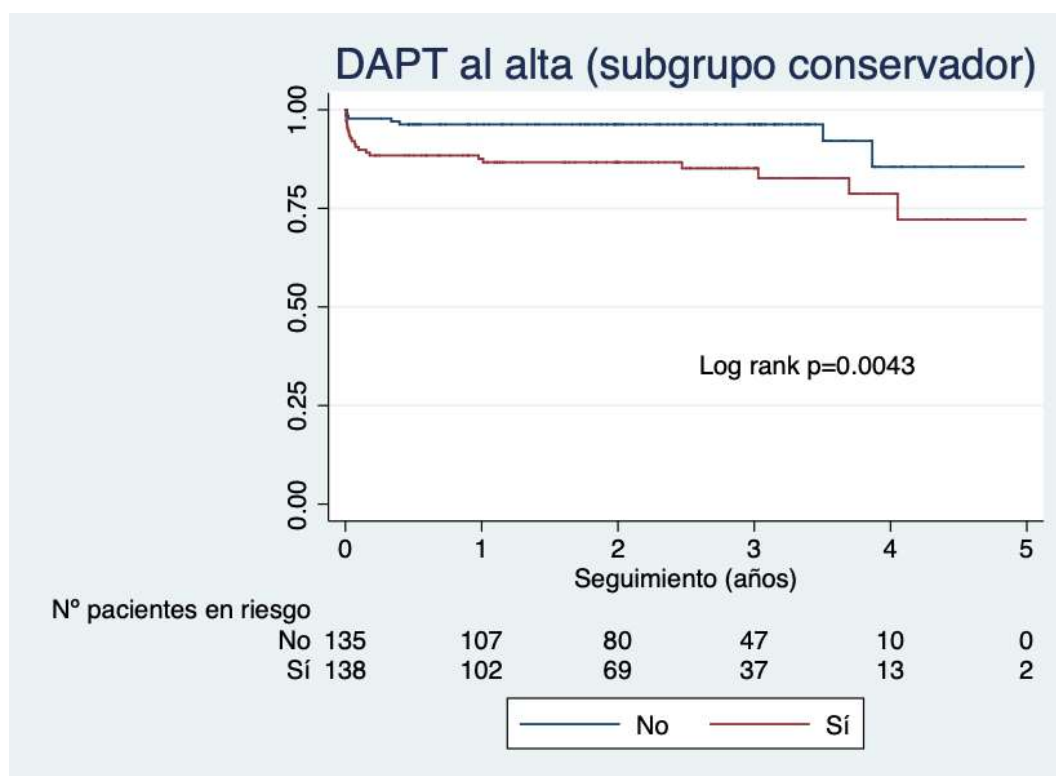


Figura 19. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria, en el subgrupo de pacientes manejados de inicialmente de manera conservadora y que no precisaron ICP durante el ingreso inicial. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).

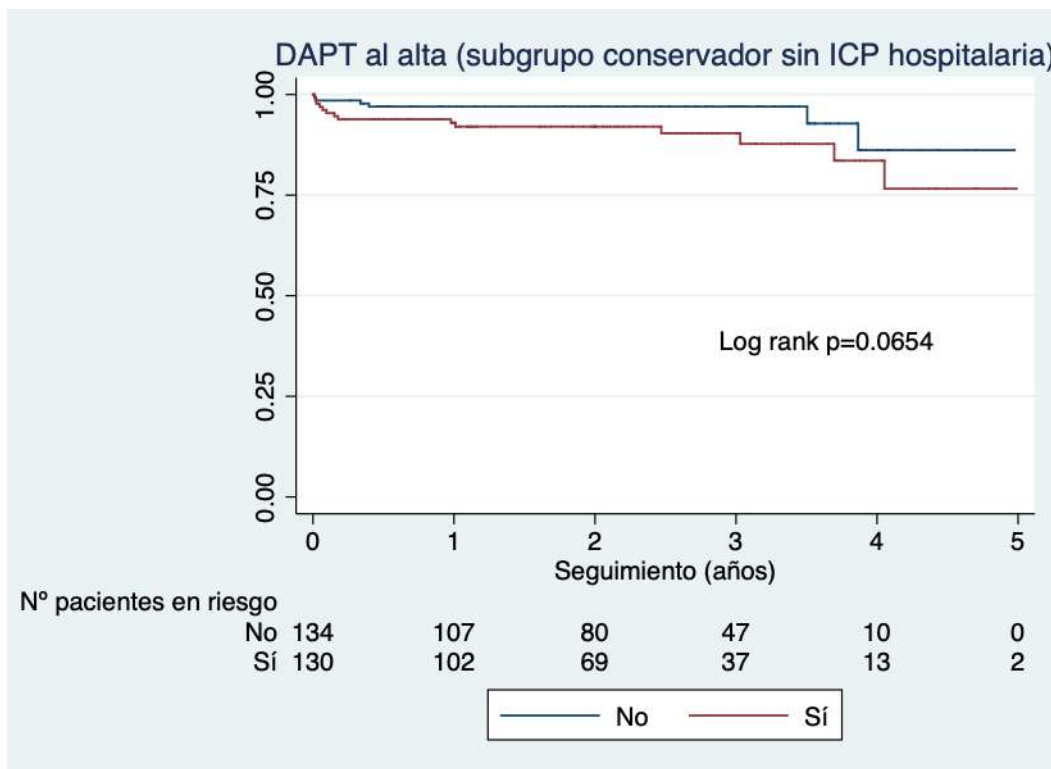
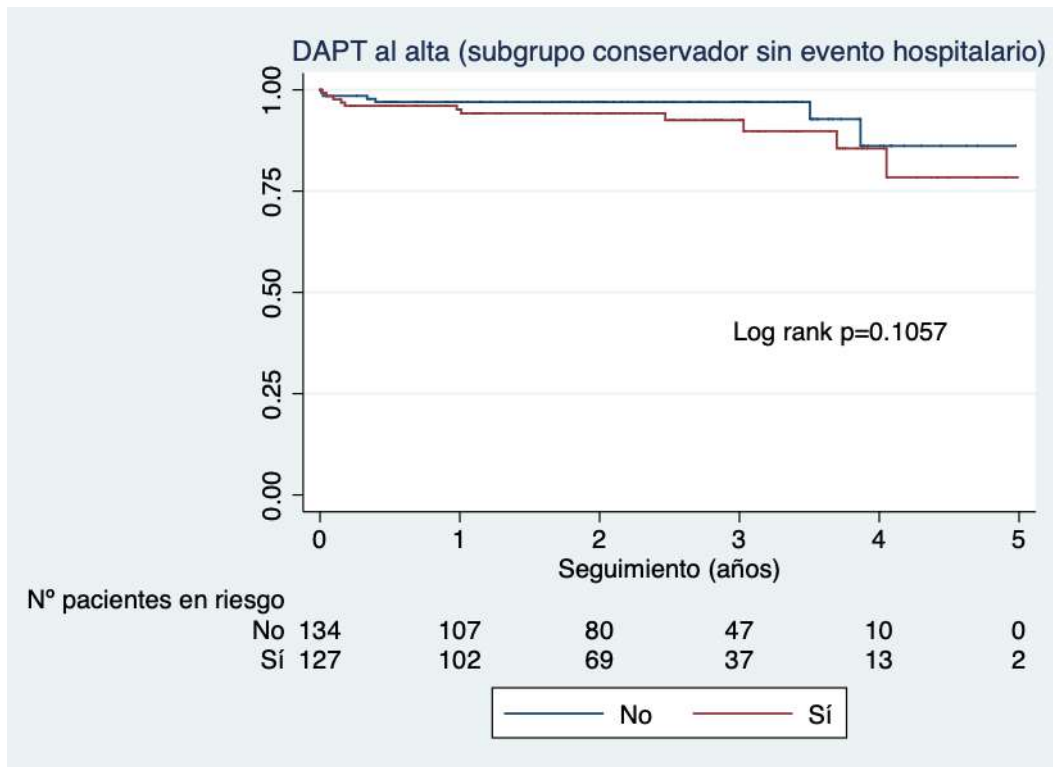


Figura 20. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria, en el subgrupo de pacientes manejados de inicialmente de manera conservadora y que no presentaron eventos adversos durante el ingreso inicial. Para la comparación de las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Mantel-Cox (log-rank).



Discusión

El presente trabajo constituye el registro prospectivo más amplio hasta la fecha en DCE dentro del ámbito europeo. Esto tiene especial relevancia en una patología con una relativa baja prevalencia como es la DCE. Las principales fortalezas de este trabajo están en relación con su diseño prospectivo, su carácter multicéntrico con base nacional, la revisión sistemática por parte un *corelab* central angiográfico de todas las coronariografías del evento índice, así como la presencia de un Comité de Eventos Clínicos que, de manera independiente, asignó los eventos tanto intrahospitalarios como en el seguimiento de los pacientes de la cohorte.

Características basales y presentación clínica

Nuestra cohorte presenta grandes similitudes respecto a los datos proporcionados por la cohorte prospectiva canadiense(30). Así, hubo un claro predominio femenino en nuestra serie (mismo 88% de mujeres que en la serie canadiense), con una distribución por edades muy similar, con una mediana que se situó en la sexta década de la vida (53 y 52 años respectivamente en las dos cohortes). En concordancia con esta mediana de edad, en nuestra, cohorte, más de la mitad de las mujeres eran postmenopáusicas. Al igual que en la serie canadiense, más de dos tercios de los pacientes presentaban al menos un FRCV (77 y 66%), siendo frecuente la presencia de dislipemia, hipertensión arterial o antecedentes de tabaquismo. Sin embargo, la presencia de diabetes mellitus, un factor claramente asociado al desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica, fue muy infrecuente en ambas cohortes prospectivas (alrededor de un 5%). Así pues, nuestros datos parecen desterrar definitivamente al paradigma clásico que durante décadas asoció la DCE a mujeres jóvenes y sin FRCV. Las cohortes más amplias y contemporáneas, incluyendo la aquí

descrita, presentan a la DCE como una enfermedad de mujeres de mediana edad, en la que es frecuente la presencia de algún FRCV. Sin embargo, la presencia de otras patologías clásicamente relacionadas con DCE, como los trastornos inflamatorios crónicos (~5%) o las enfermedades del colágeno (0,5%), fue muy baja en nuestra serie, acorde también con las experiencias más contemporáneas(30,150). Fue relativamente frecuente encontrar antecedentes de trastorno depresivo o trastorno de ansiedad entre los pacientes de la cohorte (en torno a un 20% para cada uno de ellos). Un trabajo previo de *Adams et al.* describe una prevalencia mayor de trastorno depresivo, de ansiedad u otros tipos de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con DCE frente a un grupo control de pacientes con SCA de etiología aterosclerótica(154). Además, *Liang et al.* describieron que alrededor de un tercio de los pacientes necesitaban tratamiento o asesoramiento por síntomas depresivos o ansiedad tras el evento inicial de DCE(155). Lo anterior, junto a la frecuente identificación de un estresor emocional como desencadenante del episodio agudo de DCE, nos orientan hacia la posible presencia de un perfil neuropsicológico específico que se asocie a un riesgo incrementado de presentar DCE.

La presentación clínica más frecuente en nuestra cohorte fue en forma de IAMSEST, seguido del IAMEST. En las distintas series, el balance entre los porcentajes de estas dos entidades es fluctuante, lo que no hace más que reflejar el carácter dinámico del HIM y su relación con el desarrollo de isquemia miocárdica, transmural o subendocárdica, en función del grado de compromiso de la luz verdadera arterial coronaria(13,29,72). La presentación como un evento arrítmico primario fue rara (<5%) en nuestra cohorte, en sintonía con los resultados de otras series de pacientes con DCE, donde este porcentaje se sitúa entre el 4-10%(13,29,72). En este caso, es importante destacar que, esta presentación arrítmica presenta un importante problema de infra-

diagnóstico, pues en aquellos casos que presenten una parada cardiorrespiratoria extra-hospitalaria no resucitada en los que no se realice autopsia, no llega a establecerse un diagnóstico de DCE.

Fue frecuente (~41%) la identificación de factores desencadenantes de los episodios agudos de DCE, siendo lo más frecuente la identificación de un estrés agudo emocional, seguido de la presencia de un factor desencadenante en relación con un ejercicio físico intenso. Sin embargo, el contexto periparto fue anecdótico en nuestra cohorte (1,3% frente al 4,5% descrito en la serie canadiense). Esto parece estar en relación simplemente con las diferencias en la definición del contexto periparto entre ambas cohortes. En nuestro estudio, al igual que en trabajos previos del grupo de la Clínica Mayo, se definió el contexto periparto como la relación de la DCE con la gestación o en los primeros 3 meses tras el parto mientras que, en la serie canadiense, esta definición se extendió durante el primer año postparto(30,66).

Características angiográficas

El presente trabajo muestra los resultados de un extenso análisis centralizado y sistemático de los estudios de angiografía coronaria de los pacientes de la cohorte. En lo que respecta a las características angiográficas, los hallazgos son similares a los descritos en series previas de pacientes con DCE. Así, la arteria más frecuentemente afectada fue la arteria descendente anterior (44%), con lesiones que afectaron de manera predominante a segmentos distales (38%) y ramas secundarias (54%). El patrón angiográfico más frecuente fue la presencia de un HIM largo (patrón tipo 2 de *Saw et al.*). Además, solo un quinto de las lesiones se presentó en la angiografía coronaria con una imagen clásica de doble luz. Por otra parte, solo un cuarto de las lesiones provocaba

una limitación significativa al flujo distal (definido como un flujo inicial TIMI 0-1 a nivel distal del vaso coronario afectado). Como un hallazgo interesante, en aquellos pacientes en los que se realizó una ventriculografía izquierda en el momento del diagnóstico, cerca de un quinto de estos estudios mostraban un patrón similar al Takotsubo clásico, por lo que se debe hacer especial hincapié en la importancia de un diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, que presentan características en muchos casos superponibles (como son la presencia de un claro predominio femenino o la presentación clínica como SCA)(156). Llama la atención el elevado uso de técnicas de ICI en nuestra serie, donde en casi un cuarto de los pacientes se utilizó alguna de estas técnicas para confirmar el diagnóstico de DCE. Como comparación, en la serie prospectiva canadiense, el uso de ICI fue solo del 8%(30). Por una parte, este elevado porcentaje de uso de ICI nos reafirma en que estamos ante una serie "pura" de pacientes con DCE. Este elevado uso de técnicas de ICI, junto al análisis centralizado de los estudios de angiografía coronaria, nos traslada la sensación de que los pacientes incluidos presentan un diagnóstico cierto de DCE. Sin embargo, por otra parte, este elevado porcentaje nos obliga aquí a insistir en el mensaje de que, si bien el uso de ICI es recomendable en determinados contextos específicos en DCE (para confirmar el diagnóstico en lesiones ambiguas en angiografía o como guía en pacientes que son sometidos a ICP), el uso de ICI en pacientes con DCE puede estar sujeto a un mayor riesgo de complicaciones, en una arteria coronaria ya dañada, más débil y vulnerable a fenómenos de disección.

Manejo inicial

En cuanto al manejo inicial de los pacientes, tal como indican las recomendaciones de ambos consensos de la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology*, en la mayor parte de los casos (78%) se optó por un manejo inicial conservador sin ICP, reservando este último para un 22% de los pacientes(16,17). Este porcentaje de ICP fue ligeramente superior al descrito tanto en la cohorte prospectiva canadiense como en el registro ambispectivo francés, en los que el ICP como tratamiento inicial en el marco de la DCE se situó en torno al 15%(30,150). En cuanto a los resultados del ICP, en un contexto especialmente exigente como es el de la DCE, en nuestra cohorte el ICP obtuvo unos resultados en general aceptables. Así, el éxito del procedimiento, guiado por un criterio de flujo coronario distal, se situó en el 84%. Además, fue infrecuente (<3% de los procedimientos) obtener un flujo TIMI final peor al inicial, lo que indica que la revascularización percutánea es útil para mejorar el flujo coronario distal y, por lo tanto, la perfusión miocárdica. Si bien, por una parte, debemos reforzar el mensaje de que el tratamiento estándar en DCE sigue siendo el manejo conservador, queda claro que en aquellos casos donde el perfil de riesgo es mayor (como en pacientes con afectación de TCI o afectación proximal, con isquemia en curso o recurrente o que presenten lesiones con una importante limitación de flujo inicial) el ICP obtiene buenos resultados. Es esta percepción del perfil del riesgo del paciente la que modula la selección del tratamiento inicial. Así, en la comparativa entre pacientes sometidos a ICP frente a tratamiento conservador, comprobamos que los pacientes derivados a ICP presentan un perfil de riesgo mayor, incluyendo la presentación más frecuente como IAMEST, con mayor afectación de TCI o segmentos proximales y con lesiones más severas que condicionan un peor flujo inicial. Pese a este

peor perfil de riesgo en pacientes sometidos a ICP, no encontramos diferencias pronósticas entre el grupo de pacientes con manejo conservador frente al grupo de ICP, lo que nos reafirma en la idea de que, cuando es necesario, el ICP en el marco de la DCE obtiene unos buenos resultados sin implicar *per se* un peor pronóstico a largo plazo. En este punto es preciso matizar que el ICP en nuestra cohorte se asoció a la presencia frecuente de complicaciones en relación con el procedimiento (37%), sobre todo en relación con extensión de la disección tras el implante del *stent*. Este dato debe estimular a los cardiólogos intervencionistas a buscar la excelencia y a adoptar una actitud de extrema prudencia en contexto de ICP en DCE.

Evolución hospitalaria y tratamiento al alta

El curso hospitalario fue generalmente benigno en nuestros pacientes. La supervivencia al alta fue del 98%, con un 6% de MAE durante el ingreso. Estos eventos intrahospitalarios fueron fundamentalmente a expensas de revascularizaciones no planeadas (4,4%) y re-infartos (2,8%). Este porcentaje de evento intrahospitalario es similar al encontrado en la cohorte prospectiva canadiense (donde el MAE intrahospitalario fue del 8,8%) o en el registro ambispectivo francés (donde el MACE intrahospitalario se situó en el 5,4%)(30,150). Asimismo, en estos dos registros amplios, el evento fue también a expensas de re-infartos o necesidad de nuevas revascularizaciones durante el evento índice. Como se puede intuir, estos eventos precoces tras el diagnóstico inicial, se corresponden en la mayor parte de los casos con fenómenos de extensión del HIM, lo que lleva a isquemia recurrente en estos pacientes. Es importante destacar aquí que, en aquellos pacientes en los que se decide un tratamiento inicial conservador, la necesidad posterior de revascularización durante el

ingreso hospitalario fue muy baja (3%). Esto, sin duda, refuerza el mensaje de que en el contexto de DCE, el tratamiento conservador es seguro y constituye el tratamiento de elección en la mayor parte de los pacientes con diagnóstico de DCE.

Como ya mostró el estudio de *Al-Hussaini et al.* con RMcv, los pacientes con DCE presentan, por lo general, infartos de pequeño tamaño, con una función sistólica global del ventrículo izquierdo preservada(107). En nuestro trabajo, la presencia de disfunción ventricular izquierda estimada por ecocardiografía fue tan solo de un 14%, aunque más de la mitad de los pacientes presentaban alteraciones segmentarias de la contractilidad en relación con el territorio coronario afectado por la DCE.

En lo que corresponde al tratamiento médico al alta, a pesar de que casi un 80% de los pacientes recibieron un tratamiento conservador sin implante de *stent*, al alta hospitalaria, casi un 60% de los pacientes recibieron indicación de DAPT. La prescripción de betabloqueantes, estatinas y IECA/ARA-2 también fue marcadamente elevada. En nuestra opinión, esto refleja la existencia en nuestro país de una tendencia al tratamiento de la DCE según los estándares del tratamiento del SCA de etiología aterosclerótica. La publicación de los documentos de consenso en DCE en el año 2018 ha podido modular estas preferencias en los últimos años(16,17). Es probable que la evidencia que vaya surgiendo de registros amplios como este e idealmente de ensayos clínicos, vaya modificando estas tendencias, haciendo que el tratamiento de estos pacientes esté al fin orientado a las características específicas de la DCE.

Seguimiento clínico

En lo que respecta al seguimiento tras el alta, con una mediana de seguimiento superior a los 2 años, el porcentaje de MACCE fue de un 13%. Este porcentaje es

prácticamente superponible al descrito en el registro francés en su seguimiento al año (12,3%) o a la descrita por *Lettieri et al.* en una cohorte italiana con una mediana de seguimiento de casi 2 años (14,6%)(29,150). En el desglose de los componentes de este evento combinado, de nuevo la supervivencia fue muy alta, con una mortalidad <3%, siendo el evento combinado a expensas de re-infartos y necesidad de nuevas revascularizaciones. Si analizamos la cronología de estos dos componentes del evento combinado, la mayor parte de estos eventos son precoces, sucediendo en el ingreso índice o durante los primeros 30 días tras el alta hospitalaria, correspondiéndose habitualmente con extensiones tardías del HIM. Así, de los 27 re-infartos en el seguimiento, 16 casos (60%) se produjeron en los primeros 30 días tras el evento índice. De manera similar, de las 22 revascularizaciones no planeadas, 17 (77%) se produjeron durante el primer mes tras el diagnóstico inicial. Esto constituye un punto clave para entender que el intervalo temporal comprendido entre el diagnóstico inicial y durante los primeros 30 días, constituye un periodo de especial riesgo de eventos recurrentes en pacientes con DCE, independientemente de la estrategia de tratamiento seleccionada. Es interesante destacar también que, en nuestra cohorte, la incidencia de nuevas recurrencias de DCE fue muy baja (solo un 2% de los pacientes presentaron recurrencia de DCE). Resulta complicado comparar directamente esta cifra con la de trabajos previos, ya que el seguimiento de las distintas cohortes es muy variable, lo que con seguridad modifica la incidencia acumulada de estas recurrencias. A pesar de lo anterior, este porcentaje es llamativamente inferior al descrito por el grupo de la Clínica Mayo (que reportaba una tasa de recurrencias del 17% con un seguimiento mediano de 3,9 años) o al descrito en el registro japonés (con un 22% de recurrencias con una mediana de seguimiento de 2,8 años(8,26). Con las limitaciones que presenta el modelo observacional, quizá la elevada prescripción de terapias que pueden estabilizar la pared

vascular (como son los betabloqueantes o estatinas, que en nuestra cohorte fueron prescritos en cerca del 80% de los pacientes) pueda tener un papel en esta reducción de las recurrencias durante el seguimiento.

Nuestro trabajo también confirma los hallazgos previamente descritos de una curación o sellado de la disección o HIM en la mayor parte de los pacientes tras la DCE(102). Así, pasado el primer mes tras el evento agudo, en aquellos pacientes sometidos a un control angiográfico (tanto invasivo como no invasivo), este control demostró la curación de la DCE en un 91% de los casos. De nuevo, como destacamos en el punto anterior de la discusión, este periodo del primer mes tras el evento inicial, cuando la lesión de DCE es todavía susceptible de progresar y no se ha terminado el proceso de sellado o curación de la misma, parece constituir un periodo de especial riesgo de eventos adversos.

Despistaje de anomalías vasculares extra-coronarias y displasia fibromuscular

En lo que respecta al despistaje de DFM, nuestros datos sugieren que todavía existe un amplio margen de mejora en nuestro país. Así, el porcentaje de pacientes sometido a este despistaje fue bajo (27%). Además, desconocemos en cuántos de los pacientes con despistaje, este fue completo y adecuado, lo que constituye una importante limitación. A pesar de estas limitaciones, el hallazgo de AVE en pacientes con DCE fue elevado (casi un tercio de los pacientes), siendo lo más frecuente el hallazgo de datos de DFM en las arterias renales o los troncos supra-aórticos. Estos datos deben de constituir un estímulo para que, en nuestro medio, aumente el porcentaje de pacientes con despistaje de AVE tras un episodio de DCE, tal y como recomiendan

los consensos actuales(16,17). Si bien es cierto que, a día de hoy, desconocemos el impacto pronóstico de este despistaje, la experiencia adquirida en pacientes con hallazgo de aneurismas intracraneales tratados posteriormente, sugiere que este despistaje podría resultar en una reducción de eventos adversos potencialmente graves y/o limitantes en el seguimiento a muy largo plazo, teniendo en cuenta la edad media de estos pacientes.

Predictores de eventos adversos

En el análisis en la búsqueda de predictores de eventos adversos, el presente trabajo arroja datos novedosos y clínicamente relevantes. En primer lugar, destacar que algunos factores, que previamente se habían mostrado como predictores pronósticos en otros trabajos, no han mostrado relación con los eventos adversos en nuestra experiencia. Este es el caso de la hipertensión arterial, del tratamiento con fármacos betabloqueantes o de la presencia de tortuosidad coronaria grave, factores todos ellos que en trabajos previos se habían relacionado con un mayor riesgo de eventos recurrentes tras DCE(28,41).

Entre los predictores estudiados, el contexto periparto parece representar un perfil de especial riesgo en pacientes con DCE. En nuestro trabajo, este desencadenante o contexto específico, a pesar de su baja prevalencia (<2%), aparece como un fuerte predictor de eventos adversos durante el ingreso. Estos datos están en sintonía con los descritos en la cohorte prospectiva canadiense, donde el contexto periparto se relacionó con un peor pronóstico, tanto a nivel intrahospitalario como en el seguimiento precoz a los 30 días(30). Otro factor relacionado con un peor pronóstico hospitalario fue la presentación clínica como muerte súbita o arritmia ventricular. No es difícil imaginar,

en el contexto más amplio del SCA, que esta presentación generalmente implica un peor estado en el momento de la asistencia inicial, con el posterior riesgo incrementado de una evolución tórpida durante el ingreso hospitalario, en muchos casos con un desenlace fatal durante el mismo.

La afectación de segmentos proximales por la lesión de DCE también se muestra en nuestro trabajo como un predictor tanto de eventos adversos hospitalarios como en el seguimiento. Podemos relacionar fácilmente este parámetro con la extensión del territorio miocárdico en riesgo de isquemia y, por lo tanto, con el tamaño del infarto. Así, esto podría explicar el peor pronóstico asociado a lesiones en estos segmentos coronarios proximales. Precisamente, en el trabajo con RMcv de *Al-Hussaini et al.*, la afectación proximal aparece como un predictor de infartos grandes (definidos como infartos que implican >10% de la masa del ventrículo izquierdo)(107).

La historia previa de hipotiroidismo se relacionó, en nuestra cohorte, con un mayor riesgo tanto de eventos intrahospitalarios, como en el seguimiento. El único trabajo publicado hasta la fecha que ha analizado específicamente la relación entre el hipotiroidismo y la DCE fue el trabajo de *Camacho-Freire et al*(63). Este estudio incluyó a 73 pacientes con DCE, mostrando: a) una prevalencia de antecedentes de hipotiroidismo significativamente superior a la encontrada en un grupo control de pacientes con SCA de origen aterosclerótico (pareado por edad y sexo) y, b) que los pacientes con DCE e hipotiroidismo presentaban arterias coronarias más tortuosas y con lesiones de predominio más distal. Sin embargo, en este trabajo previo, con un número reducido de pacientes, no se encontraron diferencias en los eventos adversos entre pacientes con y sin historia de hipotiroidismo. En nuestra cohorte, la prevalencia de hipotiroidismo se situó en el 12%, similar al 11% reportado en la serie prospectiva

canadiense y ligeramente inferior al 18% reportado en la experiencia francesa del registro DISCO(30,150). Los resultados de nuestro trabajo presentan la historia previa de hipotiroidismo como un marcador de riesgo importante y fácilmente identificable en el momento del diagnóstico en pacientes con DCE. La relación, previamente descrita en la literatura, entre la disfunción tiroidea con disecciones arteriales en otros territorios no coronarios, así como con un aumento de la rigidez arterial y fenómenos de alteración de la estructura y composición de la pared arterial, sugieren que el déficit hormonal tiroideo podría ser un catalizador para fenómenos de DCE en pacientes susceptibles(63,64).

El patrón angiográfico como HIM largo tipo 2 de la clasificación específica de *Saw et al.* también se muestra como otro predictor de eventos adversos en el seguimiento. Nuestros resultados parecen corroborar los hallazgos previos de *Waterbury et al.*(22). En este trabajo del grupo de la Clínica Mayo, se estudiaron los predictores de progresión de la DCE en los primeros 14 días tras el diagnóstico inicial. El HIM se mostró relacionado con un mayor riesgo de progresión frente a lesiones que mostraban doble luz en la angiografía inicial. De manera más reciente, *Cerrato et al.* también identificaron a las lesiones tipo HIM 2a como uno de los predictores independientes de MACE al año de seguimiento en pacientes con DCE manejados de manera conservadora(124). El mecanismo que haría a este tipo de lesiones más propensas a fenómenos de extensión tardía ya fue expuesto por *Jackson et al.* en su trabajo sobre el uso de la TCO en DCE(23). En este estudio, las lesiones tipo HIM que no presentaban zonas de comunicación en la TCO, presentaban una falsa luz más voluminosa, posiblemente sometida a mayor presión, haciéndola más susceptible a la progresión o extensión. Estos datos sugieren que, en muchos pacientes, el proceso fisiopatológico de esta enfermedad se corresponde con la teoría de "fuera a dentro". Por lo tanto, el

sangrado en la pared del vaso generaría la DCE y, eventualmente, esta lesión puede evolucionar hacia la rotura intimal con la formación de 2 luces coronarias.

La prescripción de DAPT también se presenta como un factor relacionado con eventos adversos en el seguimiento. Se podría intentar justificar este hallazgo basándose en que la prescripción de DAPT al alta fue mayor en aquellos pacientes sometidos a ICP (85% frente al 51%, $p < 0,001$) y que, por lo tanto, el riesgo tiene más que ver con el perfil de presentación (que, como ya hemos visto, es peor aquellos pacientes que precisan ICP) que con el tratamiento pautado. Sin embargo, la DAPT emerge como factor independiente en un modelo multivariado con ajuste según el tipo de tratamiento (conservador frente a ICP). Además, la supervivencia libre de MACCE también fue significativamente inferior en los pacientes con DAPT cuando realizamos el mismo análisis en el subgrupo de pacientes tratados de manera conservadora (ver **Figura 18**). Por lo tanto, el rol de la DAPT parece ir más allá del tipo de estrategia de tratamiento (ICP o conservador) que recibe el paciente. En cuanto a la posible justificación para este aumento del riesgo de MACCE en pacientes con DAPT, podría encontrarse en la propia fisiopatología de la DCE. Como describimos antes, la teoría de "fuera a dentro", donde el evento inicial es un sangrado intraparietal, parece ser el mecanismo causal en una mayoría de pacientes con DCE. Así, la prescripción de DAPT podría favorecer fenómenos de resangrado intraparietal, lo que bien podría explicar los eventos precoces observados en relación a progresión de la DCE. Además, nuestro hallazgo parece confirmar los datos del registro retrospectivo DISCO, donde la DAPT, frente a la terapia con monoantiagregación plaquetaria, también se relacionó con un peor pronóstico al año de seguimiento en pacientes con DCE manejados de manera conservadora(124). Obviamente, este hallazgo en modelos observacionales precisa su replicación en otras cohortes o, idealmente, su comprobación en un modelo experimental. Proyectos

aleatorizados como el BA-SCAD (*Randomized Study of Beta-Blockers and Antiplatelets in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection* - NCT04850417) nos permitirán analizar si una estrategia de antiagregación simple frente a DAPT es favorable en pacientes con DCE tratados de manera conservadora.

Limitaciones

Entre las limitaciones del presente trabajo están en primer lugar las propias de un diseño observacional no aleatorizado. En segundo lugar, un posible sesgo de selección, en una entidad como la DCE en la que el diagnóstico en ocasiones puede pasar inadvertido en los estudios de angiografía coronaria. Así, es posible que algunos pacientes con DCE no fuesen correctamente diagnosticados en el evento agudo y por lo tanto no se hayan remitido para su inclusión en el registro. Del mismo modo, en pacientes con DCE cuya presentación clínica es en forma de muerte súbita extra-hospitalaria, cuando las maniobras de resucitación no son eficaces, no alcanzan el entorno hospitalario. Incluso si lo alcanzan, en ausencia de un estudio de necropsia no es posible confirmar el diagnóstico de DCE. Así, es posible que algunos pacientes con un perfil de presentación más grave como este, no hayan sido correctamente diagnosticados y remitidos. En tercer lugar, si bien hubo una revisión de todos los estudios de angiografía coronaria, tanto a nivel del evento índice como de los eventos en el seguimiento, este estudio centralizado no fue sistemático para el análisis de los estudios de imagen intracoronaria, de los estudios de TCc ni de los estudios para el despistaje de AVE. Por lo tanto, la interpretación de los datos de estos análisis debe ser cautelosa dada las limitaciones del modelo observacional.

Conclusiones

En una cohorte prospectiva amplia de pacientes con disección coronaria espontánea en nuestro país:

1. La mayoría de los pacientes fueron mujeres, con una mediana de edad en la sexta década de la vida.
2. La presencia de factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la dislipemia o la historia de tabaquismo fue relativamente frecuente en nuestra serie, con más de dos tercios de los pacientes con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la prevalencia de diabetes mellitus fue baja.
3. La presentación clínica más frecuente fue como síndrome coronario agudo en forma de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Fue frecuente identificar un factor desencadenante del episodio agudo, siendo lo más común la presencia de un estresor emocional.
4. La arteria coronaria más frecuentemente afectada fue la arteria descendente anterior, con lesiones que afectaron con mayor frecuencia a segmentos distales y a ramas secundarias. El patrón angiográfico más frecuente fue la presencia de un hematoma intramural largo sin imagen de doble luz.
5. En una amplia mayoría de pacientes, el manejo inicial fue conservador, sin necesidad de intervencionismo coronario percutáneo. El intervencionismo coronario percutáneo como estrategia inicial se reservó para poco más de un quinto de los pacientes.
6. En aquellos pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, la terapia más comúnmente empleada fue el implante de *stent* farmacoactivo, obteniendo generalmente un buen resultado en términos de mejoría de flujo coronario distal. La presencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento percutáneo fue frecuente

en nuestra cohorte, siendo la complicación más frecuente la extensión de la lesión tras el implante de *stent*.

7. En la comparación entre los pacientes que precisaron revascularización percutánea frente al grupo sometido a tratamiento conservador, los primeros presentaron con mayor frecuencia una presentación como infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con lesiones que afectaban con mayor frecuencia al tronco coronario izquierdo o a segmentos coronarios proximales; presentaban lesiones más severas con un peor flujo inicial en la escala TIMI; también presentaban con menor frecuencia un patrón angiográfico de hematoma intramural largo.

8. El despistaje de anomalías vasculares extra-coronarias en nuestra cohorte fue bajo. De los pacientes sometidos a este despistaje, casi un tercio presentaban anomalías, siendo lo más frecuente la presencia de datos de displasia fibromuscular.

9. Un 6% de los pacientes presentó un evento adverso hospitalario, sobre todo a expensas de re-infartos o necesidad de nuevas revascularizaciones. La mortalidad hospitalaria se situó en el 2%.

10. La historia previa de hipotiroidismo, el contexto periparto, la presentación como muerte súbita o arritmia ventricular y la afectación de segmentos coronarios proximales fueron factores relacionados de manera independiente con eventos adversos durante el ingreso hospitalario.

11. Con una mediana de seguimiento de más de 2 años, un 13% de los pacientes presentó un evento adverso, a expensas sobre todo de nuevos infartos y la necesidad de nuevas revascularizaciones. La mayor parte de estos eventos se produjeron en los primeros 30 días tras el episodio inicial. La incidencia acumulada de recurrencia de disección fue baja en nuestra cohorte (2%). La mortalidad fue inferior al 3% en el periodo de seguimiento.

12. La historia previa de hipotiroidismo, la afectación de segmentos coronarios proximales, el patrón angiográfico en forma de hematoma intramural largo y la prescripción de doble antiagregación plaquetaria al alta se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de eventos adversos durante el seguimiento.

Bibliografía

1. Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M, Pozo E, Cuesta J, Rivero F, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis.* 2016;27:696–706.
2. Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42 : Rupture. *BMJ.* 1931;1:667.
3. Forker AD, Rosenlof RC, Weaver WF, Carveth SW, Reese HE. Primary dissecting aneurysm of the right coronary artery with survival. *Chest.* 1973;64:656–8.
4. Bonnet J, Aumailley M, Thomas D, Grosogogeat Y, Broustet JP, Bricaud H. Spontaneous coronary artery dissection: case report and evidence for a defect in collagen metabolism. *Eur Heart J.* 1986;7:904–9.
5. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, Christiansen EH. Spontaneous coronary artery dissection: A Western Denmark Heart Registry Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:710–7.
6. 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;35:250–4.
7. 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;5:134–7.
8. 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;126:579–88.
9. Turley TN, Theis JL, Sundsbak RS, Evans JM, O’Byrne MM, Gulati R, et al. Rare missense variants in TLN1 are associated with familial and sporadic spontaneous coronary artery dissection. *Circ Genomic Precis Med.* 2019;12:e002437.
10. Carss KJ, Baranowska AA, Armisen J, Webb TR, Hamby SE, Premawardhana D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Insights on rare genetic variation from genome sequencing. *Circ Genomic Precis Med.* 2020;13:630–9.
11. 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;73:58–66.
12. Garcia-Guimaraes M, Bastante T, Cuesta J, Rivero F, Navarrete G, Alvarado T, et al. Multifaceted presentation of recurrent spontaneous coronary artery dissection: Angiography and optical coherence tomography findings. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e004696.
13. 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;7:645–55.
14. 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;115:1672–7.
15. 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.
16. Hayes SN, Kim CESH, 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:e523-e557.
17. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, al-Hussaini A, Bueno H, et al. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018;39:3353-3368.
 18. Basso C, Morgagni GL, Thiene G, Morgagni IGL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart*. 1996;75:451-4.
 19. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:297-312.
 20. Borczuk A, Vanhoeven K, Factor S. Review and hypothesis: the eosinophil and peripartum heart disease (myocarditis and coronary artery dissection)? coincidence or pathogenetic significance? *Cardiovasc Res*. 1997;33:527-32.
 21. Margaritis M, Saini F, Baranowska A, Parsons S, Vink A, Budgeon C, et al. Spontaneous coronary artery dissection: novel pathophysiological insights from histological and ultrastructural tissue analysis. *Eur Heart J*. 2020;41: ehaa946.1528.
 22. Waterbury TM, Tweet MS, Hayes SN, Eleid MF, Bell MR, Lerman A, et al. Early natural history of spontaneous coronary artery dissection. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e006772.
 23. Jackson R, Al-Hussaini A, Joseph S, van Soest G, Wood A, Macaya F, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Pathophysiological insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2475-2488.
 24. Hering D, Piper C, Hohmann C, Schultheiss HP, Horstkotte D. Prospektive untersuchung zu häufigkeit, pathogenese und therapie spontaner, koronarangiographisch diagnostizierter koronararteriendissektionen. *Z Kardiol*. 1998;87:961-70.
 25. 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 Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:263-70.
 26. 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.
 27. Saw J, Aymong E, Mancini GBJ, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol*. 2014;30:814-9.
 28. 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;7:656-62.
 29. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Etti F, Leonzi O, et al. Management and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2015;116:66-73.
 30. 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;40:1188-1197.
31. Krittanawong C, Kumar A, Johnson KW, Luo Y, Yue B, Wang Z, et al. Conditions and factors associated with spontaneous coronary artery dissection (from a national population-based cohort study). *Am J Cardiol*. 2019;123:249–53.
 32. Virk HUH, Tripathi B, Kumar V, Lakhter V, Khan MS, Ijaz SH, et al. Causes, trends, and predictors of 90-day readmissions after spontaneous coronary artery dissection (from a nationwide readmission database). *Am J Cardiol*. 2019;124:1333–9.
 33. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350:1862–71.
 34. Olin JW, Froehlich J, Gu X, Bacharach JM, Eagle K, Gray BH, et al. The United States registry for fibromuscular dysplasia. *Circulation*. 2012;125:3182–90.
 35. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions. *Circulation*. 2014;129:1048–78.
 36. Lie JT, Berg KK. Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary arteries with spontaneous dissection and myocardial infarction. *Hum Pathol*. 1987;18:654–6.
 37. Hill SF, Sheppard MN. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death. *Heart*. 2010;96:1119–25.
 38. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, D’Escamard V, Kovacic JC. Coronary artery manifestations of fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1033–46.
 39. Kanaroglou S, Nair V, Fernandes JR. Sudden cardiac death due to coronary artery dissection as a complication of cardiac sarcoidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24:244–6.
 40. Srinivas M, Basumani P, Muthusamy R, Wheeldon N. Active inflammatory bowel disease and coronary artery dissection. *Postgrad Med J*. 2005;81:68–70.
 41. 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;70:1148–58.
 42. Saw J, Bezerra H, Gornik HL, Machan L, Mancini GBJ. Angiographic and intracoronary manifestations of coronary fibromuscular dysplasia. *Circulation*. 2016;133:1548–59.
 43. 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;6:44–52.
 44. 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;89:59–68.
 45. Pate GE, Lowe R, Buller CE. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64:138–45.
 46. Saw J, Poulter R, Fung A. Intracoronary imaging of coronary fibromuscular dysplasia with OCT and IVUS. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:E879-83.
 47. 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;8:189–97.
 48. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Das-Neves B, Echavarría-Pinto M. Fibromuscular

- dysplasia and spontaneous coronary artery dissection: coincidental association or causality? *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:638.
49. Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Cuesta J, Benedicto A, Alfonso F. Association of spontaneous coronary artery dissection with fibromuscular dysplasia. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:719–20.
 50. Bastante T, Alfonso F. Insights of optical coherence tomography in renal artery fibromuscular dysplasia in a patient with spontaneous coronary artery dissection. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:e18.
 51. Sato C, Wakabayashi K, Suzuki H. Natural course of isolated spontaneous coronary artery dissection in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2014;177:20–2.
 52. Nakamura M, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Uejima T, Abe K, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Cardiol*. 2009;53:458–62.
 53. Anuwatworn A, Sethi P, Steffen K, Jonsson O, Petrasko M. Spontaneous coronary artery dissection: A rare manifestation of Alport Syndrome. *Case Reports Cardiol*. 2017;2017:1–3.
 54. Nizamuddin SL, Broderick DK, Minehart RD, Kamdar BB. Spontaneous coronary artery dissection in a parturient with Nail–Patella syndrome. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24:69–73.
 55. 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;102:876–81.
 56. Nisar MK, Mya T. Spontaneous coronary artery dissection in the context of positive anticardiolipin antibodies and clinically undiagnosed systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:1436–8.
 57. Rekik 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;22:955–8.
 58. 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.
 59. Kothari D, Ruygrok P, Gentles T, Occleshaw C. Spontaneous coronary artery dissection in an adolescent man with systemic lupus erythematosus. *Intern Med J*. 2007;37:342–3.
 60. 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;62:248–53.
 61. Aldoboni AHS, 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.
 62. Pitliya A, Datta S, Kalayci A, Kahe F, Sharfaei S, Jafarizade M, et al. Eosinophilic inflammation in spontaneous coronary artery dissection: A potential therapeutic target? *Med Hypotheses*. 2018;121:91–4.
 63. Camacho Freire SJ, Díaz Fernández JF, Gheorghe LL, Gómez Menchero AE, León Jiménez J, Roa Garrido J, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection and Hypothyroidism. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:625–633.
 64. Dagle AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol*. 2005;103:1–6.

65. 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;129:1695–702.
66. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:426–35.
67. Goel K, Tweet M, Olson TM, Maleszewski JJ, Gulati R, Hayes SN. Familial spontaneous coronary artery dissection. *JAMA Intern Med*. 2015;175:821.
68. Sun Y, Chen Y, Li Y, Li Z, Li C, Yu T, et al. Association of TSR1 variants and spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:167–76.
69. Verstraeten A, Perik MHAM, Baranowska AA, Meester JAN, Van Den Heuvel L, Bastianen J, et al. Enrichment of rare variants in Loews–Dietz Syndrome genes in spontaneous coronary artery dissection but not in severe fibromuscular dysplasia. *Circulation*. 2020;142:1021–4.
70. Lempereur M, Grewal J, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection associated with β -HCG injections and fibromuscular dysplasia. *Can J Cardiol*. 2014;30:464.e1-3.
71. 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;9:866–8.
72. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:777–86.
73. 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;89:1149–54.
74. Shigeyama J, Ito S, Kondo H, Ito O, Matsushita T, Okamoto M, et al. Angiographic classification of coronary dissections after plain old balloon angioplasty for prediction of regression at follow-up. *Jpn Heart J*. 2001;42:393–408.
75. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:1115–22.
76. Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2017;103:1043–51.
77. Motreff P, Malcles G, Combaret N, Barber-Chamoux N, Bouajila S, Pereira B, et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. *EuroIntervention*. 2017;12:e2236–43.
78. Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection: new insights from the tip of the iceberg? *Circulation*. 2012;126:667–70.
79. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection: novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:638–41.
80. De-Giorgio F, Grassi VM, Abbate A, D’Aloja E, Arena V. Causation or coincidence? A case of sudden death due to spontaneous coronary artery dissection in presence of myocardial bridging. *Int J Cardiol*. 2012;159:e32–4.
81. 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;59:1073–9.

82. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol.* 2001;88:365–70.
83. 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 Apr 1;4:e5-7.
84. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:452–3.
85. 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;6:830–2.
86. 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.
87. Kalra A, Aggarwal A, Kneeland R, Traverse JH. Percutaneous coronary intervention in spontaneous coronary artery dissection: Role of intravascular ultrasound. *Cardiol Ther.* 2014;3:61–6.
88. Mahmood MM, Austin D. IVUS and OCT guided primary percutaneous coronary intervention for spontaneous coronary artery dissection with bioresorbable vascular scaffolds. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2017;18:53–7.
89. Cerrato E, Tomassini F, Rolfo C, Gagnor A, Varbella F. Spontaneous coronary artery dissection treated with biovascular scaffolds guided by intravascular ultrasounds imaging. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017;32:186–9.
90. Ito T, Shintani Y, Ichihashi T, Fujita H, Ohte N. Non-atherosclerotic spontaneous coronary artery dissection revascularized by intravascular ultrasonography-guided fenestration with cutting balloon angioplasty. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017;32:241–3.
91. Tsutsui H, Chino C, Komatsu M, Sakai T, Aizawa K, Owa M. Resolution of spontaneous coronary artery dissection within 3 weeks detected by computed tomography angiography and intravascular ultrasound. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017;32:77–81.
92. Song L, Mintz GS, Kadohira T, Fall KN, Brogno DA, Maehara A. Spontaneous coronary artery dissection with intra-adventitial hematoma detected by high-definition intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis.* 2016;27:707–8.
93. Alfonso F, Canales E, Aleong G. Spontaneous coronary artery dissection: Diagnosis by optical coherence tomography. *Eur Heart J.* 2009;30:385.
94. Ishibashi K, Kitabata H, Akasaka T. Intracoronary optical coherence tomography assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2009;95:818.
95. Iglesias D, Salinas P, Jiménez-Valero S. Spontaneous coronary artery dissection evaluated by optical coherence tomography. *J Cardiovasc Med.* 2011;12:743–4.
96. Alfonso F, Hernandez R, Goicolea J, Segovia J, Perez-Vizcayno MJ, Bañuelos C, et al. Coronary stenting for acute coronary dissection after coronary angioplasty: Implications of residual dissection. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:989–95.
97. Fabris E, Kennedy MW, Sinagra G, van't Hof A, Kedhi E. Optical coherence tomography for strategy planning and staged optimization of spontaneous coronary artery dissection. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2017;18:939–939.
98. Ramalho AR, Silva Marques J, Oliveira Santos M, Matos V. Optical coherence

- tomography-guided full plastic jacket in spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:413–4.
99. Nishiguchi T, Tanaka A, Taruya A, Ozaki Y, Nakai M, Teraguchi I, et al. Prognosis of spontaneous coronary artery dissection treated by percutaneous coronary intervention with optical coherence tomography. *J Cardiol.* 2017;70:524–9.
 100. Ohlmann P, Weigold G, Kim SW, Hassani SE, Escolar E, Pichard AD, et al. Spontaneous coronary dissection: Computed tomography appearance and insights from intravascular ultrasound examination. *Circulation.* 2006;113:e403–5.
 101. Das Neves BC, Núñez-Gil IJ, Alfonso F, Hernández R, Cuevas C, Quevedo PJ, et al. Evolutive recanalization of spontaneous coronary artery dissection insights from a multimodality imaging approach. *Circulation.* 2014;129:719–20.
 102. Roura G, Ariza-Solé A, Rodriguez-Caballero IF, Gomez-Lara J, Ferreiro JL, Romaguera R, et al. Noninvasive follow-up of patients with spontaneous coronary artery dissection with CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:896–7.
 103. Eleid MF, Tweet MS, Young PM, Williamson E, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: challenges of coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7:609–613.
 104. Tweet MS, Akhtar NJ, Hayes SN, Best PJ, Gulati R, Araoz PA. Spontaneous coronary artery dissection: Acute findings on coronary computed tomography angiography. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8:467–75.
 105. Pozo-Osinalde E, García-Guimaraes M, Bastante T, Aguilera MC, Rodríguez-Alcudia D, Rivero F, et al. Characteristic findings of acute spontaneous coronary artery dissection by cardiac computed tomography. *Coron Artery Dis.* 2020;31:293–9.
 106. 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;77:2844–5.
 107. Al-Hussaini A, Abdelaty AMSEK, Gulsin GS, Arnold JR, Garcia-Guimaraes M, Premawardhana D, et al. Chronic infarct size after spontaneous coronary artery dissection: Implications for pathophysiology and clinical management. *Eur Heart J.* 2020;41:2197–205.
 108. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36:475–81.
 109. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38:143–153.
 110. Duran JM, Naderi S, Vidula M, Michalak N, Chi G, Lindsay M, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with takotsubo syndrome: Novel insights from a tertiary center registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95:485–91.
 111. Siddiqui F, Briasoulis A, Siddiqui S, Rashed A, Afonso L. Spontaneous distal right coronary artery dissection in a patient with massive pulmonary embolism. *Am J Ther.* 2016;23:e249–51.
 112. Lyon AR, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, et al.

- Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:902-921.
113. Núñez Gil IJ, Andrés M, Almendro Delia M, Sionis A, Martín A, Bastante T, et al. Characterization of Tako-tsubo cardiomyopathy in Spain: Results from the RETAKO national registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:505-12.
 114. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, Bois MC, Maleszewski JJ, Tilbury RT, et al. Coronary embolus: An underappreciated cause of acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:172-180.
 115. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrié D, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:5894586.
 116. Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection: new insights from the tip of the iceberg? *Circulation*. 2012;126:667-70.
 117. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:638-41.
 118. Alfonso F, Bastante T, Cuesta J, Rodríguez D, Benedicto A, Rivero F. Spontaneous coronary artery dissection : novel insights on diagnosis and management. 2015;5:133-40.
 119. Leclercq F, Messner-Pellenc P, Carabasse D, Lucke N, Rivalland F, Grolleau R. Successful thrombolysis treatment of a spontaneous left main coronary artery dissection without subsequent surgery. *Eur Heart J*. 1996;17:320-1.
 120. Andreou AY, Georgiou PA, Georgiou GM. Spontaneous coronary artery dissection: Report of two unsuspected cases initially treated with thrombolysis. *Exp Clin Cardiol*. 2009;14:e89-92.
 121. Jović Z, Obradović S, Djenić N, Mladenović Z, Djurić P, Spasić M, et al. Does thrombolytic therapy harm or help in ST elevation myocardial infarction (STEMI) caused by the spontaneous coronary dissection? *Vojnosanit Pregl*. 2015;72:536-40.
 122. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39:213-60.
 123. Bastante T, García-Guimaraes M, Muñiz M, Cuesta J, Rivero F, Antuña P, et al. Contemporary management of spontaneous coronary dissection. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:247-255.
 124. 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;42:3161-3171.
 125. Adlam D, García-Guimaraes M, Maas AHEM. Spontaneous coronary artery dissection: no longer a rare disease. *Eur Heart J*. 2019;40:1198-1201.
 126. Bhatt DD, Kachru R, Gupta S, Kaul U. Recurrent chest pain after treatment of spontaneous coronary artery dissection: An enigma. *Indian Heart J*. 2015;67:S18-20.
 127. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367.
 128. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.

129. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous angiographic healing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:518-527.
130. Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, Mancini GBJ, Saw J. Catheter-induced iatrogenic coronary artery dissection in patients with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1851-3.
131. García-Guimaraes M, Bastante T, Cuesta J, Alfonso F. Hybrid percutaneous treatment of iatrogenic coronary artery dissection complicating a spontaneous coronary artery dissection. *EuroIntervention.* 2018;14:e1038-e1039.
132. Alkhouli M, Cole M, Ling FS. Coronary artery fenestration prior to stenting in spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:E23-7.
133. Conrotto F, D'Ascenzo F, Cerrato E, Fernández-Ortiz A, Gonzalo N, Macaya F, et al. Safety and efficacy of drug eluting stents in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol.* 2017;238:105-9.
134. Ielasi A, Cortese B, Tarantini G, Loi B, Mazzarotto P, Gabrielli G, et al. Sealing spontaneous coronary artery dissection with bioresorbable vascular scaffold implantation: Data from the prospective "registro Absorb Italiano" (RAI Registry). *Int J Cardiol.* 2016;212:44-6.
135. 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;14:1403-5.
136. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Clinical outcomes before and after complete everolimus-eluting bioresorbable scaffold resorption: Five-year follow-up from the ABSORB III trial. *Circulation.* 2019;140:1895-903.
137. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: The ABSORB III trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2852-62.
138. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet.* 2017;390:760-72.
139. Quadri G, Tomassini F, Cerrato E, Varbella F. First reported case of magnesium-made bioresorbable scaffold to treat spontaneous left anterior descending coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:768-72.
140. Quadri G, Cerrato E, Rolfo C, Varbella F. Spontaneous coronary artery dissection treated with magnesium-made bioresorbable scaffold: 1-year angiographic and optical coherence tomography follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:E130-3.
141. Unal M, Korkut AK, Kosem M, Ertunc V, Ozcan M, Caglar N. Surgical management of spontaneous coronary artery dissection. *Texas Hear Inst J.* 2008;35:402-5.
142. Weber N, Weber A, Carbone P, Lawrence A, Bilbrey T, Schussler JM, et al. High-intensity, sport-specific cardiac rehabilitation training of a 22-year-old competitive cyclist after spontaneous coronary artery dissection. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2018;31:207-9.
143. Krittanawong C, Rozanski A, Palazzo A. Should we recommend cardiac rehabilitation in patients with spontaneous coronary artery dissection? *J Am Coll*

- Cardiol. 2018;71:472–3.
144. Krittanawong C, Tweet MS, Hayes SE, Bowman MJ, Gulati R, Squires RW, et al. Usefulness of cardiac rehabilitation after spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol.* 2016;117:1604–9.
 145. Chou AY, Prakash R, Rajala J, Birnie T, Isserow S, Taylor CM, et al. The first dedicated cardiac rehabilitation program for patients with spontaneous coronary artery dissection: Description and initial results. *Can J Cardiol.* 2016;32:554–60.
 146. Tweet MS, Hayes SN, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Pregnancy after spontaneous coronary artery dissection: A case series. *Ann Intern Med.* 2015;162:598–600.
 147. Tweet MS, Young KA, Best PJM, Hyun M, Gulati R, Rose CH, et al. Association of pregnancy with recurrence of spontaneous coronary artery dissection among women with prior coronary artery dissection. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2018170.
 148. Gad MM, Mahmoud AN, Saad AM, Bazarbashi N, Ahuja KR, Karrthik AK, et al. Incidence, clinical presentation, and causes of 30-Day readmission following hospitalization with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:921–932.
 149. Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M. Spontaneous coronary artery dissection extension and recurrences: A justified fear? *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:933–937.
 150. Combaret N, Gerbaud E, Dérimay F, Souteyrand G, Cassagnes L, Bouajila S, et al. National French registry of spontaneous coronary artery dissections: Prevalence of fibromuscular dysplasia and genetic analyses. *EuroIntervention.* 2021;17:508–515.
 151. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–35.
 152. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2018;39:2192–2207.
 153. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation.* 1975;51:5–40.
 154. Adams H, Paratz E, Somaratne J, Layland J, Burns A, Palmer S, et al. Different patients, different outcomes: A case-control study of spontaneous coronary artery dissection versus acute coronary syndrome. *J Interv Cardiol.* 2018;31:41–47.
 155. Liang JJ, Tweet MS, Hayes SE, Gulati R, Hayes SN. Prevalence and predictors of depression and anxiety among survivors of myocardial infarction due to spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34:138–42.
 156. 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. *Coron Artery Dis.* 2021;32:509–16.

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propuestos en la disección coronaria espontánea.

Figura 2. Esquema actual de génesis y evolución natural de la disección coronaria espontánea.

Figura 3. Lechos vasculares afectados por displasia fibromuscular en pacientes con disección coronaria espontánea.

Figura 4. Clasificación de los patrones angiográficos en disección coronaria espontánea.

Figura 5. Patrones angiográficos definidos por *Saw et al.* en angiografía invasiva de pacientes con disección coronaria espontánea.

Figura 6. Evaluación mediante ecografía intravascular en lesiones de disección coronaria espontánea.

Figura 7. Evaluación mediante tomografía de coherencia óptica en lesiones de disección coronaria espontánea.

Figura 8. Utilidad de la tomografía computarizada coronaria en el diagnóstico de disección coronaria espontánea.

Figura 9. Diagrama de flujo del RN-DCE.

Figura 10. Histograma que muestra la distribución de la edad en el momento del diagnóstico de DCE en los pacientes de la cohorte.

Figura 11. Cambio en el flujo coronario distal medido en la escala TIMI post-ICP frente al flujo coronario distal pre-ICP.

Figura 12. Cambio en el flujo coronario distal medido en la escala TIMI post-ICP frente al flujo coronario distal pre-ICP, para aquellas lesiones con un flujo inicial TIMI menor a 3.

Figura 13. Curva de supervivencia libre de MACCE estimada por el método de Kaplan-Meier para la cohorte global.

Figura 14. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la historia previa de hipotiroidismo.

Figura 15. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la afectación proximal de la lesión.

Figura 16. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la presencia de un patrón angiográfico de hematoma intramural tipo 2 de *Saw et al.*

Figura 17. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria.

Figura 18. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria, en el subgrupo de pacientes manejados inicialmente de manera conservadora.

Figura 19. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria, en el subgrupo de pacientes manejados de inicialmente de manera conservadora y que no precisaron ICP durante el ingreso inicial.

Figura 20. Curvas de supervivencia libre de MACCE estimadas por el método de Kaplan-Meier según la prescripción de DAPT al alta hospitalaria, en el subgrupo de pacientes manejados de inicialmente de manera conservadora y que no presentaron eventos adversos durante el ingreso inicial.

Índice de tablas

Tabla 1. Características basales de la población del registro.

Tabla 2. Presentación clínica y desencadenantes del episodio agudo de disección.

Tabla 3. Características del análisis angiográfico.

Tabla 4. Manejo y evolución hospitalaria.

Tabla 5. Características del grupo de pacientes sometido a intervencionismo coronario percutáneo.

Tabla 6. Comparación de los grupos de manejo inicial conservador frente a intervencionismo coronario percutáneo.

Tabla 7. Despistaje de anomalías vasculares extra-coronarias.

Tabla 8. Datos del seguimiento clínico de los pacientes de la cohorte.

Tabla 9. Resultados del análisis multivariado de regresión logística de predictores de MAE intrahospitalario.

Tabla 10. Resultados del análisis multivariado de regresión de Cox de predictores de MACCE en el seguimiento.

**Adenda 1. Análisis
univariado de predictores
de MAE hospitalario y
descripción de la selección
del modelo final**

	OR (IC 95%)
Hipertensión arterial*	OR 1,2 (0,5-2,8; p=0,646)
Enfermedad tejido conectivo*	OR 15 (0,9-249; p=0,057)
Hª de hipotiroidismo	OR 2,6 (0,9-6,9; p=0,055)
Presentación como MS o arritmia ventricular	OR 12 (3,7-43; p<0,001)
Periparto*	OR 10 (1,7-65; p=0,012)
Hematoma intramural (tipo 2 <i>Saw et al.</i>)*	OR 0,9 (0,4-2,1; p=0,857)
Afectación proximal	OR 2,8 (1,1-6,9; p=0,032)
Final en rama lateral	OR 4,8 (1,2-18; p=0,023)
Morfología en rábano invertido	OR 2,9 (0,9-9,4; p=0,065)
Tortuosidad coronaria severa*	OR 0,9 (0,3-3,3; p=0,926)
Manejo conservador frente a ICP*	OR 0,5 (0,2-1,1; p=0,083)

IC: intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; MS: muerte súbita;

OR: "odds ratio".

* Variables seleccionadas según la evidencia previa en DCE(16,17,149).

Con el modelo máximo de las 11 variables, se llevó a cabo el método de selección por pasos, tanto hacia delante como hacia atrás. El método de selección por pasos hacia delante seleccionó un modelo con 4 variables: historia de hipotiroidismo, presentación como muerte súbita o arritmia ventricular, contexto periparto y afectación proximal. El método de selección por pasos hacia atrás seleccionó un modelo con 5 variables, que incluía las 4 del modelo anterior y la variable final de la lesión en rama lateral.

Con el modelo de 5 variables, se ejecutó el comando *allsets* para evaluar todos los modelos posibles. Según este método, el mejor modelo según el balance AIC/BIC coincidía con el modelo por pasos hacia delante (historia de hipotiroidismo,

presentación como muerte súbita o arritmia ventricular, contexto periparto y afectación proximal). En este caso, dada la baja prevalencia del contexto periparto y de la presentación como muerte súbita en nuestra cohorte, se compararon ambos modelos, incluyendo o excluyendo estas dos variables.

- Modelo 1: Historia de hipotiroidismo, presentación como muerte súbita o arritmia ventricular, contexto periparto y afectación proximal. AIC:160/BIC:180.
- Modelo 2: Historia de hipotiroidismo y afectación proximal. AIC:166/BIC:181.

Además, se comprobó mediante la prueba de razón de verosimilitud, una diferencia significativa entre los dos modelos (*Assumption: M2 nested in M1*; LR $\chi^2=20.76$; $p<0,001$), por lo que finalmente se decidió seleccionar el modelo 1 como modelo final, que presentamos en la sección de resultados del presente documento.

Adenda 2. Análisis univariado de predictores de MACCE en el seguimiento y descripción de la selección del modelo final

	HR (IC 95%)
Hipertensión arterial*	HR 0,9 (0,5-1,8; p=1)
Enfermedad tejido conectivo*	HR 5,2 (0,7-37; p=0,106)
Hª de hipotiroidismo	HR 2,8 (1,4-5,4; p=0,002)
Presentación como MS o arritmia ventricular	HR 5,2 (1,8-14; p=0,002)
Periparto*	HR 2,6 (0,4-19; p=0,343)
Hematoma intramural (tipo 2 Saw et al.)*	HR 1,4 (0,8-2,8; p=0,262)
Afectación proximal	HR 2,3 (1,2-4,6; p=0,017)
Afectación multisegmento	HR 2,1 (1,1-3,7; p=0,027)
Final en rama lateral	HR 2,9 (0,9-9,6; p=0,072)
Morfología en línea quebrada	HR 0,2 (0,1-0,9; p=0,050)
Tortuosidad coronaria severa*	HR 0,9 (0,3-3,3; p=0,926)
Manejo conservador frente a ICP*	HR 0,7 (0,3-1,3; p=0,254)
Tratamiento betabloqueante al alta*	HR 1,4 (0,6-3,8; p=0,412)
Tratamiento con estatinas al alta*	HR 1,2 (0,6-2,6; p=0,642)
DAPT al alta*	HR 2,5 (1,2-5,4; p=0,014)

DAPT: doble antiagregación plaquetaria; HR: "hazard ratio"; IC: intervalo de confianza. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. MS: muerte súbita.

** Variables seleccionadas según la evidencia previa en DCE(16,17,149).*

Con el modelo máximo de las 15 variables, se llevó a cabo el método de selección por pasos, tanto hacia delante como hacia atrás. El método de selección por pasos hacia delante seleccionó un modelo con 3 variables: historia de hipotiroidismo, afectación proximal y DAPT al alta. El método de selección por pasos hacia atrás seleccionó un modelo con 5 variables, que incluía las 3 del modelo anterior y las variables hematoma intramural tipo 2 de Saw et al. y la morfología en línea quebrada.

Con el modelo de 5 variables, se ejecutó el comando *allsets* para evaluar todos los modelos posibles. Según este método, el mejor modelo según el balance AIC/BIC se

correspondía con un modelo de 4 variables: historia de hipotiroidismo, afectación proximal, hematoma intramural tipo 2 de *Saw et al.* y DAPT al alta). El modelo de 3 variables que correspondía al modelo por pasos hacia delante, presentaba un balance de valores AIC/BIC solo discretamente peor:

- Modelo 1: Historia de hipotiroidismo, afectación proximal, hematoma intramural tipo 2 de *Saw et al.* y DAPT al alta. AIC:413/BIC:426.
- Modelo 2: Historia de hipotiroidismo, afectación proximal y DAPT al alta. AIC:415 /BIC:427.

Por ello, se comprobó mediante la prueba de razón de verosimilitud, una diferencia significativa entre los dos modelos (*Assumption: M2 nested in M1*; LR $\chi^2=8.32$; $p=0,0156$, por lo que finalmente se decidió seleccionar el modelo 1 como modelo final, que presentamos en la sección de resultados del presente documento.

Adenda 3. Documento de aprobación del CEIm del Hospital Universitario de La Princesa

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Madrid, a 23 de Junio de 2017

El **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 22-06-2017 (acta 12/17) evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TITULO: Registro Nacional de Disección Coronaria Espontánea (RN-DCE).
Spanish Registry on Spontaneous Coronary Artery Dissection (SR-SCAD).

TIPO: Proyecto de investigación.

CODIGO: RN-DCE

Nº de Registro: 3112

Investigador Principal: Dr. Fernando Alfonso Manterola (Servicio de Cardiología)

Decisión tomada: Aprobación (22-06-17)

Este Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos considera que tanto el **proyecto de investigación versión 3** como la **Hoja de información al paciente y consentimiento informado versión 3** son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

Fdo: **Dra. Mª de Mar Ortega Gómez**
Secretaria del C.E.I.m.

Adenda 4. Cuaderno de recogida de datos del RN-DCE



1

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS – REGISTRO NACIONAL DE
DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA (RN-DCE)**

NOMBRE DEL CENTRO:

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

NÚMERO DE PACIENTE EN EL CENTRO:

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE DCE (dd/mm/aa):

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa):

Sexo: Varón / Mujer

Peso (kg):

Raza - caucásica

Talla (cm):

Raza - otros

Factores de riesgo cardiovascular:

Fumador actual

Diabetes

Exfumador

Diabetes insulín-dependiente

Hipertensión arterial

Hª familiar de cardiopatía isquémica

Hipercolesterolemia

Hª familiar de DCE

Hipertrigliceridemia

Enfermedades del tejido conectivo:

Síndrome de Marfan

Enfermedad renal poliquística

Ehler-Danlos

Síndrome de Loeys-Dietz

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017



2

Poliarteritis nodosa

Otras ... Especificar:

Enfermedades inflamatorias:

Artritis reumatoide

Enfermedad de Behcet

Lupus eritematoso sistémico

Otras ... Especificar:

Enfermedad inflamatoria intestinal

Sistema cardiovascular:

Cardiopatía valvular ... Especificar:

Miocardopatía ... Especificar:

Cardiopatía congénita ... Especificar:

Ictus isquémico

Cardiopatía isquémica ... Especificar:

Ictus hemorrágico

Aneurisma aórtico

Aneurisma intracraneal

Disección aórtica

Displasia fibromuscular

Disección carotídea

Otras enfermedades arteriales ... Especificar:

Disección arteria vertebral

Factores psico-sociales:

Trastorno depresivo

Otros ... Especificar:

Trastorno ansiedad

Consumo de tóxicos:

Alcohol ...Especificar: UBE/día

Marihuana

Cocaína

Otras ... Especificar:

Antecedentes ginecológicos:

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017



3

Menopausia Edad menopausia
(especificar):

Tratamiento hormonal sustitutivo

Tratamiento anticonceptivo oral

Dispositivo intrauterino

Otras patologías relevantes asociadas:

Historia previa de hipotiroidismo

Otros ... Especificar:

Número de gestaciones:

Número de abortos:

Número de hijos nacidos vivos:

2. CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO

Presentación clínica:

IAMEST

IAMSEST

Angina inestable

Angina estable

Dolor torácico atípico

Arritmia ventricular

Síncope

Isquemia silente

Inicio síntomas (dd/mm/aa; hh:mm):

Llegada al hospital (dd/mm/aa; hh:mm):

Coronariografía (dd/mm/aa; hh:mm):

Factor precipitante identificable:

Ejercicio físico

Estrés emocional

Tos/ Vómito

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017

Traumatismo

Periparto Fecha parto (dd/mm/aa):

Otros ... Especificar:



4

Hallazgos coronariografía:**Vasos afectados:**Tronco coronario izquierdo Arteria Circunfleja Descendente anterior Coronaria derecha **Dominancia:**Derecha Codominancia Izquierda **Segmento afectado:**Proximal Distal Medio Ramas Multivaso Multisegmento

Morfología angiográfica lesión culpable (Clasificación Saw J. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84:1115-22)

Tipo 1 (doble luz) Tipo 2 (difusa) Tipo 3 (lesión focal)

Severidad lesión (%DS estimación visual):

Longitud total lesión (mm):

Flujo TIMI inicial: 0 1 2 3 Ventriculografía FEVI ventriculografía (%):

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017



5

Uso técnica imagen intracoronaria ... Especificar: IVUS OCT

3. TRATAMIENTO INICIAL

Conservador

Revascularización percutánea

- | | |
|--|---|
| 1. Angioplastia con balón convencional <input type="checkbox"/> | 4. Implante stent convencional <input type="checkbox"/> |
| 2. Angioplastia con balón de fármaco <input type="checkbox"/> | 5. Implante de stent farmacológico <input type="checkbox"/> |
| 3. Angioplastia con balón de corte (fenestración) <input type="checkbox"/> | 6. Implante de dispositivo bioreabsorbible <input type="checkbox"/> |

Tamaño dispositivo (mm):

Longitud total dispositivo (mm):

Descripción del procedimiento (texto libre):

Éxito del procedimiento (TIMI II-III final y <30% DS): SÍ NO

Complicaciones procedimiento: SÍ NO (especificar):

Revascularización quirúrgica

Tipo bypass: Vena safena Arteria mamaria Arteria radial

Número total bypass:

4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO (en el momento del diagnóstico)

Fibrinólisis

Heparina

ICP primaria

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017



- AAS
- Clopidogrel
- Ticagrelor
- Prasugrel
- Betabloqueante
- IECA/ARAII
- Estatina
- Calcioantagonista
- Nitratos

5. OTRAS PRUEBAS

Ecocardiograma transtorácico FEVI ETT (%): Alteraciones segmentarias ETT

TC coronario DCE visible en TC coronario: sí no

CardioRM FEVI RM (%): Realce tardío en RM: sí no

Despistaje de arteriopatía extracoronaria (DFM, aneurismas, etc): sí no

Fecha despistaje (dd/mm/aa):

TC

Angiografía

Resonancia magnética

Datos de arteriopatía extracoronaria: sí no

Localización y tipos de arteriopatía extracoronaria:

Arterias renales DFM Aneurisma Otros

Arterias ilíacas DFM Aneurisma Otros

TSA DFM Aneurisma Otros

Intracraneal DFM Aneurisma Otros

Otros territorios ... Especificar:



6. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

Marcadores de daño miocárdico (pico):

TnT (ng/L): Límite superior laboratorio:

TnI (ng/L): Límite superior laboratorio:

CK (U/L): Límite superior laboratorio:

CK-MB (%): Límite superior laboratorio:

Otras determinaciones analíticas:

TSH (mIU/L): Límite superior laboratorio:

Muerte intrahospitalaria Fecha (dd/mm/aa):

Muerte cardíaca

Muerte no cardíaca

IAM no fatal Fecha (dd/mm/aa):

IAMEST

IAMSEST

Nueva revascularización vaso diana Fecha (dd/mm/aa):

Nueva revascularización lesión diana Fecha (dd/mm/aa):

Angina recurrente

Necesidad nuevo cateterismo

Arritmias ventriculares graves (TV,FV)

Fibrilación auricular

Insuficiencia cardíaca

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017



8

Otros eventos reseñables ... Especificar:

Fecha de alta hospitalaria (dd/mm/aa):

7. TRATAMIENTO AL ALTA

Heparina

Prasugrel

Acenocumarol

Betabloqueante

NACOs

IECA/ARAI

AAS

Estatina

Clopidogrel

Calcioantagonista

Ticagrelor

Nitratos

8. DATOS DE SEGUIMIENTO

SEGUIMIENTO 6 MESES

Fecha seguimiento (dd/mm/aa):

Eventos seguimiento:

Sin eventos

Muerte Fecha (dd/mm/aa):

Muerte cardíaca

Muerte no cardíaca

IAM no fatal Fecha (dd/mm/aa):

IAMEST

IAMSEST

CRD RE-DCE versión 4 31/05/2017



9

Nueva revascularización vaso diana Fecha (dd/mm/aa):

Nueva revascularización lesión diana Fecha (dd/mm/aa):

Angina recurrente

Arritmias ventriculares graves (TV,FV)

Fibrilación auricular

Insuficiencia cardíaca CF NYHA: FEVI (%) si nueva evaluación:

Recurrencia SCAD Mismo vaso Otro vaso

Ictus isquémico Ictus hemorrágico

Otro evento vascular periférico no ictus Especificar:

Estado sintomático : Asintomático

DT atípico

Angina CCS:

Control angiográfico: sí no Fecha (dd/mm/aa):

Invasivo

angioTC Si angioTC →

DCE persistente

DCE sellada

Tratamiento en seguimiento:

Acenocumarol

NACOs

AAS

Clopidogrel

Ticagrelor

Prasugrel

Betabloqueante

IECA/ARAII


Estatina

Calcioantagonista

Nitratos

**Adenda 5. Registro en la
base *Clinicaltrial.gov*
(*NCT03607981*)**

Spanish Registry on Spontaneous Coronary Artery Dissection (SR-SCAD)

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03607981

Recruitment Status ⓘ : Unknown

Verified July 2018 by Fernando Alfonso, Spanish Society of Cardiology.

Recruitment status was: Recruiting

First Posted ⓘ : July 31, 2018

Last Update Posted ⓘ : August 2, 2018

Sponsor:

Spanish Society of Cardiology

Information provided by (Responsible Party):

Fernando Alfonso, Spanish Society of Cardiology

**Adenda 6. Aval de la
Asociación de Cardiología
Intervencionista de la
Sociedad Española de
Cardiología**



www.secardiologia.es

2 de julio de 2019

A quien corresponda,

Por la presente, los abajo firmantes en calidad de presidentes de las últimas juntas directivas de la Sección Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la SEC, confirmamos que el "**Registro Nacional de Disección Coronaria Espontánea**" cuyo investigador principal es el Dr Fernando Alfonso, fue presentado y aprobado en la Reunión de la Sección en Madeira en fecha 11-12 de Junio de 2015.

Este registro ha sido alojado desde entonces en la página web de la SHCI como un registro prospectivo avalado oficialmente por nuestra Sección.

Atentamente,

Dr. R. Trillo Nouche

Dr. M. Pan Álvarez-Ossorio

Dr. A. Pérez de Prado

Casa del Corazón Tel.: 91 724 23 70
Ntra. Sra. de Guadalupe, 5 Fax: 91 724 23 71
28028 Madrid

Adenda 7. Centros colaboradores, investigadores y pacientes incluidos

1. Hospital Clínico San Carlos, Madrid: Fernando Macaya. 31 pacientes.
2. **Hospital Universitario de La Princesa**: Fernando Alfonso, Teresa Bastante.
CENTRO COORDINADOR Y CORELAB ANGIOGRÁFICO. 30
pacientes.
3. Hospital Clinic de Barcelona: Mónica Masotti. 29 pacientes.
4. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid: Ricardo Sanz-Ruiz,
Felipe Diez-Delhoyo. 28 pacientes.
5. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona: Gerard Roura. 26 pacientes.
6. Hospital Universitario de Badajoz: Juan Manuel Nogales. 23 pacientes.
7. Hospital del Mar, Barcelona: **Marcos Garcia-Guimarães**, Helena Tizón. 21
pacientes.
8. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona: Omar Abdul-Jawad Altisent. 20
pacientes.
9. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: Xacobe Flores-Ríos. 20
pacientes.
10. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: Marcelo Jiménez-Kockar. 19
pacientes.
11. Hospital Universitario de Marqués de Valdecilla, Santander: Gabriela Veiga. 18
pacientes.
12. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva: Santiago Jesús Camacho-
Freire. 18 pacientes.
13. Hospital General Universitario de Toledo: José Moreu. 17 pacientes.
14. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba: Soledad Ojeda. 15 pacientes.
15. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid: Maite Velázquez. 15 pacientes.

16. Hospital Universitario La Paz, Madrid: Santiago Jiménez-Valero. 12 pacientes.
17. Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón: Iñigo Lozano. 11 pacientes.
18. Hospital Universitario de Salamanca: Rocío González-Ferreiro, Ignacio Cruz-González. 10 pacientes.
19. Hospital Clínico Universitario de Valladolid: Ignacio J. Amat-Santos. 10 pacientes.
20. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo: Pablo Avanzas. 9 pacientes.
21. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete: Juan José Portero Portaz. 8 pacientes.
22. Hospital San Pedro de Logroño: Carlos Cortés. 8 pacientes.
23. Hospital Universitario de León: Cristina Lezcano-Pertejo, Armando Pérez-de Prado. 6 pacientes.
24. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza: Georgina Fuertes-Ferre. 6 pacientes.
25. Hospital General Universitario de Ciudad Real: Fernando Lozano Ruiz-Poveda. 6 pacientes.
26. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: Imanol Otaegui. 6 pacientes.
27. Hospital Universitario Ramón Y Cajal, Madrid: Rosana Hernández-Antolín. 5 pacientes.
28. Hospital Clínic Universitari de Valencia: Ernesto Valero. 5 pacientes.
29. Hospital La Fe, Valencia: Juan Luis Diez Gil. 5 pacientes.
30. Hospital Clínico Universitario de Santiago: Ramiro Trillo. 5 pacientes.
31. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz: Alejandro Gutiérrez-Barrios. 4 pacientes.

32. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga: Víctor Becerra-Muñoz. 4 pacientes.
33. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid: Juan Antonio Franco-Peláez, Sandra Gómez Talavera. 2 pacientes.
34. Hospital Universitario de Cáceres: Paloma Pérez Espejo. 2 pacientes.

Adenda 8. Cuaderno de recogida de datos del análisis angiográfico

QCA REGISTRO SCAD

CENTRO:
PACIENTE CENTRO:

FECHA ESTUDIO:
Nº LESION:

VÍA: RADIAL FEMORAL

ARTERIA: TCI DA CX CD

DOMINANCIA: DERECHA IZQUIERDA CODOMINANCIA

SEGMENTO: PROXIMAL MEDIO DISTAL RAMAS

MULTIVASO

MULTISEGMENTO

INICIO RAMA LATERAL

FIN RAMA LATERAL

TORTUOSIDAD: NO LEVE SEVERA

FLUJO TIMI INICIAL: 0 1 2 3

DISPLASIA FIBROMUSCULAR CORONARIA

ENFERMEDAD CORONARIA ATROSCLERÓTICA CONCOMITANTE

ARTERIAS LISAS

CLASIFICACIÓN NHLBI:	A	B	C	D	E	F
CLASIFICACIÓN SAW:	1	2A	2B	3	OCLUSIÓN	
CLASIFICACIÓN ESC:	Stick insect		Radish appearance		Broken-line	

RETENCIÓN DE CONTRASTE

CONSERVADOR

ICP

DISPOSITIVO:

TIMI FINAL: 0 1 2 3

ÉXITO (TIMI 2-3 y DS% <30%): SÍ NO

COMPLICACIONES: SÍ NO

DISECCIÓN YATROGÉNICA



QCA AUTOMÁTICO:

REFERENCIA PROXIMAL:

REFERENCIA DISTAL:

DIÁMETRO MÍNIMO:

PORCENTAJE ESTENOSIS:

LONGITUD:

QCA MODIFICADO TIPO 1:

REFERENCIA PROXIMAL:

REFERENCIA DISTAL:

DIÁMETRO MÍNIMO:

PORCENTAJE DE ESTENOSIS:

LONGITUD:

VENTRICULOGRAFIA:

FEVI:

ALTERACIONES SEGMENTARIAS: SI NO

ANTEROSEPTAL ANTEROLATERAL APICAL DIAGFRAGMÁTICA POSTEROBASAL

MORFOLOGÍA TAKO-TSUBO

QCA MODIFICADO TIPO 2B:

REFERENCIA PROXIMAL:

DIÁMETRO MÍNIMO

PORCENTAJE DE ESTENOSIS:

Adenda 9. Artículos publicados en revistas indexadas

Artículo original

Disección coronaria espontánea en España: características clínicas y angiográficas, tratamiento y evolución hospitalaria[☆]

Marcos García-Guimaraes^a, Teresa Bastante^a, Fernando Macaya^b, Gerard Roura^c, Ricardo Sanz^d, Jean Christophe Barahona Alvarado^e, Helena Tizón^f, Xacobe Flores-Ríos^g, José Moreu^h, Soledad Ojedaⁱ, Juan Manuel Nogales^j, Gabriela Veiga^k, Mónica Masotti^l, Santiago Jesús Camacho-Freire^m, Santiago Jiménez-Valeroⁿ, Marcelo Jiménez-Kockar^o, Íñigo Lozano^p, Rocío González-Ferreiro^q, Maite Velázquez^r, Pablo Avanzas^s, Fernando Rivero^a y Fernando Alfonso^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^dServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^fServicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^gServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^hServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

ⁱServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^jServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^kServicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^lServicio de Cardiología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^mServicio de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

ⁿServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^oServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^pServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^qServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^rServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^sServicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Historia del artículo:

Recibido el 29 de diciembre de 2019

Aceptado el 4 de febrero de 2020

On-line el 18 de marzo de 2020

Palabras clave:

Disección coronaria espontánea

Enfermedad coronaria

Síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción y objetivos: La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa infrecuente de síndrome coronario agudo. Las características y la evolución hospitalaria de los pacientes con DCE en nuestro país no son conocidas.

Métodos: Se desarrolló un registro nacional prospectivo de pacientes con DCE. Se llevó a cabo un análisis centralizado de los estudios de coronariografía.

Resultados: Entre junio de 2015 y abril de 2019, se incluyó a 318 pacientes con DCE (358 lesiones) procedentes de 31 centros. La mediana de edad fue de 53 años (el 88% mujeres). La presentación más frecuente fue como infarto sin elevación del segmento ST (53%). La arteria más frecuentemente implicada fue la descendente anterior (44%), con afección predominante de los segmentos distales (39%) y las ramas secundarias (54%). La mayor parte de las lesiones (62%) se presentaron en angiografía como hematoma intramural sin doble luz. En una mayoría de casos (78%) se optó por el tratamiento conservador. Durante el ingreso, un 6% de los pacientes sufrió algún evento adverso y 4 pacientes (1,3%) fallecieron. El tratamiento inicial con intervención coronaria percutánea (OR = 5,97; p = 0,004) y la presentación angiográfica como hematoma intramural (OR = 4,96; p = 0,028) fueron predictores independientes de eventos adversos durante el ingreso.

Conclusiones: La DCE en nuestro país afecta principalmente a mujeres de mediana edad. La estrategia inicial fue en su mayoría conservadora, con una excelente supervivencia hospitalaria. La presentación angiográfica como hematoma intramural y el tratamiento inicial con intervención coronaria percutánea se relacionaron con que se produjeran eventos adversos hospitalarios.

Registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT03607981).

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.016>

* Se pueden consultar los centros e investigadores del trabajo en el [material adicional del artículo](#).

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Diego de León 62, 28006 Madrid, España.

Correo electrónico: falf@hotmail.com (F. Alfonso).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.008>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events**ABSTRACT****Keywords:**

Spontaneous coronary artery dissection
Coronary artery disease
Acute coronary syndrome

Introduction and objectives: Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is an uncommon cause of acute coronary syndrome. The characteristics and in-hospital clinical course of patients with SCAD in Spain remain unknown.

Methods: We present data from consecutive patients included in the national prospective SCAD registry. Angiographic analysis was performed in a centralized core laboratory.

Results: Between June 2015 and April 2019, we included 318 patients with SCAD (358 lesions) from 31 centers. Median age was 53 years, and 88% were women. The most frequent presentation was non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (53%). The most frequently involved artery was the left anterior descending coronary artery (44%), predominantly affecting the distal segments (39%) and secondary branches (54%). Most lesions (62%) appeared on angiography as intramural hematoma, without double lumen. Conservative management was selected as the initial approach in most patients (78%). During the index admission, 6% of patients had a major adverse event and 4 patients (1.3%) died. Independent predictors of adverse events were initial management with percutaneous coronary intervention (OR, 5.97; $P = .004$) and angiographic presentation as intramural hematoma (OR, 4.96; $P = .028$).

Conclusions: In Spain, SCAD affects mainly middle-aged women. In most patients, the initial management strategy was conservative with excellent in-hospital survival. Initial management with percutaneous coronary intervention and angiographic presentation as intramural hematoma were related to the presence of in-hospital adverse events.

Registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03607981).

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AVE: anomalía vascular extracoronaria
DCE: disección coronaria espontánea
DFM: displasia fibromuscular
HIM: hematoma intramural
ICP: intervención coronaria percutánea
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa de síndrome coronario agudo (SCA) conocida pero relativamente infrecuente. Se puede definir como una separación de las capas de la pared arterial coronaria, no traumática ni iatrogénica. Se han propuesto 2 principales mecanismos fisiopatogénicos: en el primer mecanismo, el evento inicial sería la generación de un *flap* intimal; el segundo, sin rotura endotelial, se caracteriza por la presencia de hemorragia dentro de la capa media arterial. Esta agresión vascular inicial lleva a la formación de un hematoma intramural (HIM), que puede generar compresión de la luz arterial verdadera e isquemia miocárdica¹. Aunque la incidencia real es desconocida, sobre todo en la última década se ha visto un aumento en el número de casos de DCE, así como un cambio en el perfil clínico de los pacientes afectados por esta enfermedad². Esta entidad toma especial relevancia en el caso de las mujeres menores de 50 años, pues puede representar hasta un cuarto de los casos de SCA³. Desde su primera descripción, y durante las siguientes 8 décadas, la evidencia disponible sobre la DCE provenía principalmente de casos aislados y pequeñas series de pacientes. A lo largo de la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta afección, gracias a datos procedentes de registros más grandes de pacientes con DCE, la mayoría retrospectivos y fuera del ámbito europeo⁴⁻⁷. Esta nueva evidencia ha motivado la reciente publicación de sendos documentos de consenso de la *European Society of Cardiology* y la *American Heart Association*^{8,9}.

En una entidad de carácter tan infrecuente y esporádica, para la cual los ensayos clínicos difícilmente podrán guiar la evidencia, es fundamental la generación de nueva información procedente de estudios observacionales. Con este objetivo, se ha desarrollado un modelo de registro prospectivo, de base nacional, que recoge los casos incidentes de DCE en nuestro país. Aquí se recogen las características clínicas y angiográficas, el tratamiento y la evolución hospitalaria de los primeros 318 pacientes con DCE incluidos en dicho registro.

MÉTODOS

Se diseñó un modelo de registro prospectivo para recoger los casos consecutivos incidentes de DCE en toda España. Para ello se elaboró un protocolo específico, así como un cuaderno de recogida de datos y un modelo de consentimiento informado, aprobados por el Comité de Ética del centro coordinador (inicialmente local y luego como centro coordinador nacional). El proyecto se registró en la base de datos internacional de estudios clínicos *ClinicalTrials.gov* (NCT03607981), contando además con el aval oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología. El registro se presentó en la Reunión Anual de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología en junio de 2015. Se trata de un registro no auditado, para el que se ofreció la participación voluntaria de los centros de todo el país. Para poder incluir en el registro a los pacientes, estos debían firmar el consentimiento informado.

Información clínica y seguimiento

Las características basales demográficas, de antecedentes personales, datos del ingreso y los eventos durante la hospitalización y el seguimiento se registraron prospectivamente por los responsables del registro en cada uno de los centros, en un cuaderno de recogida de datos único diseñado específicamente para el registro.

Análisis angiográfico

Todos los estudios de angiografía coronaria se analizaron de manera conjunta por 2 expertos (M. García-Guimaraes y F. Alfonso) en el centro coordinador. Se excluyó del análisis los casos en que, tras revisión de la angiografía y de la información aportada por el centro remitente y revisión del caso por un tercer operador experto (T. Bastante), había serias dudas respecto al diagnóstico de DCE (presentando una probabilidad elevada de un diagnóstico alternativo). Además se desarrolló un cuaderno específico para el análisis angiográfico centralizado, donde se registraron de manera sistemática la localización, las características morfológicas, los parámetros de las lesiones en estimación visual, las características principales, el tipo de tratamiento y los resultados en las lesiones tratadas mediante intervención coronaria percutánea (ICP).

Definiciones

Para la clasificación de los patrones angiográficos de DCE, se siguió la clasificación específica en DCE descrita previamente¹⁰. Se definieron como lesiones con patrón tipo 1 las que mostraban imagen de doble luz (figura 1A). Se definieron como lesiones con patrón tipo 2 las que presentaban un estrechamiento difuso (> 20 mm) sin imagen de doble luz, subclasificadas a su vez como tipo 2a cuando la arteria recuperaba su calibre normal distalmente a la lesión (figura 1B) y 2b cuando la lesión se extendía hasta el segmento más distal del vaso sin recuperación de calibre de la arteria coronaria distal (figura 1C). Se definieron como lesiones con patrón tipo 3 las estenosis más focales (< 20 mm), que podrían semejarse a lesiones ateroscleróticas (figura 1D). Se definió un cuarto patrón (tipo 4) para las lesiones en las que el primer hallazgo en angiografía fue una oclusión abrupta sin lesión proximal a ella, dado que esto no permitía su inclusión en ninguno de los patrones descritos. Para la definición de otros patrones angiográficos, como la morfología de «insecto palo» (figura 1E) o de «rábano» (figura 1F), se siguió la descripción inicial de Motreff et al.¹¹. También se analizó la presencia de otros hallazgos angiográficos que indiquen DCE, como un patrón de «línea quebrada» (figura 1G)⁴. Para el análisis de la tortuosidad coronaria, se siguió la definición previa descrita por la Clínica Mayo⁶. Se definieron 2 criterios para la evaluación del

éxito de la ICP, basados en el trabajo previo de Tweet et al.¹². En primer lugar, una definición de éxito convencional del procedimiento cuando se obtuvo un flujo final en la escala de la *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 2-3 con una estenosis residual < 30% tras implante del *stent*/armazón o < 50% tras angioplastia simple con balón; y en segundo lugar, una definición de éxito de la ICP-DCE guiada por mejora del flujo cuando se obtuvo un incremento ≥ 1 grado TIMI con un flujo final TIMI 2-3. Para el estudio de la presencia y las características de las anomalías vasculares extracoronarias (AVE), se siguió la descripción previa de Prasad et al.¹³. Se definió como displasia fibromuscular (DFM) la presencia de estrechamientos focales secuenciales separados por zonas de dilatación con el patrón clásico en «collar de cuentas» (forma multifocal) o la presencia de lesiones focales de aspecto tubular (forma unifocal). Se definió como aneurisma la presencia de una dilatación > 50% respecto al calibre del segmento arterial adyacente normal. Se definió como dilatación un aumento del calibre del segmento arterial respecto al segmento adyacente normal, pero < 50%. Se definió como disección una morfología de doble luz en un segmento arterial. Se predefinió un evento adverso combinado mayor durante el ingreso hospitalario, que incluía la mortalidad por todas las causas, el reinfarcto no mortal, la revascularización no planificada, la arritmia ventricular, la insuficiencia cardíaca y el ictus. Para la definición de reinfarcto, se siguió la tercera definición universal del infarcto, vigente en el momento de la redacción del protocolo del estudio¹⁴.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se presentan como número (porcentaje). Se empleó un modelo de regresión logística para identificar los factores relacionados con la aparición del evento adverso combinado mayor durante el ingreso hospitalario. Se consideraron un total de 18 posibles predictores basados en criterios clínicos y la evidencia previa. Para la construcción del modelo multivariable, se incluyeron en el modelo los factores relacionados con el evento combinado en el análisis univariable ($p < 0,20$). Para el resto de análisis se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los test se realizaron con la herramienta de análisis estadístico STATA 12 (StataCorp LLC, Estados Unidos).

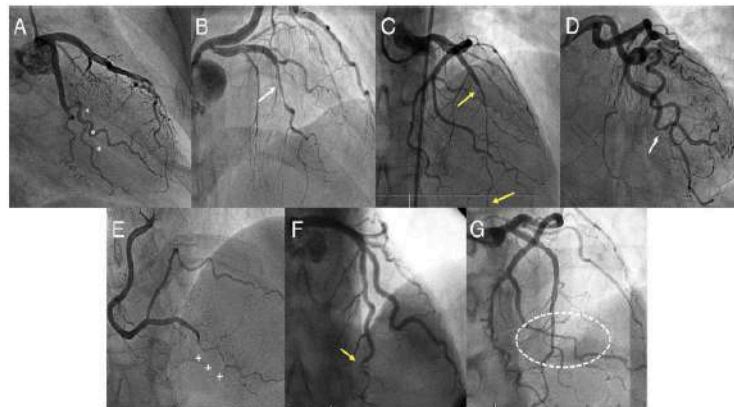


Figura 1. Hallazgos angiográficos característicos en pacientes con disección coronaria espontánea. A: imagen de doble luz en rama marginal (asteriscos). B: imagen de posible hematoma intramural subtipo 2a (flecha blanca) con recuperación distal del calibre de la arteria distal a la lesión. C: imagen que indica hematoma intramural largo subtipo 2b en arteria descendente anterior hasta el segmento más distal de la arteria coronaria (delimitado por flechas amarillas). D: lesión focal de tipo 3 en rama marginal (flecha blanca). E: hematoma en segmento distal de arteria descendente posterior con imagen inicial de morfología «insecto palo» (+). F: hematoma en segmento distal de arteria descendente anterior con imagen inicial de morfología «rábano» (flecha amarilla). G: hematoma intramural en rama marginal con corrección de la angulación coronaria normal que genera una imagen de «línea quebrada» (delimitado por elipse blanca). Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

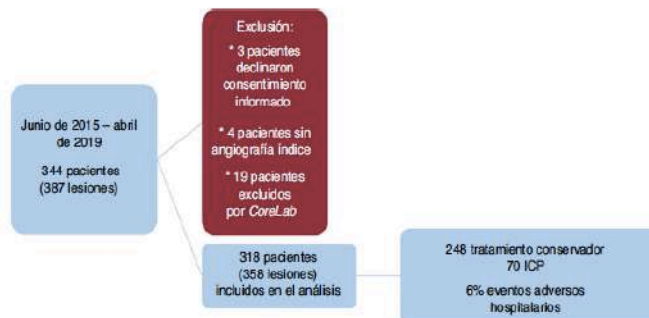


Figura 2. Diagrama de flujo del registro. ICP: intervención coronaria percutánea.

RESULTADOS

Entre junio de 2015 y abril de 2019, se incluyó a un total de 344 pacientes (387 lesiones) procedentes de 31 centros. Se excluyó a 3 pacientes por falta de consentimiento informado y a 4 por falta de coronariografía del evento índice. Tras revisión de las angiografías por el *core laboratory*, se excluyó a 19 pacientes más por la elevada probabilidad de un diagnóstico alternativo al de DCE. Para el presente análisis se incluye a un total de 318 pacientes (358 lesiones) (figura 2). El número total de angiografías coronarias en los centros incluidos fue de 216.897, lo que representa una prevalencia durante el periodo de inclusión de 1,4 casos de DCE por cada 1.000 angiografías coronarias diagnósticas en los centros representados (tabla 1 del material adicional).

Las características basales de estos pacientes se presentan en la tabla 1. La mediana de edad de los pacientes, el 88% mujeres, era 53 [47-60] años. La figura 3 muestra la distribución de edades de los pacientes incluidos. Un 78% de los pacientes presentaban al menos 1 factor de riesgo cardiovascular, y los más frecuentes fueron los antecedentes de tabaquismo (43%), hipertensión arterial (37%) o hipercolesterolemia (35%). La presencia de trastornos inflamatorios crónicos o enfermedades del colágeno fue muy infrecuente (el 4 y el 1% respectivamente). El antecedente de trastorno depresivo o trastorno de ansiedad fue relativamente frecuente en nuestra cohorte (el 20 y el 17%). El 13% de los pacientes tenían antecedente de hipotiroidismo, aunque solo 15 (5%) se encontraban hipotiroideos en el momento del diagnóstico de la DCE.

La tabla 2 recoge las características en la presentación hospitalaria. La presentación clínica más frecuente fue como infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (el 53% de los casos), seguido de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (39%). Otras presentaciones como arritmia ventricular (7%) o muerte súbita (3 pacientes) fueron infrecuentes. En un 42% de los casos se encontró un factor desencadenante del episodio; los más frecuentes fueron un estrés emocional (25%) y el ejercicio físico intenso (14%). El contexto periparto fue muy infrecuente (2 pacientes).

En la tabla 3 se muestran los resultados del cribado de la AVE. Se realizó el cribado en 93 pacientes (el 29% de la cohorte), y mostraron datos de AVE 31 pacientes (el 33% de los pacientes cribados). La afección más frecuente fue la DFM (26%), mayoritariamente en las arterias renales (18%) y los troncos supraaórticos (11%). Las técnicas más utilizadas para el cribado fueron la tomografía computarizada (46%), la angiografía convencional invasiva (29%) y la resonancia magnética (29%).

Tabla 1

Características basales

Pacientes, n	318
Mujeres	279 (88)
Edad (años)	53 [47-60]
Peso (kg)	68 [60-79]
Talla (cm)	162 [158-167]
Raza	
Caucásica	290 (91)
Otras	28 (9)
Factores de riesgo cardiovascular	
Hábito tabáquico	
Fumador	88 (28)
Exfumador	49 (15)
Hipertensión arterial	118 (37)
Hipercolesterolemia	111 (35)
Diabetes mellitus	16 (5)
Historia familiar de cardiopatía isquémica	37 (12)
Historia familiar de DCE	2 (1)
Antecedentes relevantes	
Diagnóstico previo de cardiopatía isquémica	17 (5)
Diagnóstico confirmado de DCE previa	9 (3)
Ictus previo	12 (4)
Isquémico	11 (3)
Hemorrágico	1
Enfermedad del tejido conectivo	2 (1)
Enfermedad inflamatoria crónica	14 (4)
Trastorno depresivo	65 (20)
Trastorno de ansiedad	55 (17)
Antecedente de hipotiroidismo	42 (13)
Antecedentes ginecológicos/obstétricos, n	279
Menopausia	156 (56)
Edad a la menopausia (años)	49 ± 4
Terapia hormonal sustitutiva	15 (5)
Anticonceptivo hormonal oral	22 (8)
Dispositivo intrauterino	4 (1)
Nulípara	38 (14)
Múltipara	148 (53)
Antecedente de aborto	45 (16)

DCE: disección coronaria espontánea.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

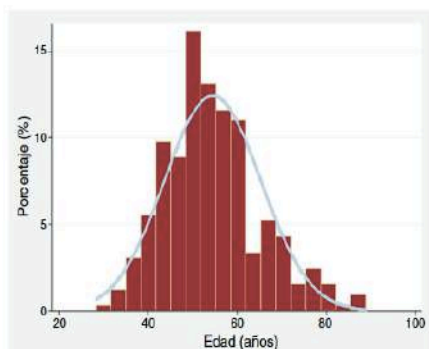


Figura 3. Histograma que muestra la distribución de edades de los pacientes con disección coronaria espontánea y su comparación respecto a la curva de normalidad.

Tabla 2
Características en la presentación hospitalaria

Pacientes, n	318
Diagnóstico clínico al ingreso	
IAMCEST	125 (39)
IAMSEST	170 (53)
Angina inestable	5 (2)
Dolor torácico atípico	3 (1)
Síncope	2 (1)
Arritmia ventricular	7 (2)
Muerte súbita	3 (1)
Factores precipitantes del episodio	
Ejercicio físico intenso	43 (14)
Estrés emocional	79 (25)
Maniobra de Valsalva	8 (3)
Periparto	2 (1)
Ningún factor identificable	185 (58)

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Los valores expresan n (%).

Tabla 3
Cribado de anomalías vasculares extracoronarias

Pacientes, n	318
Cribado de AVE, n (%)	93 (29)
Tipo de cribado, n (%)	
Tomografía computarizada	39 (42)
Angiografía	23 (25)
Angiografía + tomografía	4 (4)
Resonancia magnética	27 (29)
Presencia de AVE, n (%)	31 (33)
Tipo de AVE identificada	
Displasia fibromuscular	24 (26)
Aneurismas	8 (9)
Otros	4 (4)
Localización de las AVE	
Arterias renales	17 (18)
Eje iliofemoral	4 (4)
Troncos supraaórticos	10 (11)
Intracraneal	1 (1)
Otros territorios	9 (10)

AVE: anomalías vasculares extracoronarias. Los valores expresan n (%).

Tabla 4
Características en el análisis angiográfico

Pacientes, n	318
Lesiones, n	358
Acceso, n (%)	
Radial	285 (90)
Femoral	33 (10)
Dominancia, n (%)	
Derecha	286 (90)
Izquierda	23 (7)
Balanceda	9 (3)
Vaso afectado, n (%)	
Tronco coronario izquierdo	8 (2)
Descendente anterior	156 (44)
Arteria circunfleja	118 (33)
Coronaria derecha	76 (21)
Segmento afectado, n (%)	
Proximal	47 (13)
Medio	77 (22)
Distal	138 (39)
Ramas secundarias	195 (54)
Afectación multivaso, n (%)	34 (11)
Confirmación con imagen intracoronaria, n (%)	71 (22)
Ecografía intravascular	31 (10)
Tomografía de coherencia óptica	40 (13)
Clasificación de Saw et al. ¹⁰ , n (%)	
Tipo 1	72 (20)
Tipo 2	221 (62)
2a	136 (38)
2b	85 (24)
Tipo 3	29 (8)
Oclusión	36 (10)
Morfología de insecto palo, n (%)	26 (7)
Morfología de rábano, n (%)	63 (18)
Morfología de línea quebrada, n (%)	56 (16)
Porcentaje de estenosis (estimación visual)	78 ± 21
Longitud de la lesión (mm)	39 ± 24
Flujo inicial (TIMI)	
0	36 (10)
1	41 (11)
2	53 (15)
3	228 (64)
Tortuosidad coronaria, n (%)	
Coronarias no tortuosas	103 (32)
Tortuosidad ligera	123 (39)
Tortuosidad moderada	51 (16)
Tortuosidad grave	41 (13)
Ectasia coronaria, n (%)	37 (12)
Aterosclerosis coronaria, n (%)	17 (5)
Inicio de DCE tras salida de rama lateral, n (%)	83 (23)
Final de DCE antes de origen de rama lateral, n (%)	12 (3)

DCE: disección coronaria espontánea; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction. Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

Las características angiográficas se presentan en la tabla 4. La mayor parte de los procedimientos se hicieron por vía radial (90%). Las arterias más comúnmente implicadas fueron la arteria descendente anterior (44%) y la arteria circunfleja (33%). La DCE afectó predominantemente a territorios vasculares distales (39%) y

ramas secundarias (54%), y solo un 13% presentaba afectación proximal. Un 11% de los pacientes presentaban afectación multivasa. Se utilizó alguna técnica de imagen intracoronaria (ecografía intravascular o tomografía de coherencia óptica) para confirmar el diagnóstico de DCE en un 22% de los casos. En cuanto a la morfología angiográfica, la mayoría de las lesiones (62%) se presentaron en la angiografía como lesiones de tipo 2 de la clasificación de Saw et al.¹⁰. Solo un 20% de las lesiones presentaron en la angiografía la imagen diagnóstica de doble luz. Entre otros hallazgos angiográficos, se encontró la morfología de «rábano» en el 18% de las lesiones, morfología de «línea quebrada» en el 16% y morfología de «insecto palo» en el 7% de las lesiones. En un 23% de las lesiones, la imagen de DCE se iniciaba tras la salida ($a < 5$ mm) de una rama lateral $\geq 1,5$ mm. El porcentaje medio de estenosis por estimación visual fue del $78\% \pm 21\%$, con una longitud media de la lesión de 39 ± 24 mm. El flujo inicial fue TIMI 3 en el 64% de los casos. En el análisis de tortuosidad coronaria, un 68% de los pacientes presentaban criterios de tortuosidad y un 13% tortuosidad grave. Las lesiones sugestivas de aterosclerosis asociada en otros segmentos coronarios fueron poco frecuentes (5%).

Las particularidades en la selección de la estrategia de tratamiento inicial se resumen en la tabla 5. Se optó por un tratamiento inicial conservador en la mayoría de los casos (78%), y se usó la ICP como estrategia inicial en 70 pacientes (22%). Ningún paciente fue tratado con cirugía de revascularización miocárdica. En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP, el motivo principal para la selección de esta estrategia como tratamiento inicial fue la presencia de un flujo inicial TIMI 0-1 (37%) o una isquemia en curso en el momento del procedimiento (30%) (tabla 2 del material adicional). En estos procedimientos, los más utilizados fueron el implante de stent farmacológico (58%), la angioplastia simple con balón (15%) y el implante de un dispositivo bioabsorbible (13%). El éxito convencional en la ICP se obtuvo en el 57% de los casos, con un éxito según el criterio de ICP-DCE que se alcanzó en el 81% de los procedimientos.

La tabla 6 presenta la evolución hospitalaria y el tratamiento al alta de todos los pacientes. Un 90% de los pacientes tenían elevados los valores de troponina y 2 tercios de los pacientes, elevación de la creatinina. Solo un 12% de los pacientes mostraron disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$) en el ecocardiograma durante el ingreso, con un 53% de los pacientes que mostraban alteraciones segmentarias en el ecocardiograma. Un total de 18 pacientes (el 6% de la cohorte) sufrieron algún evento adverso hospitalario; 4 pacientes fallecie-

Tabla 5
Estrategia de tratamiento inicial y resultados de la intervención

Pacientes, n	318
Tratamiento inicial	
Conservador	248 (78)
ICP	70 (22)
Solo guía	
Angioplastia con balón	11 (15)
Balón de corte	2 (3)
Balón de fármaco	2 (3)
Stent convencional	2 (3)
Stent farmacológico	42 (58)
Dispositivo bioabsorbible	9 (13)
Cirugía de revascularización miocárdica	0
Éxito convencional (TIMI 2-3 y DE < 30 -50%)	41 (57)
Éxito ICP-DCE (mejoría del flujo con TIMI 2-3 final)	58 (81)

DCE: disección coronaria espontánea; DE: diámetro de estenosis; ICP: intervención coronaria percutánea; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. Los valores expresan n (%).

Tabla 6
Evolución y eventos hospitalarios

Pacientes, n	318
Concentración de troponina T	
Elevada	153 (48)
No elevada	6 (2)
No disponible	159 (50)
Concentración de troponina I	
Elevada	133 (42)
No elevada	4 (1)
No disponible	181 (57)
Elevación de troponinas	
286 (90)	
Concentración de creatinina	
Elevada	214 (67)
No elevada	78 (25)
No disponible	26 (8)
FEVI ETT (%)	
FEVI $\geq 50\%$	57 \pm 10
FEVI $< 50\%$	38 (12)
Alteración segmentaria en ETT	
TC coronaria	31 (10)
DCE visible en TC coronaria	22 (7)
CRM	29 (9)
Reake tardío de gadolinio en CRM	24 (8)
Evento adverso hospitalario	
Muerte	4 (1)
Reinfarto	10 (3)
Revascularización no planificada	
RVD	4 (1)
No RVD	1
Fracaso del tratamiento conservador	7 (2)
Arritmia ventricular	10 (3)
Insuficiencia cardíaca	2 (1)
Ictus isquémico	2 (1)
Estancia hospitalaria (días)	
4 [3-6]	
Tratamiento al alta (n=314)	
AAS	289 (92)
Clopidogrel	129 (41)
Ticagrelor	59 (19)
Prasugrel	10 (3)
DAP al alta	186 (59)
ACO	22 (7)
Bloqueador beta	247 (79)
IECA/ARA-II	160 (51)
Estatina	247 (79)
Nitratos	35 (11)
Antagonistas del calcio	25 (8)

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CRM: cardiorensonancia magnética; DAP: doble antiagregación plaquetaria; DCE: disección coronaria espontánea; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RVD: revascularización del vaso diana; TC: tomografía computarizada.

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

ron durante el ingreso hospitalario índice, en contexto de shock cardiogénico refractario; 10 (3%) presentaron criterios de reinfarto, y 12 (4%) requirieron una nueva coronariografía con ICP durante el ingreso hospitalario. De ellos, 4 pacientes tratados inicialmente con ICP requirieron revascularización del vaso diana por isquemia recurrente, con evidencia en la angiografía de progresión tardía de la disección. De los pacientes cuyo tratamiento inicial fue

Tabla 7
Análisis de predictores de evento adverso combinado mayor hospitalario

	Univariado		Multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad (años)	0,99 (0,95-1,03)	0,652		
Varones	1,47 (0,40-5,32)	0,560		
Hipertensión arterial	1,75 (0,68-4,55)	0,249		
Hábito tabáquico	1,06 (0,41-2,77)	0,904		
Enfermedad del tejido conectivo	18 (1,05-293)	0,046		
Múltipara	0,78 (0,27-2,2)	0,632		
Periparto	18 (1,05-293)	0,046		
Historia de hipotiroidismo	2,11 (0,66-6,82)	0,210		
Presentación como IAMCEST	0,76 (0,28-2,08)	0,594		
Presentación como arritmia ventricular	2,88 (0,33-25)	0,340		
Elevación de troponinas	0,58 (0,07-4,84)	0,615		
Afección proximal	1,34 (0,37-4,84)	0,656		
Afección multivaso	1,87 (0,51-6,84)	0,345		
Tortuosidad coronaria grave	2,03 (0,63-6,49)	0,233		
Flujo inicial TIMI 0-1	0,79 (0,26-2,5)	0,700		
Lesión tipo 2 de Saw et al. ¹⁰	2,33 (0,75-7,26)	0,143	4,96 (1,19-21)	0,028
Tratamiento inicial con ICP	3,06 (1,16-8,07)	0,024	5,97 (1,78-20)	0,004
Anomalia vascular extracoronaria	1,08 (0,09-13)	0,952		

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; OR: *odds ratio*; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

conservador, 7 (el 3% del subgrupo de tratamiento conservador) precisaron posteriormente ICP durante el ingreso por isquemia recurrente. La mediana de la estancia hospitalaria fue de 4 [3-6] días. En lo correspondiente al tratamiento médico al alta, un 92% de los pacientes recibieron dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Más de la mitad de los pacientes (59%) recibieron doble antiagregación plaquetaria, si bien el uso de antiagregantes potentes como ticagrelor (19%) o prasugrel (3%) fue relativamente bajo. El 79% de los pacientes recibieron bloqueadores beta; un 79%, estatinas y un 51%, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II.

La tabla 7 presenta el análisis de predictores del evento adverso combinado mayor hospitalario. En el análisis multivariado, se identificaron: a) el tratamiento inicial con ICP frente a tratamiento conservador (*odds ratio* ajustada [ORa] = 5,97; $p = 0,004$), y b) la presentación angiográfica como imagen de HIM tipo 2 de Saw et al.¹⁰ (ORa = 4,96; $p = 0,028$), como predictores independientes de eventos adversos durante la hospitalización.

DISCUSIÓN

Este trabajo es el primer registro prospectivo nacional en pacientes con DCE. Además, dentro del marco europeo, este estudio representa, hasta la fecha, el registro con mayor número de pacientes con DCE. A lo largo de un periodo de casi 4 años, se han incluido casos consecutivos incidentes de pacientes con DCE (N = 318) procedentes de 31 centros de todo el país. El análisis de los estudios de angiografía coronaria, centralizado en el centro coordinador y siguiendo una estricta metodología de análisis, constituye uno de los puntos fuertes del presente trabajo. Además, en un 22% de los casos en la presente cohorte se utilizó alguna técnica de imagen intracoronaria (ecografía intravascular o tomografía de coherencia óptica) para confirmar el diagnóstico de DCE. Este porcentaje es muy superior al descrito recientemente por Saw et al. en la cohorte prospectiva reportada más extensa del mundo (n = 750), donde solo en el 7,6% de los casos se utilizó alguna de estas técnicas para confirmar el diagnóstico de DCE⁵.

Este último punto es de particular interés en una entidad como la DCE, en la que el diagnóstico angiográfico puede resultar confuso en ocasiones. Si bien este amplio uso de imagen intracoronaria en nuestra cohorte nos reafirma en la calidad en el diagnóstico inequívoco de DCE, se debe insistir en el mensaje de que las técnicas de diagnóstico intracoronarias se deben utilizar con extrema cautela en pacientes con una pared arterial coronaria más propensa a fenómenos de disección, y exclusivamente en los casos en que la imagen angiográfica sea ambigua o como guía durante la ICP en pacientes con esta entidad.

Nuestro estudio muestra algunos datos muy interesantes. En primer lugar, nuestro trabajo parece confirmar que el tratamiento conservador debe ser el de elección inicial en pacientes con DCE, tal y como indica la evidencia previa y recomiendan los consensos actuales^{8,9,15}. Además, en el presente trabajo, fue infrecuente la necesidad de revascularización durante el ingreso de los pacientes con tratamiento inicial conservador (solo un 3% de los pacientes con tratamiento inicial conservador precisaron ICP durante el ingreso). No obstante, se debe destacar que, utilizando esta estrategia inicial mayoritariamente conservadora, la presencia de eventos adversos hospitalarios no fue despreciable (6%).

En segundo lugar, el presente trabajo muestra datos interesantes respecto a la ICP en pacientes con DCE. Así, se realizó ICP como estrategia de tratamiento inicial en un 22% de los casos, motivada principalmente por un mal flujo coronario distal o datos de isquemia en curso en el momento del procedimiento. Este porcentaje es superior al descrito por Saw et al. en su cohorte prospectiva, donde solamente se realizó ICP en un 14% de los casos⁵. Además, la ICP en el contexto específico de DCE obtiene unos resultados claramente subóptimos en comparación con los obtenidos en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica (éxito convencional del 47% y guiado por flujo del 81%). Estos resultados de la ICP en DCE son muy similares a los mostrados en otras grandes series de pacientes con DCE. Así, en el análisis de la cohorte prospectiva de la serie canadiense, Saw et al. comunican éxito parcial (disección residual o estenosis $\leq 50\%$ con flujo final TIMI 3 o mejoría del flujo respecto al basal) en un 41% de los

procedimientos, con un 30% de fracaso de la ICP⁵. Por su parte, un trabajo del grupo de la Clínica Mayo describió fracaso de la ICP en el 30%, con un criterio de éxito específico para DCE basado en mejoría de flujo¹². Además, el tratamiento inicial con ICP en nuestra cohorte se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos durante la hospitalización. Este aspecto debe ser matizado, dado que la decisión del operador de realizar o no ICP en el contexto agudo de DCE probablemente esté influida por un peor perfil de riesgo/situación clínica en la presentación respecto a los pacientes para los que se decide el tratamiento inicial conservador. Teniendo en cuenta estos datos, parece sensato reservar la revascularización percutánea para los casos en que con mayor probabilidad se puede aportar un mayor beneficio clínico al paciente frente a un tratamiento estándar conservador (oclusión completa inicial del vaso, lesiones en segmentos proximales y/o con afectación de tronco coronario izquierdo o en presencia de isquemia en curso/recurrente o inestabilidad hemodinámica).

En tercer lugar, la presentación angiográfica como HIM (morfología tipo 2 en la clasificación específica de DCE) frente a la imagen de doble luz clásica se asoció, de manera independiente, con eventos adversos durante el ingreso. Esto parece refrendar los hallazgos recientemente descritos por Waterbury et al. en 42 pacientes con progresión de la DCE en los primeros 14 días tras el evento¹⁶. En el citado estudio, el riesgo de extensión de la DCE fue superior en las lesiones que se presentaban inicialmente como imágenes de HIM frente a aquellas con imagen inicial de doble luz. Además, un 20% de las lesiones que inicialmente mostraban un patrón de HIM evolucionaban en la coronariografía posterior a imágenes de doble luz. Este último aspecto parece corroborar que, al menos en algunos pacientes con DCE, la teoría patogénica *outside-in* (cuyo mecanismo inicial es un sangrado intraparietal) constituye la hipótesis más plausible.

En cuarto lugar, en nuestra cohorte de DCE, se sometió a cribado de AVE a un 29% de los pacientes. Este porcentaje es notablemente bajo, especialmente si se compara con otras experiencias prospectivas recientemente publicadas. Así, en la cohorte prospectiva del grupo canadiense, el porcentaje de pacientes sometidos a cribado de AVE fue muy superior, del 73%⁵. Sin embargo, en los pacientes estudiados, la presencia de AVE se situó en el 33% (DFM 26%), muy similar a la prevalencia de DFM descrita en la cohorte canadiense (31%). Y esto fue así a pesar del uso relativamente amplio de la resonancia magnética como técnica de cribado en nuestra cohorte (casi un tercio de los pacientes estudiados), que presenta una menor sensibilidad para la detección de datos de DFM que la angiografía invasiva¹⁷. Nuestros resultados indican que en nuestro país es necesaria una mayor concienciación sobre la importancia de descartar AVE asociada en pacientes con diagnóstico de DCE, como recomiendan los consensos actuales sobre esta entidad^{8,9}.

Limitaciones

La principal limitación del presente estudio es su carácter observacional (las estrategias diagnósticas y terapéuticas empleadas no se han aleatorizado). Sin embargo, el amplísimo número de pacientes incluidos con una afección tan infrecuente como la DCE (la mayor experiencia existente sobre esta patología en Europa), así como su carácter prospectivo y multicéntrico, nos permiten evaluar en un contexto de «vida real» las características y el tratamiento de pacientes con DCE. El análisis angiográfico centralizado es la mejor forma de enfrentarse a las dificultades que a veces presenta el diagnóstico angiográfico de esta entidad. Sin embargo, de manera complementaria, la propia falta de sensibilidad de la angiografía convencional para el diagnóstico de esta enfermedad puede haber llevado a infradiagnosticarla y a

falta de remisión de estos casos no correctamente identificados en los centros participantes.

CONCLUSIONES

La DCE en nuestro país afecta principalmente a mujeres de mediana edad, y es frecuente que haya algún factor de riesgo cardiovascular. En la mayoría de los pacientes, la estrategia inicial fue conservadora, con una supervivencia al alta hospitalaria excelente. Los resultados de la ICP en contexto de DCE fueron claramente subóptimos. En los pacientes tratados inicialmente de forma conservadora, fue infrecuente la necesidad de ICP durante el ingreso. El tratamiento inicial con ICP y la presentación con angiografía compatible con HIM sin imagen de doble luz se relacionaron con eventos adversos durante la hospitalización.

FINANCIACIÓN

Este proyecto ha sido financiado en parte con fondos públicos del Instituto de Salud Carlos III a través de un contrato Río Hortega.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa relativamente infrecuente de SCA. Datos recientes de registros de pacientes con DCE (la mayoría de ellos retrospectivos y fuera del ámbito europeo) han mejorado la evidencia previa (basada en descripción de casos y pequeñas series de pacientes).

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Con datos procedentes de un registro nacional prospectivo, la DCE en nuestro país afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, y son frecuentes los factores de riesgo cardiovascular clásicos. La presentación angiográfica más frecuente es el HIM sin la imagen clásica de doble luz. En la mayoría de los pacientes, se optó por un tratamiento inicial conservador, que obtuvo una excelente supervivencia hospitalaria. Los resultados de la ICP en DCE fueron claramente subóptimos. Entre los pacientes con DCE con tratamiento conservador inicial, fue poco frecuente la posterior necesidad de ICP durante el ingreso. El tratamiento inicial con ICP y la morfología angiográfica de HIM sin imagen de doble luz se asociaron con los eventos adversos durante la hospitalización.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.008>

BIBLIOGRAFÍA

1. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:297-312.
2. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1073-1079.
3. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:638-641.
4. Alfonso F, Bastante T, García-Guimarães M, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis*. 2016;27:696-706.
5. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40:1188-1197.
6. 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.
7. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, 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;207:341-348.
8. Adlam D, Alfonso F, Maas A, et al. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018;39:3353-3368.
9. Hayes SN, Kim CESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e523-e557.
10. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:1115-1122.
11. Motreff P, Malcles G, Combaret N, et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. *Eurointervention*. 2017;12:e2236-e2243.
12. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:777-786.
13. Prasad M, Tweet MS, Hayes SN, et al. Prevalence of extracoronary vascular abnormalities and fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2015;115:1672-1677.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.
15. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1062-1070.
16. Waterbury TM, Tweet MS, Hayes SN, et al. Early natural history of spontaneous coronary artery dissection. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005772.
17. Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 2004;141:674-682.

Coronary artery disease



Original research

Risks and benefits of percutaneous coronary intervention in spontaneous coronary artery dissection

Deevia Kotecha,¹ Marcos Garcia-Guimaraes ,^{2,3} Diluka Premawardhana,¹ Dario Pellegrini ,^{4,5} Clare Oliver-Williams,⁶ Vasiliki Bountziouka,¹ Alice Wood,¹ Nalin Natarajan,¹ Robert Jackson,¹ Nathan Chan,¹ Jan Ziaullah,¹ Roby D Rakhit,⁷ Stephen P Hoole,⁸ Tom W Johnson,⁹ Jacek Kadziela,¹⁰ Peter Ludman ,¹¹ Nilesh J Samani,¹ Angela H E M Maas,⁴ Robert-Jan van Geuns ,⁴ Fernando Alfonso,² David Adlam ¹

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318914>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr David Adlam, Department of Cardiovascular Sciences and NIHR Biomedical Research Centre, University of Leicester, Leicester LE3 9QP, Leicestershire, UK; da134@leicester.ac.uk

DK and MG-G contributed equally.

RG, FA and DA are joint senior authors.

Received 30 December 2020
Revised 6 April 2021
Accepted 12 April 2021
Published Online First
18 May 2021



► <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319524>



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

To cite: Kotecha D, Garcia-Guimaraes M, Premawardhana D, et al. *Heart* 2021;**107**:1398–1406.

ABSTRACT

Objective To investigate percutaneous coronary intervention (PCI) practice in an international cohort of patients with spontaneous coronary artery dissection (SCAD). To explore factors associated with complications and study angiographic and longer term outcomes.

Methods SCAD patients (n=215, 94% female) who underwent PCI from three national cohort studies were investigated and compared with a matched cohort of conservatively managed SCAD patients (n=221).

Results SCAD-PCI patients were high risk at presentation with only 8.8% undergoing PCI outside the context of ST-elevation myocardial infarction/cardiac arrest, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 0/1 flow or proximal dissections. PCI complications occurred in 38.6% (83/215), with 13.0% (28/215) serious complications. PCI-related complications were associated with more extensive dissections (multiple vs single American Heart Association coronary segments, OR 1.9 (95% CI: 1.06–3.39), p=0.030), more proximal dissections (proximal diameter per mm, OR 2.25 (1.38–3.67), p=0.001) and dissections with no contrast penetration of the false lumen (Yip-Saw 2 versus 1, OR 2.89 (1.12–7.43), p=0.028). SCAD-PCI involved long lengths of stent (median 46mm, IQR: 29–61mm). Despite these risks, SCAD-PCI led to angiographic improvements in those with reduced TIMI flow in 84.3% (118/140). Worsening TIMI flow was only seen in 7.0% (15/215) of SCAD-PCI patients. Post-PCI major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) and left ventricular function outcomes were favourable.

Conclusion While a conservative approach to revascularisation is favoured, SCAD cases with higher risk presentations may require PCI. SCAD-PCI is associated with longer stent lengths and a higher risk of complications but leads to overall improvements in coronary flow and good medium-term outcomes in patients.

INTRODUCTION

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is an important cause of acute coronary syndromes (ACS), predominantly affecting young to middle-aged

women.^{1–3} Percutaneous coronary intervention (PCI) in acute SCAD has been associated with an increased risk of procedural complications compared with atherosclerotic ACS, with ‘PCI technical failure’ reported in 36%–53% of cases.^{4,5} Complications include iatrogenic dissection, haematoma extension and emergency coronary artery bypass grafting (CABG).^{4–6} When managed conservatively, most SCAD heals completely with restoration of apparently normal coronary architecture at follow-up.^{7,8} For this reason, the American and European Consensus Statements on SCAD both advocate conservative management over PCI, where this is possible.^{1,2}

Accepting that conservative management is favoured ‘where possible’, there remains a significant population of SCAD patients where conservative management risks extensive infarction.^{9,10} For these higher risk cases, it remains unclear to what extent complications are a necessary cost of improving coronary perfusion and if a more proactive approach to revascularisation may be important for selected patient groups.

In this study, our objective was to investigate outcomes in a large observational SCAD-PCI cohort derived from three national registries. In particular, to investigate the balance of risks and benefits of PCI in a SCAD population.

METHODS**Study population**

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients and the public (<http://beatscad.org.uk/>) were involved in the funding, concept and dissemination of the study findings. Patients were recruited from the UK, Dutch and Spanish SCAD registries with SCAD events from 2003 to 2019. More details of these registries are provided in the online supplemental data. Patients in all studies gave written informed consent to data collection and contact for assessment of outcomes.

Definition of PCI

PCI was defined by an apparent angiographic intent to intervene through, at minimum, the passage of a

coronary guidewire except where guidewire passage was solely for the purpose of diagnostic intracoronary imaging.

All SCAD patients with PCI were included. To fully characterise SCAD in the PCI cohort, each national registry selected a matching number of consecutively recruited conservatively managed controls for comparison. As the aim was to investigate the clinical and angiographic differences between PCI and conservative cohorts (rather than to investigate outcomes in patients with equivalent presentations), cases were selected blinded to clinical and angiographic findings and without prior matching for demographic or angiographic features. Any cases or controls not felt to be definite SCAD by any observer during the subsequent angiographic analysis were excluded. This small number of exclusions means the final analysed groups are of slightly different sizes. Iatrogenic dissection cases were only included if there was clear evidence of SCAD preceding and/or anatomically remote from the iatrogenic injury. Iatrogenic dissections were further classified according to whether they occurred during the diagnostic or interventional phase of the procedure.

Confirmation of SCAD diagnosis

All patients had an angiographically confirmed diagnosis of SCAD on image review. All angiograms, with intracoronary imaging where available, were assessed by experienced interventional cardiologists representing at least two of the national registries with any initial disagreements resolved by consensus. Patients with atherosclerotic, traumatic or iatrogenic dissection (except where the latter complicated definite SCAD) were excluded.

Patient, SCAD and intervention characteristics

Demographic information, medical history and a detailed history of the SCAD event were obtained from the patient's medical record. PCI procedure details were collected from procedure reports. Clinical characteristics included: myocardial infarction type (cardiac arrest, non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) or ST-elevation myocardial infarction (STEMI)) - STEMI was defined as typical ECG changes occurring at any stage prior to angiography; cardiac arrest as any cessation of circulation requiring resuscitation occurring before the diagnostic angiographic procedure), pregnancy-associated SCAD (P-SCAD) as SCAD occurring during gestation or within 12 months of delivery. Not all registries held the full contemporaneous medical records to allow an accurate determination of admission blood pressure to reliably determine cardiogenic shock according to accepted standard definitions. These data were therefore not included.

Angiographic analysis

Details of SCAD findings were recorded from angiographic images. Additionally, see online supplemental data.

Outcomes

PCI complications were recorded from angiographic images and defined as: aorto-ostial iatrogenic dissection; haematoma extension; loss of flow in the stented vessel or a significant side branch (>2 mm diameter); and vessel perforation as shown by extravasation of contrast (contrast penetration of the false lumen during PCI was not considered a complication). Serious PCI complications were defined as aorto-ostial iatrogenic dissection, complications resulting in reduced flow in a proximal epicardial coronary vessel or leading to unplanned left mainstem

(LMS) stenting or CABG. There is no established definition of SCAD-PCI complications, although these are acknowledged to be somewhat different from those in atherosclerotic ACS. The interventional representatives of the three national registries therefore adopted these consensus definitions, largely based on those reported in related studies.^{1,2}

Postoperative outcomes were major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE; death, stroke, myocardial infarction or revascularisation occurring at any point after discharge from the index SCAD event) and recurrence (a new angiographically confirmed SCAD occurring after discharge from the index episode and either anatomically or temporally separated from the first event). Time to recurrence and time to MACCE were also recorded.

Statistical analysis

Patient, clinical and intervention characteristics were summarised by median and IQR for continuous measures or number and percentage for categorical variables. Comparisons of number and total length of stents between SCAD-PCI patients who developed complications and uncomplicated SCAD-PCI patients were made using Kruskal-Wallis test as the variables were not normally distributed.

Logistic regression was used to calculate the OR and 95% CIs of the risk of any complication and serious complications associated with patient, clinical and intervention characteristics. Unadjusted and two adjusted models were created. The first adjusted model included age, sex and ethnicity. The second adjusted model included additionally all patient, clinical and intervention characteristics significantly associated with the outcome of interest. The latter was performed to assess which of the characteristics remained significant when all variables were adjusted for (eg, total stent length and number of stents). Due to the inclusion of variables pertaining to stents, only stented individuals were included in the analyses. An a priori decision was made that interaction terms would not be included, as we did not believe that the joint effect of any two of these variables would be higher than expected from the sum of their individual effects.

Two Kaplan-Meier plots were constructed to compare: (1) time to MACCE and (2) time to recurrence for SCAD-PCI and SCAD-non-PCI patients. As the proportional hazards assumption was met, as assessed by Kaplan-Meier plot and the test of Grambsch-Therneau,¹¹ Cox proportional hazards regression models were used to calculate the HR and 95% CI for the risk of MACCE and recurrence associated with patient, clinical and intervention characteristics, with adjustment for age, sex and ethnicity. To assess differences in risk between SCAD-PCI and SCAD-non-PCI patients, an interaction term between clinical management (PCI vs conservative) and the predictor was included.

All statistical analyses were performed using STATA release V.16 (Stata Corp, College Station, Texas, USA) and R for statistical computing.¹²

RESULTS

Cohort demographics

Two hundred and fifteen SCAD-PCI patients were included. Patient, clinical and intervention characteristics are summarised in table 1. Patients were predominantly female and white European with a median age at the time of SCAD of 48 years. In the SCAD PCI cohort there were 12 (5.6%) P-SCAD cases.

Coronary artery disease

Table 1 Descriptive characteristics of the SCAD cohort, by clinical management

	Conservative (n=221) (n (%))		PCI (n=215) (n (%))	
Patient characteristics				
Total	221	50.7	215	49.3
Age at first SCAD event, years (median, IQR)	49	(43–55)	48	(42–54)
Ethnicity*				
White European	212	95.9	197	92.5
Not white European	9	4.1	16	7.5
Sex				
Female	203	91.9	203	94.4
Male	18	8.1	12	5.6
Pregnancy status				
Not pregnant (female)	192	86.9	191	88.8
Pregnant (female)	11	5.0	12	5.6
Smoking				
Never smokers	140	(63.3)	146	(67.9)
Ex-smokers	55	(24.9)	44	(20.5)
Current smokers	26	(11.8)	25	(11.6)
Diabetes mellitus				
No	>216	(98.2)	>210	(99.1)
Yes	<5	(1.8)	<5	(0.9)
Hypertension				
No	162	(73.3)	166	(77.2)
Yes	59	(26.7)	49	(22.8)
Dyslipidaemia				
No	185	(83.7)	187	(87.0)
Yes	36	(16.3)	28	(13.0)
Clinical characteristics				
NSTEMI	131	59.3	74	34.4
STEMI	77	34.8	119	55.3
Cardiac arrest	13	5.9	22	10.2
Left main stem vessel affected	<5	2.3	14	6.5
Left anterior descending artery affected	112	50.7	155	72.1
Left circumflex artery affected	83	37.6	48	22.3
Right coronary artery affected	58	26.2	29	13.5
AHA coronary segment involved				
Proximal	17	7.7%	64	29.8%
Mid	52	23.5%	78	36.3%
Distal	84	38.0%	45	20.9%
Branch	68	30.8%	28	13.0%
More than one vessel involved*	32	14.5%	19	8.8%
More than one segment in the vessel involved	60	27.1%	83	38.6%
Tortuosity index* (median, IQR)				
Type 1	28	12.7%	26	12.1%
Type 2	153	69.3%	118	54.9%
Type 3	26	11.8%	14	6.5%
Type 4	14	6.3%	57	26.5%
Taking aspirin*	205	94.5%	210	98.1%
Taking DAPT*	161†	74.5%	193†	91.0%
Taking beta-blocker*	173	79.7%	189	88.3%
Taking ACE inhibitors*	146	67.0%	158	73.8%
Taking statins*	155	71.1%	171	80.3%
Intervention quantitative coronary analysis				
Type of intervention				
Conservative	221	100.0%	–	–
Stent	0	0.0%	156	72.6%
Balloon	0	0.0%	45	20.9%

Continued

Table 1 Continued

	Conservative (n=221) (n (%))		PCI (n=215) (n (%))	
Wiring	0	0.0%	14	6.5%
Maximum stent diameter, mm (median, IQR)	–	–	3.0	(2.5–3.5)
Total number of stents (median, IQR)	–	–	2	(1–3)
Total length of stents, cm (median, IQR)	–	–	46	(28–61)
Proximal diameter, mm (median, IQR)	–	–	2.53	(2.15–3.1)
Length of lesion, mm (median, IQR)	–	–	38.6	(26.6–56.2)
Total volume of haematoma, mm ³ (median, IQR)	–	–	57.0	(30.0–102.7)
Final TIMI grade flow				
0 (no flow)	–	–	16	7.4%
1	–	–	11	5.1%
2	–	–	23	10.7%
3 (good flow)	–	–	165	76.7%
Outcomes				
Any complication*	–	–	83	38.6%
Serious complication*	–	–	28	13.0%
Time to MACCE (median, IQR)	2.10	(1.06–3.61)	2.32	(1.04–4.28)
MACCE	22	9.5%	31	14.4%
Time to recurrence* (median, IQR)	2.5	(1.2–4.7)	4.4	(2.7–6.3)
Recurrence*	15	6.8%	13	6.1%

*Missing values: ethnicity/race: 2 (0.5%), maximum stent diameter: 74 (34.4%), total number of stents: 1 (0.6%), total stent length: 14 (9.0%), proximal diameter: 47 (21.9%), lesion length: 74 (34.4%), volume of haematoma: 79 (36.7%), tortuosity index: 1 (0.2%), time to recurrence: 2 (0.5%), aspirin: 5 (1.2%), DAPT: 8 (1.8%), beta-blocker: 5 (1.2%), ACE: 4 (0.9%), statin: 5 (1.2%), recurrence: 2 (0.5%).

†Of those not taking DAPT at discharge, three in the PCI group and two in the non-PCI group were anticoagulated. Of those taking DAPT 65%, 30% and 4% in the non-PCI group and 37%, 49% and 14% in the PCI group were taking clopidogrel, ticagrelor or prasugrel, respectively.

DAPT, dual antiplatelet therapy; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; SCAD, spontaneous coronary artery dissection; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Clinical and angiographic presentation

Two hundred and twenty-one blindly selected SCAD-non-PCI controls were included for comparison of clinical presentation as shown in figure 1 and table 1. SCAD-PCI patients were more likely to present with STEMI and with TIMI 0/1 than SCAD-non-PCI (figure 1A, table 1). In keeping with this, while Yip-Saw classification type 2 SCAD was the most common angiographic class at presentation, SCAD-PCI patients were more likely to present with Yip-Saw classification type 4 (occlusions) compared with SCAD non-PCI patients (table 1, online supplemental figure 1A).

A radial initial approach was undertaken in 74.3% of SCAD-PCI patients and in 84.2% of SCAD non-PCI patients. The left anterior descending coronary artery was the most affected vessel. A coronary heatmap of affected coronary segments is shown in figure 1B (a graph of all affected American Heart Association (AHA) coronary segments is shown in online supplemental figure 1B). There was greater involvement of proximal and midvessel lesions in the SCAD-PCI compared with the SCAD-non-PCI group (table 1, figure 1C). There was more multisegment disease but not multivessel disease in SCAD-PCI patients than SCAD-non-PCI patients (table 1, figure 1D).

SCAD-PCI lesion characteristics, as assessed by quantitative coronary angiography (3D-QCA) are shown in online supplemental figure 2. The median upstream vessel diameter was 2.7 mm (IQR: 2.3–3.2, n=168) with a downstream diameter of 1.8 mm (IQR: 1.5–2.3, n=126) (online supplemental figure

Coronary artery disease

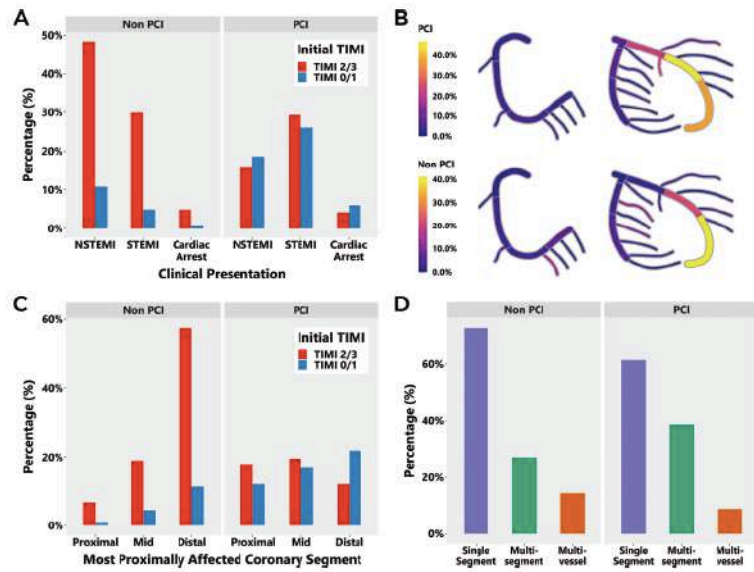


Figure 1 Clinical presentation of SCAD-PCI (n=215) and SCAD-non-PCI patients (n=221), including (A) initial presentation, (B) coronary heatmap of affected segments (see also online supplemental figure 1 for full segment-by-segment analysis), (C) TIMI flow and (D) multisegment and multivessel disease. PCI, percutaneous coronary intervention; SCAD, spontaneous coronary artery dissection; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

2A). The median minimal luminal diameter was 0.6 mm (IQR: 0.4–0.9, n=124), and the median minimal luminal area was 0.5 mm² (IQR: 0.3–1.1 mm², n=121; online supplemental figure 2B). The median of the measured lesion bending angles was 47° (IQR: 34–61°, n=148), which was close to

the maximum bending angle for affected vessels (median 55°; IQR: 43–70°, n=168) (online supplemental figure 2C). The median volume of haematoma displaced by stenting was 54.0 mm³ (IQR: 27.3–113.9 mm³, n=86) (online supplemental figure 2D).

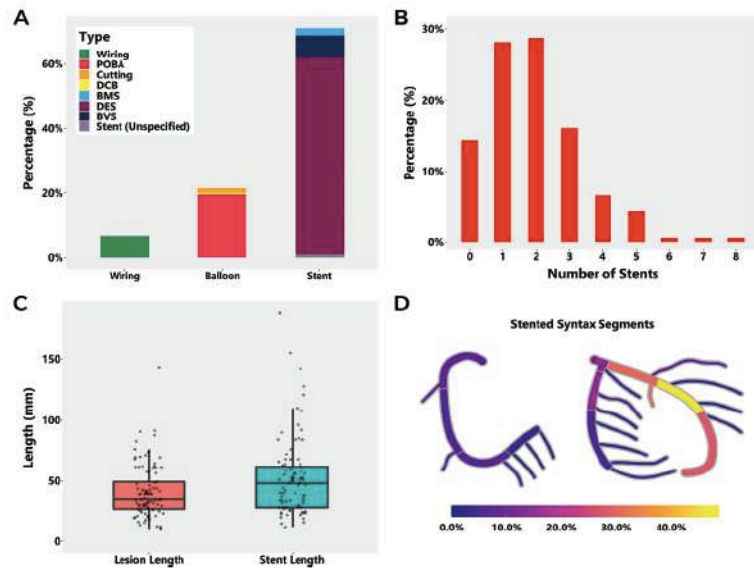


Figure 2 Details of the PCI procedure in SCAD intervention patients (n=215): (A) interventional strategy, (B) number of stents deployed, (C) stent length compared with lesion length and (D) coronary heat map of stented AHA coronary segments. AHA, American Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention; SCAD, spontaneous coronary artery dissection.

Coronary artery disease

Nine patients underwent intracoronary imaging only and were included in the SCAD-non-PCI group, 62 patients underwent intracoronary imaging as part of SCAD-PCI.

Characteristics of SCAD revascularisation

Of patients undergoing PCI, 7.0% (15/215) had failed an initial trial of conservative management. Four patients underwent emergency CABG, two as a planned revascularisation strategy after angiography and two after failed or complicated PCI. The nature of the PCI procedure undertaken is shown in figure 2A, 72.6% (156/215) of patients underwent stenting, mostly with drug eluting stents, 20.9% (45/215) had balloon angioplasty, 5 with cutting balloons and 6.5% (14/215) underwent wiring only. The number of stents deployed is shown in figure 2B (mean 2.3 (range 1–8) per stented case). Twenty-three cases (10.6% of all SCAD-PCI cases) required four or more stents. In the 142 patients with both total number of stents and total stent length recorded, the median total length of deployed stents was 46 mm (IQR: 28.5–60.8 mm; mean 51.5 mm) with 64 cases (29.8% of all SCAD-PCI cases) requiring ≥ 50 mm stents (figure 2C). 64.1% (100/156) of stented cases were left with residual unstented areas of dissection. The median diameter

of the smallest deployed stent in each case was 2.5 mm (IQR: 2.5–3.0 mm). Figure 2D shows a coronary heatmap of sites of stenting also shown by AHA coronary segment. Areas of residual dissection mostly occurred in distal coronary locations such as AHA coronary segments, 8, 4, 14 and 16, while initially unaffected segments that were more frequently stented were mainly in proximal segments (1, 5 and 11). 10.3% (16/156) of stented cases required stenting into the LMS.

Of all SCAD-PCI cases, 33.0% (71/215) required one or more of either unplanned LMS stenting, excessive stent number (≥ 4) or stent length (≥ 50 mm).

Outcomes of SCAD-PCI

Angiographic exemplars of typical complications occurring during PCI are shown in figure 3.

The impact of PCI on TIMI flow is shown in figure 4A (with findings for the SCAD-STEMI subpopulation shown in online supplemental figure 4A). In those with reduced TIMI flow, improvements were seen in 84.3% (118/140) of patients. In all patients undergoing PCI, worsening of TIMI flow was seen in 7.0% (15/215) (figure 4A). Changes in TIMI flow according to initial TIMI are shown in online supplemental figure 3.

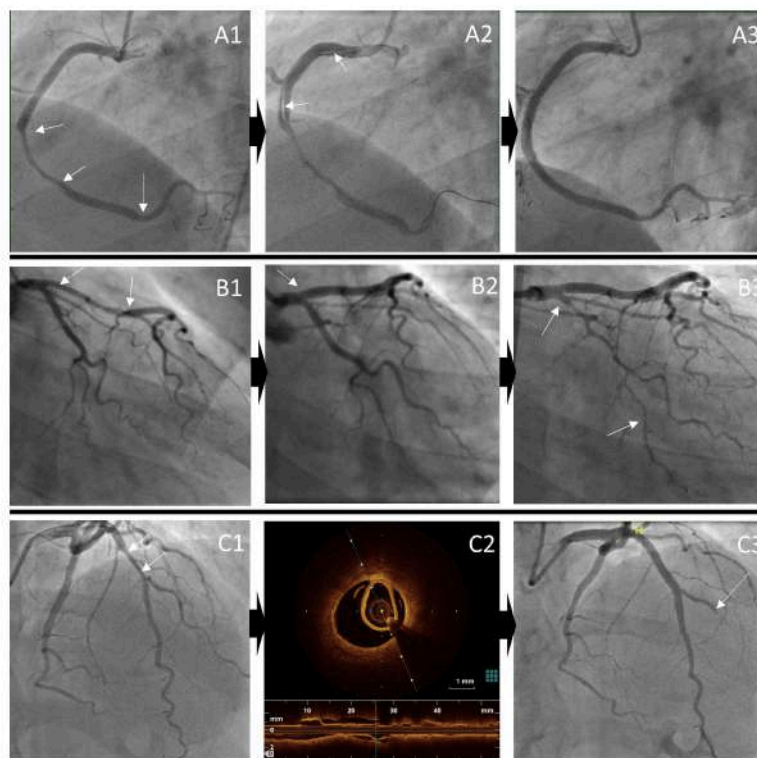


Figure 3 Angiographic exemplars of complications (both serious and not serious) occurring during percutaneous coronary intervention. Iatrogenic dissection: A1: extensive dissection of mid-right coronary artery (solid arrows) with further haematoma distally (dotted arrow), A2: iatrogenic dissection from ostium to mid vessel and A3: extensive stenting from proximal to distal vessel; Haematoma extension: B1: proximal-mid left anterior descending haematoma (solid arrows), B2: treated with stenting to the ostium, initially with only small pre-stent residual haematoma (dotted arrow), B3: but later leading to propagation of haematoma into circumflex (solid arrows); Side-branch occlusion: C1: mid-left anterior descending stenosis (solid arrows), C2: confirmed on OCT to be due to SCAD and C3: stenting leads to occlusion of diagonal branch (dotted arrow). OCT, optical coherence tomography; SCAD, spontaneous coronary artery dissection.

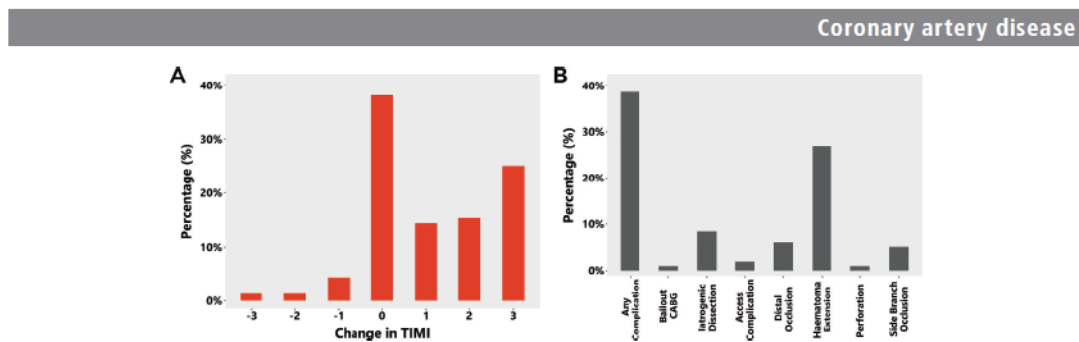


Figure 4 (A) Changes in thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow for SCAD-PCI patients and (B) PCI complications in the SCAD-PCI cohort (n=215). CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; SCAD, spontaneous coronary artery dissection.

PCI complications occurred in 38.6% (83/215) of SCAD-PCI patients with the most common being haematoma extension (58/215, 27.0%) and iatrogenic dissection (18/215, 8.4%); nine occurring during the diagnostic phase and nine after initiation of PCI (figure 4B). Two complications occurred during intra-coronary imaging, the remainder during SCAD-PCI. A similar frequency and distribution of complications was noted in the SCAD-STEMI subpopulation (online supplemental efigure 4B). Stenting into the false lumen was noted in one case.

Compared with patients without complications, patients who developed complications had a longer stent length (median 52 (IQR: 38–64) PCI complications; median 35 (IQR: 26.8–56) PCI no complications; $p=0.004$). Despite this, 47.0% (39/83) showed improvements in TIMI flow grade at procedure end, 12.0% (10/83) showed a deterioration and 41.0% (34/83) no change in TIMI flow grade. Of those with impaired TIMI flow grade at the start of the procedure, 33/45 (73.3%) showed an improvement in flow in at least one AHA coronary segment of a major epicardial coronary territory, while only 5 (11.1%) showed a deterioration. Subjectively in terms of overall angiographic coronary perfusion, 44 of 83 (53.0%) cases with complications showed an improved situation at procedure end, 17 (20.5%) showed a deterioration and 22 (26.5%) showed no overall change.

13.0 (28/215) of SCAD patients undergoing PCI suffered subjectively serious complications (16 cases of iatrogenic dissection, 16 cases requiring unplanned LMS stenting, 3 cases demonstrated loss of flow in a proximal AHA coronary segment and 2 patients required CABG because of PCI failure).

Predictors of any PCI complications and serious complications are shown in table 2 and online supplemental efigure 1, respectively. Predictors of complications grouped into markers of more extensive dissections (lesion length, volume of haematoma and multisegment dissections), more proximal dissections (proximal vs distal, proximal diameter and maximum stent diameter) and a lack of angiographic contrast penetration of the false lumen (Yip-Saw classification type 2). Of these multisegment dissections, LMS dissections and the use of larger diameter stents remained predictors of serious complications.

When all variables associated with the outcome were included in the model, along with age, sex and ethnicity, the total number of stents remained associated with the risk of any complication in SCAD-PCI patients (OR=1.90, 95% CI 1.26 to 2.85), and the maximum stent diameter remained associated with risk of serious complications in SCAD-PCI patients (OR=2.62, 95% CI 1.28 to 5.39) (online supplemental efigure 2 and 3).

Long-term outcomes

Follow-up information was available on 436 patients (median follow-up 900 days, IQR: 440–1590). Most patients retained good cardiac ejection fraction at follow-up regardless of revascularisation strategy (online supplemental efigure 5). There was no difference in MACCE events between SCAD-PCI and SCAD-non-PCI patients (online supplemental efigure 6A, PCI: 14.4%, 31/215, non-PCI: 9.5%, 21/221; MACCE components - recurrent AMI (PCI: 9.3%, 20/215, non-PCI: 7.7%, 17/221); revascularisation (PCI: 4.7%, non-PCI: 1.4%); stroke (PCI: 1.5%, non-PCI: 0.7%); death (PCI: 1.4%, non-PCI: 0.5%)). There was also no difference in the incidence of recurrent SCAD between the PCI and non-PCI groups (online supplemental efigure 6B, PCI: 6.1%, 13/214, non-PCI: 6.8%, 15/220).

DISCUSSION

We present the largest international observational study of PCI in SCAD. We report first that PCI in current SCAD practice is appropriately reserved for more serious clinical and angiographic presentations including STEMI, reduced TIMI flow and proximal disease. Second, that complications in SCAD-PCI are high, occurring in 38.6% of cases, one-third of which are serious (defined as iatrogenic dissection, unplanned LMS stenting, loss of flow in proximal AHA coronary segment and emergency CABG). Third, that despite the higher rates of complications and longer stent lengths required for SCAD-PCI, intervention in this context generally resulted in improvements in measures of coronary flow. Finally, that measures of more extensive and more proximal dissections as well as those without contrast penetration into the false lumen are associated with a higher risk of complications.

The first important risk of PCI in SCAD is the requirement for multiple, often small calibre stents and longer stent lengths. SCAD-PCI on average required an extra 0.7 stents and an extra 21.4 mm of stent compared with UK national audit data (mean 1.64 stents; 30.1 mm stented length per stented case), where atherosclerotic disease will predominate.¹³ Overall, one-third of SCAD-PCI patients required at least one of unplanned LMS PCI, ≥ 4 stents or ≥ 50 mm stent length. Furthermore, despite extensive stenting, there remained unstented dissection in 64.1% of SCAD-PCI cases. Despite this, over the duration of available MACCE follow-up (median 30 months), there was no overall increase in MACCE in the SCAD-PCI group (despite the more severe characteristics at presentation). Importantly, longer term adverse sequelae of the more extensive stenting in this relatively

Coronary artery disease

Table 2 Association between patient, clinical and intervention characteristics and odds of any complication in a SCAD cohort

	Unadjusted			Age, sex and ethnicity adjusted		
	Cases/n	OR (95% CI)	P value	Cases/n	OR (95% CI)	P value
Patient characteristics						
Age at first SCAD event, per year	83/215	1.01 (0.98 to 1.04)	0.631	n/a	n/a	n/a
Ethnicity (white European vs non-white European)*	83/213	0.81 (0.29 to 2.26)	0.684	n/a	n/a	n/a
Male versus female	83/215	0.78 (0.23 to 2.69)	0.658	n/a	n/a	n/a
Pregnant female versus non-pregnant female	79/203	0.50 (0.13 to 1.92)	0.316	79/201	0.51 (0.12 to 2.15)	0.360
Grading of tortuosity for all vessels imaged, per unit*	83/214	0.95 (0.85 to 1.07)	0.437	83/213	0.94 (0.83 to 1.06)	0.349
Clinical characteristics						
Type of myocardial infarction						
STEMI versus NSTEMI	83/215	0.92 (0.51 to 1.67)	0.794	83/213	0.91 (0.50 to 1.65)	0.753
Cardiac arrest versus NSTEMI		0.68 (0.25 to 1.88)	0.462		0.74 (0.27 to 2.08)	0.573
Left main stem vessel affected	83/215	1.64 (0.56 to 4.87)	0.369	83/217	1.67 (0.55 to 5.12)	0.366
Left anterior descending artery affected	83/215	0.92 (0.50 to 1.70)	0.794	83/217	0.90 (0.49 to 1.66)	0.736
Left circumflex artery affected	83/215	1.05 (0.55 to 2.03)	0.874	83/217	1.05 (0.55 to 2.02)	0.879
Right coronary artery affected	83/215	1.14 (0.52 to 2.53)	0.742	83/217	1.18 (0.54 to 2.59)	0.679
AHA coronary segment involved						
Mid versus proximal	83/215	0.79 (0.40 to 1.54)	0.485	83/213	0.74 (0.37 to 1.46)	0.383
Distal versus proximal		0.32 (0.14 to 0.76)	0.010		0.29 (0.12 to 0.71)	0.007
Branch versus proximal		0.73 (0.30 to 1.81)	0.501		0.65 (0.26 to 1.66)	0.367
More than one vessel involved	83/215	0.92 (0.35 to 2.44)	0.869	83/213	1.03 (0.38 to 2.78)	0.960
More than one segment within the vessel involved	83/215	1.77 (1.01 to 3.11)	0.046	83/213	1.90 (1.06 to 3.39)	0.030
Yip-Saw classification based on appearance when first imaged						
Type 2 versus type 1	83/215	2.90 (1.13 to 7.42)	0.026	83/213	2.89 (1.12 to 7.43)	0.028
Type 3 versus type 1		2.71 (0.70 to 10.57)	0.150		2.70 (0.69 to 10.64)	0.155
Type 4 versus type 1		0.44 (0.14 to 1.39)	0.163		0.42 (0.13 to 1.33)	0.141
Intervention details						
Type of intervention						
Balloon versus stent	83/215	0.08 (0.02 to 0.26)	<0.001	83/213	0.07 (0.02 to 0.24)	<0.001
Wiring versus stent		0.60 (0.19 to 1.87)	0.379		0.53 (0.17 to 1.68)	0.278
Maximum stent diameter, per mm*	65/141	1.83 (1.04 to 3.25)	0.037	65/140	1.93 (1.06 to 3.49)	0.030
Total number of stents, per additional stent*	74/155	1.39 (1.06 to 1.80)	0.015	74/154	1.48 (1.12 to 1.95)	0.006
Total length of stents, per mm*	66/142	1.01 (1.00 to 1.02)	0.137	66/141	1.01 (1.00 to 1.02)	0.049
Proximal diameter, per mm*	65/168	2.11 (1.32 to 3.37)	0.002	65/166	2.25 (1.38 to 3.67)	0.001
Length of lesion, per mm*	59/141	1.02 (1.00 to 1.03)	0.068	59/139	1.02 (1.00 to 1.03)	0.060
Volume of haematoma, per mm ³ *	59/136	1.01 (1.00 to 1.01)	0.016	59/135	1.01 (1.00 to 1.01)	0.014
TIMI flow						
1 versus 0 (no flow)	83/215	0.65 (0.14 to 3.04)	0.582	83/213	0.66 (0.14 to 3.10)	0.596
2 versus 0 (no flow)		0.85 (0.24 to 3.06)	0.802		0.86 (0.24 to 3.12)	0.817
3 (good flow) versus 0 (no flow)		0.41 (0.15 to 1.16)	0.093		0.42 (0.15 to 1.21)	0.107

Only individuals who underwent stenting were included in analyses of the maximum of stent diameter, the total number of stents and the total stent length. ARB, angiotensin II receptor blockers; DAPT, dual antiplatelet therapy; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; SCAD, spontaneous coronary artery dissection; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

young SCAD population are currently unclear, and further data are needed to assess this.

The high rate of complications is another risk of SCAD-PCI, which has been widely reported^{4,5} and is confirmed in this study. However, in keeping with a previous study in SCAD-STEMI,¹⁴ most patients undergoing PCI in this study were high risk at presentation with only 8.8% undergoing PCI outside the context of STEMI/cardiac arrest, TIMI 0/1 flow or proximal dissections. Conservative management in these patients would likely incur higher jeopardy. Furthermore, this analysis confirms that, even within this group, complications are more likely to occur in patients with more extensive and more proximal dissections, where larger volumes of false lumen haematoma pose a greater risk from displacement or propagation during stenting. Also of potential clinical utility is the finding that angiographic features of intramural haematoma without contrast penetration of the false lumen (Yip-Saw classification type 2) were more associated

with complications, suggesting perhaps that connections between true and false lumen allow decompression of the false lumen with stent inflation, making haematoma propagation and therefore PCI complications less likely. Stent number and stent length also correlated with PCI complications, but for these factors, it is difficult to determine cause versus effect. Coronary tortuosity, known to be increased in SCAD,¹⁵ did not increase the risk of PCI complications.

There were also important benefits of SCAD-PCI. Improvements in TIMI flow grade were seen after PCI in 84.3% of cases with 38.6% improving three grades, 23.6% improving two grades and 22.1% improving one grade. Only 7.0% of cases saw a deterioration in TIMI flow grade with PCI. Interestingly, these gains were mostly seen in cases where stenting rather than more limited wiring or plain old balloon angioplasty strategies was adopted.

Taken together these data suggest that PCI should remain the reserve of high-risk SCAD presentations. Operators

Coronary artery disease

should be aware that the risk of complications is higher than for atherosclerotic cases and that long lengths of stent may be required. Cases with extensive dissections, proximal dissections and those with no contrast penetration into the false lumen may be at particularly high risk. However, despite this, it is possible in most of these high-risk cases to achieve subjective improvements in coronary perfusion. It should be noted that there is also potential to further improve the risk-benefit balance in SCAD-PCI by considering measures to reduce potentially avoidable complications such as the use of less aggressive more coaxial catheter shapes that might reduce the risk of iatrogenic dissection in patients with clinically possible SCAD. The point of equipoise between PCI and a conservative approach to revascularisation remains unclear. A previous propensity matched analysis of angiographically and clinically matched cases showed no difference in convalescent infarct size between PCI and conservatively managed cases.¹⁶ This analysis was inevitably largely limited to intermediate risk anatomies. A clinical trial in predefined higher risk anatomies is required to address this question definitively. It was also not possible from this analysis to assess the efficacy of different PCI techniques. Future studies should be designed to investigate this.

Limitations

This is an observational study, and therefore, we cannot conclude that the associations demonstrated are causative. Our data are derived from a SCAD survivor cohort and do not include information on early SCAD-PCI non-survivors. Although the three national SCAD registries recruit all comers and include patients referred from hospital clinicians, primary care physicians and self-referrals, there remains the potential for selection bias. The non-PCI cohort were selected blinded to clinical and angiographic findings. The difference in cohort sizes is due to a small number of exclusions arising after case selection. Exclusions arose when a case was felt by any observer not to be definite SCAD on review of angiography (plus intracoronary imaging when present) during the

analysis phase. Criteria for both complications and serious complications were selected by experienced SCAD interventional cardiologists but are not established definitions. Benchmarking data from the BCIS audit are discussed to allow a meaningful comparison of stenting data. These data are from a single national jurisdiction, although no significant transnational differences were observed online supplemental table 4. Data on cardiogenic shock were not available, although the reported incidence in larger SCAD series is low (2%¹⁷).

CONCLUSIONS

While a conservative approach to revascularisation in SCAD is optimal where possible, sometimes the clinical presentation (STEMI, cardiac arrest, poor TIMI flow and proximal occlusive dissection) mandates intervention to improve coronary perfusion and reduce myocardial injury. This study demonstrates that although more extensive stenting may be required, with an elevated risk of procedural complications, improved coronary flow and good medium-term outcomes can be achieved with PCI. More extensive dissection, proximal segment location and an absence of contrast penetration of the false lumen associate with the highest risk of PCI complications.

Author affiliations

¹Department of Cardiovascular Sciences and NIHR Biomedical Research Centre, University of Leicester, Leicester, UK

²Department of Cardiology, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, CIBER-CV, Madrid, Spain

³Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁴Department of Cardiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁵Department of Cardiology, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

⁶Department of Biostatistics, University of Leicester, Leicester, UK

⁷Department of Cardiology, Royal Free Hampstead, London, UK

⁸Royal Papworth Hospital and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridge, UK

⁹University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, UK

¹⁰Department of Interventional Cardiology and Angiology, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

¹¹Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

Correction notice Since Online First publication, author name 'Vasiliki Boutziouka' has been corrected to 'Vasiliki Bountziouka'.

Acknowledgements We are grateful for the support of spontaneous coronary artery dissection (SCAD) survivors and our clinical colleagues throughout the UK, Spain and the Netherlands and the leadership of the ESC-ACCA SCAD Study Group. We specifically acknowledge the support of Jenny Middleton, Jane Plume, Donna Alexander, Sue Sterland, Daniel Lawday, Tara Maitland and Andrea Marshall for all their support for SCAD research. We are grateful to the British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) National Audit of Adult Interventional Procedures for PCI outcome data presented in the discussion to help readers benchmark the stenting data presented.

Contributors DA conceived the study and is responsible for the overall content as guarantor. DK, MG-G, DIP, DaP, AW, NN, RJ, NC and JZ collected and analysed data, RJVG and FA provided oversight of data collection and undertook image analysis, PL supported provision of comparator BCIS audit data, CO-W and VB led the statistical analysis. RR, SPH, TJ, JK NJS and AM provided senior overview of SCAD registries. All authors reviewed and modified the manuscript.

Funding This study was supported by the BeatSCAD, the British Heart Foundation PG/13/96/30608, the National Institute for Health Research (NIHR) rare disease translational collaboration and the Leicester NIHR Biomedical Research Centre.

Competing interests DA has received research funding to support a clinical research fellow from Abbott Vascular Inc. He has also received funding from AstraZeneca Inc. for unrelated research and has undertaken consultancy to support research funds for General Electric Inc. TJ has received consultancy/speaker fees from Abbott Vascular, Boston Scientific, Medtronic and Terumo. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Key messages**What is already known on this subject?**

- ▶ Percutaneous coronary intervention (PCI) in spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is associated with high rates of procedural complications.
- ▶ A conservative approach to revascularisation is recommended where possible.

What might this study add?

- ▶ The 'cost' of PCI in SCAD is longer stent lengths and more procedural complications.
- ▶ The 'benefit' of PCI in SCAD is improved coronary flow.
- ▶ Outcomes from SCAD-PCI in terms of left ventricular function and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events are generally good.

How might this impact on clinical practice?

- ▶ Case selection for PCI in SCAD is critical. Most cases can be managed conservatively but for high-risk cases (eg, proximal to mid vessel occlusions) intervention is required.
- ▶ While PCI is associated with a significant risk of procedural complications requiring long stent lengths, improved flow and good long-term outcomes can be achieved.

Coronary artery disease

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The UK SCAD study (SRCTN42661582) was approved by the UK National Research Ethics Service (14/EM/0056) and the UK Health Research Authority. The Spanish SCAD registry (ClinicalTrials.gov NCT03607981) was approved by national and institutional ethical review boards (Hospital Universitario La Princesa) and is endorsed by the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology. The Dutch SCAD registry was approved by the institutional ethical review board of Radboud University Medical Centre (Radboudumc, Nijmegen, the Netherlands).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data from this study are available on reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

ORCID iDs

Marcos Garcia-Guimaraes <http://orcid.org/0000-0001-8509-6184>
 Dario Pellegrini <http://orcid.org/0000-0002-5545-585X>
 Peter Ludman <http://orcid.org/0000-0002-7237-0946>
 Robert-Jan van Geuns <http://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2943-5932>
 David Adlam <http://orcid.org/0000-0002-0080-9884>

REFERENCES

- Adlam D, Alfonso F, Maas A, *et al*. European Society of cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD Study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353–68.
- Hayes SN, Kim ESH, Saw J, *et al*. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2018;137:e523–57.
- Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, *et al*. Spontaneous coronary artery dissection: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:961–84.
- Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, *et al*. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777–86.
- 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;7:645–55.
- Prakash R, Starovoytov A, Heydari M, *et al*. Catheter-Induced Iatrogenic Coronary Artery Dissection in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1851–3.
- 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;5:1062–70.
- Rogowski S, Maeder MT, Wellenmann D, *et al*. Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:59–68.
- Jackson R, Al-Hussaini A, Joseph S. Spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2475–88.
- Franco C, Starovoytov A, Heydari M, *et al*. Changes in left ventricular function after spontaneous coronary artery dissection. *Clin Cardiol* 2017;40:149–54.
- Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515–26.
- Team RC. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2020. <https://www.R-project.org/>
- BCIS. BCIS national audit of adult interventional procedures. Available: <https://www.bcis.org.uk/tag/bcis-audit/> [Accessed 5 Oct 2020].
- Lobo AS, Cantu SM, Sharkey SW, *et al*. Revascularization in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1290–300.
- 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;7:656–62.
- Al-Hussaini A, Abdelaty AMSEK, Gulsin GS, *et al*. Chronic infarct size after spontaneous coronary artery dissection: implications for pathophysiology and clinical management. *Eur Heart J* 2020;41:2197–205.
- Saw J, Starovoytov A, Humphries K, *et al*. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J* 2019;40:1188–97.



ESC

European Society
of CardiologyEuropean Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
doi:10.1093/ehjacc/zuaa029

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

Spontaneous coronary artery dissection in old patients: clinical features, angiographic findings, management and outcome

Pablo Díez-Villanueva^{1†}, Marcos García-Guimaraes^{2†}, Ricardo Sanz-Ruiz³, Gerard Roura⁴, Fernando Macaya⁵, Jean Christophe Barahona Alvarado⁶, Helena Tizón-Marcos², Xacobe Flores-Ríos⁷, Mónica Masotti⁸, Cristina Lezcano-Pertejo⁹, Carlos Cortés^{10,11}, Georgina Fuertes-Ferre¹², Víctor Manuel Becerra-Muñoz¹³, Fernando Lozano Ruiz-Poveda¹⁴, Ernesto Valero¹⁵, Juan José Portero-Portaz¹⁶, Alberto Vera¹, Jorge Salamanca¹, and Fernando Alfonso^{1*}

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain; ²Servicio de Cardiología, Hospital del Mar – Parc de Salut Mar, Barcelona, Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, Spain; ³Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid, Spain; ⁴Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁵Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC and Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁶Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; ⁷Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain; ⁸Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁹Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain; ¹⁰Servicio de Cardiología, Hospital San Pedro de Logroño, Logroño, Spain; ¹¹Instituto de Ciencias del Corazón (IICCOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; ¹²Servicio de Cardiología, Hospital Miguel Servet Zaragoza, Zaragoza, Spain; ¹³Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCIV), Málaga, Spain; ¹⁴Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain; ¹⁵Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, Spain; and ¹⁶Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, Spain

Received 7 July 2020; revised 20 September 2020; editorial decision 28 October 2020; accepted 29 October 2020

Aims

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a relatively rare but well-known cause of acute coronary syndrome. Clinical features, angiographic findings, management and outcomes of SCAD in old patients (>65 years of age) remain unknown.

Methods and results

The Spanish multicentre prospective SCAD registry (NCT03607981), included 318 consecutive patients with SCAD. Data were collected between June 2015 and April 2019. All angiograms were analysed in a centralized corelab. For the purposes of this study, patients were classified according to age in two groups <65 and ≥65 years old and in-hospital outcomes were analysed. Fifty-five patients (17%) were ≥65 years old (95% women). Older patients had more often hypertension (76% vs. 29%, $P < 0.01$) and dyslipidaemia (56% vs. 30%, $P < 0.01$), and less previous (4% vs. 18%, $P < 0.001$) or current smoking habit (4% vs. 33%, $P < 0.001$). An identifiable trigger was less often present in old patients (27% vs. 43%, $P = 0.028$). They also had more often severe coronary tortuosity (36% vs. 11%, $P = 0.036$) and showed more frequently coronary ectasia (24% vs. 9%, $P < 0.01$). Older patients were more often managed conservatively (89% vs. 75%, $P = 0.025$), with no significant differences in major adverse cardiac events during index admission (7% vs. 8%, $P = 0.858$). There were no differences between groups in terms of in-hospital stay, new acute myocardial infarction, unplanned coronary angiography or heart failure.

* Corresponding author. Tel: +34 915 20 22 00, Email: falf@hotmail.com

† The first two authors contributed equally to this article.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2020. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Conclusion Older patients with SCAD show different clinical and angiographic characteristics compared with younger patients. Initial treatment strategy was different between groups, though in-hospital outcomes do not significantly differ (NCT03607981).

Keywords Spontaneous coronary artery dissection • Older patients • Acute coronary syndrome • Myocardial infarction

Introduction

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is an uncommon cause of acute coronary syndrome (ACS). SCAD is defined as a spontaneous separation of the coronary artery wall layers that is not iatrogenic or related to trauma. It has been described as a young-to-middle aged people condition, predominantly affecting women.¹ The average age of women with SCAD ranges from 45 to 53 years, though young women can also be characteristically affected during pregnancy.² As a matter of fact, SCAD has been reported to be the first cause of acute myocardial infarction in pregnant women, yet less than 5% of women affected by SCAD are diagnosed during peripartum.³ Data from recent registries (mostly retrospective), as well as the universal access to coronary angiography in the setting of ACS, and the incremental use of intracoronary imaging techniques have altogether improved the knowledge about this disease. This new evidence provides a better understanding of the underlying pathophysiology of SCAD. Moreover, new imaging tools have been implemented by interventional cardiologists to confirm the diagnosis of SCAD in patients otherwise misdiagnosed.⁴⁻⁷ All this information has led to the recent publication of two position papers by the European Society of Cardiology and the American Heart Association.^{2,8} However, older patients constitute an interesting sub-population that is usually underrepresented in modern SCAD registries. To the best of our knowledge, clinical features, angiographic findings, management and outcomes in older patients with SCAD have not been previously described.

Methods

The prospective, nation-wide, Spanish Registry on SCAD (SR-SCAD) (NCT03607981) systematically included SCAD cases using specific case-report forms and predefined variables. A central Institutional Review Board approved the study for the entire country. From June 2015 to April 2019, 344 consecutive patients (387 lesions) from 31 academic Spanish centres were included. All coronary angiograms were carefully analysed jointly by two expert analysts (M.G.G. and F.A.) at a centralized corelab in the coordinator centre for predefined angiographic features. After careful revision, a total of 26 patients were excluded (3 patients withdrew informed consent; 4 had no coronary angiography of the index event; and 19 additional patients were excluded after angiographic review due to a high probability of an alternative diagnosis other than SCAD).

The present analysis includes prospectively collected data from 318 consecutive SCAD patients (358 lesions). Baseline demographic characteristics, personal history, data on admission, as well as events during hospitalization and at hospital discharge, were prospectively recorded. Data regarding angiographic findings as coronary artery location, morphological characteristics, number of affected vessels, as well as the type of treatment and results in those lesions treated by percutaneous coronary intervention (PCI), were also included.

Definitions

SCAD was defined as the acute development of a false lumen within the coronary artery wall not related to an atherosclerotic plaque, iatrogenic injury, or trauma. Angiographic SCAD patterns were categorized according to the previously described specific classification⁹ (Figure 1). Type 1 lesions were defined as those lesions with classic double lumen image. Type 2 lesions were defined as lesions that showed diffuse narrowing (>20mm) without double-lumen, subclassifying them as Type 2a when the coronary artery recovered its normal caliber distally to the lesion and 2b when the lesion extends to the most distal segment of the vessel without recovery of the caliber. Type 3 lesions were defined as more focal stenosis (<20mm) resembling atherosclerotic lesions. A fourth pattern (Type 4) was defined for lesions in which the first finding in angiography was an abrupt occlusion that does not allow its inclusion in any of the other patterns. Coronary tortuosity was analysed according to the method previously described by Eleid et al.,⁶ and classified as mild, moderate, or severe (Figure 2). Coronary artery ectasia was considered when a coronary segment was more than 1.5 times the diameter of an adjacent normal coronary segment¹⁰ (Figure 2). PCI success in SCAD was defined as flow improvement ≥ 1 in thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade with a final TIMI 2-3 flow.

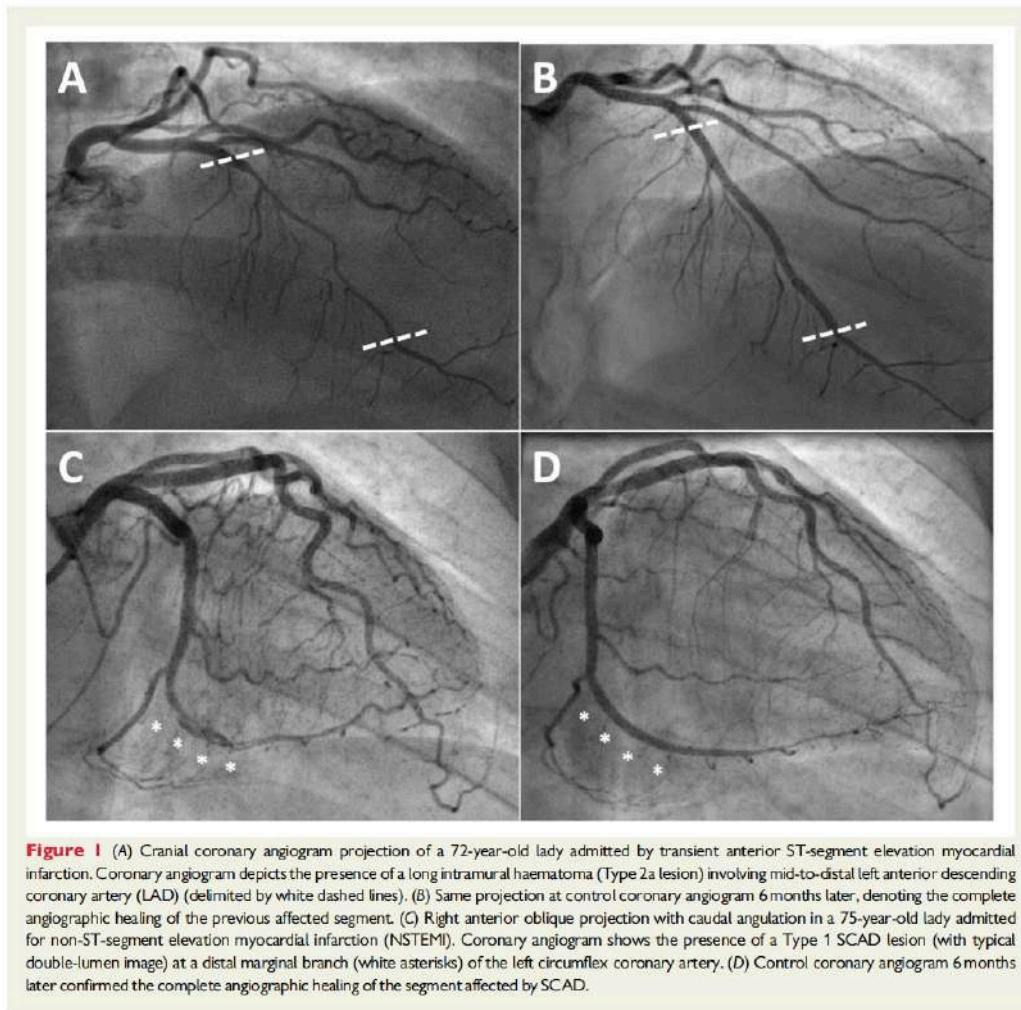
For the present analysis, SCAD patients were classified in two groups according to age: patients ≥ 65 years old were classified as older patients. Clinical and angiographic findings, management and in-hospital outcomes were compared between groups. A prespecified in-hospital major adverse cardiac event (MACE) was defined as the presence of death, myocardial reinfarction, unplanned coronary angiography or congestive heart failure during the index admission. Reinfarction was defined according to the Third Universal Definition of Myocardial Infarction.¹¹

Statistical analysis

Quantitative variables are presented as mean \pm standard deviation or median [interquartile range (IQR)]. Categorical variables are presented as number (percentage). The Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* were used to compare continuous variables. Pearson's χ^2 test was used for categorical variables. A value of $P < 0.05$ was considered as statistically significant. All tests were performed with STATA 12 (StataCorp LLC, TX, USA).

Results

A total of 55 patients (17%) were ≥ 65 years old. Baseline characteristics and clinical presentation are summarized in Table 1. Median age in the older group was 71 years old and 51 in the younger one. In both groups, women represented more than 85% of patients included, with no significant differences between them. Older patients had more often hypertension (76% vs. 29%, $P < 0.01$) and dyslipidaemia (56% vs. 30%, $P < 0.01$), and less previous (4% vs. 18%, $P < 0.001$) or current (4% vs. 33%, $P < 0.001$) smoking habit. Previous history of ACS (including previous diagnosis of SCAD or myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries—MINOCA) was more



frequent in older patients (11% vs. 4%, $P=0.044$). [Supplementary material online, Table S1](#) includes the age at initial SCAD/MINOCA event and age at current SCAD event. We found no differences regarding other significant comorbidities or gynaecologic history. The most frequent clinical presentation in both groups was as non-ST-segment elevation myocardial infarction (62% vs. 52%, $P=0.172$), followed by ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (31% vs. 41%, $P=0.161$), with no differences between groups. An identifiable trigger was more often found in young patients (43% vs. 27%, $P=0.028$), being an emotional stressor the most commonly identified trigger in young patients (27% vs. 13%, $P=0.022$). There were no differences between young and older SCAD patients in the median of time from symptoms onset to medical contact [120 min

(IQR 60–300) vs. 125 min (IQR 40–464), $P=0.538$] or from medical contact to coronary angiography [300 min (IQR 16–1696) vs. 397 (IQR 17–2220), $P=0.554$].

Angiographic findings of the patients included are summarized in [Table 2](#). There were no significant differences in the coronary artery affected by SCAD, as well as in the presence of multivessel or proximal involvement or initial TIMI flow. The left anterior descending coronary artery was the vessel most frequently affected by SCAD and Type 2a was the angiographic pattern most frequently found in both groups. Severe coronary tortuosity was more frequent in older SCAD patients (36% vs. 11%, $P=0.036$). Similarly, coronary artery ectasia (24% vs. 9%, $P<0.01$) was much more common in the older group.

Table 1 Baseline characteristics and clinical presentation

	<65 years old (263 patients)	≥65 years old (55 patients)	P-value
Age, years (IQR)	51 (46–56)	71 (68–78)	<0.01
Sex (female)	227 (86)	52 (95)	0.09
Hypertension	76 (29)	42 (76)	<0.01
Dyslipidaemia	80 (30)	31 (56)	<0.01
Diabetes mellitus	11 (4)	5 (9)	0.13
Former smoker	47 (18)	2 (4)	<0.01
Current smoker	86 (33)	2 (4)	<0.01
Connective tissue disease	2 (0.8)	0	0.52
Chronic inflammatory disease	13 (5)	1 (2)	0.30
Previous stroke	8 (3)	4 (7)	0.13
Hypothyroidism	31 (12)	11 (20)	0.09
Previous history of acute coronary syndrome	11 (4)	6 (11)	0.04
Previous SCAD	6 (2)	3 (5)	
Previous diagnosis of MINOCA	5 (2)	3 (5)	
Depression	52 (20)	13 (24)	0.52
Anxiety	46 (17)	9 (16)	0.84
Menopause	113/238 (47)	52/52	<0.01
Hormone replacement therapy	13 (6)	2 (5)	0.76
Multiparous	87 (57)	16 (61)	0.68
Abortion	40 (26)	5 (19)	0.44
Presentation as STEMI	108 (41)	17 (31)	0.16
Presentation as NSTEMI	136 (52)	34 (62)	0.17
Other presentations (UA, SCD, ventricular arrhythmia)	19 (7)	4 (7)	0.75
Identifiable trigger	113 (43)	15 (27)	0.02
Physical	37 (14)	6 (11)	0.53
Emotional	72 (27)	7 (13)	0.02
Symptoms to medical contact (min)	120 (60–300)	125 (40–464)	0.53
Medical contact to coronary angiography (min)	300 (16–1696)	397 (17–2220)	0.55

Categorical variables are expressed as n (%).

MINOCA, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; SCD, sudden cardiac death; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; UA, unstable angina.

outcomes in older patients with SCAD. We found that older patients with SCAD had more often cardiovascular risk factors such as hypertension and dyslipidaemia, as well as previous history of ACS (including previous SCAD or MINOCA). In addition, compared with younger patients, they showed more severe coronary artery tortuosity and coronary artery ectasia on angiography. This elderly group was more often managed conservatively, and had similar short-term outcomes compared with those in younger patients.

SCAD has been classically considered a disease of young women. However, recent series have demonstrated that most patients are middle aged, and this condition has also been reported in old patients. No previous study has focused on the characteristics of SCAD in this specific age-group population.^{1,9,12} In our study, patients were classified into two groups according to age ≥65 or <65. Median age in the older group was 71 years old, while it was 51 in the younger one, the latter similar to that observed in large contemporary registries.^{7,9,12,13} Our findings underscore that the diagnosis of SCAD

should also be considered in older patients. Furthermore, 5% of the global cohort had a previous diagnosis of ACS, that included both a previous SCAD event or an episode of MINOCA (in most cases probably a misdiagnosed SCAD event). The diagnosis of previous ACS was more frequent in older patients. Interestingly, it seems that the risk of recurrence in SCAD does not vanish at older ages, suggesting that long-term surveillance of SCAD survivors is necessary, as young patients with SCAD might develop late recurrences on follow-up.

It has been reported that SCAD patients usually have fewer traditional cardiovascular risk factors than patients with atherosclerotic coronary artery disease (CAD).¹² However, in the subset of older patients, we observed a higher prevalence of hypertension and dyslipidaemia, as well as previous history of ACS than those under 65. All such findings may be related to age itself. Previous observational data showed that hypertension seems to be related to a higher risk of recurrences in SCAD.¹⁴ Furthermore, older patients with SCAD

Table 2 Angiographic findings

	<65 years old (263 patients)	≥65 years old (55 patients)	P-value
Affected coronary artery			0.37
Left main	7 (3)	0	
LAD	119 (45)	30 (54)	
LCX	83 (32)	17 (31)	
RCA	54 (20)	8 (15)	
Proximal involvement	36 (14)	5 (11)	0.58
Multi-vessel	28 (11)	4 (7)	0.45
Multi-segment	59 (22)	11 (20)	0.69
Angiographic classification ⁹			0.48
Type 1	54 (21)	16 (29)	
Type 2a	101 (38)	19 (35)	
Type 2b	60 (23)	14 (25)	
Type 3	19 (7)	3 (5)	
Type 4	29 (11)	3 (5)	
Severe coronary tortuosity ⁶	30 (11)	20 (36)	0.03
Coronary ectasia	24 (9)	13 (24)	<0.01
Initial TIMI flow			0.25
0-1	72 (27)	11 (20)	
2-3	191 (73)	44 (80)	
Use of intracoronary imaging	61 (23)	10 (18)	0.42
IVUS	29 (11)	4 (7)	
OCT	32 (12)	6 (11)	

Categorical variables are expressed as n (%).

IVUS, intravascular ultrasound; LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction; OCT, optical coherence tomography.

might have been misdiagnosed as conventional atherosclerotic CAD at a previous event, the first recognized SCAD event being more probably a recurrence of SCAD. Our data seem to demonstrate that older SCAD patients have some specific characteristics compared with younger patients. This may only reflect dynamic changes over time within the same condition rather than an interaction between atherosclerotic CAD and SCAD.

Current evidence supports conservative management in most patients with SCAD.²⁸ This approach is based on observational data showing that a high proportion of SCAD lesions completely heal at late follow-up. Furthermore, PCI results in SCAD are suboptimal, entailing a higher risk of complications, especially when compared with atherosclerotic CAD.^{7,15} Accordingly, an invasive approach with PCI is only recommended in the setting of ongoing or recurrent ischaemia, haemodynamic or electrical instability or left main involvement.^{2,16-18} Despite no differences between the two groups regarding clinical presentation, anatomical distribution of SCAD lesions and initial TIMI flow, in our study, older patients were more often managed conservatively than younger patients. In this regard, older patients with SCAD had more tortuous coronary arteries, a finding that may have influenced decision-making, with operators avoiding PCI in more tortuous coronary segments that could lead to a potential increase in PCI failure or complications. However, the low

Table 3 Management, in-hospital outcomes and screening of extra-coronary vascular abnormalities

	<65 years old (263 patients)	≥65 years old (55 patients)	P-value
Initial management			0.02
Conservative	198 (75)	49 (89)	
Percutaneous coronary intervention (PCI)	65 (25)	6 (11)	
PCI success	52 (80)	5 (83)	0.90
Troponin I rise	105 (96)	28 (100)	0.30
Troponin T rise	133 (96)	20 (100)	0.34
Creatine kinase rise	91 (35)	16 (29)	0.75
Ejection fraction (EF)	57 ± 9	58 ± 12	0.85
EF <50%	31 (14)	7 (17)	0.62
Left ventricle wall motion abnormalities	140 (59)	28 (62)	0.67
Hospital length of stay (days)	4 (3-6)	3 (3-6)	0.28
Discharge treatment			
Aspirin	245 (94)	44 (83)	<0.01
Clopidogrel	103 (40)	26 (49)	0.20
Ticagrelor	53 (20)	6 (11)	0.12
Prasugrel	8 (3)	2 (4)	0.79
DAPT	157 (60)	29 (53)	0.34
OAC	15 (6)	7 (13)	0.06
Beta-blocker	202 (78)	45 (85)	0.24
ACEIs/ARB	122 (47)	38 (72)	<0.01
Statins	199 (77)	48 (91)	0.02
Nitrates	27 (10)	8 (15)	0.32
Calcium channel blockers	20 (8)	5 (9)	0.67
In-hospital MACE	21 (8)	4 (7)	0.86
Death	2 (0.8)	2 (3.6)	0.08
Myocardial reinfarction	9 (3.4)	1 (1.8)	0.54
Unplanned coronary angiogram	18 (6.8)	2 (3.6)	0.37
Congestive heart failure	1 (0.4)	1 (1.8)	0.22
Screening of EVA	80 (30)	13 (24)	0.23
Presence of EVA (including FMD)	27/80 (34)	4/13 (31)	0.93

Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean (SD).

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; DAPT, dual antiplatelet therapy; EVA, extra-coronary vascular abnormalities; FMD, fibromuscular dysplasia; MACE, major adverse cardiac event; OAC, oral anticoagulation.

number of hard in-hospital adverse events does not allow us to confirm whether less access to coronary revascularization techniques is associated with a worse prognosis in older patients with SCAD. In this regard, despite the existing differences in the initial strategy selected, we found no differences in in-hospital outcomes between groups.

Antithrombotic therapy after SCAD remains challenging especially in older patients. Patients with SCAD who undergo coronary revascularization should receive the standard guideline-based DAPT.¹⁹ Evidence of antithrombotic therapy in the setting of conservative management is still lacking. However, most experts

recommend at least 1 year of aspirin therapy. The use of DAPT should be based on a personalized approach balancing individual ischaemic and bleeding risks.² So far, short or long-term ischaemic and bleeding outcomes related to the use of DAPT or aspirin alone in SCAD have not been evaluated.² Although only 11% of the older patients in our study were treated with PCI, more than 50% of them were discharged with DAPT, which is consistent with previous registries but reflects the lack of a systematic therapeutic approach and the need for further data from larger prospective cohorts of patients with this condition.

Our study has some limitations that merit discussion. First of all, it is an observational study so we cannot rule out the possibility of selection bias. Secondly, although participating centres enrolled consecutive patients with SCAD, we cannot rule out misdiagnosis of a number of cases. Moreover, although overlooking the diagnosis of SCAD may occur at any age, this problem may be more relevant in older patients in whom the clinical suspicion of SCAD may be low. Third, despite the absence of signs of significant angiographic coronary atherosclerosis in older patients with SCAD, we cannot completely exclude the possibility of underlying atherosclerosis as a promoting factor to dissection in some of these older patients. Fourth, the lack of evidence-based algorithms for SCAD favours heterogeneity in acute management between centres. In spite of these limitations, we think that this nationwide study provides new and interesting information about SCAD in older patients from a large prospective cohort of consecutive unselected SCAD patients.

In conclusion, older patients with SCAD show differences in clinical background and angiographic findings compared with young SCAD patients. Initial management differs between groups, with older patients being more often managed conservatively. However, in-hospital composite outcomes were low, and not different from those seen in younger SCAD patients.

Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* online.

Conflict of interest: none declared.

Consent: Written informed consent for patient information and images to be published was provided by the patient(s) or a legally authorized representative.

References

- Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:297–312.
- Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;**137**:e523–e557.
- Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakot MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;**129**:1695–1702.
- Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M, Pozo E, Cuesta J, Rivero F, Benedicto A, Antuña P, Alvarado T, Gulati R, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis* 2016;**27**:696–706.
- Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, Brass N, Lavoie A, Bishop H, Lavi S, Pearce C, Renner S, Madan M, Welsh RC, Lutchmedial S, Vijayaraghavan R, Aymong E, Har B, Ibrahim R, Gornik HL, Ganesh S, Buller C, Matteau A, Martucci G, Ko D, Mancini GB. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J* 2019;**40**:1188–1197.
- Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, Vriska TJ, Prasad M, Rihal CS, Hayes SN, Gulati R. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:656–662.
- Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, Yamamoto Y, Oshima S, Nakao K, Taniguchi Y, Yamaguchi J, Tsuchihashi K, Seki A, Kawasaki T, Uchida T, Omura N, Kikuchi M, Kimura K, Ogawa H, Miyazaki S, Yasuda S. 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**:341–348.
- Adlam D, Alfonso F, Maas A, Yrints C, Al-Hussaini A, Bueno H, Capranzano P, Gevaert S, Hoole SP, Johnson T, Lettieri C, Maeder MT, Motreff P, Ong P, Persu A, Rickli H, Schiele F, Sheppard MN, Swahn E Writing Committee. European Society of Cardiology acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;**39**:3353–3368.
- Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;**84**:1115–1122.
- Harnell GG, Parnell BM, Priddle RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;**54**:392–395.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons-Sel A, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;**126**:2020–2035.
- Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Smari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJM, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;**126**:579–588.
- 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**:44–52.
- Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1148–1158.
- Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, Holmes DR, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;**7**:777–786.
- Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Escaned J, Bañuelos C, Pérez-Vicayno MJ, Hernández R, Macaya C. 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.
- Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jiménez-Quevedo P, Lennie V, Escaned J, Bañuelos C, Hernández R, Macaya C. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1073–1079.
- Lobo AS, Cantu SM, Sharkay SW, Grey EZ, Storey K, Witt D, Benson G, Garberich RF, Kubota Y, Bairey Merz CN, Henry TD. Revascularization in patients with spontaneous coronary artery dissection and ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1290–1300.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 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 Circulation. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:e139–e228.

Spontaneous Coronary Artery Dissection and Menopause



Pablo Díez-Villanueva, MD^{a, #}, Marcos Manuel García-Guimaraes, MD^{b, #}, Fernando Macaya, MD^c,
Mónica Masotti, MD^d, Juan Manuel Nogales, MD^e, Marcelo Jimenez-Kockar, MD^f,
Maite Velázquez, MD^g, Íñigo Lozano, MD^h, Jose Moreu, MDⁱ, Pablo Avanzas, MD^j,
Jorge Salamanca, MD^a, and Fernando Alfonso, MD^{a, *}

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a relatively rare but well-known cause of acute coronary syndrome in women. The role of sexual hormones has been related to the pathophysiology of SCAD. However, clinical features, angiographic findings, management and outcomes of SCAD women in relation to menopause status remain unknown. The Spanish multicenter prospective SCAD registry (NCT03607981), included 318 consecutive patients with SCAD. All coronary angiograms were analyzed in a centralized Core-lab. In this substudy, 245 women were classified according to their menopause state (premenopausal and post-menopausal). In-hospital outcomes were analyzed: 148 patients (60.4%) were post-menopausal. These patients were older (57 [52 to 66] vs 49 [44 to 54] years, $p < 0.01$) and had more often hypertension (49% vs 27%, $p < 0.01$) and dyslipidemia (46% vs 25%, $p < 0.01$). Post-menopausal women showed more often previous history of acute coronary syndrome, including previous SCAD (9% vs 3%, $p = 0.046$), and presented less frequently as ST-segment elevation myocardial infarction on admission, compared with premenopausal women (34% vs 49%, $p = 0.014$). On the other hand, premenopausal women showed more often proximal and multisegment involvement (24% vs 7%, and 32% vs 18%, respectively, both $p < 0.01$). Post-menopausal women were more often managed conservatively (85% vs 71%, $p < 0.01$) and presented less frequently left ventricular dysfunction (both, $p < 0.01$). There were no differences between groups in terms of in-hospital stay or mortality, new acute myocardial infarction, unplanned coronary angiography or heart failure. In conclusion, post-menopausal women with SCAD show different clinical and angiographic characteristics compared with pre-menopausal SCAD patients. Initial treatment strategy was different between groups, though in-hospital outcomes did not significantly differ (NCT03607981). © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2021;148:53–59)

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a relatively uncommon, though increasingly recognized cause of acute coronary syndrome (ACS), especially in women.^{1–4}

⁴ This entity, defined as a spontaneous separation of the coronary artery wall layers non-iatrogenic and not related to trauma, has been classically associated to young women, especially during pregnancy and peripartum.^{4,5} Recent data from larger and prospective registries on SCAD have allowed to improve our knowledge on this entity, thus providing relevant information about the pathophysiology, diagnosis, management and prognosis of SCAD.^{6–9} Furthermore, recently two position papers have been published by the European Society of Cardiology and the American Heart Association^{3,10} summarizing current knowledge on SCAD. Accordingly, SCAD predominantly affects young-to-middle aged women with usually classical cardiovascular risk factors as hypertension or hyperlipidemia, whilst peripartum-SCAD constitutes a small proportion of SCAD cases (less than 5%).¹¹ At the same time, SCAD is still found to be the more frequent cause of ACS during pregnancy and peripartum period.

The pathophysiology of SCAD is still not fully understood. A hormonal influence has been often suggested to be involved in pathogenesis.¹² This hypothesis is based on the clear predominance of female gender and the occurrence of pregnancy-related SCAD. Both estrogens and progesterone have been suggested as promoters of coronary vessel wall

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain. CIBER-CV, IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid, Spain; ^bServicio de Cardiología. Hospital del Mar – Parc de Salut Mar, Barcelona. Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, Spain; ^cServicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos, IdISSC and Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ^dServicio de Cardiología. Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain; ^eServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, Spain; ^fServicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ^gServicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España. CIBERCV.; ^hServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Spain; ⁱServicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Toledo, Toledo, Spain; and ^jServicio de Cardiología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, ISPA, Oviedo, Spain, University of Oviedo, Oviedo, Spain. Manuscript received December 24, 2020; revised manuscript received and accepted February 9, 2021.

[#]Both authors have equally contributed to this paper.

^{*}Corresponding author: Tel: (34) 91-330-3289.

E-mail address: falf@hotmail.com (F. Alfonso).

0002-9149/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.007>

www.ajconline.org

Downloaded for Anonymous User (n/a) at Sint Antonius Hospital from ClinicalKey.com by Elsevier on November 19, 2021. For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2021. Elsevier Inc. All rights reserved.

fragility potentially leading to dissection phenomena.⁴ However, no previous prospective study have specifically analyzed the role of changes in sexual hormonal profile in the characteristics of SCAD. Therefore, the aim of our study was to assess and better characterize differences between pre- and post-menopausal women affected by SCAD.

Methods

Since 2015, the prospective, nation-wide, Spanish Registry on SCAD (ClinicalTrials.gov registry number *NCT03607981*) includes consecutive patients with a diagnosis of SCAD from 31 academic centers in Spain. Clinical data is prospectively recorded in specific case-report forms with predefined SCAD-related variables, including gynecologic history. Specifically, information regarding the presence and age at menopause, the prescription of oral contraceptive pill, intrauterine contraceptive device, hormone replacement therapy and obstetric history was prospectively recorded. From June 2015 to April 2019, 344 consecutive patients (387 lesions) were included. All coronary angiograms were carefully analyzed jointly by 2 operators with experience in SCAD (MGG and FA) at a centralized *Corelab* in the coordinator center. After careful revision, a total of 26 patients were excluded (3 patients withdrew informed consent; 4 had no coronary angiography of the index event, and 19 additional patients were excluded after angiographic review due to a high probability of an alternative diagnosis other than SCAD). To avoid the potential influence of exogenous hormonal therapies in this cohort, both post-menopausal women receiving hormone replacement therapy (n=8) and pre-menopausal women receiving oral contraceptives (n=22) or with an intrauterine device (n=4) at the time of SCAD were excluded from the present analysis. Thereby, the present analysis includes data from 245 women with SCAD, who were classified according to their menopausal status. Baseline demographic characteristics, personal history, data on admission, as well as events during hospitalization and at hospital discharge, were prospectively recorded. Data regarding angiographic findings as coronary artery location, morphological characteristics, number of affected vessels, as well as the type of treatment and results in those lesions treated by percutaneous coronary intervention (PCI), were also included. A central Institutional Review Board approved the study for the entire country. All patients included signed the informed consent.

SCAD was defined as the spontaneous separation of the coronary artery wall not related to atherosclerosis, iatrogenic injury or trauma. Angiographic SCAD patterns were categorized according to a previously described specific classification.¹³ Type 1 lesions were defined as those lesions with classic double lumen image. Type 2 lesions were defined as lesions that showed diffuse narrowing (>20 mm) without double-lumen, sub classifying them as type 2a when the coronary artery recovered its normal caliber distally to the lesion and, 2b when the lesion extends to the most distal segment of the vessel without recovery of the caliber. Type 3 lesions were defined as more focal stenosis (<20 mm) resembling atherosclerotic lesions. A fourth

pattern (type 4) was defined for lesions in which the first finding in angiography was an abrupt occlusion that does not allow its inclusion in any of the other patterns. Coronary tortuosity was analyzed according to the method previously described by Eleid et al and classified as mild, moderate, or severe.⁸ Coronary artery ectasia was considered when a coronary segment was more than 1.5 times the diameter of an adjacent normal coronary segment.¹⁴ PCI final success in SCAD was defined as flow improvement ≥ 1 in Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grade with a final TIMI 2-3 flow.

Menopause was defined as the time when a woman no longer has menstrual periods for at least 12 months. For the present analysis, two groups were predefined for comparison. One group included women with regular menstrual periods or last menstrual period within the last 12 months before SCAD (premenopausal group), and a second group that includes women fulfilling criteria for menopause (post-menopausal group). Clinical and angiographic findings, management and in-hospital outcomes were compared between groups. A prespecified in-hospital major adverse cardiac event was defined as the presence of death, myocardial reinfarction, unplanned coronary angiography or congestive heart failure during the index admission. Reinfarction was defined according to the Third Universal Definition of Myocardial Infarction.¹⁵

Quantitative variables are presented as mean \pm standard deviation or median [interquartile range]. Categorical variables are presented as number (percentage). The Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* were used to compare continuous variables. Pearson's chi-square test was used for categorical variables. A value of $p < 0.05$ was considered as

Table 1
Baseline characteristics according to menopausal status

Variable	Pre-menopausal (97 patients)	Post-menopausal (148 patients)	p Value
Age (years)	49 [44-54]	57 [52-66]	<0.01
Hypertension	26 (27%)	72 (49%)	<0.01
Hyperlipidemia	24 (25%)	68 (46%)	<0.01
Diabetes mellitus	4 (4%)	9 (6%)	0.49
Smoker	42 (43%)	56 (38%)	0.39
Connective tissue disease	1 (1%)	1 (0.7%)	0.76
Long-term inflammatory disease	9 (9%)	2 (1%)	<0.01
Previous stroke	5 (5%)	5 (3%)	0.49
Hypothyroidism	11 (11%)	24 (16%)	0.28
Previous acute coronary syndrome	3 (3%)	13 (9%)	0.04
Depression	19 (20%)	31 (21%)	0.79
Anxiety	11 (11%)	29 (20%)	0.08
Multiparous	24 (25%)	58 (39%)	<0.01
Miscarriage	13 (13%)	21 (14%)	0.95
STEMI on admission	48 (49%)	50 (34%)	0.01
NSTEMI on admission	41 (42%)	91 (61%)	<0.01
Identifiable trigger	41 (42%)	54 (36%)	0.33
Physical	12 (12%)	18 (12%)	
Emotional	27 (28%)	34 (23%)	

Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean \pm SD or median [interquartile range]. STEMI= ST-segment elevation myocardial infarction. NSTEMI= Non-ST-segment elevation myocardial infarction.

statistically significant. All tests were performed with STATA 12 (StataCorp LLC, Texas, United States).

Results

Baseline characteristics and clinical presentation are summarized in Table 1. 148 patients (60.4%) were post-menopausal (menopause occurred at the age of 50 [47 to 52] years). These patients were significantly older (57 [52 to 66] vs 49 [44 to 54] years, $p < 0.01$) and had more often hypertension (49% vs 27%, $p < 0.01$) and dyslipidemia (46% vs 25%, $p < 0.01$), without differences between groups regarding history of diabetes mellitus or smoking habit. Regarding co-morbidities, post-menopausal women showed more often previous history of ACS (9% vs 3%, $p = 0.046$), that included a previous diagnosis of SCAD or myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (including unnoticed or misdiagnosed SCAD episodes). The presence of an identifiable potential trigger was similar in the two groups (Table 1). Only two patients in our series had pregnancy associated SCAD. Long-term inflammatory disease was less frequent (1% vs 9%, $p < 0.01$) in post-menopausal women and there were no differences regarding hypothyroidism or previous stroke. In addition, post-menopausal women were more often multiparous when compared with premenopausal women (39% vs 25%, $p < 0.01$).

Finally, with regard to the initial clinical presentation on admission, premenopausal women presented more frequently as ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (49% vs 34%, $p = 0.014$) (Table 1).

Angiographic findings of the patients are shown in Table 2 (Figures 1 and 2). Premenopausal women had more often involvement of proximal coronary segments (24% vs 7%, $p < 0.01$), showing more diffuse lesions frequently affecting more than one coronary segment (32% vs 18%, $p < 0.01$) with longer lesions (43 ± 21 mm vs. 35 ± 21 mm; $p = 0.034$). They also presented more often left ventricular dysfunction (20% vs 5%, $p < 0.01$). There were no significant differences regarding initial coronary TIMI flow, coronary artery tortuosity or coronary ectasia (Table 2). Remarkably, the rate of screening of extra-coronary vascular abnormalities (including fibromuscular dysplasia) was relatively low (20%) compared with other contemporary cohorts on SCAD.¹⁶ We found no differences in the percentages of screening performed between pre and menopausal women, neither in the prevalence of extra-coronary vascular abnormalities between groups (Table 2).

Initial management and in-hospital outcomes are summarized in Table 3. Post-menopausal women were more often managed conservatively (85% vs 71%, $p < 0.01$). Regarding treatment at discharge, there were not significant differences between groups. No significant differences

Table 2
Angiographic findings according to menopausal status

Variable	Pre-menopausal (97 patients)	Post-menopausal (148 patients)	P Value
SCAD coronary artery			0.04
Left main	4 (4%)	1 (0.7%)	
Left anterior descending coronary artery	48 (49%)	66 (45%)	
Left circumflex coronary artery	22 (23%)	54 (36%)	
Right coronary artery	23 (24%)	27 (18%)	
Left main involvement	4 (4%)	1 (0.7%)	0.06
Proximal segment involvement	23 (24%)	10 (7%)	<0.01
Multivessel involvement	9 (9%)	17 (11%)	0.58
Multi-segment involvement	31 (32%)	26 (18%)	<0.01
Initial coronary flow (TIMI)	2.2 \pm 1.2	2.2 \pm 1.1	0.59
Initial TIMI flow 0-1	27 (28%)	38 (26%)	0.71
Coronary artery tortuosity (<i>Eleid</i>)			0.24
None	34 (35%)	36 (24%)	
Mild	33 (34%)	67 (45%)	
Moderate	16 (16%)	23 (17%)	
Severe	14 (14%)	22 (15%)	
Coronary ectasia	8 (8%)	19 (11%)	0.41
Angiographic type (<i>Saw</i>)			0.11
1	25 (26%)	24 (16%)	
2a	38 (39%)	61 (41%)	
2b	24 (25%)	33 (22%)	
3	2 (2%)	12 (8%)	
4	8 (8%)	18 (12%)	
Diameter Stenosis (visual estimation) %	79 \pm 21	78 \pm 21	0.77
Lesion length (mm)	43 \pm 21	35 \pm 21	0.03
Extra-coronary vascular abnormalities screening (including fibromuscular dysplasia)	17 (18%)	32 (22%)	0.32
Extra-coronary vascular abnormalities	7/17 (41%)	9/32 (28%)	0.35
Fibromuscular dysplasia	6/17 (35%)	7/32 (22%)	0.26

Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean \pm SD or median [interquartile range]. SCAD = spontaneous coronary artery disease. TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Table 3
Management, clinical course and in-hospital events according to menopausal status

Variable	Pre-menopausal (97 patients)	Post-menopausal (148 patients)	P Value
Initial strategy			<0.01
Conservative	69 (71%)	126 (85%)	
PCI	28 (29%)	22 (15%)	
PCI success	23 (82%)	19 (86%)	0.41
Troponin I rise	44/44 (100%)	65/68 (96%)	0.16
Troponin T rise	45/47 (96%)	73/73 (100%)	0.07
CK rise	31/41 (76%)	47/67 (70%)	0.54
LVEF	55 ± 11%	59 ± 7%	<0.01
LVEF <50%	20 (20%)	8 (5%)	<0.01
Length of stay (days)	4 [3-6]	4 [3-6]	0.71
Treatment at discharge			
Aspirin	89 (92%)	136 (92%)	0.73
Clopidogrel	32 (33%)	69 (47%)	0.04
Ticagrelor	20 (21%)	23 (16%)	0.28
Prasugrel	5 (5%)	3 (2%)	0.17
DAPT	54 (56%)	90 (61%)	0.42
Oral anticoagulation	8 (8%)	12 (8%)	0.97
Beta-blocker	76 (78%)	119 (80%)	0.85
ACEI/ARBs	42 (43%)	83 (56%)	0.06
Statin	70 (72%)	120 (81%)	0.14
Nitrates	10 (10%)	16 (11%)	0.93
Calcium channel blockers	5 (5%)	16 (11%)	0.13
In-hospital MACE	6 (6%)	9 (6%)	0.97
Death	2 (2%)	1 (0.7%)	0.34
Reinfarction	3 (3%)	3 (2%)	0.59
Unplanned coronary angiography	4 (4%)	8 (5%)	0.65
Heart failure	0	1 (0.7%)	0.42

Categorical variables are expressed as n (%); quantitative variables are expressed as mean ± SD or median [interquartile range]. PCI = percutaneous coronary intervention. CK = creatinine kinase. LVEF = left ventricular ejection fraction. DAPT = Dual antiplatelet therapy. OAC = Oral anticoagulation. ACEI = Angiotensin-converting enzyme inhibitors. ARBs = Angiotensin receptor blockers. MACE = Major adverse cardiac event.

were found between groups in in-hospital MACE (6% vs 6%, $p = 0.973$), as well as in any of the components of this combined event.

Discussion

This is the first study comparing clinical features, angiographic findings, management and in-hospital outcomes in women with SCAD according to their menopausal status. Main findings of our study are: (1) premenopausal women with SCAD showed a higher clinical and angiographic risk profile when compared with post-menopausal women, with the former presenting more often as STEMI on admission, with more frequent proximal coronary artery (particularly left main) and multisegment involvement, as well as longer lesions. Also, left ventricular dysfunction was more common in these patients, in whom an interventional approach was also more often performed; (2) post-menopausal women were older and had more often classical cardiovascular risk factors such as hypertension and hyperlipidemia as well as previous history of ACS (including SCAD); (3)

despite these differences, there were no significant differences in terms of in-hospital MACE between groups.

Classically, SCAD has been considered a disease of young women, accounting for up to one every four ACS in women under 50 years.^{17,18} Female gender, as well as pregnancy and hormonal changes over time have been suggested to be involved in pathogenesis of SCAD,⁴ with higher levels of progesterone in premenopausal women and during pregnancy, playing a central role by affecting the normal integrity of the wall of the coronary arteries.¹⁹ Besides, previous studies reported patients with SCAD have a low proportion of traditional cardiovascular risk factors,²⁰⁻²³ while systemic and long-term inflammatory diseases have also been associated with SCAD.²⁴ Interestingly, such diseases were more common among premenopausal women in our study. On the other hand, recent studies demonstrate SCAD can also affect older patients. In our study, women were classified according to menopausal status: pre-menopausal and post-menopausal. As expected, post-menopausal women were older, thus associating more cardiovascular risk factors, with nearly half presenting hypertension and dyslipidemia, as well as history of previous ACS. Hence, age or the presence of traditional risk factors should not exclude SCAD in the differential diagnosis algorithm of patients with acute myocardial ischemia.²⁵

Both estrogens and progesterone have been suggested as promoters of coronary vessel wall fragility regarding the fact they have been connected with impaired collagen synthesis, thus potentially leading to dissection phenomena.²⁵ Moreover, exogenous administration of these hormones has also been related to arterial wall weakness.²⁵ Despite this, only few case reports about the relationship of hormonal changes and SCAD have been published so far, mostly related to patients with exogenous hormonal therapies.^{26,27} On the other hand, SCAD is known to be a cause of pregnancy-associated myocardial infarction,^{3,10,12} the so-called 'pregnancy-associated SCAD'.³ Most events taking place in this scenario occur in the early post partum period (first 6 weeks), with both hemodynamic and hormonal changes occurring during pregnancy being supposed to play a role.¹⁹ The particular mechanism underlying this phenomenon, remains unknown, though a rapid decline of progesterone and estrogen levels after delivery may be involved in the development of changes in the normal structure of the vascular endothelium.¹⁹ Interestingly, SCAD occurring during pregnancy has been associated with worse outcomes when compared with those seen in non-pregnancy women, often presenting with STEMI and involving left main coronary artery, as well as left ventricular dysfunction, all such findings similar to those described in premenopausal women in our series.^{19,28}

Besides, some studies have suggested a relationship between autoimmune diseases and SCAD,¹⁹ though recent studies have postulated there is not such clear association.²⁹

Conservative management is advocated according to current evidence in most patients with SCAD,^{3,10} considering the excellent clinical outcome and the high proportion of lesions completely healing during follow-up. In addition, an interventional approach often provides suboptimal results and is not free of complications.¹⁷ Therefore, PCI is only recommended in case of ongoing or recurrent

ischemia, hemodynamic or electrical instability or proximal vessel involvement.³ Remarkably, nearly half of pre-menopausal women presented as STEMI on admission, unlike other series, in which this proportion was lower.²¹ Moreover, proximal and multi-segment involvement was more frequent in this group together with more frequent left ventricular dysfunction (up to one fifth of all patients) supporting the presence of an adverse anatomic scenario. In fact, an invasive approach was performed in 30% of these patients, double than that performed in post-menopausal patients, with success in most cases in our series. On the other hand, multivessel involvement was similar to that reported in other series with the condition.²¹

Despite the existing differences in clinical characteristics and angiographic findings, as well as in the initial strategy selected, we found no differences in in-hospital outcomes between groups. The low number of adverse events during admission might not allow us to properly evaluate potential differences between the two groups, despite the marked differences observed in the risk profile between pre and post-menopausal women.

Finally, and regarding treatment at discharge, we found no differences between groups. Up to 92% of patients were on aspirin and DAPT was common in both groups. Antithrombotic therapy after SCAD remains controversial with evidence-guided management limited to those cases where percutaneous coronary intervention with stent implantation is performed.³⁰ Although 29% and 15% of pre- and post-menopausal woman in our study were respectively treated

with PCI, more than 50% of them were discharged with DAPT. This finding is consistent with previous registries but highlights the lack of a specifically therapeutic attitude in this scenario.

Our study has some limitations that should be acknowledged. First, it is an observational study so we cannot rule out the possibility of selection bias. Second, although participating centers enrolled consecutive patients with SCAD, misdiagnosis of a number of cases cannot be ruled out. Indeed, diagnosis remains very challenging and may be overlooked even in centers with a special interest for this disease. Third, acute management of SCAD might not have been homogenous among centers, reflecting the lack of evidence-based algorithms. Forth, levels and sexual hormonal profiles were not obtained in our study. Analyses based on gender hormonal levels may provide additional information beyond the current results. Fifth, although systematic screening for extra-coronary vascular abnormalities is currently recommended for patients with SCAD this evaluation was performed only in a limited subset of patients in the current study and, therefore, its potential implication with the menopause status could not be elucidated. And finally, our results come from a nationwide registry, but the possibility that ethnic differences may exist in the presentation and characteristics of SCAD patients should be addressed in future international collaborative research efforts. In spite of these limitations, we believe that this study retrieves interesting and novel data about the characteristics, management and outcomes in women, according to

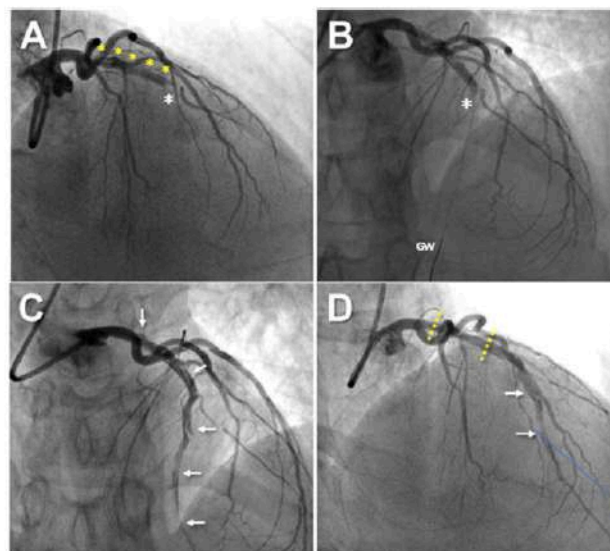


Figure 1. Coronary angiogram of a premenopausal 40-year-old lady admitted for an anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). (A) A double lumen pattern, characteristic of a type 1 spontaneous coronary artery dissection, was visualized in the proximal left anterior descending coronary artery (LAD) (yellow asterisks), followed by an abrupt occlusion of the vessel (white asterisk) immediately distal to the take-off of a small diagonal branch. (B) Despite the successful advancement of a coronary guidewire (GW) into the distal LAD, there was no improvement in coronary flow. (C) After dilation of the occlusion site with a semi-compliant balloon, anterograde coronary flow improved but additional double lumen images (white arrows) were disclosed extending into the distal LAD. (D) A 3.5 / 23 mm bioresorbable vascular scaffold (limited by the yellow dotted lines) was implanted in the proximal LAD with normalization of the distal coronary flow but with persistence of the dissection images at the distal segment of the vessel.

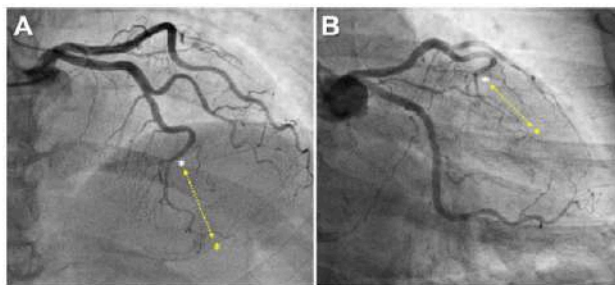


Figure 2. Cranial (A) and caudal (B) coronary angiogram projections of a post-menopausal 65-year-old lady admitted for a non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) with signs of anterior ischemia in ECG. At the distal segment of left anterior descending coronary artery (LAD) an abrupt change of vessel caliber can be seen, just after the take of a small septal branch (white asterisks). This diffuse lesion continues until the very distal segment of the LAD (yellow asterisk), suggesting the presence of long intramural hematoma compatible with a type 2b spontaneous coronary artery dissection according to the Yip-Saw specific classification. As initial flow at distal LAD was normal and there were no signs of ongoing ischemia at the time of coronary angiogram, decision for conservative management without intervention was made. The clinical course was uneventful and the patient was discharged 4 days after admission.

their menopausal status, from a large prospective cohort of consecutive unselected SCAD patients.

In conclusion, pre-menopausal women with SCAD showed a higher clinical and angiographic risk profile compared with post-menopausal SCAD women. Patients in the pre-menopausal group presented more often as STEMI and showed more aggressive coronary artery disease, with higher rate of proximal involvement and longer lesions. Infarct size was larger in this group, thus showing more commonly left ventricular dysfunction, despite the more frequent use of coronary revascularization. In spite of such differences, in-hospital outcomes were low and similar in both groups.

Credit Author Statement

Pablo Díez-Villanueva MD, Marcos Manuel García-Guimaraes MD and Fernando Alfonso MD: Conceptualization, Methodology, Software; Pablo Díez-Villanueva MD, Marcos Manuel García-Guimaraes MD, Fernando Alfonso MD: Data curation, Writing- Original draft preparation. Pablo Díez-Villanueva MD, Marcos Manuel García-Guimaraes MD, Fernando Macaya MD, Mónica Masotti MD, Juan Manuel Nogales MD, Marcelo Jimenez-Kockar MD, Maite Velázquez MD, Íñigo Lozano MD, Jose Moreu MD, Pablo Avanzas MD, Jorge Salamanca MD, Fernando Alfonso MD: Writing- Reviewing and Editing, Visualization, and Supervision.

Declaration of Interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

1. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, Iwaguro T, Ueno S, Okumoto Y, Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:263–270. <https://doi.org/10.1177/2048872613504310>.

2. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297–312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.034>.
3. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naden S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ. American Heart Association Council on peripheral vascular disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e523–e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>.
4. Janssen EBNJ, de Leeuw PW, Maas AHM. Spontaneous coronary artery dissections and associated predisposing factors: a narrative review. *Neth Heart J* 2019;27:246–251. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1235-4>.
5. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695–1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054>.
6. García-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, Roura G, Sanz R, Barahona Alvarado JC, Tizón H, Flores-Ríos X, Moreu J, Ojeda S, Nogales JM, Veiga G, Masotti M, Camacho-Freire SJ, Jiménez-Valero S, Jiménez-Kockar M, Í Lozano, González-Ferreiro R, Velázquez M, Avanzas P, Rivero F, Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.002>. S1885-5857(20)30142-0English, Spanish.
7. Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M, Pozo E, Cuesta J, Rivero F, Benedicto A, Antuña P, Alvarado T, Gulati R, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis* 2016;27:696–706. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000412>.
8. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, Vrtiska TJ, Prasad M, Rihal CS, Hayes SN, Gulati R. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:656–662. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676>.
9. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, Yamamoto Y, Oshima S, Nakao K, Taniguchi Y, Yamaguchi J, Tsuchihashi K, Seki A, Kawasaki T, Uchida T, Omura N, Kikuchi M, Kimura K, Ogawa H, Miyazaki S, Yasuda S. 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;207:341–348. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.188>.
10. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Committee Writing. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD

- study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353–3368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>.
11. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, Brass N, Lavoie A, Bishop H, Lavi S, Pearce C, Renner S, Madan M, Welsh RC, Lutchmedial S, Vijayaraghavan R, Aymong E, Har B, Ibrahim R, Gornik HL, Ganesh S, Buller C, Matteau A, Martucci G, Ko D, Mancini GBJ. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J* 2019;40:1188–1197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz007>.
 12. Tweet MS, Miller VM, Hayes SN. The evidence on estrogen, progesterone, and spontaneous coronary artery dissection. *JAMA Cardiol* 2019;4:403–404. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0774>.
 13. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:1115–1122. <https://doi.org/10.1002/ccd.25293>.
 14. Hartnell GG, Pamell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54:392–395. <https://doi.org/10.1136/hrt.54.4.392>.
 15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parikhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020–2035. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826e1058>.
 16. Combaret N, Gerbaud E, Dérimey F, Souteyrand G, Cassagnes L, Bouajila S, Berrandou T, Rangé G, Meneveau N, Harbaoui B, Lattuca B, Bouatia-Naji N, Motreff P, Collaborators. National French registry of spontaneous coronary artery dissections: prevalence of fibromuscular dysplasia and genetic analyses. *EuroIntervention* 2020. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-01046>.
 17. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, Holmes DR Jr, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777–786. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659>.
 18. Saw J, Aymong E, Mancini GB, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014;30:814–819. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.011>.
 19. Tan NY, Tweet MS. Spontaneous coronary artery dissection: etiology and recurrence. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:497–510. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1635011>.
 20. Sharma S, Kaadan MI, Duran JM, Ponzini F, Mishra S, Tsiaras SV, Scott NS, Weinberg I, Ghoshhajra B, Lindsay M, Gibson CM, Chi G, Michalak N, Wood MJ. Risk factors, imaging findings, and sex differences in spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 2019;123:1783–1787. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.040>.
 21. Clare R, Duan L, Phan D, Moore N, Jorgensen M, Ichijui A, Shen AY, Lee MS. Characteristics and clinical outcomes of patients with spontaneous coronary artery dissection. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012570. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012570>.
 22. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S, Vuurmans T, Gao M, Humphries K, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:645–655. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760>.
 23. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJ, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579–588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718>.
 24. Lebrun S, Bond RM. Spontaneous coronary artery dissection (SCAD): The underdiagnosed cardiac condition that plagues women. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:340–345. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.004>.
 25. Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women: an update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction. *Vasc Med* 2017;22:146–160. doi: 10.1177/1358863x16686410.
 26. Kang G. Spontaneous Coronary Artery Dissection and Exogenous Hormone. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1307–1308. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.058>.
 27. Doi K, Ishii M, Ishigami K, Aono Y, Ikeda S, An Y, Iguchi M, Ogawa H, Masunaga N, Abe M, Akao M. Spontaneous coronary artery dissection in a woman undergoing pseudomenopause therapy with leuprolerin: a case report. *J Cardiol Cases* 2019;20:8–10. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2019.02.007>.
 28. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:426–435.
 29. Kronzer VL, Tarabochia AD, Lobo Romero AS, Tan NY, O'Byrne TJ, Crowson CS, Turley TN, Myasoedova E, Davis JM 3rd, Raphael CE, Gulati R, Hayes SN, Tweet MS. Lack of association of spontaneous coronary artery dissection with autoimmune disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2226–2234. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.533>.
 30. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;54(24):e139–e228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.017>.

Spontaneous coronary artery dissection and Takotsubo syndrome: comparison of baseline clinical and angiographic characteristics and in-hospital outcomes

Jorge Salamanca^{a,*}, Marcos García-Guimaraes^{b,*},
Santiago Jesús Camacho-Freire^c, Soledad Ojeda^d, Gabriela Veiga^e,
Santiago Jiménez-Valero^f, Rosana Hernández-Antolín^g, Ramiro Trillo^h,
Maite Velázquezⁱ, Carlos Cortes^j, Alejandro Gutiérrez-Barrios^k,
Juan Antonio Franco-Pelaez^l, Cristina Lezcano-Pertejo^m,
Felipe Díez-Delhoyoⁿ, Alvaro Gamarra^a, Río Aguilar^a,
Pablo Díez-Villanueva^a, Teresa Bastante^a and Fernando Alfonso^a

Background Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) and Takotsubo syndrome (TTS) constitute two relatively common nonatherosclerotic causes of acute coronary syndrome particularly frequent in women.

Methods This study sought to compare the baseline clinical and angiographic characteristics and in-hospital outcomes of patients from two large prospective registries on SCAD and TTS (the prospective nation-wide Spanish SCAD Registry and a prospective single-center TTS registry).

Results A total of 318 SCAD and 106 TTS consecutive patients were included. Most patients in both groups (88%) were women. Patients in the TTS group were older [74 (interquartile range, IQR 67–81) vs. 53 years-old (IQR 47–60), $P < 0.001$] and presented a higher prevalence of cardiovascular risk factors. Precipitating triggers were more frequent in TTS (56% vs. 42%, $P = 0.009$) but emotional stress was more common in the SCAD group (25% vs. 15%, $P = 0.037$). TTS patients showed a reduced release of cardiac biomarkers but had more severe left ventricular dysfunction (ejection fraction $< 50\%$: 73% vs. 12%, $P < 0.001$). In-hospital major adverse cardiovascular events occurred more frequently in TTS patients (12% vs. 4.7%, $P < 0.001$). Notably, TTS patients showed more frequently congestive heart failure (10% vs. 0.6%, $P < 0.001$), atrial fibrillation (11% vs. 1%, $P < 0.001$) and had a higher all-cause in-hospital mortality (5.7% vs. 1.3%, $P = 0.032$).

Introduction

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) and Takotsubo syndrome (TTS) are two elusive, nonatherosclerotic, acute cardiac diseases, affecting predominantly women [1,2]. SCAD consist in the acute development of

Conclusion TTS patients are older and present a higher prevalence of some cardiovascular risk factors than patients with SCAD. TTS is linked to a worse in-hospital prognosis with higher mortality. *Coron Artery Dis XXX: 000–000* Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Coronary Artery Disease 2020, XXX:000–000

Keywords: acute coronary syndrome, coronary artery disease, spontaneous coronary artery dissection, Takotsubo syndrome

^aDepartment of Cardiology, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), CIBER-CV, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, ^bDepartment of Cardiology, Hospital del Mar – Parc de Salut Mar, Barcelona, Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, ^cDepartment of Cardiology, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, ^dDepartment of Cardiology, Reina Sofía Hospital, University of Córdoba, Maimonides Institute for Research in Biomedicine of Córdoba (IMIBIC), Córdoba, ^eDepartment of Cardiology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria, ^fDepartment of Cardiology, Hospital Universitario La Paz, ^gDepartment of Cardiology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ^hDepartment of Cardiology, Hospital Universitario Santiago Compostela, Santiago, ⁱDepartment of Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ^jDepartment of Cardiology, Hospital San Pedro de Logroño, Spain and Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, ^kDepartment of Cardiology, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cadiz, ^lDepartment of Cardiology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, ^mDepartment of Cardiology, Complejo Asistencial Universitario de León, León and ⁿDepartment of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Correspondence to Fernando Alfonso, MD, PhD, Department of Cardiology, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), CIBER-CV, Universidad Autónoma de Madrid, Calle Diego de León, 62, 28006 Madrid, Spain
Tel: +34 915 20 22 00; e-mail: falff@hotmail.com.

*Jorge Salamanca and Marcos García-Guimaraes contributed equally to the writing of this article.

Received 3 July 2020 Accepted 18 October 2020

a false lumen within the coronary artery wall, which may compromise coronary flow by external compression of the true lumen (1). Alternatively, TTS is an acute cardiac condition characterized by a typical pattern of reversible left ventricular wall motion abnormalities (mainly

involving the apex) without significant coronary lesions on angiography (2). Both clinical entities share some common features: female gender predominance, typical clinical presentation as acute coronary syndrome (ACS) and potential precipitating triggers preceding the index event [1–4]. Besides, natural history is characterized by spontaneous healing of coronary vessel in SCAD and spontaneous recovery of left-ventricular wall motion abnormalities in TTS. Differential diagnosis may be challenging, especially when the diagnosis of SCAD is angiographically doubtful and myocardial contractility impairment involves the antero-apical segments (as SCAD predominantly affects left anterior descending coronary artery). Indeed, some SCAD patients with an angiographically subtle intramural hematoma may be misdiagnosed as TTS. Moreover, both clinical entities might occasionally coexist. Finally, some degree of coronary atherosclerosis may be found in some patients with a definitive diagnosis of SCAD or TTS, although very rarely patients with obstructive coronary atherosclerosis develop any of these conditions [5]. Interestingly, it has been suggested that in some patients SCAD could be the stressful event triggering TTS. In turn, it has been suggested that external torsion forces and the mechanical stress associated with the wall motion abnormalities of TTS might also cause the dissection of intima, especially at coronary segments located between basal hyperkinesia and the apical akinesia [6–8].

However, very scarce information exists on direct comparison of the clinical and angiographic features of these distinct clinical conditions.

The aim of this study was to describe and compare the baseline clinical and angiographic characteristics, medical treatment at discharge and in-hospital clinical outcomes of SCAD and TTS patients.

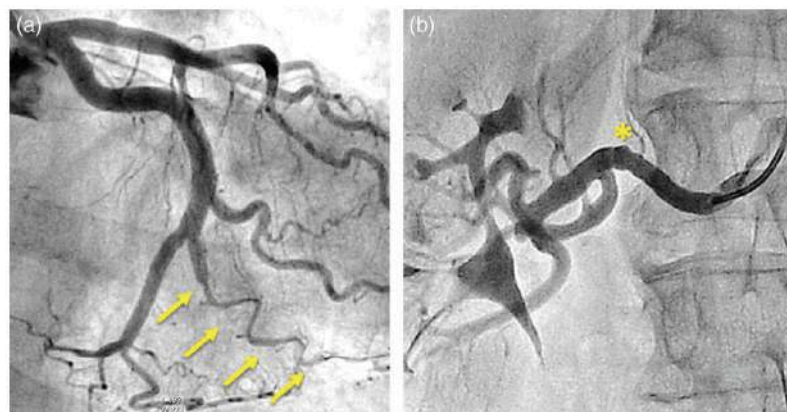
Methods

Design and study population

The Spanish SCAD Registry (*NCT03607981*), a nationwide multicenter prospective registry included consecutive patients with SCAD since 2015. For this registry, a dedicated database, study protocol and informed consent was approved by the corresponding local ethics committees and all patients gave informed consent. This nationwide registry is supported by the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology. All coronary angiograms of SCAD patients were carefully reviewed in a centralized core laboratory by two expert operators (M.G.G. and F.A.). A liberal use of intracoronary imaging was suggested to confirm the diagnosis of SCAD in patients without ambiguous angiographic images. After careful revision of the angiogram and clinical data from reference center, some patients were excluded from the analysis if a potential alternative diagnosis to SCAD was more likely. By protocol a conservative initial medical management strategy was recommended whenever possible.

The TTS registry is a prospective study with a comprehensive protocol of diagnostic workup conducted at Hospital Universitario de La Princesa enrolling consecutive patients with TTS since 2007. The study protocol was approved by local ethic committee and informed consent

Fig. 1



A 66-year-old woman presented with non-ST-segment elevation myocardial infarction. (a) Urgent coronary angiography revealed tortuous coronary vessels and a typical image of SCAD corresponding to an intramural hematoma. A long and severe lesion was demonstrated in the second obtuse marginal branch (yellow arrows). Notice the characteristic 'broken line' angiographic appearance (type 2b SCAD). As the patient was asymptomatic, no intervention was performed. Selective renal artery angiography disclosed lumen irregularities consistent with fibromuscular dysplasia (asterisk). SCAD, Spontaneous coronary artery dissection.

was obtained in all patients. All TTS patients underwent serial electrocardiograms, blood sample analysis and cardiac imaging assessment through serial transthoracic echocardiography. In TTS patients, a left ventricular angiogram was systematically performed and, when logistically possible, a cardiac magnetic resonance (CMR) was also obtained. Every final diagnosis was always confirmed by independent acute cardiac care cardiologist further reviewing each single case (J.S.). All TTS patients met the Mayo Clinic diagnostic criteria and SCAD diagnosis was made based on contemporary angiographic or intracoronary imaging criteria, both in accordance with international recommendations (Figs. 1–3) [3,4].

Data collection

Data were prospectively collected during admission, using standardized case report forms specifically designed for each registry. These included specifically defined variables to capture unique characteristics of these conditions as triggers, precipitating conditions and cardiovascular risk factors. Demographics, baseline clinical features, electrocardiographic data and echocardiographic, laboratory and angiographic parameters were

prospectively collected. In-hospital clinical outcomes were also prospectively collected including the need of invasive procedures and in-hospital complications.

Endpoints

A prespecified major adverse cardiac event (MACE) was defined as a composite of all-cause death, myocardial reinfarction, development of heart failure and stroke during hospitalization. Other outcomes analyzed were the development of atrial fibrillation and unplanned ischemia-driven revascularization during admission. Reinfarction was defined according to the Third Universal Definition of Myocardial Infarction [9].

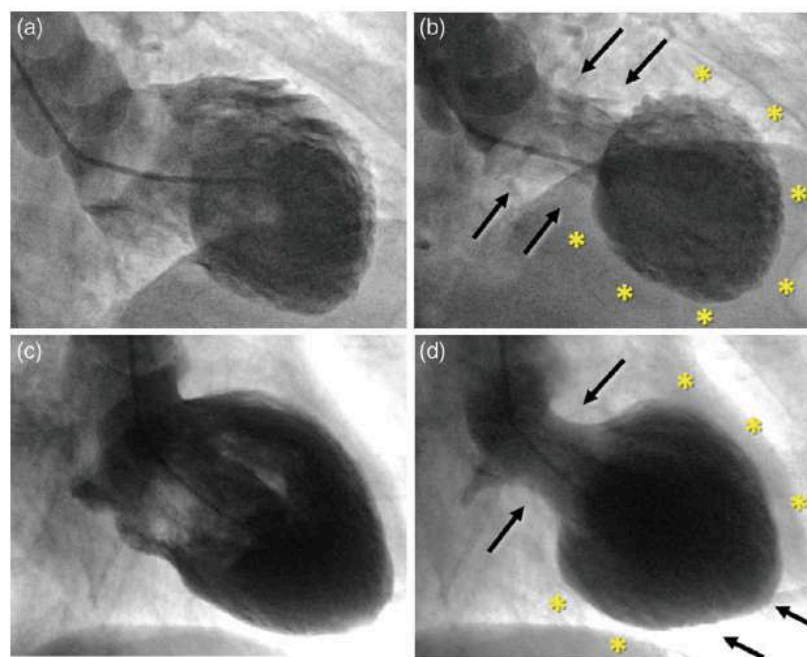
Ethics

All patients or their representatives signed an informed consent before being recruited for the study. Confidential information of the patients was protected according to national normative.

Statistical analysis

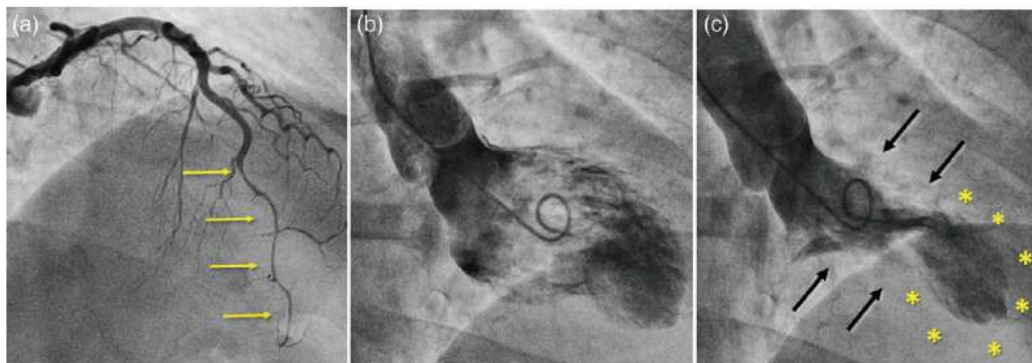
Quantitative variables are described as mean \pm SD or median (interquartile range, IQR), according to their

Fig. 2



Top: Left ventricular angiogram (a, diastole, b systole) of a 76-year-old woman with normal coronary arteries presenting with typical TTS (asterisks depict the apical ballooning; arrows point to the basal segments showing marked hypercontractility). Bottom: Mid-ventricular TTS (c diastole; d systole) in a 72-year-old man. Coronary angiography ruled out significant coronary lesions. Striking akinesia of mid-ventricular segments (yellow asterisks) with hypercontractility of the basal segments and apex (arrows) was demonstrated. TTS, Takotsubo syndrome.

Fig. 3



(a) Coronary angiogram in cranial projection of a 50-year-old lady showing the presence of a long hematoma (lesion type 2b) spontaneous coronary artery dissection (SCAD) at distal left anterior descending coronary artery extending till the very distal segment of the coronary artery (lesion delimited by yellow lines). (b) End-diastolic and (c) end-systolic frame of a right anterior oblique projection of a left ventriculogram of the same patient, showing the presence of a zone of akinesia with apical ballooning (white asterisks) with hypercontractility of the basal segments and mid-ventricular systolic collapse mimicking typical Takotsubo's wall motion abnormalities.

distributions. Categorical variables are presented as number (percentage). For comparisons between groups, continuous variables were analyzed by Student's *t*-test or the Mann–Whitney U test according to the nature of their distributions. Categorical variables were analyzed using Pearson's Chi-square. Statistical tests were performed using Stata 12 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA) and SPSS v. 21.0 (IBM-SPSS, USA).

Results

Clinical and angiographic features

A total of 318 SCAD and 106 TTS patients were included and compared. Baseline characteristics are summarized in Table 1. Most patients in both groups (88%) were female. TTS patients were significantly older; median age in TTS was 74 (IQR 67–81) vs. 53-years-old (IQR 47–60) in SCAD ($P < 0.001$). TTS patients presented a higher prevalence of some classical cardiovascular risk factors, including hypertension (63% vs. 37%, $P < 0.001$) and diabetes (18% vs. 5%, $P < 0.001$). On the contrary, tobacco use was more frequent in SCAD patients (28% vs. 14%, $P < 0.001$).

More than half of TTS patients presented with an identifiable trigger preceding the index event compared to a lesser number of identifiable precipitating factors in the SCAD group (42% vs. 56%, $P = 0.009$). Remarkably, emotional stress was more frequently present among SCAD patients (25% vs. 15%, $P = 0.037$). Thus, 41% of the patients in the TTS group were classified as secondary TTS. Including some physical stressors like infection (17%), surgery (17%) and others (7%) including pancreatitis, traumatic injury, drug abuse, near drowning, head trauma, asthma or chemotherapy. Regarding clinical presentation, the vast majority of patients presented as ACS

and less than 50% of the SCAD and TTS patients (39% vs. 41%, $P = 0.819$) presented as ST-segment-elevation myocardial infarction. Other forms of clinical presentations at the emergency department are shown in Table 1.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower in TTS patients (40 ± 10 vs. $57 \pm 10\%$, $P < 0.001$). Thus, the presence of left ventricular systolic dysfunction (LVEF $< 50\%$) at admission was much more frequent among TTS patients (73% vs. 12%, $P < 0.001$) (Fig. 2). Cardiac MRI assessment was performed during hospitalization more frequently in TTS patients (55% vs. 9%, $P < 0.001$) showing late gadolinium enhancement in most SCAD patients while in none of the TTS patients (83% vs. 0%, $P < 0.001$). Left ventricular angiogram was performed in 83% of TTS patients and in 23% (72) of SCAD patients. A typical 'apical' left ventricular morphology was identified in 81% of TTS patients (Fig. 2). Interestingly, 19% (14) of SCAD patients showed a typical TTS-like 'apical' morphology in left ventricular angiogram (Fig. 3). Coronary angiography revealed no significant coronary lesions in 95% of the TTS patients while 5% had angiographically evident coronary atherosclerosis (considered not responsible of acute ischemia by local investigators and at the corelab).

In SCAD patients, the most commonly affected coronary vessels were the left anterior descending coronary artery (44%) and the left circumflex coronary artery (33%). Multivessel involvement was detected in 11% of cases. The initial epicardial coronary flow was impaired in 36% of the affected vessels (thrombolysis in myocardial infarction – TIMI flow < 3). The diagnosis of SCAD was confirmed by intracoronary imaging (intravascular ultrasound or optical coherence tomography) in 22% of the cases.

Table 1 Basal characteristics, clinical presentation, precipitating factors, cardiac biomarkers and cardiac imaging data

Mean \pm SD, median (IQR), or n (%)	SCAD	TTS	P-value
	n = 318	n = 106	
Gender (female)	279 (88)	94 (89)	0.796
Age (years)	53 (47–60)	74 (67–81)	<0.001
Cardiovascular risk factors			
Active smoker	88 (28)	15 (14)	<0.001
Hypertension	118 (37)	67 (63)	<0.001
Hypercholesterolemia	111 (35)	44 (41.5)	0.221
Diabetes mellitus	16 (5)	19 (18)	<0.001
Clinical diagnosis at admission			
STEMI	125 (39)	43 (41)	0.819
NSTEMI	170 (53)	63 (59)	0.284
Unstable angina	5 (2)	0	0.194
Atypical chest pain	3 (0.9)	0	0.316
Cardiac syncope	2 (0.6)	3 (3)	0.069
Ventricular arrhythmia	7 (2)	0	0.123
Sudden cardiac arrest	3 (0.9)	3 (3)	0.154
Preceding triggers			
Intense physical activity	43 (14)	0	<0.001
Emotional stress	79 (25)	16 (15)	0.037
Valsalva maneuver	8 (3)	0	0.562
Peripartum	2 (0.6)	0	0.563
Surgery	0	18 (17)	<0.001
Infection	0	18 (17)	<0.001
Others	0	7 (7)	<0.001
Not identifiable factor	186 (58)	47 (44)	0.009
Cardiac biomarkers			
Abnormal troponin levels (T or I)	286 (90)	98 (99)	0.167
Troponin I level peak value (ng/ml)	10.90 (4.20–32.75)	2.01 (1.20–4.77)	<0.001
Troponin T level peak value (pg/ml)	855 (243–2271)	340 (107–700)	<0.001
Abnormal creatine kinase levels	214 (67)	41 (39)	<0.001
Peak creatine kinase value (IU/l)	414 (190–918)	130 (100–264)	<0.001
Cardiac imaging data			
TTE LVEF	57 \pm 10	40 \pm 10	<0.001
LVEF < 50%	38 (12)	77 (73)	<0.001
LV angiogram	72 (23)	88 (83)	<0.001
Typical TTS LV angiogram morphology	14 (19)	71 (81)	<0.001
CMR	29 (9)	58 (55)	<0.001
Late gadolinium enhancement on CMR	24 (83)	0 (0)	<0.001

CMR, cardiac magnetic resonance; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; SCAD, spontaneous coronary artery dissection; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TTE, transthoracic echocardiogram; TTS, Takotsubo syndrome.

SCAD lesions predominantly affected distal segments of the coronary vessel (39%) and secondary branches (54%). According to the Saw *et al.* (9) classification, more than half of the SCAD lesions were classified as type 2 intramural hematomas (62%) whereas the classic double-lumen image (type 1 lesion) was present only in 20% of the cases (Fig. 1). The initial strategy in SCAD patients was mainly conservative (78%), whereas revascularization with percutaneous coronary intervention was required in only 70 SCAD patients (22%) due to the presence of an impaired initial coronary flow (TIMI 0-1) or signs or symptoms of ongoing ischemia.

Biomarker levels are shown in Table 1. Peak troponin levels (T or I) were elevated in the vast majority of the patients in both groups but SCAD patients showed

significantly higher levels. Likewise, peak creatine kinase levels were not only more often elevated but also higher in SCAD patients (Table 1).

Clinical outcomes

Regarding in-hospital events (Table 2), MACE was significantly higher in the TTS group (12% vs. 4.7%, $P < 0.001$). This difference was mainly driven by more episodes of heart failure onset or worsening of preexistent heart failure during admission (10% vs. 0.6%, $P < 0.001$). In addition, in the SCAD group, 3% of patients fulfilled myocardial reinfarction criteria and 4% required unplanned revascularization during admission by recurrent ischemia. Among those SCAD patients who initially managed conservatively, seven patients (3%) utterly required revascularization during admission for recurrent ischemia. New onset of atrial fibrillation was also more frequent in TTS patients (11% vs. 1%, $P < 0.001$). Mortality was also higher in the TTS group (5.7% vs. 1.3%, $P < 0.032$) mainly due to noncardiac causes (2.8% vs. 0%, $P = 0.014$). Median hospital stay did not differ between TTS and SCAD patients.

Treatment at discharge

Medical therapy at discharge is shown in Table 3. SCAD patients were prescribed more frequently antiplatelets drugs both as single aspirin (92% vs. 47%; $P < 0.001$) or dual antiplatelet therapy (59% vs. 2%; $P < 0.001$). SCAD patients also received more frequently treatment with beta-blockers (79% vs. 61%; $P = 0.003$) and statins (79 vs. 46%; $P < 0.001$).

Discussion

This study presents a comprehensive assessment and comparison of two still not well-understood 'nonatherosclerotic' causes of ACS, which may sometimes present as a real challenge in differential diagnosis. Two prospective large series of consecutive patients with these relatively rare clinical entities were compared. To the best of our knowledge, this work represents the first study systematically comparing unselected, real world consecutive patients presenting with these two elusive conditions. Moreover, patients' characteristics were carefully evaluated, prospectively, using standardized protocols specifically designed to capture the distinct clinical features of these unique clinical entities. Likewise, we consider that the high use of intravascular imaging to confirm SCAD diagnosis in our cohort, compared to other studies [10], constitutes, together with a parallel high use of CMR in the TTS group, a strong aspect of the present study.

In this study, TTS patients had worse in-hospital clinical outcomes with higher rate of MACE including all-cause mortality. TTS patients present a higher rate of heart failure, which seems in accordance with the pathophysiology of TTS as an acute left ventricular dysfunction has been previously well-reported [4]. Baseline characteristics

Table 2 In-hospital adverse events

Mean \pm SD, median (IQR), or n (%)	SCAD	TTS	P-value
	n = 318	n = 106	
Length of stay (days)	4 (3–6)	6 (4–9)	0.051
MACE (death, reinfarction, heart failure, stroke)	15 (4.7)	13 (12)	<0.001
Death (all cause)	4 (1.3)	6 (5.7)	0.032
Cardiac death	4 (1.3)	3 (2.8)	0.271
Noncardiac death	0 (0)	3 (2.8)	0.014
Heart failure	2 (0.6)	11 (10)	<0.001
Stroke	1 (0.3)	0 (0)	0.586
Reinfarction	10 (3)	0 (0)	0.065
Atrial fibrillation	3 (1)	12 (11)	<0.001
Unplanned revascularization	12 (4)	0 (0)	0.042
TVR	4 (1)	0 (0)	0.154
Non-TVR	1 (0.3)	0 (0)	0.586
Conservative treatment failure	7 (2)	0 (0)	0.122

MACE, major adverse cardiac event; SCAD, spontaneous coronary artery dissection; TTS, Takotsubo syndrome; TVR, target vessel revascularization.

Table 3 Treatment at discharge

n (%)	SCAD	TTS	P-value
	n = 314	n = 106	
Aspirin	289 (92)	50 (47)	<0.001
Clopidogrel	129 (41)	4 (4)	<0.001
Ticagrelor	59 (19)	0	<0.001
Prasugrel	10 (3)	0	0.063
DAPT	186 (59)	2 (2)	<0.001
Oral anticoagulants	22 (7)	10 (9)	0.347
Beta-blockers	247 (79)	65 (61)	0.003
ACEi/ARB	160 (51)	57 (54)	0.352
Statins	247 (79)	49 (46)	<0.001
Nitrate	35 (11)	0	<0.001
CCB	25 (8)	3 (3)	0.066

ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptors blockers; CCB, calcium channel blockers; DAPT, dual antiplatelet therapy.

depict an important 'age gap' that appears to constitute one of the main differences between these two clinical entities and reflects the perception of these syndromes in a real-world clinical setting. Age of the SCAD group was similar to that reported in other previous registries, and the same applies to the TTS group [10,11]. Hypertension and diabetes were more common in the TTS group. This may reflect an age-related issue, as cardiovascular risk factors tend to increase with age [12]. Moreover, older age is a well-known prognostic determinant for in-hospital adverse events in TTS patients [13].

Regarding precipitating factors, there was no identifiable trigger in more than half of SCAD patients. The most frequent identifiable triggers in SCAD were an emotional stress followed by intense physical activity. Precipitating factor distribution did not differ from those seen in previous registries [10,11]. In the TTS group, no identifiable precipitating factor was also the main finding, closely followed by physical factors. Our cohort included a 41% of secondary TTS forms counting surgery and infection as main physical stressors. This subset of TTS patients has been previously associated with a worse prognosis as compared to primary forms of TTS and this may also explain the adverse in-hospital prognosis of TTS patients in our

study [14]. Unexpectedly, emotional stress was more frequently seen among SCAD patients than in TTS (also called 'stress cardiomyopathy').

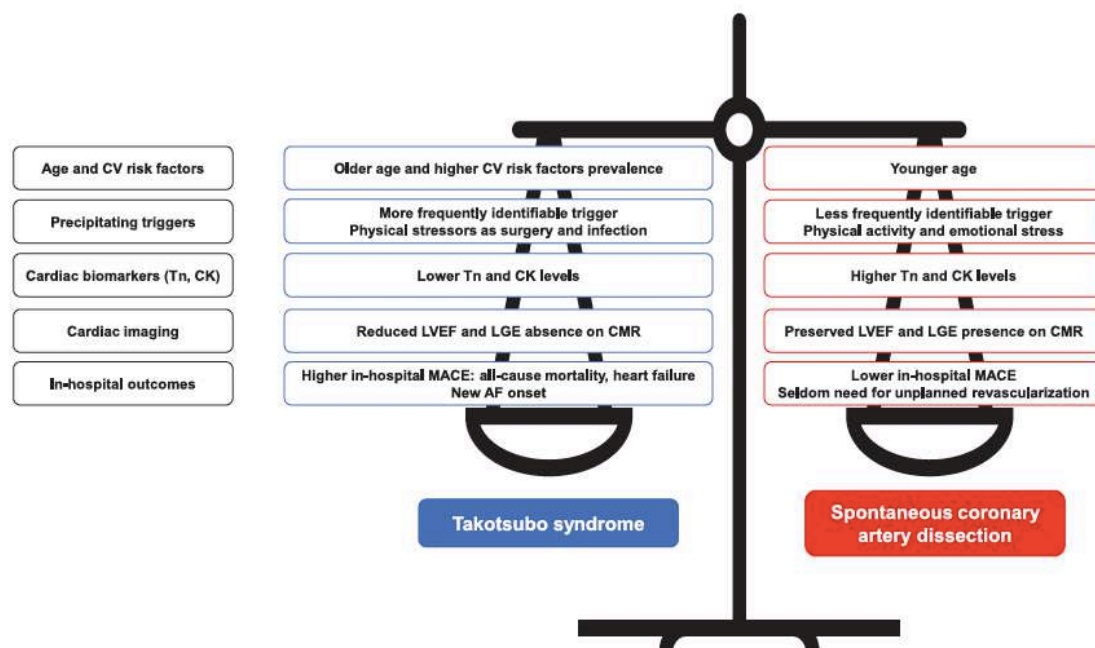
Atrial fibrillation rate was in accordance with previous reports in both SCAD and TTS [4,10]. Remarkably higher in TTS group and probably related to some extent to a lower LVEF, development of heart failure and the relatively high percentage of secondary TTS forms. This finding underscores the importance of a continuous cardiac rhythm monitoring during the acute phase of TTS. However, in our study, the higher rate of atrial fibrillation was not associated with a higher risk of stroke during hospitalization.

As previously discussed, SCAD and TTS may constitute a real challenge in differential diagnosis as they may share some clinical and electrocardiographic features at presentation. In this regard, and highlighting these similarities, we consider remarkable that, although performed only in a relatively low number of patients (20%), the SCAD group presented a typical apical TTS-like morphology left ventricular angiogram in 19% of cases. However, none of TTS patients presented late gadolinium enhancement in CMR. A comprehensive review of coronary angiogram and CMR in doubtful cases may be of great help in differential diagnosis.

LVEF was significantly lower in the TTS group. The greater acute myocardial dysfunction produced by TTS, in spite of a reduced myocardial injury and lack of significant myocardial necrosis, is likely implicated in the poorer in-hospital outcomes of these patients. Interestingly, a recent study suggests that SCAD patients, as compared with those with atherosclerotic coronary artery disease, either do not show macroscopic infarction on CMR or have small infarctions with preserved left ventricular function. Interestingly, in that study, SCAD patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction, initial TIMI 0/1 flow, multivessel involvement or concomitant connective tissue disease, developed larger myocardial infarctions on CMR [15].

Regarding medical treatment of these not yet well-understood clinical entities, we must keep in mind that to date, there are no randomized controlled trials comparing different pharmacological treatment strategies for neither SCAD nor TTS. Current practice is, therefore, based on registry observations, clinical experience and the extrapolation of non-SCAD ACS and heart failure treatment guidelines [3,16–19]. However, comparison of medical treatment at hospital discharge showed some striking differences, as SCAD patients received more frequently antiplatelet treatment (and also more intense) beta-blockers and statins. A higher beta-blocker prescription in SCAD seems reasonable considering a recent multivariate analysis from a large prospective SCAD cohort suggesting that beta-blocker treatment may reduce the risk of recurrences [20]. However, we found

Fig. 4



Main findings in the comparison of SCAD and TTS baseline characteristics and in-hospital outcomes. AF, atrial fibrillation; CK, creatine kinase; CV, cardiovascular; CMR, cardiac magnetic resonance; LGE, late gadolinium enhancement; LVEF, left ventricular ejection fraction; MACE, major adverse cardiac event; SCAD, spontaneous coronary artery dissection; Tn, troponin; TTS, Takotsubo syndrome.

no differences in angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers use, although their long term use in TTS may be associated with improved late outcomes [2,21]. Aspirin and P2Y12 inhibitors use were more frequently used in the SCAD group, following current recommendations in patients who undergo coronary stenting and, without clear evidence, in SCAD patients conservatively managed [3,18,19]. Interestingly, no differences were observed in respect of oral anticoagulation use in spite of a higher prevalence of atrial fibrillation in TTS patients. Finally, statin prescription at discharge was surprisingly higher in SCAD patients even if the rationale for prescribing statins in these patients remains unclear and a previous study suggested that this treatment might increase the recurrence risk [22].

Last but not least, in-hospital mortality in our study was concordant with that reported in previous series of patients with SCAD and TTS [2,10,23]. Importantly, TTS patients showed more than four-fold increase in in-hospital mortality. Surprisingly, however, although LVEF was lower and heart failure rate was higher in TTS patients compared with SCAD patients, noncardiac death was the main cause of this increased mortality. This could

reflect the importance of physical stressors and concomitant conditions in TTS acute prognosis. Alternatively, the old age of many patients with TTS may be implicated.

A systematic illustration of our main findings comparing SCAD and TTS baseline characteristics and in-hospital outcomes is shown in Fig. 4.

Study limitations

The main limitation of the present study is its observational character leading to absence of standardized diagnostic and therapeutic approaches. However, this provides a closer proximity to real life situation as a strength point. In the same lines, in spite of careful prospective analysis of baseline characteristics, many unmeasured confounders may influence the results of our study. With a reasonable sample size for the low general prevalence of these diseases, we consider that the 'age gap' between the two studied groups is nothing but the reality of both disease and constitutes *per se* a main element in their distinction.

Conclusion

SCAD and TTS predominantly affect women. Compared with SCAD, TTS patients are significantly older and

have a higher prevalence of hypertension and diabetes. TTS patients have worse in-hospital outcomes including a higher risk of mortality during admission compared with SCAD.

Acknowledgements

Every author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**:297–312.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; **373**:929–938.
- Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018; **39**:3353–3368.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**:8–27.
- Napp LC, Ghadri JR, Bauersachs J, Templin C. Acute coronary syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: the suspect may not always be the culprit. *Int J Cardiol* 2015; **187**:116–119.
- Y-Hassan S, Themudo R, Maret E. Spontaneous coronary artery dissection and takotsubo syndrome: the chicken or the egg causality dilemma. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; **89**:1215–1218.
- Duran JM, Naderi S, Vidula M, Michalak N, Chi G, Lindsay M, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with takotsubo syndrome: novel insights from a tertiary center registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; **95**:485–491.
- Buccheri D, Zambelli G. The link between spontaneous coronary artery dissection and takotsubo cardiomyopathy: analysis of the published cases. *J Thorac Dis* 2017; **9**:5489–5492.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al.; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; **126**:2020–2035.
- Saw J, Staroytov 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**:1188–1197.
- Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**:650–656.
- Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis* 2019; **6**:19.
- Citro R, Rigo F, Previtali M, Ciampi Q, Canterin FA, Provenza G, et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**:93–98.
- Núñez-Gil U, Almendro-Delia M, Andrés M, Sionis A, Martín A, Bastante T, et al.; RETAKO investigators. Secondary forms of Takotsubo cardiomyopathy: a whole different prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016; **5**:308–316.
- Al-Hussaini A, Abdelaty AMSEK, Gulsin GS, Arnold JR, Garcia-Guimaraes M, Premawardhana D, et al. Chronic infarct size after spontaneous coronary artery dissection: implications for pathophysiology and clinical management. *Eur Heart J* 2020; **41**:2197–2205.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018; **39**:2047–2062.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; **37**:2129–2200.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.; ESC Scientific Document Group. 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**:267–315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; **39**:119–177.
- Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Staroytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**:1148–1158.
- Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; **174**:696–701.
- 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**:579–588.
- Mahmoud AN, Al-Ani M, Saad M, Elgendy AY, Elgendy IY. Development and validation of a simple integer risk score for prediction of in-hospital mortality following Takotsubo syndrome. *Heart Lung* 2016; **45**:510–514.