

Tesis de Posgrado

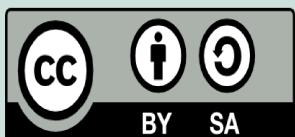
Tomalá López, William Enrique

Infarto de Miocardio con Arterias Coronarias No Obstructivas en la mujer

2022

Institución: Universidad Nacional Arturo Jauretche

Carrera: Especialización en Cardiología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución – Compartir igual 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Tomalá López, W. E. (2022). *Infarto de Miocardio con Arterias Coronarias No Obstructivas en la mujer* [tesis de especialización, Universidad Nacional Arturo Jauretche].

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>

CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL ARTURO JAURETCHE

TRABAJO FINAL INTEGRADOR:

**INFARTO DE MIOCARDIO CON ARTERIAS CORONARIAS NO
OBSTRUCTIVAS EN LA MUJER.**

WILLIAM ENRIQUE TOMALÁ LÓPEZ

Año 2022

Índice.	
1 Introducción2
2 Metodología	3
3 Desarrollo.	4
3.1 Infarto de miocardio en la mujer.	4
3.1.1 Historias y prejuicios sobre el infarto de miocardio en la mujer.	4
3.1.2 Diferencias entre sexos en el IAM.	5
3.1.2.1 Diferencias en la fisiopatología.....	5
3.1.2.2 Diferencias en la presentación clínica.	5
3.1.2.3 Diferencias en los factores de riesgo cardiovascular.	6
3.1.2.4 Diferencias en el tratamiento.....	6
3.1.2.5 Diferencias en la mortalidad.....	6
3.2 Clasificación del infarto de miocardio en la mujer.....	7
3.2.1 Clasificación Virgo.	7
3.3 Infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas en la mujer.	8
3.3.1 Definición.....	8
3.3.2 Prevalencia.....	9
3.3.3 Relación con el estado psicológico.....	10
3.3.4 Relación con la genética.....	11
3.3.5 Relación con las trombofilias	12
3.4 Mortalidad y Morbilidad.	12
3.4.1 Mortalidad hospitalaria.....	12
3.4.2 Mortalidad a largo plazo	13
3.4.3 Morbilidad	13
3.5 Causas específicas de MINOCA en la mujer.....	15
3.5.1 Ateroesclerosis coronaria no obstructiva.	15
3.5.2 Trombosis y embolia coronaria.....	16
3.5.3 Espasmo coronario epicárdico.....	17
3.5.4 Disfunción microvascular coronaria.	17
3.5.5 Disección espontánea de arteria coronaria.	19
3.6 Estudios complementarios específicos de MINOCA.....	20
3.6.1 Pruebas de reactividad coronaria.	20
3.6.2 Ultrasonido intravascular y tomografía de coherencia óptica.	21
3.6.3 Resonancia magnética cardiaca.....	21
3.7 Evidencia de tratamiento médico en MINOCA.....	24
3.7.1 Antiplaquetarios.....	25
3.7.2 Estatinas.....	25
3.7.3 Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.	26
3.7.4 Betabloqueantes.....	26
3.7.5 Bloqueadores de canales de calcio.	27
3.7.6 Rehabilitación cardiovascular.	27
4 Discusión.....	28
5 Conclusiones.....	31
6 Referencias bibliográficas.....	32
7 Tablas y figuras.....	39

1 Introducción

La cardiopatía isquémica (CI) es la principal causa de muerte en el mundo. En el año 2016 la organización mundial de la salud (OMS) le atribuyó el 16,6% de todas las muertes. Cuando se analiza por sexo, se mantiene como principal causa de muerte en ambos grupos, pero se observa una proporción levemente mayor en las mujeres. Representa el 16,88% de todas las muertes en las mujeres y el 16,32% de todas las muertes de los hombres. (1)

La CI tiene aspectos diferenciales importantes de reconocer entre ambos géneros. En la CI estable, las mujeres tienen una mayor prevalencia de enfermedad coronaria (EC) no obstructiva (34,4%) que los hombres (11,3%). (2,3)

El sexo femenino es menor prevalente que el masculino en los ensayos clínicos de síndrome coronario agudo (SCA). Esto, en parte se debe a que los SCA son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, pero también se debe a que las mujeres son subdiagnosticadas como SCA más frecuentemente que los hombres. Solo el 26,8% de la población de los estudios son mujeres, y esta representación disminuyó de 27,8% en 2001-2006 a 24,9% en 2013-2018. Cuando se analiza en base al tratamiento, la proporción de mujeres es del 27,8% en ensayos que evalúan cirugía, 27,1% en ensayos con drogas y 25,6% en ensayos con dispositivos. (4)

Entre pacientes que cursan un IAM, la prevalencia de arterias coronarias sin lesiones obstructivas es de 6 a 9%, siendo más frecuente en pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), mujeres y jóvenes. El estudio VIRGO (“Rol del género en los resultados de pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio”), que analizó pacientes menores de 55 años con IAM, informó que las mujeres presentan cinco veces más probabilidad que los hombres de padecer un IAM con EC no obstructiva (OR 4,8; IC 95% 3,3-7,1).(5-7)

El objetivo de este trabajo es describir la información existente acerca del IAM con EC no obstructiva, el denominado MINOCA (myocardial infarction in non obstructive coronary arteries), la representación que tiene la mujer en esta enfermedad y su relevancia clínica. Explorará también la evidencia del tratamiento médico y de los métodos diagnósticos complementarios utilizados en esta patología, enfocado en la mujer.

2 Metodología

Se realizó una revisión de la literatura que incluyó artículos originales, revisiones, editoriales, guías y consensos, indexados en Medline por medio de gestor de búsqueda PubMed de los últimos veinte años. Además, se accedió por medio de las referencias de artículos principales a estudios originales de mayor importancia.

Estrategia de búsqueda:

- ((("Myocardial Infarction"[Mesh]) AND "Female"[Mesh]) NOT "Case Reports"
[Publication Type])
- (((("Myocardial Infarction"[Majr]) AND "Coronary Disease"[Majr]) NOT "Coronary Occlusion"[Mesh])) NOT "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) NOT "Angioplasty"[Mesh]
- Término: MINOCA

3 Desarrollo

3.1 Infarto de miocardio en la mujer

3.1.1 Historias y prejuicios sobre el infarto de miocardio en la mujer

En las primeras décadas del siglo XX, el IAM era considerado una enfermedad exclusiva de los hombres y con frecuencia fatal. Una revisión de la Asociación Americana del Corazón (AHA) determinó que la información existente desde 1950 hasta mediados de la década de 1960 se centraba en cómo las mujeres podían cuidar los corazones de sus esposos. Desde mediados de la década de 1960 hasta 1970 la información se basó en prevención, FRCV y signos de alarma. (8–10)

Una de las primeras referencias de la mortalidad del IAM en la mujer fue dada por el estudio Framingham en el año 1979. Tras el seguimiento de 20 años, evidenció peor pronóstico en la mujer, principalmente debido a una tasa de mortalidad temprana más alta (45%). Además, reportó reinfarto en el 40 % de las mujeres dentro de los 5 años posteriores al primer IAM, demostrando que las mujeres eran más propensas a la muerte y al reinfarto que los hombres. (11)

En 1991, Etta Hulme publicó una caricatura muy adecuada para la época, donde se observa un médico sentado frente a su escritorio con una paciente mujer, con la historia: "Tenemos estudios de moscas de la fruta, ratones, hámsters, ranas, monos y hombres con esta afección, pero la investigación médica que utiliza a las mujeres como sujetos nunca se le ocurrió a nadie". (8)

La AHA en el año 1997 realizó una encuesta que demostró que solo el 7% de las mujeres eran conscientes de que la enfermedad cardiovascular (ECV) representaba el mayor riesgo para su salud y solo el 30% la identificó como principal causa de muerte. A partir de este hallazgo se inició una campaña de concientización de la ECV entre las mujeres. (10)

El cambio de conciencia se presentó a principios de este siglo, con evidencia que la ECV representaba la causa de muerte de más de 500000 mujeres por año en los EEUU, equivalente al 41,3% de todas las muertes femeninas, siendo mayor que todos los tipos de cáncer juntos. (10)

En el año 2016 se publicó la primera declaración científica de la AHA sobre el IAM en mujeres. A pesar del paso del tiempo y del surgimiento de información contundente relacionada con el tema, sigue existiendo un vacío significativo con respecto a la conciencia de ECV en las mujeres. Una encuesta realizada por la *Women's Heart*

Alliance, publicada en el año 2017, demostró que solo el 45% de las mujeres son conscientes que es la principal causa de muerte. Además, solo el 22% de los médicos de atención primaria y el 42% de los cardiólogos se sentían bien preparados para evaluar el riesgo de ECV de sus pacientes mujeres ($P = 0,04$). (9,12)

3.1.2 Diferencias entre sexos en el IAM

3.1.2.1 Diferencias en la fisiopatología

La trombosis asociada a la placa aterosclerótica coronaria y la consecuente interrupción del flujo representa la patogénesis principal del IAM. El análisis de 22 estudios de autopsias de muertes súbitas e IAM en los que se exploraron microscópicamente 1847 arterias coronarias con el fin de identificar la causa subyacente de la trombosis, se identificó ruptura de la placa ateroesclerótica en el 73% de los casos en los que se detectó trombosis coronaria. Cuando se analizó por sexo la ruptura de placa se presentó en el 76 % de los hombres y 55 % de las mujeres. (13)

Un estudio de tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography -OCT*) en 822 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) evidenció ruptura de placa en el 68,6% y erosión de placa en el 25,4% de los pacientes. La erosión de la placa fue más frecuente en mujeres menores de 50 años en comparación con aquellas mayores (47,1% vs. 17,4% $P = 0,009$). (14)

3.1.2.2 Diferencias en la presentación clínica

Existe diferencia en la presentación clínica del IAM entre la mujer y el hombre. El síntoma principal es el dolor precordial característico en ambos sexos. Las mujeres presentan con mayor frecuencia otros síntomas asociados, como irradiación del dolor a espalda o brazos (57% vs. 50% $P= 0,025$), palpitaciones (6% vs. 2% $P= 0,001$), disnea (33% vs. 19% $P= 0,001$), náuseas o vómitos (26% vs.16% $P = 0,001$) y suelen presentar dos o más síntomas simultáneos (43% vs. 37% $P = 0,004$) en comparación con los hombres. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la presentación en el departamento de emergencias no difiere significativamente entre ambos sexos. (15,16)

La AHA en su actualización de estadísticas de ECV y ACV del año 2015, informó que la edad promedio del primer IAM es aproximadamente de 65 años en hombres y 71,8 años en mujeres. El estudio Framingham reveló que la incidencia de IAM en pacientes jóvenes, en grupos de edad de 30 a 34, 35 a 44 y 45 a 54 años fue de 12,9, 38,2 y 71,2 por 1000 hombres y 2,2, 5,2 y 13 por 1000 mujeres, respectivamente. Más del 25% fueron silenciosos y las mujeres presentaron mayor proporción de IAM no reconocidos. (17,18)

3.1.2.3 Diferencias en los factores de riesgo cardiovascular

El estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiological*) informó que las mujeres presentan menos FRCV (puntuación de riesgo INTERHEART 8 en mujeres vs. 11 en hombres P <0,0001) en la de población sin antecedentes de ECV, por lo que presentan 41% menos de riesgo de IAM (HR 0,59). Las mujeres son menos fumadoras (10% vs. 36% P <0,0001), realizan menos actividad física (43% vs. 45% P <0,0001), se asocia con mayor frecuencia a depresión probable (14% vs. 8% P <0,0001), baja educación (46% vs. 37% P <0,0001) y mayor índice de masa corporal (26,6 vs. 25,7 kg/m²) en comparación con los hombres. Las concentraciones medias de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y ApoA1 son más altas en mujeres que en hombres. Por el contrario, las mujeres tienen concentraciones más bajas de triglicéridos y ApoB. (3)

3.1.2.4 Diferencias en el tratamiento

Un análisis publicado en el año 2019 acerca de los “Indicadores de calidad de atención en las hospitalizaciones por infarto de miocardio en Inglaterra y Gales del Proyecto de Auditoría Nacional de Isquemia Miocárdica” observó que las mujeres recibieron con menos frecuencia la atención indicada por las guías y tuvieron mayor mortalidad a los 30 días que los hombres (5,2% vs. 2,3% P< 0,001). Además, un estimado de 8243 muertes en mujeres podrían haberse evitado si el indicador de calidad hubiera sido igual al de los hombres (OR 0,96; IC 95% 0,96-0,96 p <0,001). (19)

El estudio PURE confirmó que las mujeres tienen menor probabilidad de recibir tratamiento de prevención secundaria. Reciben con menor frecuencia antiagregantes plaquetarios (OR 0,65), inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (OR 0,86), estatinas (OR 0,70) y tratamiento antihipertensivo (OR 0,82). Son más propensas a recibir diuréticos (OR 1,56), bloqueadores de canales de calcio (BCC) (OR 1,28), hipoglucemiantes (OR 1,31) y sin diferencia en los betabloqueantes (BB) en comparación con los hombres. Además, tienen menos probabilidades de realizarse ecocardiogramas (OR 0,77), pruebas de esfuerzo (0,72), angiografías coronarias (0,62) y procedimientos de revascularización (OR 0,37). Esto se presentó en todos los países y en todos los niveles económicos. (3)

3.1.2.5 Diferencias en la mortalidad

El ACTION Registry-GWTG (*Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines*) informó mayor mortalidad en el IAM en mujeres en comparación con los hombres (3,6% vs. 2,4% P <0,0001). El estudio

CRUSADE (*Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines*) observó peor pronóstico en las mujeres con síndrome coronaria agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) por mayor riesgo de muerte hospitalaria, reinfarto, insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV) y transfusión. (20,21).

La mortalidad dentro del año del primer IAM en los pacientes ≥45 años es del 19% en hombres y 26% en mujeres. Entre los pacientes de 45 a 64 años, la mortalidad es del 5% en hombres blancos, 8% en mujeres blancas, 14% en hombres negros y 9% en mujeres negras. En pacientes ≥65 es de 25% en hombres blancos, 30% en mujeres blancas, 25% en hombres negros y 30% en mujeres negras. (18)

Este resumen de la evidencia confirma que existen diferencias de sexo con respecto a las características clínicas, angiográficas, tratamiento y pronóstico en todo el espectro de la cardiopatía isquémica. Si bien el pronóstico de la mujer con SCA es peor que del hombre, las diferencias de edad en la presentación, ya que las mujeres presentan su primer infarto 5 a 10 años después que los hombres, y en los tratamientos recibidos durante la internación pueden actuar como confundidores en la asociación entre sexo y mortalidad. Esto impide obtener conclusiones definitivas al respecto. (8,23)

3.2 Clasificación del infarto de miocardio en la mujer

3.2.1 Clasificación Virgo

En el año 2015 el estudio VIRGO, basado en el antecedente que la EC obstructiva epicárdica y el mecanismo de ruptura de placa son menos frecuentes en las mujeres, presentó una nueva taxonomía para ayudar a definir y clasificar las diversas presentaciones fenotípicas del IAM en mujeres jóvenes. Esta clasificación fue desarrollada empíricamente, y definió 5 grupos basados en características anatómica y angiográficas: **Clase I:** Estenosis/trombosis crítica, definida como estenosis >70%, reserva de flujo fraccional (FFR) < 0,8 o trombosis en angiograma. **Clase II:** Estenosis ≥50% en al menos un vaso epicárdico, pero sin una estenosis/trombosis crítica. **Clase III:** Estenosis < 50% en los vasos epicárdicos. Las clases II y III se dividieron además en subtipo A: con evidencia de desajuste de oferta y demanda, y subtipo B: sin evidencia de desajuste de oferta y demanda. **Clase IV:** mecanismo alternativo específico que incluye disección espontánea de la arteria coronaria, vaso espasmo y embolia coronaria. **Clase V:** indeterminado. Se analizaron pacientes menores de 55 años con IAM. La Tercera Definición Universal de IAM no logró clasificar al 9% de los pacientes: 1,5% en varones y 12% en mujeres. Es decir que aproximadamente una de

cada ocho mujeres jóvenes no entraban en esta clasificación de IAM. El 94% de los no clasificables fueron mujeres. Al usar la taxonomía VIRGO, se clasificó en el grupo de etiología indeterminada solo el 1%. (9,23-26)

La taxonomía VIRGO fue comparada con la Cuarta Definición Universal de IAM, en un estudio de 177 mujeres menores de 55 años con IAM del *Yale New Haven Health*. El 17,5% de las mujeres no pudo ser clasificada con la Cuarta Definición Universal de IAM, en comparación al 1,1% con la clasificación VIRGO. El estudio mostró que una de cada tres mujeres no presentó el mecanismo clásico de disrupción de placa/trombosis. El 24% presentó infartos por los mecanismos III y IV de la taxonomía Virgo. (25)

3.3 Infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas en la mujer

3.3.1 Definición

El término MINOCA (*Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*) fue utilizado por primera vez en el año 2012 por Beltrame, J. y posteriormente incorporado por la Sociedad Europea de Cardiología y la Cuarta Definición Universal de IAM. (27-31)

Los pacientes bajo esta denominación cumplen con los criterios de IAM, pero no presentan EC obstructiva definida como estenosis $\geq 50\%$ del diámetro de un vaso epicárdico mayor en angiografía invasiva o angiotomografía computarizada. Este subtipo de SCA se documentó por primera vez en informes de autopsias de necrosis miocárdica con ausencia de aterosclerosis coronaria significativa. Las primeras publicaciones registradas datan del año 1928. (32,33)

La AHA, en su declaración científica sobre MINOCA, modificó y actualizó los criterios diagnósticos (ver Tabla N° 1). Consiste en tres criterios: diagnóstico de IAM basado en los criterios de la Cuarta Definición Universal de IAM, revisión de angiografía para confirmación de arterias coronarias no obstructivas y descarte de elevación de troponina de etiología no cardiaca o no isquémica. (33)

La fisiopatología puede deberse a mecanismos aterotrombóticos agudos o no aterotrombóticos. En el primer caso la interrupción transitoria del flujo por una placa ateroesclerótica y la trombosis coronaria pueden ser causa, es decir IAM tipo 1. La disfunción microvascular, el espasmo, la embolia y la disección coronaria espontánea también pueden estar involucrados, es decir IAM tipo 2. Estos mecanismos se pueden superponer entre sí, en conjunto con otras causas posibles (ver Figura N°1). (27,30,34)

La clasificación fisiopatológica basada en las anormalidades regionales del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo los divide en dos grupos: patrón epicárdico y patrón microvascular. El patrón epicárdico se limita a un territorio teórico de arteria coronaria e incluye la enfermedad ateroesclerótica, disección espontánea, trombosis y espasmo de la arteria coronaria epicárdica. El patrón microvascular se extiende a más de un territorio teórico de arteria coronaria epicárdica e incluye al espasmo microvascular coronario, microembolismo o embolia coronaria, miocarditis y síndrome tako-tsubo. (35,36)

La Cuarta Definición Universal de IAM no considera a la miocarditis y al síndrome de tako-tsubo como etiología de MINOCA. La miocarditis presenta un mecanismo no isquémico de daño de los miocitos, mientras que el síndrome de tako-tsubo es una miocardiopatía de estrés reversible, por lo que no representan un IAM verdadero. (27)

3.3.2 Prevalencia

En la revisión sistemática de Pasupathy y cols. reportaron la prevalencia de MINOCA en mujeres. Observaron que en 70253 pacientes con IAM y EC obstructiva, el 24% fueron mujeres, mientras que en 5322 pacientes con MINOCA ascendió al 43%. De 19149 mujeres con IAM 2288 padecieron MINOCA (11,9%), mientras que en varones fueron 3033 sobre 56425 IAM, el 5,4%. (5)

En el registro SWEDEHEART (*Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies*), el 62% de los pacientes con diagnóstico de MINOCA fueron mujeres.(ver Tabla N° 2 y 3).(38)

Los pacientes con diagnóstico de MINOCA tienen más probabilidad de ser mujeres (OR 2,1) y jóvenes (OR 4,1). Se asocian con menor frecuencia a diabetes mellitus (DM) (RR 0,57), dislipemia (RR 0,75 o OR 0,6) e hipertensión arterial (HTA) (RR 0,87) en comparación con el IAM por EC ateroesclerótica obstructiva. (ver Tabla N°2). (5,6)

La prevalencia de MINOCA en mujeres con IAM es mayor que en los hombres, independientemente de la forma de presentación. Esto fue demostrado por Chokshi y cols. en un estudio de 258 pacientes con IAM, observado una prevalencia del 32% en las mujeres (29/90 mujeres) vs. 11% (19/168 hombres, P <0,001). Esta diferencia de prevalencia se mantuvo en el IAMCEST (30% mujeres vs. 12% hombres P= 0,04) y en el IAMSEST (32% mujeres vs. 11 % hombres P <0,001). (39)

En el registro ACTION-GWTG, la presentación como MINOCA fue más frecuente en mujeres que en hombres (10,5% vs. 3,4% P <0,0001) y en pacientes que se presentaron con IAMSEST (8,9% IAMSEST vs. 2,2% IAMCEST P <0,0001). La mayor prevalencia en la mujer se mantuvo independientemente de la forma de presentación (IAMCEST (3,6% vs. 1,6% P <0,0001) e IAMEST (15% vs. 5% P <0,0001)). Al analizar la edad de los pacientes con MINOCA, las mujeres presentaron mayor edad que los hombres (63 vs. 54 años P <0,0001). (20)

El estudio CRUSADE analizó las diferencias entre mujeres y hombres con IAMSEST y EC no obstructiva, observando mayor prevalencia en mujeres (14,7% mujeres vs. 6,3% hombres P < 0,0001). Dentro de los pacientes con diagnóstico de MINOCA, las mujeres presentaron mayor edad (63 años vs. 53 años P < 0,001), más HTA (65% vs. 52% P < 0,0001), DM (19% vs. 16% P = 0,004), dislipemia (35% vs. 31% P= 0,008) y menos tabaquismo (23% vs. 36% P<0,001) en comparación con los hombres. (40)

Reynolds y cols., en un estudio prospectivo de 121 casos, realizaron el diagnóstico de MINOCA en 50 (41%) mujeres, con edad media de 57 ± 13 años. El dolor torácico se presentó en el 92% y anomalías en el electrocardiograma en el 68% de los casos, presentando elevación del segmento ST en 11 (22%), depresión del segmento ST en 7 (14%), bloqueo de rama izquierda en uno (2%) e inversión de la onda T en 22 (44%). (41)

En resumen, la distribución de sexo femenino en pacientes con MINOCA triplica en general la prevalencia en varones. El porcentaje de IAM que se presentan como MINOCA en mujeres va de 10,5 % a 32%, con menor prevalencia en IAMCEST (3.6% a 30%) que en IAMEST (14,7% a 32%).

3.3.3 Relación con el estado psicológico

Un estudio de casos controles de 69 pacientes (31,9% mujeres) con diagnóstico de MINOCA comparados con 178 pacientes (22,5% mujeres) con IAM con EC ateroesclerótica obstructiva, informó en el primer grupo mayor proporción de enfermedades psiquiátricas (28% vs. 13% P <0.01), estrés emocional (76% vs. 32% P <0,001) y toma de drogas estimulantes ilegales como cocaína y anfetaminas (10,5% vs. 0,6% P = 0,005).(42)

El estudio VIRGO, entre pacientes con MINOCA, informó mayor prevalencia de estrés en mujeres que en hombres al momento del evento (P=0,03), pero sin diferencias al mes (P=0,09) y al año (P= 0,20). La prevalencia de enfermedades psiquiátricas fue

analizada en 88 pacientes (54,5% mujeres) con diagnóstico de MINOCA, mostrando que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer ansiedad fóbica que los hombres (OR 1,2; IC95%, 1,04-1,4). (4,43)

Todos los estudios antes mencionados se analizaron una vez excluido el síndrome de tako-tsubo, confirmando la relación del estado psicológico y esta entidad.

La depresión y ansiedad también se analizaron en un estudio de casos y controles de 176 pacientes (73% mujeres) con MINOCA, observando mayor prevalencia de depresión y ansiedad (35% y 27%) en comparación de la población sana (9% y 9%), pero sin diferencia con pacientes con IAM por EC ateroesclerótica obstructiva (30% y 21%). La limitación de este estudio radica en la inclusión en el análisis de pacientes con diagnóstico de síndrome de takotusbo que correspondía al 44% de la población de estudio. (44)

Un estudio chino de 634 pacientes (59% mujeres) con diagnóstico de MINOCA, identificó a la depresión como un factor pronóstico independiente de mortalidad por todas las causas (HR 7,2; IC95% 4,7-11) y de eventos cardiovasculares mayores (HR 3,4; IC95% 2,4-4,6). (45)

Estos datos apoyan la hipótesis que el estado psicológico representa una condición importante en el desarrollo y evolución de MINOCA en la mujer.

3.3.4 Relación con la genética

Se analizó el perfil de expresión génica de mujeres con diagnóstico de MINOCA (n:11), IAM con enfermedad ateroesclerótica obstructiva (n: 12) y de un grupo control con enfermedad ateroesclerótica no obstructiva que se realizó angiografía de manera electiva (n:9), observando que las pacientes con MINOCA tenían transcripciones diferentes ($P <0,05$) con expresión diferencial del “Receptor del estrógeno” (ER), “Diana de rapamicina en células de mamífero estrogen receptor” (mTOR) y del “Factor de iniciación eucariota 2” (eIF2). Además, se observó sobrerepresentación de transcripciones asociadas con las células T citotóxicas en pacientes con MINOCA en comparación con los pacientes con infarto clásico. (46)

La mutación con cambio de sentido del gen TLN1 se ha relacionado recientemente con la disección espontánea de arteria coronaria de tipo familiar y esporádica, el cual tiene asociaciones funcionales indirecta con otros genes también relacionados como el LRP1, PHACTR1 y FBN1. Un estudio de asociación de genoma completo realizado

por la Clínica Mayo en 667 mujeres con diagnóstico de disección espontánea de arteria coronaria comparado con 1817 mujeres sanas, determinó el aumento de riesgo en presencia de polimorfismos de un solo nucleótido en 5 loci, 1q21.3 (OR 1,7), 6p24.1 (OR 1,7), 12q13.3 (OR 1,6), 15q21.1 (OR 1,7) y 21q22.11 (OR 2,1), y estos están dentro o cerca de un gen de los antes mencionados. Estos datos, publicados en los últimos dos años sugieren una relación genética importante que brinda un mejor entendimiento de la mayor prevalencia de MINOCA en mujeres y jóvenes. (47,48)

3.3.5 Relación con las trombofilias

El 14% de los pacientes con MINOCA pueden tener trombofilia. Se han detectado trastornos congénitos que incluyen al factor V Leiden, deficiencia de proteína C y S, y deficiencia de factor XII, además de adquiridos asociados a enfermedad del tejido conectivo y el uso de píldoras anticonceptivas. El estudio VIRGO solo detectó 3% de síndrome de hipercoagulabilidad, por lo que el papel patogénico de estas anomalías no está claro. (26,28,29)

Pasupathy y cols. informaron en pacientes con MINOCA una prevalencia de 12% de factor V de Leiden siendo mayor a la documentada en las poblaciones occidentales (3% al 7%), deficiencia de proteínas C y S de 2,6% similar a la presente en EC ateroesclerótica obstructiva (0,1% a 1%) y deficiencia de factor XII de 2,5%. (5)

Un estudio que analizó las variantes genéticas protrombóticas como factores de riesgo de IAM, determinó que en las mujeres jóvenes con IAM, la frecuencia alélica de factor V de Leiden y de Factor II G20210A es significativamente mayor en comparación con la población general (OR 3,67 para factor V Leiden y OR 3,84 para factor II G20210A). (49)

3.4 Mortalidad y Morbilidad

3.4.1 Mortalidad hospitalaria

Pasupathy y cols., y el registro SWEDEHEART informaron una mortalidad hospitalaria de 0,9% en MINOCA. Cuando se comparó con el IAM con EC ateroesclerótica obstructiva presenta un menor riesgo de muerte (OR 0,37; IC 95% 0,2-0,67). (5,38)

El estudio CRUSADE no observó diferencia en la mortalidad hospitalaria (0,6% vs. 0,7%), ni en el shock cardiogénico (1% vs. 0,7% P= 0,29) entre mujeres y hombres con IAMSEST y sin EC obstructiva. Las mujeres con diagnóstico de MINOCA se presentan en la mayoría de los casos (84%) en clase Killip Kimbal I, 10% Killip Kimbal II y 6% presenta al ingreso o desarrolla shock cardiogénico durante la hospitalización. (40,41)

El registro ACTION-GWTG tampoco observó diferencia en la mortalidad hospitalaria entre mujeres y hombres con diagnóstico de MINOCA (1% vs. 1,1% P= 0,84). En las mujeres, la mortalidad hospitalaria de MINOCA sigue siendo menor cuando se compara con el IAM con EC obstructiva (1% vs. 3,9%). (20)

3.4.2 Mortalidad a largo plazo

Pelliccia y cols. informaron mortalidad anual de 2,2% en pacientes con diagnóstico de MINOCA, aumentando a los dos años a 3,8%. El registro SWEDEHEART informó mortalidad de 14% a los 4,5 años. En el análisis por meta-regresión, la mortalidad a largo plazo no presentó asociación con la edad, ni el sexo. (37,38)

Cuando se compara con la mortalidad anual del IAM con EC ateroesclerótica obstructiva, MINOCA tiene menor riesgo de muerte (RR 0,60; IC 95% 0,5- 0,8), aunque hay estudios que difieren. El estudio VIRGO no evidenció diferencia en la mortalidad entre MINOCA e IAM con EC obstructiva a los 30 días (1,1% vs. 0,6% P = 0,43) ni al año (1,7% vs. 2,3% P = 0,68). (4,37)

Un estudio realizado a partir del registro ANZACS-QI (*All of New Zealand, Acute Coronary Syndrome–Quality Improvement*) comparó pacientes con diagnóstico de MINOCA con una población del mismo sexo, edad y sin antecedentes de ECV. Observó que los pacientes con diagnóstico de MINOCA presentaban el doble de mortalidad o IAM en el seguimiento a dos años (4,6% vs. 2,2 % P <0,001). (50)

En los pacientes con MINOCA, el estudio VIRGO informó mayor mortalidad al año en mujeres que en hombres. Se reportaron ocho muertes en las mujeres (una con vaso espasmo coronario, dos con disección espontánea de arteria coronaria y cinco con mecanismo indefinido) y ninguna en hombres. (4,24)

3.4.3 Morbilidad

El efecto de esta entidad sobre la salud de los pacientes una vez superado el evento agudo es un tema de interés creciente. Al igual que el IAM clásico, afecta la capacidad física y calidad de vida post IAM. Un estudio realizado a las seis semanas del acontecimiento, informó que los pacientes con MINOCA en comparación con personas sanas, tienen capacidad física reducida (P <0,001) y a los tres meses menor calidad de vida por puntajes más bajos en escalas resumidas de componentes de salud física y de salud mental (P <0,001). Incluso comparados con pacientes con IAM por EC obstructiva, presentan puntuaciones más bajas en las escalas resumidas de componentes mentales (P = 0,012), salud mental (P =0,016) y vitalidad (P=0,008). (51)

En el registro SWEDEHEART, los pacientes con diagnóstico de MINOCA en el seguimiento de cuatro años presentaron reinfarto el 7,1%, ACV isquémico el 4,3% y hospitalizaciones por IC el 6,4%. En el registro ACTION-GWTG, en MINOCA las mujeres tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte hospitalaria, reinfarto, shock cardiogénico o IC) en comparación con los hombres (5,4% vs. 4,1% P <0,0001). (20,52)

El reinfarto es un tema interesante y contradictorio. En el registro SWEDEHEART se observó que 47% de los pacientes que sufrieron reinfarto y se les realizó nueva cinecoronariografía tuvieron progresión a EC obstructiva. Esto fue más frecuente en hombres (OR 2,1) con prevalencia del 58,1%, así también en presencia de FRCV como DM (OR 2) e HTA. Mientras que el reinfarto sin progresión a EC obstructiva tuvo mayor prevalencia de mujeres (66,7%). (53)

En el IAMSEST sin EC obstructiva, el estudio CRUSADE informó que las mujeres presentaron al ingreso mayor prevalencia de signos de IC en comparación a los hombres (17% vs. 15% P= 0,03), y evolucionaron durante la internación con proporciones similares de reinfarto (1,3% vs. 0,9% P= 0,16), ACV (0,4% vs. 0,3% P=0,41) e IC (4,9 % vs. 3,6% P= 0,20). (40)

Un análisis por meta-regresión demostró que el tratamiento con BB (P=0,010) y presentación del electrocardiograma con depresión del segmento ST (P=0,016) está relacionado directamente con peor pronóstico a largo plazo en MINOCA. Se asociaron con mejor pronóstico la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal (P < 0,0001) y arterias coronarias normales en la angiografía por presentar menor tasa de eventos isquémicos en el seguimiento a largo plazo (P = 0,004). (37)

El registro SWEDEHEART informó deterioro moderado y severo de la FEVI en el 19,8% y 3,17% de los pacientes con MINOCA, respectivamente. En la mujer, post MINOCA la media de FEVI es de $55 \pm 14\%$, con proporción del 20% de FEVI $\leq 40\%$. (38,41)

La angina crónica fue evaluada en un estudio de 5539 pacientes con IAM, 381 con diagnóstico de MINOCA (57% mujeres). Se observó que, al año, el 25% de los pacientes con MINOCA presentaron angina persistente y tasa similar de hospitalizaciones por angina (7% vs. 12% P = 0,07) que los pacientes con EC obstructiva. La angina crónica representa una importante carga socioeconómica personal y social. Los pacientes con MINOCA informan peor calidad de vida asociado

a angina ($P= 0,004$) y una mayor insatisfacción con el tratamiento médico de sus síntomas ($P= 0,002$). (54,55)

La rehospitalización por angina en MINOCA es mayor en las mujeres que en hombres (23,2% vs. 7,5% $P= 0,02$). Además, las mujeres con MINOCA, presentan una proporción similar de rehospitalización a la de los hombres con SCA con EC obstructiva (25,9%). (56)

3.5 Causas específicas de MINOCA en la mujer

3.5.1 Ateroesclerosis coronaria no obstructiva

Pelliccia y cols. informaron en la angiografía de pacientes con MINOCA 54% de ateroesclerosis coronaria no obstructiva y 46% de arterias coronarias normales. Estas placas ateroescleróticas con frecuencia muestran características de vulnerabilidad con gran contenido de lípidos y capa fibrosa delgada. (35,37)

Chokshi y cols. observaron en la angiografía de mujeres con diagnóstico de MINOCA 56% de EC no obstructiva y 43% de arterias coronarias normales en la presentación de IAMCEST. En las pacientes que se presentaron como IAMSEST se observó 31% EC ateroesclerótica no obstructiva y 68% arterias coronarias normales. Los hombres con MINOCA, presentaron 50% EC no obstructiva y 50% arterias normales en la presentación de IAMCEST y en aquellos que se presentaron como IAMSEST se observó 55% EC ateroesclerótica no obstructiva y 45% de arterias coronarias normales. (39)

Reynolds y cols. informaron en 50 mujeres con MINOCA una prevalencia de 30% de angiografía normal y 70% con ateroesclerosis coronaria no obstructiva, incluyendo desde ligeras irregularidades hasta 45% de estenosis, con mediana visual de estenosis del 20%. Cuando usaron ultrasonido coronario (IntraVascular UltraSound - IVUS), el 38% presentaron interrupción de la placa (29% ruptura de placa y 9% ulceración de placa) (ver Figura N°2). Las pacientes con disrupción de placa tenían mayor grado de estenosis (40% RIC 30%-45%) en comparación al grupo sin alteración de placa (0% RIC 0%-20%). (41)

Al analizar las características de las placas ateroescleróticas con interrupción, la ruptura de placa se produjo en 6 placas fibrograsas, 10 fibrosas y 3 fibrocalcíticas. Aunque se observó placa blanda en el sitio del área de placa más grande en 19 de 96 vasos, no se observó en el sitio de disrupción de placa. La interrupción de la placa rara vez se produjo en el sitio de la placa más grande (5,3%), esto difiere de la ruptura de placa del IAM con EC obstructiva. (57)

La interrupción de la placa puede desencadenar la formación de trombos que conducen a la necrosis miocárdica a través de embolización distal, vasoespasio coronario superpuesto o en algunos casos una trombosis completa transitoria con trombosis espontánea. (33,36)

3.5.2 Trombosis y embolia coronaria

La trombosis coronaria se caracteriza por la presencia de material trombótico dentro de la arteria coronaria epicárdica. Puede ser un mecanismo de IAM asociado a alteración de la placa ateroesclerótica o a espasmo coronario, o en ausencia de estos; además puede estar asociado a trastornos trombóticos hereditarios o adquiridos. (31,35)

La erosión de la placa se asocia con mayor frecuencia a microembolismo. Esto fue observado en un estudio de autopsia de 44 personas con muerte cardiaca súbita, con edad media de 51 años, incluyendo 6 (14%) mujeres. Se observó mayor proporción de embolización asociado a la erosión de la placa que a la rotura de la placa (71% vs. 42% P = 0,01) y las mujeres presentaron mayor prevalencia de erosión de placa (71%). (58)

La embolia coronaria generalmente implica la microcirculación, puede ocurrir a partir de trombos arteriales coronarios o sistémicos, en el último caso asociado a válvulas cardíacas protésicas, fibrilación auricular crónica, miocardiopatía dilatada con trombo apical, o de fuentes no trombóticas como vegetaciones valvulares, tumores cardíacos, válvulas calcificadas y émbolos de aire iatrogénicos. (31,35,36)

La ausencia de trombosis oclusiva en la angiografía coronaria y la sospecha de microembolismo coronario se basa en la teoría de la trombólisis espontánea coronaria, que se cree que es un mecanismo de protección endógeno. Esta teoría se sustenta en estudios de imágenes de resonancia magnética cardiaca (RMC) de pacientes con MINOCA, donde se observan áreas de edema miocárdico con o sin áreas de necrosis miocárdica e interrupción de la placa, lo que indica que el flujo coronario se comprometió de manera transitoria. También se observan zonas pequeñas de realce tardío con gadolinio (RTG) en el recorrido de un vaso pequeño lo que sugiere embolización de la placa ateroesclerótica, aunque no se puede descartar que el mecanismo sea el vasoespasio coronario. (30,31,36).

3.5.3 Espasmo coronario epicárdico

El espasmo de la arteria coronaria se define como una vasoconstricción intensa, es decir mayor del 90% del diámetro de una arteria coronaria epicárdica, comprometiendo el flujo sanguíneo miocárdico. Pasupathy y cols. informaron una prevalencia de espasmo inducible de arteria coronaria del 27% en los pacientes con MINOCA. (5,33).

MINOCA por vasoespasmo coronario epicárdico sucede cuando el evento es prolongado. Este puede ser de novo o ser un evento recurrente en pacientes con angina vasoespástica crónica. El tabaquismo es un factor de riesgo importante y los posibles desencadenantes incluyen variación en la actividad autonómica, consumo de cocaína o anfetaminas, alcaloides de efedrina, y otras drogas. (9,28,31)

La presentación clínica habitual es ángor de reposo, durante la noche o temprano en la mañana, asociada con una elevación transitoria del segmento ST. En ausencia de documentación del electrocardiograma, el diagnóstico se basa en una prueba de provocación de vasoespasmo coronario. (35)

En el estudio VIRGO, el vasoespasmo coronario representó el 3,7% de las causas de MINOCA y de estos casos el 90,9% eran mujeres. Estos pacientes presentaron 5 veces más probabilidad de tener angina previa que otros pacientes con MINOCA (OR 4,8; IC95% 1,4-16). Los desencadenantes identificados fueron el tabaquismo activo, el uso de sumatriptán, pseudoefedrina, inotrópicos, metanfetamina, la HTA y el estrés extremo. Ninguno presentó metabolitos de cocaína positivos. (4)

Cuando se compara con el espasmo microvascular, las características clínicas y angiográficas no difieren entre los pacientes. Sin embargo, los pacientes con espasmo epicárdico presentan mayor tasa de mortalidad por cualquier causa (45,8% vs. 7,7% P = 0,027) y peor estado de angina al año (P=0,001) en comparación con los pacientes con espasmo microvascular, pero con tasas de reingreso por SCA similares (29,2% vs. 23,1% P = 0,72). (59)

3.5.4 Disfunción microvascular coronaria

Se define como disfunción endotelial y/o no endotelial de la circulación microvascular o epicárdica que limita la perfusión miocárdica. Puede ocurrir en ausencia o presencia de enfermedad ateroesclerótica coronaria obstructiva o enfermedades miocárdicas, o puede ser iatrogénica. (54,60)

La disfunción microvascular puede contribuir potencialmente a la patogénesis de MINOCA, aunque su estudio se ha basado principalmente en pacientes con angina

microvascular estable. El estudio WISE-CVD (“Evaluación del Síndrome de Isquemia de las Mujeres-Disfunción Coronaria Vascular”) informó en 26 de 340 mujeres (8%) con sospecha de disfunción microvascular estable, la presencia de imágenes de RTG en la RMC compatible con lesión isquémica miocárdica clínicamente subdiagnosticada. (61)

Los criterios diagnósticos incluyen ángor, arterias coronarias no obstructivas y flujo coronario deteriorado. Este último puede presentarse como: 1.- reserva de flujo coronario disminuido, 2.- espasmo microvascular inducido y 3.- flujo sanguíneo coronario lento. (33)

El estudio WISE analizó las vías genotípicas de las variaciones cíclicas del diámetro vascular coronario, incluida la bradiquinina y otros péptidos relacionados que promueven la vasodilatación, la producción de óxido nítrico endotelial y la permeabilidad vascular. Demostró disminución del efecto protector de estos péptidos en pacientes con alelos polimórficos deficientes del gen Bradykinin B1R. Se estudiaron 141 mujeres con sospecha de disfunción microvascular estable sometidas a angiografía coronaria, eco-doppler intracoronario y análisis genético, informando mayor proporción de reserva de flujo coronario disminuido con adenosina en mujeres

con polimorfismo del gen B1R ($P = 0,047$), esto se debió a una disminución en la velocidad del flujo ($P = 0,022$), más que a un cambio en el área transversal de las arterias coronarias ($P = 0,78$). (62)

En un estudio de 30 pacientes (63% mujeres) con SCASEST, sin EC obstructiva y con sospecha de disfunción microvascular se realizó eco-doppler transtorácico, observando en estos pacientes, menor velocidad del flujo coronario en la arteria descendente anterior, con infusión endovenosa de ergonovina antes del alta ($0,79 \pm 0,09$ vs. $0,99 \pm 0,01 P <0,001$), al mes con adenosina ($1,46 \pm 0,2$ vs. $3,25 \pm 1,2 P = <0,001$) y prueba de estimulación con frío ($1,36 \pm 0,2$ vs. $2,43 \pm 0,3 P <0,001$) que se mantuvo a los 12 meses, en comparación a una población control de 10 pacientes emparejados por edad y sexo con dolor torácico de etiología no cardíaca. Estos hallazgos sugieren constrección microvascular coronaria aumentada y dilatación microvascular alterada, compatibles con disfunción microvascular. (63)

Un estudio de 40 mujeres con MINOCA evidenció una prevalencia del 63% de perfusión miocárdica anormal en estrés y del 25% de disminución en el índice de reserva de perfusión miocárdica (IRPM) en RMC de estrés con adenosina, lo que indica la presencia de disfunción microvascular coronaria en estas. (64)

El espasmo coronario microvascular se caracteriza por isquemia transmural transitoria del miocardio, expresada con alteraciones en el segmento ST acompañado de ángor, en presencia de arterias coronarias no obstructivas. Puede considerarse la forma inestable de la angina microvascular crónica. Alrededor del 25% de los pacientes con SCA y sin EC obstructiva tienen evidencia de espasmo microvascular. (35,36)

El flujo coronario lento fue descrito por primera vez en 1972. Es un hallazgo angiográfico que se caracteriza por la opacidad tardía de los vasos distales en ausencia de estenosis coronaria epicárdica significativa. Un estudio de 4767 angiografías coronarias informó la prevalencia del 0,8%, aumentado a 5,8% en estudios con arterias coronarias normales. Presentó baja prevalencia de mujeres (7,5%) y clínicamente se asoció a SCA en el 50% de los casos (37,5% anginas inestables y 12,5% IAMSEST). (65)

3.5.5 Disección espontánea de arteria coronaria

Es un trastorno idiopático que afecta predominantemente a mujeres jóvenes, y es causa de SCA y muerte súbita. Se describió por primera vez en 1931 en la autopsia de una mujer de 42 años con muerte súbita cardíaca. (66,67)

La prevalencia en el IAM es del 0,91%, el 94% de los casos se da en mujeres y la edad media de presentación es 46 años. Además, se ha descrito asociación con displasia fibromuscular en el 20% de los casos y una tasa de recurrencia del 27% (42% en los primeros 30 días). En las mujeres menores de 50 años con IAM, la prevalencia de disección espontánea de arteria coronaria aumenta a 35%. (68)

Un estudio de 752352 mujeres con IAM de la “Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados de EE. UU.”, evidenció 7347 (0,98%) casos de disección espontánea de arteria coronaria. Cuando se comparó con el resto de las mujeres del estudio, aquellas con disección espontánea de arteria coronaria presentaron menor edad (61,7 vs. 67,1 años) y mayor mortalidad hospitalaria (6,8% vs. 3,8%; OR 1,9). (69)

En el estudio VIRGO representó el 20,4% de las causas de MINOCA, y 91,8% eran mujeres. Estos pacientes eran más jóvenes, con una edad media de 44 años y presentaron menos FRCV en comparación con otras causas de MINOCA (81,9% vs. 93,7%). Se presentó el 50,8% de los casos como IAMCEST, se asoció a dosaje de troponina con valores más altos y mayor referencia a rehabilitación cardíaca que otros grupos de MINOCA (77,6% vs. 34,5%). (4)

Un estudio de 327 pacientes con diagnóstico de disección espontánea de arteria coronaria, realizado en el Hospital General de Vancouver informó la prevalencia de

90,5% de mujeres, 56,9% eran posmenopáusicas. Describió la asociación con displasia fibromuscular (62,7%), trastorno del tejido conectivo (4,9%) y enfermedad inflamatoria sistémica (11,9%). (66)

Los criterios para el diagnóstico son la presencia de un plano de disección no iatrogénico y la ausencia de aterosclerosis coronaria. Se caracteriza por la interrupción de la pared de la arteria coronaria por un hematoma intramural dentro de la capa media y/o desgarro de la capa íntima, que pueden afectar el flujo sanguíneo. (9,31,47)

La patogenia es desconocida, se cree que es multifactorial, donde intervienen factores ambientales, hormonales y genéticos. Ocurre como un trastorno esporádico en la mayoría de los pacientes, pero los casos familiares raros compuestos por dos o más parientes afectados indican una predisposición hereditaria. (4,48)

Se ha asociado al embarazado. Esto fue confirmado en un estudio realizado con 323 mujeres del registro de disección espontánea de arteria coronaria de la Clínica Mayo. Se observó en 54 mujeres (16,7%) durante el embarazo, después de un aborto espontáneo o posparto. La mayoría de los eventos ocurrieron durante el primer mes después del parto o aborto espontáneo (70%), principalmente dentro de la primera semana después del parto (54%). (70)

3.6 Estudios complementarios específicos de MINOCA

3.6.1 Pruebas de reactividad coronaria

Montone y cols. realizaron un estudio de provocación de vasoreactividad coronaria en 80 pacientes con diagnóstico de MINOCA dentro de las 48 horas del IAM, utilizando acetilcolina (53,7%) o ergonovina (46,3%) intracoronaria, sin complicaciones. El 50% de la población de estudio eran mujeres. La prueba fue positiva en 37 (46,2%) pacientes, 20 mujeres (54%). Se detectó espasmo epicárdico en 24 (64,9%) pacientes y espasmo microvascular en 13 (35,1%) pacientes. (59)

La prueba de vasoreactividad coronaria se consideró positiva para espasmo coronario epicárdico cuando existió reducción focal o difusa del diámetro coronario epicárdico $\geq 90\%$ en comparación con el estado de relación después de la administración intracoronaria de nitroglicerina, administrada para aliviar el espasmo, asociado a la reproducción de los síntomas y cambios en el electrocardiograma de tipo isquémico. El espasmo microvascular se diagnosticó cuando se desarrollaron cambios isquémicos típicos del segmento ST y angina en ausencia de reducción del diámetro coronario epicárdico $\geq 90\%$. (59)

Los pacientes con prueba positiva tuvieron una mayor incidencia de muerte por cualquier causa (32,4% vs. 4,7% P= 0,002), muerte cardíaca (18,9% vs. 0% P = 0,005) y rehospitalización por SCA (27% vs. 7% P= 0,015), así como mayor prevalencia de angina (P= 0,001) que los pacientes con prueba negativa en el seguimiento de 36 meses. En el análisis de sobrevida, se evidenció como predictores de mortalidad por todas las causas a la prueba positiva (HR 7,3; IC 95% 1,6-32) y a la interrupción o reducción de la dosis de BCC (HR 4,3; IC 95% 1,4 -12). (59)

3.6.2 Ultrasonido intravascular y tomografía de coherencia óptica

La interrupción de la placa solo se puede diagnosticar con imágenes intracoronarias. Los métodos más estudiados y aceptados son la OCT y el IVUS. Además, puede identificar disección coronaria, trombosis no diagnosticadas en la angiografía y placas vulnerables. (31,33)

En imágenes intracoronarias, la ruptura de placa se presenta como discontinuidad de la capa fibrosa y la formación de una cavidad en la placa. La erosión de la placa o del capuchón fibroso se caracteriza por la pérdida del revestimiento endotelial con laceración de la capa íntima superficial, pero sin ruptura de placa. El trombo intracoronario se identifica como imagen de masa que sobresale a la luz intracoronaria, desde la superficie de la pared del vaso. (Ver Figura N° 3). (71)

La OCT es un análogo óptico del IVUS, pero su resolución es aproximadamente 10 veces mayor. Un estudio de 30 pacientes con IAMCEST y EC obstructiva comparó ambos métodos. Los resultados fueron a favor de OTC: se detectó ruptura de placa en 73% de los pacientes con OTC y 40% con IVUS (P= 0,005). La erosión de la placa se identificó en 23% con OTC y 0% con IVUS (P=0,005). El trombo intracoronario se observó en el 100% con OTC y 33% con IVUS (P = 0,001). (71)

En el año 2011 Reynolds y cols. utilizaron IVUS en la evaluación de 42 mujeres con diagnóstico de MINOCA, identificando que el 38% de las mujeres presentaron interrupción de la placa. El 29% correspondió a ruptura de placa y 9% a ulceración de placa. Esto sugiere al accidente de placa como etiología principal de MINOCA en mujeres, compartiendo el mismo mecanismo fisiopatológico del IAM con EC obstructiva. (41)

3.6.3 Resonancia magnética cardiaca

Es el método no invasivo de referencia, ya que permitir identificar: 1.- tejido infartado o fibrótico mediante imágenes de RTG, 2.- tejido inflamado o edematoso mediante

incremento de intensidad en secuencia T2 y 3.- anormalidades regionales del movimiento de la pared. (28,30)

El RTG se divide en tres patrones: 1.- Patrón isquémico, cuando es subendocárdico o transmural y sigue una distribución de arteria coronaria, aunque no identifica la causa de la isquemia, 2.-Patrón no isquémico, cuando se localiza en el medio del miocardio (intramural) o epicárdico, y 3.- Mixto. (31,61,64).

Dos metaanálisis informaron prevalencia de 21% a 24 % de RTG compatible con IAM subendocárdico en pacientes con MINOCA, y puede ser normal en el 26% de los casos. Su utilidad no solo radica en confirmar el diagnóstico de IAM, además diagnóstica otras etiologías a pesar de haber sido excluidas de manera clínica. En la RMC de paciente con diagnóstico clínico de MINOCA se ha informado el hallazgo de miocarditis (33%), miocardiopatía Tako-tsubo (18%), miocardiopatía hipertrófica (3%), miocardiopatía dilatada (2%), pericarditis y amiloidosis (7%). (5,72)

Reynolds y cols. realizaron RMC en 44 mujeres con MINOCA a los seis días después del inicio de los síntomas, observando en 17 (39%) mujeres al menos un área de RTG, 10 de ellas (59%) con patrón transmural o subendocárdico típico de lesión isquémica, tres (18%) tenían un patrón subepicárdico típico de injuria no isquémica y cuatro (24%) tenía un patrón mixto (Ver Figura N°4). Las pacientes con elevación del segmento ST en el electrocardiograma tenían más probabilidad de tener un patrón isquémico. Se identificó un posible vaso culpable a partir del electrocardiograma, ecocardiograma y angiografía con IVUS en nueve de 17 pacientes, y la región de RTG correspondió al territorio del presunto vaso culpable en ocho de estas nueve pacientes. (41)

Se presentó hiperintensidad en T2 en 17 (53%) de 32 mujeres a las que se les realizó análisis de imágenes en secuencia T2, ocho se asociaron con RTG (cuatro transmurales, dos subepicárdicos y dos mixtos). Estas pacientes tenían más probabilidad de tener un movimiento anormal de la pared del ventrículo izquierdo (77% vs. 33% P=0,03) y se pudo identificar un posible vaso culpable en 10 de las 17 pacientes. (41)

De esta manera se confirmó la presencia de imágenes de necrosis miocárdica en la RMC de mujeres con diagnóstico de MINOCA asociado a la presencia de interrupción de la placa, pero no pudiendo descartar al vasoespasmo y la embolia coronaria como posibles mecanismos de RTG isquémico. (41)

En el año 2016 Mauricio y cols. publicaron un estudio de IRPM, medido por RMC de estrés con adenosina. Este estudio fue realizado en 40 de las 44 pacientes a las que

se les realizó RMC en el estudio de Reynolds y cols., con el fin de evaluar la disfunción coronaria microvascular como etiología de MINOCA en la mujer. Se identificaron imágenes de perfusión miocárdica anormal en reposo en 10 (25%) mujeres, coincidiendo con áreas de RTG en cinco de ellas (50%) y en dos (20%) con áreas de hiperintensidad en T2. Además, se observó perfusión miocárdica anormal en estrés en 25 (63%) pacientes, compatible en 14 de ellas (25%) con isquemia subendocárdica difusa. Entre las pacientes con perfusión miocárdica anormal en estrés, 16 (64%) mujeres presentaron áreas de hiperintensidad en T2 y 12 (48%) presentaron áreas de RTG, y de estas últimas, seis (50%) mujeres presentaron RTG compatible con un patrón isquémico. La ubicación de la perfusión miocárdica anormal en estrés coincidió con la ubicación de RTG en el 67% de los casos y con las áreas de hiperintensidad en T2 en el 100% de las pacientes, cuando estaban presentes ambas en la RMC. (64)

El IRPM fue anormal en 10 (25%) pacientes, sin embargo, no se encontró asociación con los hallazgos en la RMC. Las pacientes con IRPM anormal, presentaron en la RMC hallazgos similares a las pacientes con IRPM normal (RTG en 3/10 (30%) vs. 13/30 (43%) P=0,46 e hiperintensidad en T2 en 7/10 (70%) vs. 21/30 (70%)). Cuando se analizó la perfusión miocárdica, 8 (80%) mujeres con IRPM anormal presentaron perfusión miocárdica anormal. (64)

La interrupción de la placa ateroesclerótica se localizó en el 63% de los casos en el mismo territorio coronario de la perfusión miocárdica anormal en reposo, sin embargo, no se asoció con la perfusión miocárdica anormal en estrés. Si las anomalías de la perfusión en estrés representan isquemia, esto sugiere que la isquemia probablemente es de origen microvascular, confirmando la presencia de disfunción coronaria microvascular en las mujeres con diagnóstico de MINOCA. Debido a que la lesión miocárdica tiene el potencial de afectar la microcirculación coronaria, no es posible determinar si la disfunción microvascular es causa o consecuencia de MINOCA. (64)

El síndrome takotsubo se diagnosticó en cuatro (8%) pacientes, ninguna presentó RTG en la RMC. Se realizó análisis de imágenes en secuencia T2 a dos pacientes, presentando hiperintensidad en todos los segmentos medios y apicales, compatible con un patrón típico de esta miocardiopatía. La perfusión de estrés fue normal en ambos casos; sin embargo, una tenía IRPM normal y la otra anormal. (41,64)

En el diagnóstico de miocarditis aguda, la RMC proporciona una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90%. El RTG revela dos patrones comunes de daño miocárdico no isquémico, un patrón intramural septal o una distribución parcheada subepicárdica en la pared libre del ventrículo izquierdo. (35)

Un estudio reciente valida el uso de la RMC en la estratificación en una población de 255 pacientes con diagnóstico clínico de MINOCA (34% mujeres). Se realizó RMC a los 2,7 días de la cinecoronariografía, proporcionando un diagnóstico final en el 86% de los casos: IAM (22%, 55 pacientes), miocarditis aguda (54%, 136 pacientes), Takotsubo (10%, 26 pacientes) y contusión miocárdica (1 paciente). En el grupo de IAM confirmados por RMC, 49% eran mujeres y 61% presentaban arterias coronarias normales. La tasa de mortalidad a 4 años en los pacientes con diagnóstico de IAM verdadero, miocarditis, síndrome Tako-tsubo y pacientes con RMC normal fue del 10,2%, 1,6%, 27,3% y 0%, respectivamente. (73)

3.7 Evidencia de tratamiento médico en MINOCA

En MINOCA la proporción de tratamiento con antiplaquetarios (aspirina, antagonista del receptor P2Y12, o ambos) es del 51%, BB 46%, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) 38% y estatinas 43%. Cuando se compara con el IAM con EC obstructiva, los pacientes con MINOCA tienen menor probabilidad de recibir tratamiento médico con IECA (RR = 0,86), BB (RR = 0,83), estatinas (RR = 0,82) e inhibidores de P2Y12 (RR = 0,46). Sin diferencia significativa en el uso de aspirina (82% vs. 87%). (6,37)

En el estudio CRUSADE, los pacientes con IAMSEST y sin EC obstructiva no tuvieron diferencia en los medicamentos administrados entre mujeres y hombres en las primeras 24 horas del ingreso. Las mujeres recibieron mayor tratamiento médico con BCC (26% vs. 21% $P < 0,0001$), IECA o BRA (54% vs. 50% $P = 0,0006$) al alta, en comparación con los hombres. (40)

Adatia y cols. analizaron el tratamiento médico en MINOCA, diferenciando el sexo y la extensión de la EC. En los pacientes con EC no obstructiva, no existió diferencia entre mujeres y hombres en el tratamiento con IECA o BRA (74% vs. 75% $P=0,8$), BB (72% vs. 61% $P=0,2$), estatinas (75% vs. 80% $P=0,5$) y BCC (41% vs. 27% $P=0,09$), sin embargo, las mujeres recibieron menor tratamiento con clopidogrel (30% vs. 45% $P=0,04$). En los pacientes con arterias coronarias normales, las mujeres presentaron mayor tratamiento con IECA o BRA (66% vs. 42% $P=0,03$) y BB (61% vs. 39% $P=0,05$), sin diferencia en el tratamiento con estatinas (25% vs. 18% $P=0,47$), BCC (16% vs. 13% $P=0,27$) y clopidogrel (11% vs. 13% $P=0,92$) en comparación con los hombres. (74)

3.7.1 Antiplaquetarios

Paolisso y cols. realizaron un estudio de 134 pacientes con diagnóstico de MINOCA (59% mujeres). Al momento del alta, el 75,9% recibió al menos un tratamiento antiplaquetario (aspirina o inhibidor de P2Y12) y el 42,1% recibió DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*). No se asoció ninguna de las terapias con una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores, ni de muerte. (75)

Se ha descrito beneficio del uso de AAS en pacientes con vasoespasio coronario. Esto fue demostrado en un estudio de 145 pacientes (19% mujeres) con MINOCA y prueba positiva de vasoespasio coronario con ergonovina. Se observó mediante análisis de puntaje de propensión estratificado, menor tasa de IAM (3% vs. 17% $P= 0,003$) y de recurrencia de angina (26% vs. 9% $P= 0,006$) en los pacientes tratados con aspirina. (76)

En el registro SWEDEHEART, el 66,4% de los pacientes con MINOCA presentaron tratamiento con DAPT. Cuando se comparó con el tratamiento médico sin DAPT, mediante un análisis de puntaje de propensión estratificado, no hubo diferencia significativa en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,90; IC 95% 0,74-1,08) y se asoció con mayor riesgo no significativo del 33% de hospitalización por un evento hemorrágico (HR 1,33; IC 95% 0,73–2,42). (52)

3.7.2 Estatinas

En el registro SWEDEHEART, el 84,5% de los pacientes con MINOCA presentaron tratamiento con estatinas. Cuando se comparó con el tratamiento médico sin estatinas, mediante un análisis de puntaje de propensión estratificado, los pacientes tratados con estatinas presentaron reducción del riesgo del 23% de padecer eventos cardiovasculares mayores (HR 0,77; IC 95% 0,68-0,87). Esta reducción se dio a expensas de disminución de mortalidad por todas las causas (HR 0,66), mortalidad cardiovascular (HR 0,59) y ACV (HR 0,67), sin diferencia significativa en hospitalización por IAM e IC. Cuando se analizó por sexo, el beneficio de reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores se mantuvo tanto en mujeres (HR 0,80; IC 95% 0,69-0,94) como en hombres (HR 0,70; IC 95% 0,57–0,85). (52)

En el estudio de Paolisso y cols., el 63% de los pacientes con MINOCA recibieron tratamiento médico con estatinas. El uso de estatinas se asoció con mayor supervivencia en el análisis de curva de Kaplan-Meier ($P= 0,039$), sin embargo, en el análisis multivariado no se asoció de manera significativa a la reducción de eventos cardiovasculares mayores, ni de muertes. (75)

El beneficio de las estatinas en la disfunción microvascular fue descrito en dos estudios de pacientes con flujo coronario lento. El primero, un estudio de 20 pacientes (40% mujeres), demostró aumento de la reserva de flujo coronario ($1,95 \pm 0,38$ vs. $2,54 \pm 0,56$ P <0,001) evaluada por ecocardiografía Doppler transtorácica a las ocho semanas de tratamiento con atorvastatina 20 mg día. El segundo, un estudio de 97 pacientes (50% mujeres), demostró mejoría de la perfusión miocárdica medida por SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) a las seis semanas de tratamiento con simvastatina 40 mg día. (77,78)

3.7.3 Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En el registro SWEDEHEART, el 64,1% de los pacientes con MINOCA presentaron tratamiento con IECA o BRA. Cuando se comparó con el tratamiento médico sin IECA o BRA mediante un análisis de puntaje de propensión estratificado, los pacientes con IECA o BRA presentaron reducción del riesgo del 18% de padecer eventos cardiovasculares mayores (HR 0,82; IC 95% 0,73-0,93). Cuando se analiza cada evento cardiovascular mayor por separado, no existió diferencia significativa en ninguno. En el análisis por sexo, el beneficio de reducción de riesgo de eventos cardiovasculares solo se presentó en las mujeres (HR 0,75; IC 95% 0,64-0,88) y no en los hombres (HR 0,95; IC 95% 0,78-1,16). (52)

En el estudio de Paolisso y cols., 64,7% de los pacientes con MINOCA recibieron tratamiento médico con un inhibidor del SRAA. Estos pacientes presentaron mayor tasa de supervivencia en el análisis de curva de Kaplan-Meier (P= 0,005), además en el análisis multivariado se asoció a una reducción de riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,29; IC 95% 0,10-0,8) y muerte (HR 0,20; IC 95% 0,06-0,7). (75)

El beneficio de los IECA fue demostrado por Manfrini y cols., en un estudio de 350 pacientes (32,5% mujeres) con SCA y sin EC obstructiva (IAMCEST 8,6%, IAMSEST 81,7% y angina inestable 9,7%). En los pacientes tratados con IECA se observó reducción de riesgo de muerte a los 6 meses (OR 0,31; IC 95% 0,03-0,8). A pesar de que las mujeres recibieron en menor proporción IECA en comparación con los hombres, las mujeres no se asociaron a mayor riesgo de muerte (OR 0,87; IC 95% 0,18-4). (79)

3.7.4 Betabloqueantes

En el registro SWEDEHEART, el 83,4% de los pacientes con MINOCA presentaron tratamiento con BB. Cuando se comparó con el tratamiento médico sin BB, mediante

un análisis de puntaje de propensión estratificado, no se asoció con reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,86; IC 95% 0,74-1,01). (52)

En el estudio de Paolisso y cols., el 75,5% de los pacientes con MINOCA recibieron tratamiento médico con BB. Este tratamiento no se asoció con reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores, ni de muertes. (75)

Se ha descrito un beneficio de los BB en pacientes con disección espontánea de arteria coronaria. Saw y cols informaron reducción del riesgo de recurrencia de disección en los pacientes tratados con BB (HR 0,36; IC95% 0,18-0,73 P= 0,004). (66)

3.7.5 Bloqueadores de canales de calcio

En el estudio de Montone y cols., todos los pacientes con diagnóstico de MINOCA y evidencia de vasoespasmo coronario (epicárdico y microvascular) fueron dados de alta con la dosis más alta tolerada de BCC. Durante el seguimiento, el 43% de los pacientes presentaron interrupción o reducción de la dosis del BCC, los motivos fueron: bradiarritmia sintomática (94%) e intolerancia gastrointestinal (6%). Cuando se analiza la muerte por cualquier causa y muerte cardiaca, el 66,6% y 57,1% de los pacientes respectivamente, habían suspendido o disminuido la dosis de BCC, asociándose como predictor independiente de mortalidad por todas las causas (HR 4,3). (59)

3.7.6 Rehabilitación cardiovascular

Un estudio de 524 pacientes con diagnóstico de MINOCA comparó rehabilitación cardíaca basada en ejercicios en el hogar tres veces por semana de moderada intensidad en bicicleta o cinta rodante (262 pacientes, 54,2% mujeres) y un grupo control sin intervención (262 pacientes, 52,3% mujeres) en seguimiento durante tres años. Se observó beneficio en el grupo de rehabilitación cardiaca, presentando reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0,48; IC95% 0,3-0,8) y de eventos cardiovasculares mayores definida como muerte cardiovascular, IAM no fatal, IC, ACV y hospitalización por enfermedades cardiovasculares (HR 0,57; IC95% 0,4- 0,8). (80)

En todos los casos, las terapias farmacológicas y no farmacológicas no fueron evaluadas en estudios aleatorizados de pacientes con MINOCA. Por esa razón los resultados expuestos son de utilidad como generadores de hipótesis, pero no pueden ser considerados como información definitiva. Deberán ser confirmados en estudios prospectivos, controlados y aleatorizados.

4 Discusión

La prevalencia de MINOCA varía entre los estudios, pero muestran valores cercanos al 10%, y fue más frecuente la forma de presentación como SCASEST. Si bien la proporción de mujeres fue variable, todos muestran un patrón similar: mujeres más jóvenes sin FRCV, con una proporción 3:1 con los hombres. Aproximadamente, una de cada cinco mujeres con IAM, presenta un MINOCA.

Las causas específicas de MINOCA son múltiples. Se desconoce la prevalencia real, esto se debe a la heterogeneidad de los estudios, basado en las diferencias de los criterios de inclusión o exclusión, en la definición de MINOCA, en la incorporación de miocarditis y síndrome de tako-tsubo en el análisis, además del uso de los diferentes métodos diagnósticos complementarios. La principal causa de MINOCA es la interrupción de la placa ateroesclerótica. A pesar de que la mayoría de las pacientes con diagnóstico de MINOCA presenta algún grado de ateroesclerosis coronaria en la angiografía, solo el 40% de los casos de MINOCA en mujeres se debe a interrupción de la placa, principalmente secundaria a ruptura de placa. No se puede descartar mayor prevalencia o la presencia de erosión de placa, ya que el estudio que analizó la interrupción de placa como causa específica de MINOCA, solo usó IVUS. La segunda causa específica de MINOCA es la disfunción microvascular, una patología en estudio que ha avanzado su compresión en los últimos años, se identificó en el 30% de las mujeres con diagnóstico de MINOCA. La tercera, es la disección espontánea de arteria coronaria, que se ha descrito con una enfermedad casi exclusiva de las mujeres y se ha relacionado con el embarazo, displasia fibromuscular y a la ausencia de ateroesclerosis coronaria. El vasoespasio coronario epicárdico es una causa importante de MINOCA. Se desconoce su prevalencia real en las mujeres, pero probablemente sea mayor a la informada. Los estudios etiológicos de MINOCA en la mujer no realizaron pruebas de vasoreactividad coronaria, y los que si los realizaron no discriminaron por sexo y vasoespasio microvascular, y además la mayor parte de la información existente proviene de estudios de angina vasoespástica crónica.

Hay varios estudios en marcha, que nos brindarán mayor compresión sobre las causas específicas de MINOCA en las mujeres, como el estudio HARP (*Women's Heart Attack Research Program*) con sus tres ramas. El *Imaging Study*, es el primer estudio de MINOCA en mujeres, en el cual se usa OCT en el momento de la angiografía diagnóstica y RMC, y nos brindará más información de la interrupción de placa como etiología de MINOCA en mujeres. El *Platelet Sub-Study*, analizará el fenotipo plaquetario, la composición genética plaquetaria y el papel de las plaquetas como

células efectoras de MINOCA, IAM con EC obstructiva y angina estable en las mujeres. El *Stress Ancillary Study*, valorará la implicancia del manejo del estrés post IAM sobre la salud física y mental en las mujeres.

El diagnóstico etiológico es un tema complejo ya que la fisiopatología de MINOCA es variada. Los métodos diagnóstico-específicos de MINOCA son la RMC, IVUS, OTC y métodos de evaluación funcional coronaria como: pruebas de provocación de vasoespasmo coronario, medición reserva de flujo coronario e IRPM, estas dos últimas puede ser invasiva o no invasiva. La AHA y recientemente la Sociedad Europea de cardiología, sugieren un algoritmo diagnóstico basado en un patrón semáforo, en el cual los dos primeros colores (rojo y amarillo) se basan en descartar exhaustivamente un diagnóstico clínico diferente de IAM o la presencia de EC significativa de manera anatómica o funcional. El primer método diagnóstico específico sugerido, es la RMC, su función es descartar síndrome de tako-tsubo, miocarditis u otra miocardiopatía, además de confirmar el diagnóstico de IAM por la presencia de RTG. En el color verde, luego de confirmar el diagnóstico de MINOCA, continua con la búsqueda de una causa específica, donde intervienen los estudios intracoronarios, en este caso se continúa con el IVUS u OTC y posteriormente con las pruebas de evaluación funcional coronaria.

En lo que respecta al pronóstico, si bien los resultados difieren entre estudios, en general coinciden que el pronóstico de MINOCA es mejor que el IAM con EC obstructiva. Las diferencias de pronóstico entre sexo son más difíciles de evaluar ya que hay asimetría en la distribución de otras variables como la edad, factores de riesgo, etc., pero lo importante es que el pronóstico de MINOCA es mejor, en ambos sexos aparentemente.

La evidencia del tratamiento médico se ha obtenido mediante estudios observacionales retrospectivos y prospectivos, y del registro SWEDEHEART por medio de análisis de propensión, siendo una evidencia poco sólida, ya que el diseño de los estudios no es el apropiado para sacar conclusiones definitivas del beneficio de algún tratamiento. Pero todos muestran un patrón similar, evidenciando que los pacientes con diagnóstico de MINOCA reciben menor tratamiento médico post IAM, y sugieren un beneficio en la reducción de la mortalidad con el tratamiento médico con estatinas, IECA o BRA en las mujeres con diagnóstico de MINOCA. Existen estudios aislados, que sugieren un beneficio de los BB en pacientes con diagnóstico de disección espontánea arteria coronaria y de los BCC en el vasoespasmo coronario, este último basado en estudios de angina vasospástica crónica. Todos estos

resultados deben ser comprobados en ensayos clínicos randomizados. Un estudio en marcha es el MINOCA-BAT (*Randomized Evaluation of Beta Blocker and ACEI/ARB Treatment in MINOCA Patients*), es el primer ensayo clínico aleatorizado pragmático multinacional y multicéntrico que evaluará el tratamiento médico con BB, IECA o BRA en pacientes con diagnóstico de MINOCA sin signos clínicos de IC y con fracción de eyección sistólica del ventrículo izquierdo $\geq 40\%$. Determinará el beneficio en la reducción del punto final combinado de tiempo hasta la muerte por cualquier causa o reingreso por IAM, ictus isquémico o IC en MINOCA.

5 Conclusiones

MINOCA es un síndrome que tiene mayor prevalencia en las mujeres jóvenes y presenta menor mortalidad que el IAM con EC obstructiva en ambos sexos. Las causas son múltiples, por lo que en la práctica clínica no debe considerarse como un diagnóstico definitivo, sino más bien como un diagnóstico de trabajo clínico dinámico, que necesita una evaluación adicional para determinar la causa específica. A pesar de que se ha avanzado en el entendimiento de esta patología, en la definición y recientemente en un algoritmo diagnóstico, los métodos diagnóstico-complementarios específicos para la identificación de la etiología de MINOCA no están protocolizados y no se tiene acceso a ellos en la mayoría de las instituciones, sobre todo por su alto costo económico. La mayor parte de la información existente proviene de estudios observacionales. En lo que respecta al tratamiento médico, la evidencia científica se ha obtenido a partir de estudios observacionales faltando ensayos clínicos randomizados que confirmen estos hallazgos.

6 Referencias bibliográficas

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization. 2018
2. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS et al. Association of Sex With Severity of Coronary Artery Disease, Ischemia, and Symptom Burden in Patients With Moderate or Severe Ischemia: Secondary Analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):1-14.
3. Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;396(10244):97–109.
4. Tahhan AS, Vaduganathan M, Greene SJ, Alrohaibani A, Raad M, Gafeer M et al. Enrollment of Older Patients, Women, and Racial/Ethnic Minority Groups in Contemporary Acute Coronary Syndrome Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(6):714–22.
5. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation.* 2015;131(10):861–70.
6. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR et al. Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12):e004185.
7. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e009174.
8. Wenger NK. Women and Coronary Heart Disease: A Century After Herrick. *Circulation.* 2012;126(5):604–11.
9. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(9):916–947.
10. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. A. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation.* 2004;109(5):573–9.
11. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1979;44(1):53–9.
12. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):123–32.
13. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34(10):719–28.
14. Dai J, Xing L, Jia H, Zhu Y, Zhang S, Hu S et al. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2077–85.
15. Plaza-Martín M, Sanmartin-Fernandez M, Álvarez-Álvarez B, Andrea R, Seoane-García T, González-D'Gregorio J et al. Contemporary differences between men and women with

- acute coronary syndromes: CIAM multicenter registry. *J Cardiovasc Med.* 2019;20(8):525–530.
16. Sørensen NA, Neumann JT, Ojeda F, Schäfer S, Magnussen C, Keller T et al. Relations of Sex to Diagnosis and Outcomes in Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6):e007297.
 17. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(1):136–56.
 18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29–322.
 19. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart.* 2019;105(7):516–23.
 20. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(12):e003443.
 21. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(6):832–7.
 22. Mendirichaga R, Jacobs AK. Sex Differences in Ischemic Heart Disease—the Paradox Persists. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):754-756
 23. Bullock-Palmer RP, Shaw LJ, Gulati M. Emerging misunderstood presentations of cardiovascular disease in young women. *Clin Cardiol.* 2019;42(4):476–83.
 24. Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, Zhou S, Strait KM, Gross CP et al. The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Classification System: A Taxonomy for Young Women With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2015;132(18):1710–8.
 25. Sciria CT, Dreyer RP, D'Onofrio G, Safdar B, Krumholz HM, Spatz ES. Application of the VIRGO taxonomy to differentiate acute myocardial infarction in young women. *Int J Cardiol.* 2019; 288:5–11.
 26. Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality!. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e009635.
 27. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231–64.
 28. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J.* 2016;80(1):11–6.
 29. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013;273(2):182–5.

30. Beltrame JF, Pasupathy S, Tavella R, White HD. How Can You Have a Myocardial Infarction Without Significant Coronary Artery Disease?. *Heart Lung Circ.* 2018;27(6):649– 51.
31. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio A et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38(3):143–53.
32. Gross H, Sternberg WH. MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT SIGNIFICANT LESIONS OFCORONARY ARTERIES. *Arch Intern Med.* 1939;64(2):249–67.
33. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891–908.
34. Sandoval Y, Thygesen K, Jaffe AS. The Universal Definition of Myocardial Infarction: : Present and Future. *Circulation.* 2020;141(18):1434–6.
35. Niccoli G, Scalzone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475–81.
36. Scalzone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8(1):54– 62.
37. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med.* 2020;133(1):73-83.e4.
38. Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol.* 2018;261:18–23.
39. Chokshi NP, Iqbal SN, Berger RL, Hochman JS, Feit F, Slater JN et al. Sex and Race Are Associated With the Absence of Epicardial Coronary Artery Obstructive Disease at Angiography in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Clin Cardiol.* 2010;33(8):495- 501.
40. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J.* 2009;158(4):688-94.
41. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414–25.
42. Pais JL, Izquierdo Coronel B, Galán Gil D, Espinosa Pascual MJ, Martínez Peredo CG et al. Psycho-emotional disorders as incoming risk factors for myocardial infarction with non obstructive coronary arteries. *Cardiol J.* 2018;25(1):24–31.
43. Domínguez-Rodríguez A, Avanzas P, Báez-Ferrer N, Ibáñez B, Morera-Fumero AL, Abreu-González P. Psychiatric Symptoms and Sex-related Differences in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(8):686–8.

44. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C et al. Prevalence of Anxiety and Depression Symptoms in Patients with Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries. *Am J Med.* 2018;131(9):1118–24.
45. Gu XH, He CJ, Shen L, Han B. Association Between Depression and Outcomes in Chinese Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(5):e011180.
46. Barrett TJ, Lee AH, Smilowitz NR, Hausvater A, Fishman GI, Hochman JS et al. Whole Blood Transcriptome Profiling Identifies Women With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circ Genomic Precis Med.* 2018;11(12):e002387.
47. Turley TN, O'Byrne MM, Kosel ML, de Andrade M, Gulati R, Hayes SN et al. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):1-10
48. 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(4):e002437.
49. Tomaiuolo R, Bellia C, Caruso A, Di Fiore R, Quaranta S, Noto D et al. Prothrombotic gene variants as risk factors of acute myocardial infarction in young women. *J Transl Med.* 2012;10(1):235.
50. Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ.* 2018;27(2):165–74.
51. Daniel M, Agewall S, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, Frick M et al. Effect of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries on Physical Capacity and Quality-of-Life. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):341–6.
52. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017;135(16):1481–9.
53. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med.* 2019;132(3):335–46.
54. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol.* 2018;41(2):185–93.
55. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes.* 2015;1(2):92–9.
56. Ramanath VS, Armstrong DF, Grzybowski M, Rahnama-Mohagdam S, Tamhane UU, Gordon K et al. Receipt of Cardiac Medications Upon Discharge Among Men and Women With Acute Coronary Syndrome and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol.* 2010;33(1):36–41.
57. Iqbal SN, Feit F, Mancini GB, Wood D, Patel R, Pena-Sing I et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 2014;167(5):715–22.

58. Schwartz RS, Burke A, Farb A, Kaye D, Lesser JR, Henry TD et al. Microemboli and Microvascular Obstruction in Acute Coronary Thrombosis and Sudden Coronary Death: Relation to Epicardial Plaque Histopathology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2167–73.
59. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J.* 2018;39(2):91–8.
60. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356(8):830–40.
61. Wei J, Bakir M, Darounian N, Li Q, Landes S, Mehta PK et al. Myocardial Scar Is Prevalent and Associated With Subclinical Myocardial Dysfunction in Women With Suspected Ischemia But No Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2018;137(8):874–6.
62. Brown Z, Kerensky RA, McGorray SP, McNamara DM, Reis SE, Merz CNB, et al. Bradykinin B1 receptor gene polymorphism is associated with impaired coronary reactivity in women: a report from the NHLBI WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(Supplement 1):217.
63. De Vita A, Manfredonia L, Lamendola P, Villano A, Ravenna SE, Bisognani A et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with acute coronary syndrome and no obstructive coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(12):1364–70.
64. Mauricio R, Srichai MB, Axel L, Hochman JS, Reynolds HR. Stress Cardiac MRI in Women With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol.* 2016;39(10):596–602.
65. Mukhopadhyay S, Kumar M, Yusuf J, Gupta VK, Tyagi S. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: An observational study. *Indian Heart J.* 2018;70(3):405–9.
66. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1148–58.
67. Group BMJP. Reports of Societies. *Br Med J.* 1931;1(3667):667–9.
68. 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.
69. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M et al. Trends of Incidence, Clinical Presentation, and In-Hospital Mortality Among Women With Acute Myocardial Infarction With or Without Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Population-Based Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):80–90.
70. Tweet MS, Hayes SN, Codsi E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous Coronary Artery Dissection Associated With Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):426–35.
71. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T et al. Assessment of Culprit Lesion Morphology in Acute Myocardial Infarction: Ability of Optical Coherence Tomography Compared With Intravascular Ultrasound and Coronary Angioscopy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(10):933–9.
72. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical

diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):87–91.

73. Vágó H, Szabó L, Dohy Z, Czimbalmos C, Tóth A, Suhai FI et al. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart*. 2020;106(13):992–1000.
74. Adatia F, Galway S, Grubisic M, Lee M, Daniele P, Humphries KH et al. Cardiac Medication Use in Patients with Acute Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Womens Health*. 2017;26(11):1185–92.
75. Paolisso P, Bergamaschi L, Saturi G, D'Angelo EC, Magnani I, Toniolo S et al. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Pharmacol*. 2020;10:1606.
76. Lee Y, Park HC, Shin J. Clinical efficacy of aspirin with identification of intimal morphology by optical coherence tomography in preventing event recurrence in patients with vasospasm-induced acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(11):1697–706.
77. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirir A et al. Effects of Atorvastatin on Coronary Flow Reserve in Patients with Slow Coronary Flow. *Clin Cardiol*. 2007;30(9):475–9.
78. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin May Improve Myocardial Perfusion Abnormality in Slow Coronary Flow. *Cardiology*. 2008;110(1):39–44.
79. Manfrini O, Morrell C, Das R, Barth JH, Hall AS, Gale CP et al. Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Beta Blockers on Clinical Outcomes in Patients With and Without Coronary Artery Obstructions at Angiography (from a Register-Based Cohort Study on Acute Coronary Syndromes). *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1628–33.
80. He C-J, Zhu C-Y, Zhu Y-Y, Zou Z-X, Wang S-J, Zhai C-L et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on clinical outcomes in patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Int J Cardiol*. 2020;315:9–14.
81. Nordenskjöld AM, Eggers KM, Jernberg T, Mohammad MA, Erlinge D, Lindahl B. Circadian onset and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0216073.
82. Mahajan AM, Gandhi H, Smilowitz NR, Roe MT, Hellkamp AS et al. Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry-GWTG. *Int J Cardiol*. 2019;274:16–20.
83. Williams MJA, Barr PR, Lee M, Poppe KK, Kerr AJ. Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart*. 2019;105(7):524–30.
84. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(3):462–6.
85. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Gómez-Casero RB, Quintana-Díaz M, de Miguel-Balsa E, Martín-Parra C et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:57–67.

86. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e011990.

7 Tablas y figuras

Tabla N°1

Criterios de diagnóstico de MINOCA

Criterios de diagnóstico de MINOCA
El diagnóstico de MINOCA se realiza en pacientes con infarto agudo de miocardio que cumple los siguientes criterios:
1. Infarto agudo de miocardio. (Basado en la cuarta definición universal de infarto de miocardio)
<ul style="list-style-type: none">• Detección de un aumento o caída de los valores de troponina cardíaca (cTn) con al menos un valor por encima del límite superior de referencia (LSR) del percentil 99 y• Evidencia clínica corroborativa de infarto de miocardio, evidenciada de al menos una de las siguientes condiciones:<ul style="list-style-type: none">○ Síntomas de isquemia miocárdica○ Cambios isquémicos nuevos en el ECG○ Aparición de ondas Q patológicas○ Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica○ Identificación de un trombo coronario por angiografía o autopsia.
2. Arterias coronarias no obstructivas en la angiografía. (Tener en cuenta que puede ser necesario una revisión adicional del angiograma para garantizar la ausencia de enfermedad obstructiva)
<ul style="list-style-type: none">• Definido como la ausencia de enfermedad obstructiva en la angiografía (es decir, sin estenosis de la arteria coronaria $\geq 50\%$) en cualquier vaso epicárdico mayor. • Esto incluye pacientes con:<ul style="list-style-type: none">○ Arterias coronarias normales (sin estenosis angiográfica)○ Irregularidades luminales leves (estenosis angiográfica $< 30\%$)○ Lesiones ateroscleróticas coronarias moderadas (estenosis $> 30\%$; pero $< 50\%$)
3. No hay un diagnóstico alternativo específico para la presentación clínica: Los diagnósticos alternativos incluyen, entre otros, causas no isquémicas como sepsis, embolia pulmonar y miocarditis

Traducido al español y obtenido a partir de cita N° 3

Tabla N°2

Resumen de los metaanálisis de MINOCA

Autor y año	Población	Prevalencia de MINOCA	Factores de riesgo de MINOCA	Mortalidad por todas las causas	Mecanismos fisiopatológicos
Pasupathy, S., et. al. 2015(5)	176 502 IM	- Prevalencia 6% - Edad 55 años - 40% en mujeres. En las Mujeres - Prevalencia 43% - Edad: 58 años	Mujeres OR 2.1 (IC 95% 1.7-2.7) - Edad (media 58 vs. 61 años). OR 4.1 (IC 95% 2.9-5.4) Hiperlipemia OR 0.6 (IC 95% 0.5- 0.7)	Hospitalaria: 0.9% -Comparada con el IAM con EC obstructiva: OR 0.37 (0.2-0.6). Al año 4.7%. -Comparada con el IAM con EC obstructiva: OR 0.59 (IC 95% 0.4-0.8)	RNM: RTG compatible con IAM subendocárdico 24%. Normal 26%. Espasmo de arteria coronaria 27%. Trombofilia 14%.
Tornvall, P., et. al. 2015(74)	556 MINOCA	Diagnóstico clínico MINOCA -- Mujeres 49% - Edad 52 años IAM confirmado por RNM - 47% mujeres - Edad 54 años.	Asociación con IM "verdadero" - Sexo masculino: OR 1,8(IC 95% 1,05-3,3) - Dislipemia tratada: OR 2,7(IC 95% 1,5-4,8) - Troponina alta: OR 5,9(IC 95% 2,6-13) - PCR baja: OR 0,25 (IC 95% 0,1-0,4)	No informó	RNM: RTG compatible con IAM subendocárdico 21%.
Pizzi, C., et. al. 2016(6)	120548 IM	- Prevalencia 8,7% - Diferencia de edad: 6,2 años. - Mujeres: 50%.	Reducción del riesgo. - Hombre RR 0,77(IC 95% 0,7-0,8) Diabetes mellitus RR 0,57(IC95% 0,4-0,7) - Hipertensión arterial RR 0,87(IC95% 0,8-0,9) - Dislipidemia RR 0,75(IC95% 0,6-0,8)	- Por año 2,4% (IC 95%, 1,69%-3,18%) - Comparada con el IAM con EC obstructiva: RR 0.63 (IC 95% 0,5-0,8)	No informó
Pelliccia, F., et. al. 2019(37)	36932 MINOCA	- Mujeres 54% - Edad: 51,5 años. Forma de presentación - IAMCEST 20% - IAMSEST 57%	Antecedentes - Familiares de ECV 25% - HTA 45% - Dislipidemia 37% - Diabetes mellitus 12% - Tabaquismo 21% - IAM previo 6% - ACV previo 3%	- Por año: 2,2% - A los 2 años: 3,8% Peor pronóstico por meta-regresión - Uso de BB (P= 0,01) - Depresión del ST (P=0,01)	Angiografía: - EC no obstructiva 54% - Arterias coronarias normales 46%

Elaboración propia con base en citas N° 5, 6, 37 y 74.

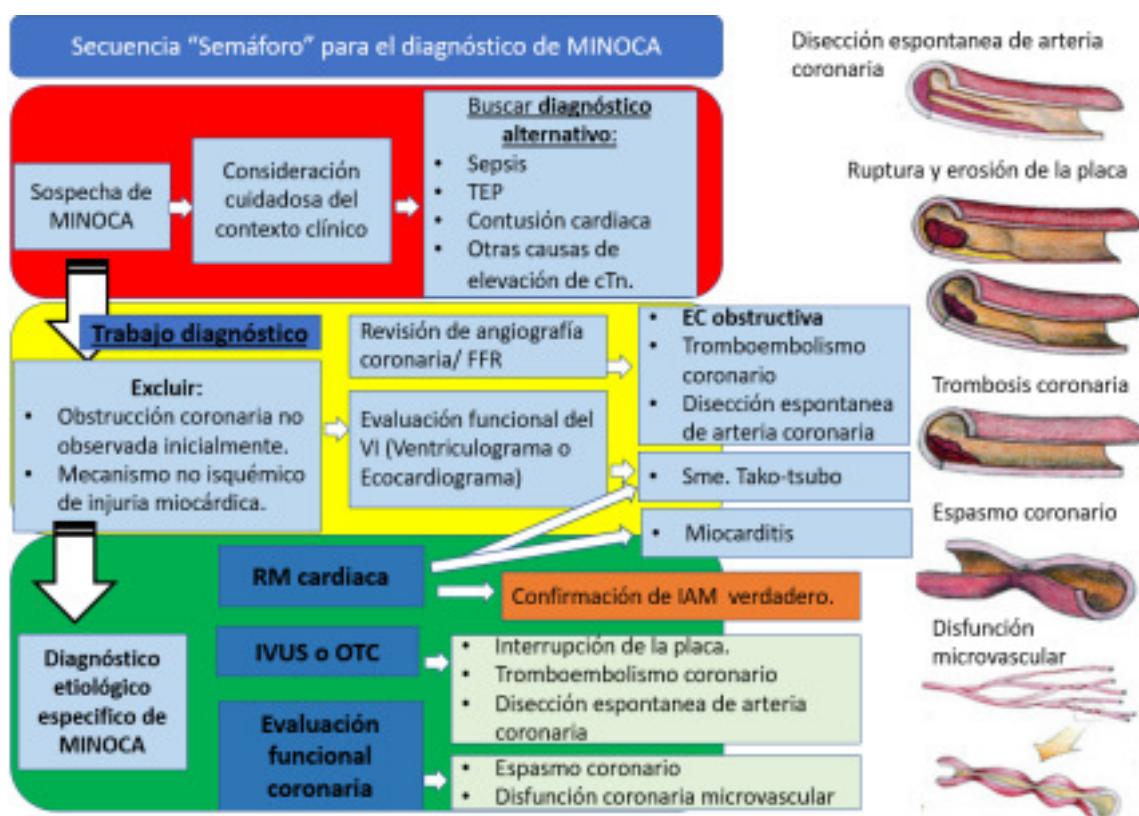
Tabla N°3

Resumen de los registros internacionales de MINOCA.

	Población	Mortalidad	Análisis
SWEDEHEA RT (Suecia) (38,47,54,55)	199162 IAM - 9446 MINOCA (4,7%) - Edad: 65,3 años. - Mujeres: 62%.	- Mortalidad a los 30 días: 3,5%. - Mortalidad a los 4,5 años: 14%. - Mortalidad post reinfarto con progresión a EC obstructiva: 11,9% - Mortalidad post reinfarto sin progresión a EC obstructiva: 13,9%; P:0,54	Tratamiento médico y reducción de riesgo de MACE: - Estatinas: 84,4% - HR 0,77. - IECA/BRA: 64,1% - HR 0,82. - BB: 83,4% - HR 0,86. (NS) - TAD: 66,4% - HR 0,90. (NS) Predictores de mortalidad por todas las causas a largo plazo: - Edad avanzada: HR 1,07. - Diabetes: HR 1,36. - Tabaquismo actual: HR 1,53. - ACV previo: HR 1,53. - FEVI reducida: FEY < 30 %; HR 2,16. - Falla renal: HR 1,02. Reinfarto - Tasa de reinfarto: 6,3% - Progresión a EC obstructiva: 47%. Patrón estacional y circadiano: - MINOCA: más frecuente en la mañana, con un pico a las 8hs. y los lunes.
ACTION Registry GWTG. (EE. UU.) (20,46)	322 523 IAM - 18918 MINOCA (5,9%) - Edad: 61 años. - Mujeres: 62 %.	Mortalidad hospitalaria: 1,1%	Diferencia de mortalidad hospitalaria de MINOCA según el sexo: Mujeres 1,1% vs. Hombres 1,0%; P = 0,84. Patrón estacional y circadiano: MINOCA: más frecuente en la mañana (8hs a 14hs), las mujeres presentan un pico secundario en las últimas horas de la tarde (14hs a 20hs). También es mas frecuente en verano y otoño.
ANZACS QI. (Nueva Zelanda) (83)	8305 IAM - 897 MINOCA (10,8%) - Edad: 63,1 años. - Mujeres: 54,3%.	Mortalidad a los 2 años: 4,9%	Riesgos de muerte por todas las causas: - Comparados con pacientes sin ECV: HR 2,5. - Comparados con IAM con EC obstructiva: HR 0,48.
ORPKI national registry. (Polonia) (84)	49893 IAM - 3924 MINOCA (7,8%) - Edad: 65 años. - Mujeres: 52%.	Mortalidad peri cinecoronariografía: 0,13%	Evaluación adicional coronaria en MINOCA. - FFR, OCT o IVUS: < 1%.
ARIAM SEMICYUC registry. (España) (85)	9993 IAM - 662 MINOCA (6,2%) - Edad: 63 años. - Mujeres: 49%.	Mortalidad hospitalaria: 1,1%.	Definición del paciente típico con MINOCA: - Mujer no fumadora, menor de 50 años con cTn <9 veces el LSR y sin antecedentes de HTA, DM o IAM.
KAMIR - NIH. (Corea)(86)	11267 IAM - 396 MINOCA (3,2%) - Edad: 62,3 años. - Mujeres: 42,7%.	Mortalidad hospitalaria: 2,8%.	Vasoespasmo coronario epicárdico: 24%. Predictores de mortalidad por todas las causas a largo plazo: - El no uso de bloqueadores del SRAA: HR 2,63) - El no uso de estatinas: HR 2,17

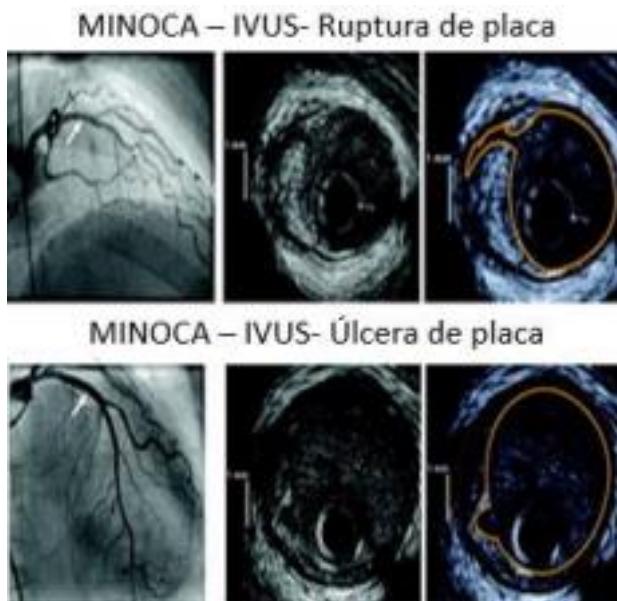
Elaboración propia en base de citas N° 20, 38, 46, 47, 54,55, 83, 84, 85, 86.

Figura N° 1



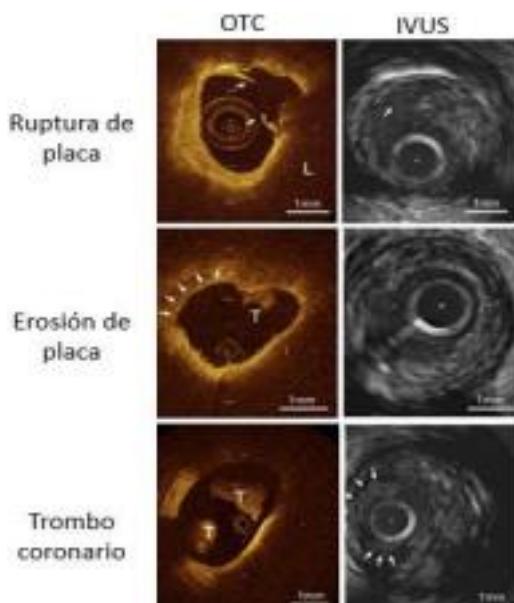
Algoritmo clínico para el diagnóstico de MINOCA e ilustración de las causas específicas de MINOCA. Obtenido y adaptado a partir de cita N° 33.

Figura N°2



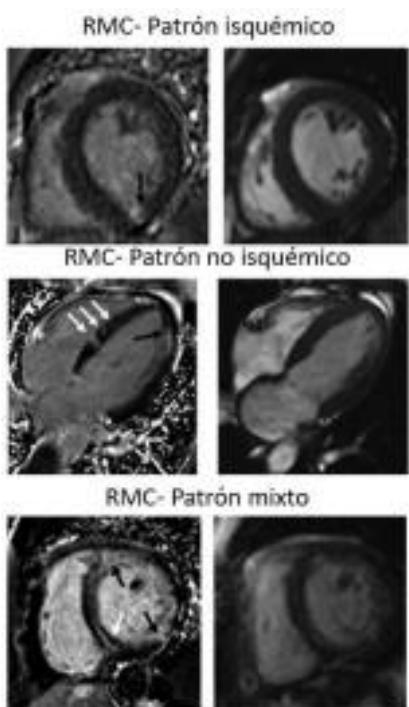
Imágenes de angiografía coronaria y ultrasonido intravascular (IVUS) de dos pacientes mujeres con MINOCA e interrupción de la placa. Obtenido y adaptado a partir de cita N° 33.

Figura N°3



Comparación de imágenes intracoronarias de tomografía de coherencia óptica (OTC) y ultrasonido intravascular (IVUS) en la identificación de ruptura de placa, erosión de placa y trombo coronario. Obtenido y adaptado a partir de cita N° 31.

Figura N° 4



Patrones de resonancia magnética cardíaca identificados en mujeres con sospecha clínica de MINOCA. Patrón isquémico: pequeña área con realce tardío de gadolinio (RTG), casi transmural que involucra la pared inferior media (flecha negra). Patrón no isquémico: áreas irregulares de RTG en todo el ventrículo izquierdo, principalmente de pared media, con algunas áreas septales que se extienden al subendocardio del ventricular derecho (flechas blancas) y un área casi transmural en la pared lateral apical (flecha negra). Patrón mixto: múltiples áreas de RTG de ubicación transmural (flechas negras) y de pared media (flecha blanca). Obtenido y adaptado a partir de cita N° 41.