



Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

MARZO 2022 | Vol. 90 SUPL. 2

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de MINOCA Infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI†
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIÉREZ
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires, CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

DAMIÁN HOLOWNIA
Instituto Antonio Heluane Centro de Diagnóstico Médico, San Miguel de Tucumán, Tucumán

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, CABA
Clínica La Sagrada Familia, CABA
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zurich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

ALEJANDRO R. HERSHSON

Presidente Electo

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 1°

CLAUDIO R. MAJUL

Vicepresidente 2°

RODRIGO A. DE LA FABA

Secretario

RICARDO A. VILLARREAL

Tesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Prosecretario

VERÓNICA I. VOLBERG

Protesorero

HÉCTOR R. GÓMEZ SANTA MARÍA

Vocales Titulares

BLANCA M. LOSADA

MARIO J. SZEJFELD

JULIO O. IBAÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

MARÍA D. LUCONI

DAMIÁN E. HOLOWNIA

RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

JORGE M. CASAS

Presidente Anterior

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 90 N° 2 MARZO 2022

Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Consenso de MINOCA

Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva

(Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA,
Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC)

Director

Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Sub-Director

Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Secretario

Dr. Mario César Spennato^{MTSAC}

Vocales

Dra. Laura Antonietti^{MTSAC}

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Comité Asesor

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Charask A, Cohen Arazi H, Rivero M, Allin J, Álvarez J, Campisi R, y cols. Consenso de Minoca. Sociedad Argentina de Cardiología. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva - Rev Argent Cardiol 2022;90 (Suplemento 2):1-34. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.s2>

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Consenso de MINOCA

Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva

(Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA,
Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC)

Director

Dr. Adrián Charask^{MTSAC}

Subdirector

Dr. Hernán Cohen Arazi^{MTSAC}

Secretaria académica

Dra. Mirza Rivero^{MTSAC}

Comité de Redacción

Dr. Jorge Allin^{MTSAC}, Dr. José Álvarez^{MTSAC}, Dra. Roxana Campisi^{MTSAC}, Dr. Marcelo Casey,
Dr. Juan Pablo Costabel^{MTSAC}, Dr. Alejandro Deviggiano^{MTSAC}, Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC},
Dr. Horacio Fernández^{MTSAC}, Dr. Sebastián García Zamora^{MTSAC}, Dr. Héctor Gómez Santa María^{MTSAC},
Dr. Claudio Higa^{MTSAC}, Dr. Jorge Lowenstein^{MTSAC}, Dr. Osvaldo Masoli^{MTSAC}, Dr. Alejandro Palacios,
Dr. Diego Pérez de Arenaza^{MTSAC}, Dr. Ariel Saad^{MTSAC}, Dr. Ricardo Villarreal^{MTSAC}

Comité Asesor

Dr. Jorge Belardi^{MTSAC}

Dr. Carlos Manuel Barrero^{MTSAC}

Dr. José Luis Navarro Estrada^{MTSAC}

Dra. Ana Salvati^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar; los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.



Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción 1 | |
| 1.1 Objetivo del consenso | 1 |
| 1.2 Nomenclatura | 1 |
| 1.3 Definición de infarto. “Revolución de las troponinas” | 1 |
| 1.4 MINOCA | 2 |
| 2. Epidemiología de los pacientes con MINOCA: prevalencia, factores de riesgo y pronóstico | 3 |
| 3. Estudios invasivos en MINOCA..... | 4 |
| 3.1 Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o la presencia de nódulos calcificados | 4 |
| 3.1.1 Placa vulnerable. Sustratos histopatológicos de la trombosis coronaria aguda | 4 |
| 3.1.2 Rotura de placa | 5 |
| 3.1.3 Erosión de placa | 5 |
| 3.1.4 Calcificación nodular | 6 |
| 3.1.5 Implicancias terapéuticas..... | 6 |
| 3.2 Disección coronaria espontánea..... | 6 |
| 3.3 Embolia coronaria..... | 7 |
| 3.4 Espasmo de las arterias coronarias epicárdicas y de la microcirculación coronaria | 8 |
| 3.4.1 Espasmo de arterias coronarias | 8 |
| 3.4.2 Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación .. | 9 |
| 3.4.3 Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario..... | 11 |
| 3.4.4 Material complementario: evaluación funcional invasiva de la circulación coronaria..... | 14 |
| 4. Estudios no invasivos en MINOCA..... | 15 |
| 4.1 Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA..... | 15 |
| 4.1.1 Infarto agudo de miocardio | 15 |
| 4.1.2 Miocarditis | 16 |
| 4.1.3 Takotsubo o miocardiopatía por estrés..... | 16 |
| 4.1.4 Cardioembolias..... | 16 |
| 4.1.5 Causas no coronarias..... | 16 |
| 4.1.6 Microcirculación coronaria evaluada por Doppler | 16 |
| 4.1.7 El ecocardiograma en el estudio del espasmo vascular..... | 17 |
| 4.2 Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma | 18 |
| 4.3 Diagnóstico de MINOCA con resonancia magnética y angiotomografía coronaria | 19 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3.1 | Infarto agudo de miocardio | 19 |
| 4.3.2 | Miocarditis | 20 |
| 4.3.3 | Takotsubo..... | 20 |
| 4.3.4 | Miocardiopatías..... | 20 |
| 5. | Trombosis coronaria espontánea en MINOCA | 21 |
| 5.1 | El desafío diagnóstico de la trombosis coronaria espontánea | 21 |
| 5.2 | Trombofilias y trombosis arteriales..... | 21 |
| 5.3 | Estudio de las trombofilias..... | 22 |
| 5.4 | Tratamiento | 22 |
| 6. | Tratamiento de los MINOCA | 23 |
| 6.1 | Tratamiento de causas específicas..... | 23 |
| 6.1.1 | Infarto de causa aterosclerótica | 23 |
| 6.1.2 | Infarto de causas no ateroscleróticas | 24 |
| 7. | Algoritmo para el diagnóstico de MINOCA | 26 |
| 8. | Perspectivas futuras | 28 |
| 9. | Limitaciones | 28 |
| 10. | Conclusiones | 28 |
| 11. | Referencias | 29 |

Abreviaturas

| | | | |
|----------------|--|------------------|--|
| AAS | Ácido acetil salicílico/aspirina | IC | Intracoronaria |
| ACC | Colegio Americano de Cardiología | IECA | Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina |
| ACh | Acetilcolina | IM | Intramuscular |
| ACV | Accidente cerebrovascular | IV | Intravenosa |
| AHA | Asociación Americana del Corazón | IVUS | Ultrasonido intravascular |
| ARA II | Antagonista de los receptores de angiotensina II | MINOCA | Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries |
| CD | Coronaria derecha | NC | Nódulos calcificados |
| COVID | Enfermedad por coronavirus | NIRS-IVUS | Espectroscopia de infrarrojo con ultrasonido intravascular |
| CX | Arteria circunfleja | NTG | NTG |
| DA | Descendente anterior | OCT | Tomografía de coherencia óptica |
| DAPT | Doble antiagregación | PET | Tomografía por emisión de positrones |
| DCE | Diseción coronaria espontánea | PTT | Púrpura trombótica trombocitopénica |
| DMV | Disfunción microvascular | PV | Placa vulnerable |
| DOAC | Anticoagulantes orales directos | QCA | Análisis cuantitativo coronario |
| EC | Embolia coronaria | RC | Reserva coronaria |
| ECG | Electrocardiograma | RMC | Resonancia magnética |
| EP | Erosión de placa | RP | Rotura de placa |
| ERGO | Ergonovina | SCA | Síndrome coronario agudo |
| ETE | Ecocardiografía transesofágica | SLG | Strain longitudinal global |
| ETT | Ecocardiografía transtorácica | SPECT | Tomografía computarizada por emisión de fotón único |
| ESC | Sociedad Europea de Cardiología | TC | Angiotomografía coronaria |
| FFR | Reserva de flujo fraccional | TCFA | Fibroateroma de capa delgada |
| FSM | Flujo sanguíneo miocárdico | Tn | Troponina |
| HIT | Trombocitopenia inducida por heparina | VH | Histología virtual |
| IAM | Infarto agudo de miocardio | VH-IVUS | Histología virtual por ultrasonido intravascular |
| IAM-ECE | Infarto con enfermedad coronaria aterosclerótica | VI | Ventrículo izquierdo |
| IAMCEST | Infarto con elevación del segmento ST | VITT | Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna |
| IAMSEST | Infarto sin elevación del segmento ST | | |

Infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivo del consenso

El objetivo de este consenso es orientar a los cardiólogos y las cardiólogas de nuestro país en el reconocimiento de aquellas personas que padecen un infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva y recomendar las herramientas para identificar sus posibles causas. Varios grupos de trabajo pertenecientes a sociedades científicas internacionales (ESC 2016, AHA 2019, Grupo Holandés 2019) (1-3) han establecido las diferentes etiologías y los diagnósticos diferenciales, pero no han dado recomendaciones específicas.

Como es tradición de la Sociedad Argentina de Cardiología, al preparar este tipo de guías, nuestro objetivo fue establecer recomendaciones y nivel de evidencia. Para poder llevar a cabo esta tarea, hemos reunido a un distinguido grupo de especialistas vinculados con la cardioangiología intervencionista, expertos en imágenes no invasivas y cardiólogos clínicos especializados en la patología coronaria aguda. En las primeras reuniones se discutió acerca de las limitaciones o barreras que podrían tener los centros para aplicar lo que se propone en estas guías, dada la necesidad de efectuar estudios de alta complejidad, como la tomografía de coherencia óptica intracoronaria, o estudios no invasivos como la resonancia magnética o la PET. Por tal motivo, desarrollamos dos algoritmos distintos de acuerdo al escenario de complejidad del centro, privilegiando, de esta manera, las posibilidades reales de estudiar a este grupo de pacientes.

Las pruebas de vasorreactividad intracoronaria no demandan alta complejidad; sin embargo, no se usan prácticamente en el país. Pensamos que este consenso dará el respaldo suficiente para que estas pruebas se puedan realizar; inclusive, se diseñaron recomendaciones prácticas con las dosis y forma de preparación de las drogas y sus antídotos, para facilitar su implementación.

Finalmente, realizamos recomendaciones del tratamiento de acuerdo a la etiología que desencadenó el MINOCA.

1.2 Nomenclatura

La nomenclatura recomendada por la Sociedad Argentina de Cardiología para las guías es la siguiente:

Clase de recomendación: estima el tamaño del efecto de un tratamiento a partir del riesgo/beneficio, así como de la evidencia o el grado de acuerdo en que un procedimiento dado es o no efectivo, o es peligroso.

| Clase de recomendación. Clasificación | |
|---------------------------------------|---|
| Clase I | Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo. |
| Clase II | Existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o eficacia del procedimiento/tratamiento |
| Clase IIa | El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia |
| Clase IIb | La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión. |
| Clase III | Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede ser perjudicial y se desaconseja su uso. |

Nivel de evidencia: estima la certidumbre y precisión del efecto del procedimiento o tratamiento.

| Nivel de evidencia. Clasificación | |
|-----------------------------------|---|
| Clase A | Datos procedentes de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metaanálisis. Consistencia en dirección y magnitud del efecto. |
| Clase B | Datos procedentes de un ensayo clínico único aleatorizado o de estudios no aleatorizados. |
| Clase C | Consenso de opinión de expertos o de pequeños estudios. |

1.3 Definición de Infarto. "Revolución de las troponinas"

La aparición de las troponinas (Tn) como biomarcadores cardíacos más sensibles y específicos determinó que la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) colaboraran para redefinir al infarto agudo de miocardio (IAM) utilizando un enfoque clínico y bioquímico. Los pacientes que presentan elevación y descenso de Tn por encima del límite superior normal en el contexto de isquemia miocárdica deben clasificarse como IAM. En base a estos nuevos conceptos y hallazgos

se creó la Definición Universal de Infarto publicada por primera vez en el año 2000. Esta normativa engloba a todos los tipos de IAM, pero debió ser redefinida cuatro veces dada la falta de especificidad de los biomarcadores para poder diferenciar causa isquémica, lesión miocárdica no isquémica o de causa no cardíaca.

En la actualidad, se encuentra vigente la 4.^a definición de IAM; en ella se enfatiza que, además de la cinética de las troponinas, deben asociarse algunos de los siguientes elementos para definir IAM y poder diferenciar la injuria miocárdica de la isquemia miocárdica: (4)

- Síntomas (angina, equivalente anginoso).
- Cambios electrocardiográficos (elevación o infradesnivel del segmento ST, cambios en la onda T o nuevas ondas Q).
- Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad.
- Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.

Sobre la base de estas características, se ha clasificado al IAM en 5 tipos:

Tipo 1

Rotura o erosión de placa con oclusión aterotrombótica (IAMCEST)

Rotura o erosión de placa sin oclusión aterotrombótica (IAMSEST)

Tipo 2

Desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, pero sin trombosis.

Enfermedad coronaria previa.

Espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación.

Diseción coronaria no aterosclerótica.

Embolia coronaria.

Los restantes tipos de infartos están relacionados con la muerte súbita, la angioplastia coronaria y la cirugía de revascularización miocárdica.

1.4 MINOCA

La 4.^a definición de IAM incorpora el acrónimo MINOCA, que representa al infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (estenosis <50%). (Tabla 1). Esta entidad no es nueva: hace más de 50 años se conoce el hallazgo de IAM con “coronarias normales”.

Tabla 1. Criterios para la definición de MINOCA. 4.^a definición universal de IAM

Síndrome clínico angiográfico cuya fisiopatología es la isquemia miocárdica

1. Infarto agudo de miocardio

Incremento y descenso de troponinas con al menos un valor por encima del límite superior de referencia del percentilo 99, más al menos uno de los siguientes criterios:

- a. Síntomas de isquemia miocárdica
- b. Nuevos cambios isquémicos electrocardiográficos
- c. Desarrollo de ondas Q patológicas
- d. Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad.
- e. Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.

2. Arterias coronarias epicárdicas no obstructivas:

Definidas como la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva ($\geq 50\%$) de cualquier vaso coronario epicárdico.

- Arterias coronarias epicárdicas normales
- Leves irregularidades intraluminales (estenosis <30%)
- Moderadas lesiones coronarias ateroscleróticas (estenosis >30% y <50%)

3. Diagnósticos alternativos de lesión miocárdica descartan MINOCA

- Sepsis, embolia pulmonar, miocarditis, disección aórtica, entre otros.

El 10% de los infartos estudiados por De Wood y col. (5) tenían arterias coronarias normales. En el registro argentino ARGEN-IAM-ST, menos del 5% de los pacientes evidenciaron coronarias normales. (6)

El MINOCA constituye un síndrome clínico angiográfico que, por definición, obedece a diferentes causas, pero su fisiopatología debe ser la isquemia miocárdica. Es necesario que exista el diagnóstico de infarto agudo de miocardio de acuerdo a la 4.^a definición universal y enfermedad coronaria no obstructiva (<50% o coronarias

normales). Con respecto a las causas, puede ser por infarto tipo I (rotura o erosión de placa) o tipo II (espasmo, disección coronaria o enfermedad microvascular); en este contexto, se debe diferenciar el MINOCA de los ajustes entre la oferta y la demanda de oxígeno (crisis hipertensiva o taquiarritmias).

Es muy importante, también, el diagnóstico diferencial con afecciones o daño directo del miocardio, como las miocarditis o la enfermedad de Takotsubo, que pueden simular un MINOCA. En este sentido, el término MINOCA también puede ser pensado como una clasificación operativa que permite gatillar los algoritmos para confirmar el infarto o diferenciarlo de una enfermedad propia del miocardio. Es evidente que existe una fuerte superposición entre los tipos de infarto y el MINOCA, en especial, con el tipo 2. Esta situación se puede ver reflejada en la publicación de Gard y col. (7), en la que detectaron solo una moderada correlación en la clasificación de los infartos tipo 1 y 2 por dos cardiólogos expertos. Es así como, en la literatura, se ha incorporado la expresión *working diagnosis*, que indica un trabajo minucioso para el diagnóstico de MINOCA descartando oclusiones ocultas, disección coronaria o causas no cardíacas. (4)

Finalmente, las causas que pueden producir un MINOCA recorren todo el árbol coronario, desde las arterias coronarias epicárdicas hasta la microcirculación inclusive. Esta última tiene la particularidad de representar el 70% de la resistencia vascular miocárdica y no puede observarse en la coronariografía, dado que su calibre es menor que 0,5 mm. En forma resumida, podemos considerar que las siguientes patologías pueden causar MINOCA:

a) Arterias coronarias epicárdicas

- Accidente aterotrombótico no obstructivo
- Espasmo coronario
- Trombosis *in situ*
- Embolia coronaria
- Disección coronaria espontánea

b) Microcirculación coronaria

- Espasmo de la microcirculación
- Disfunción microvascular

La complicación de una placa aterosclerótica puede producir MINOCA como consecuencia de una obstrucción total que tuvo un proceso de lisis o embolización distal. En pacientes con coronarias normales, solo podremos saber si la causa es por espasmo si lo presenta en forma espontánea o inducida por las pruebas de vasoreactividad. Las trombosis, las embolias y la disección pueden presentarse con obstrucciones <50% y deberá hacerse el diagnóstico diferencial con los accidentes de placa o bien estas pueden pasar desapercibidas en la cinecoronariografía, dado que pueden ocluir ramas secundarias o distales. Ante la sospecha de esta situación, se debe revisar nuevamente la cinecoronariografía y tratar de identificar alteraciones de la motilidad parietal que nos permitan establecer cuál ha sido la rama comprometida, y es la resonancia magnética el *gold standard* para identificar la zona infartada (*working diagnosis*).

La microcirculación puede ser la causa de MINOCA, tanto por espasmo como por una vasodilatación inadecuada; para confirmar esta situación debemos recurrir también a diferentes pruebas invasivas o no invasivas. A lo largo de este consenso se desarrollan en profundidad cada uno de estos temas.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PACIENTES CON MINOCA: prevalencia, factores de riesgo y pronóstico

En la década de 1980, DeWood informó que aproximadamente el 10% de los pacientes con infarto de miocardio no tenían enfermedad coronaria obstructiva de arterias epicárdicas que pudiera justificar el evento.(5) Estos números se han mantenido relativamente constantes desde ese momento. Actualmente, en la era de los ensayos de troponina cardíaca de alta sensibilidad, la prevalencia de cuadros de infarto con ausencia de enfermedad coronaria que lo justifique luego de una coronariografía puede ser incluso mayor, debido a su menor especificidad para diagnosticar IAM. Una revisión sistemática de Pasupathy y col. indica una prevalencia de MINOCA del 6%, con un amplio intervalo que va del 1% al 15%.(8) Esto se debe, principalmente, a diferencias en las poblaciones de estudio y la heterogeneidad de su definición.

En Argentina, los datos del registro CONAREC XVII muestran que de los 1182 participantes, 33 (2,8%) no presentaron lesiones coronarias angiográficas y 7,7% tenían lesiones intermedias.(9) Probablemente en los próximos años, estos números puedan ajustarse teniendo en cuenta la profundización de los diagnósticos etiológicos que la cardiología está experimentando en esta área, sumado a los cambios en la definición del término a partir de la cuarta definición de infarto.(1,4,10)

Las características demográficas y clínicas de los pacientes con MINOCA parecen diferir de otros pacientes con infarto agudo de miocardio con lesiones en arterias epicárdicas (IAM-ECE). En relación con la edad de presentación, en una revisión sistemática, el promedio de edad de los pacientes con MINOCA fue de 58 años, en comparación con los 61 años de aquellos con IAM-ECE. (11) El estudio VIRGO mostró que las mujeres tenían una probabilidad 5 veces mayor de tener MINOCA que los hombres, y que estos pacientes con MINOCA tenían menos factores de riesgo cardiovascular convencionales. Las pacientes de sexo femenino con IAM y con enferme-

dad coronaria obstructiva tenían mayor probabilidad de ser menopáusicas o de tener antecedentes de diabetes mellitus gestacional en comparación con quienes tenían MINOCA.

Teniendo en cuenta la diversidad de mecanismos fisiopatológicos que pueden llevar al MINOCA, la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales de enfermedad coronaria es variable. Los factores de riesgo tradicionales, como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo y los antecedentes familiares de infarto de miocardio son menos frecuentes en pacientes con MINOCA. (12) Por otro lado, entre los pacientes con MINOCA generalmente son más frecuentes los antecedentes de hipercoagulabilidad, tromboembolismo venoso y trastornos autoinmunes. (13)

En cuanto a la etiología de los MINOCA, los trabajos realizados con resonancia, tomografía de coherencia óptica y pruebas de vasorreactividad comienzan a sugerir las causas más frecuentes. Usando una combinación de resonancia cardíaca y evaluación intravascular con OCT se puede definir la etiología de la isquemia en el 57,5% al 85% de los casos; las causas más frecuentes son los accidentes de placa (rotura 35%, erosión 30% y nódulo calcíco 2,5%) y, en un porcentaje menor de pacientes, la disección coronaria espontánea y la trombosis aislada. (14,15) Además, en un estudio en el que se realizó prueba de vasorreactividad a los pacientes sin etiología evidente, el resultado fue positivo en el 46%, con un 65% atribuible a espasmo de arterias epicárdicas y un 35% a espasmo de la microvasculatura. (16)

El pronóstico de los pacientes que presentan MINOCA depende de la causa subyacente y, actualmente, se encuentra bajo una investigación muy activa. Durante algún tiempo se subestimó la gravedad de los pacientes con estos tipos de infarto frente a la ausencia de enfermedad coronaria; sin embargo, hoy reconocemos que su pronóstico no puede calificarse como especialmente benigno. La revisión sistemática de Pasupathy y col. informó un mejor pronóstico en los pacientes de MINOCA en comparación con IAM-CEC, con una mortalidad hospitalaria del 1,1% frente al 3,2% ($p = 0,001$) y una mortalidad a los 12 meses del 3,5% y del 6,7%, respectivamente ($p = 0,003$). (8) El registro VIRGO, por su parte, mostró evoluciones similares para los pacientes con y sin enfermedad epicárdica, con una mortalidad al mes del 1,1% y 1,7% ($p = 0,43$) y a 12 meses del 0,6% y 2,3%, respectivamente ($p = 0,68$). Además, existe un riesgo sustancial de recurrencia de eventos durante el seguimiento de los pacientes con MINOCA, que es superior a lo que se observa en la población general sin enfermedad cardiovascular. (17) Aproximadamente, el 25% de los pacientes con MINOCA experimentan angina en los siguientes 12 meses, frecuencia similar a la notificada en pacientes con IAM-ECE. (18)

El análisis del registro norteamericano ACTION muestra que los predictores de mortalidad hospitalaria en MINOCA son similares a los de IAM-ECE (edad, sexo femenino, troponinas al ingreso, disfunción renal, frecuencia cardíaca, presión arterial y enfermedad vascular periférica). Curiosamente, la presencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma y la presentación con insuficiencia cardíaca o *shock* tuvieron mayor fuerza como predictores de muerte intrahospitalaria en pacientes con MINOCA que en aquellos con IAM-ECE. En pacientes con MINOCA, la presencia de coronarias normales (<30%) o coronarias con obstrucciones leves (30% a 50%) en 1-2 vasos se asoció a un mejor pronóstico a largo plazo en comparación con pacientes con lesiones moderadas que afectan 3 vasos o el tronco de la coronaria izquierda. Este concepto, más que el grado de obstrucción, podría ser un marcador de la carga aterosclerótica en este grupo de pacientes. (19) Un hallazgo interesante de Bainey y col. fue que el compuesto de muerte y/o reinfarto al año fue mayor en los pacientes que tenían lesiones menores del 50% que en aquellos que no tenían lesiones angiográficas (6,1% vs. 3,9%, $p=0,028$). (20)

3. ESTUDIOS INVASIVOS EN MINOCA (Tabla 2)

En la etiopatogenia del MINOCA, se destacan las siguientes condiciones:

1. Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o presencia de nódulos calcificados.
2. Disección coronaria espontánea.
3. Tromboembolismo coronario.
4. Espasmo de arterias coronarias.
5. Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación.

3.1 Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o presencia de nódulos calcificados

3.1.1 Placa vulnerable. Sustratos histopatológicos de la trombosis coronaria aguda

La trombosis intravascular es un elemento central en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos (SCA). En ocasiones, se trata de un proceso dinámico, con oclusiones y reperfusiones espontáneas.

Los sustratos sobre los cuales se desarrolla este proceso de trombosis suelen ser la rotura de placa (RP), la erosión de placa (EP) y la presencia de nódulos calcificados (NC).

La RP es la lesión predominante, seguida por la EP, con incidencia variable según se trate de estudios histopatológicos o realizados *in vivo* con OCT. (21,22)

Las diferencias histopatológicas entre una placa rota y una placa erosionada radican, fundamentalmente, en que la primera tiene una disrupción de la capa fibrosa sobre un importante núcleo o centro necrótico y gran infiltración de macrófagos, mientras que en la segunda se observa una capa fibrosa intacta sobre un núcleo necrótico pequeño y profundo, y escasa infiltración de macrófagos. (Tabla 2) (23,24)

Los métodos para la obtención *in vivo* de imágenes intravasculares han permitido profundizar los conocimientos relacionados con la fisiopatología de los SCA en general y del MINOCA en particular.

El ultrasonido intravascular (IVUS) es el método más utilizado en la actualidad y permite obtener una imagen bidimensional de la arteria, con una penetración de hasta 10 mm y una resolución espacial de 100 a 200 micrones, lo cual brinda una buena caracterización de la placa, pero limita su utilidad en el diagnóstico del fenotipo de accidente responsable de la trombosis. La histología virtual (IVUS-VH o i MAP) utiliza el análisis espectral de radiofrecuencia del IVUS para crear un mapa tisular de la placa con capacidad de identificar al núcleo necrótico, área fibroadiposa, área fibrosa y calcio.

La OCT tiene mayor resolución espacial (10 a 20 micrones), pero menor penetración, y requiere del desplazamiento de sangre durante la adquisición. Su mayor resolución la hace el método de elección para la caracterización de placas vulnerables y complicadas en los SCA.

Una nueva tecnología basada en espectroscopia infrarroja en combinación con ultrasonido (NIRS-IVUS) ha demostrado capacidad para identificar el contenido de colesterol de las placas de ateroma y mejorar la caracterización de placas vulnerables. Su utilidad clínica está, por el momento, restringida a estudios experimentales. (25)

En estudios con IVUS, se logró identificar disrupción de placa en el 38% de un grupo de mujeres con MINOCA y RMC con evidencia de edema (T2 hiperintensa). (26,27)

En el estudio *International Women's Heart Attack Research Program* (HARP), se evaluaron en forma prospectiva con RMC y OCT mujeres con IAM sin lesiones angiográficamente significativas. La OCT logró identificar una lesión posiblemente culpable en el 46% de los casos y la combinación de OCT y RMC identificó la causa probable del MINOCA en el 84,5% de los casos. (15)

3.1.2 Rotura de placa

La sensibilidad de la histología virtual (VH) para discriminar entre diferentes patrones histológicos en la placa de ateroma es buena y la correlación con la histología es aceptable, con valores predictores positivos de 85,3% para fibroateroma, 86,9% para fibroateroma de capa delgada (TCFA) y 92,9% para TCFA calcificada. (28,29)

El diagnóstico por ultrasonido del fibroateroma de capa delgada (VH-TCFA) se define por la existencia de un núcleo necrótico ³10%, sin evidencia de cubierta fibrosa e invasión de placa >40%.

En el estudio PROSPECT se utilizó VH-IVUS para definir las placas vulnerables (PV) como aquellas que presentan invasión de placa igual o mayor del 70% y área luminal mínima menor o igual a 4.0 mm². (30)

La OCT, por su mayor resolución espacial, permite una mejor visualización de la capa fibrosa. Un grosor mínimo menor o igual a 65 μm se asocia a RP, aunque, en algunos estudios, la correlación histopatológica sugiere que las cubiertas con fenómenos de rotura tienen un grosor significativamente menor (23 ± 19 μm). (31,32)

Sin embargo, existe consenso en el valor de 65 μm para definir el umbral de placa proclive a la rotura, aunque la sensibilidad no supera el 83% y la especificidad el 77% en cuanto a la capacidad de discriminación entre placas complicadas y no complicadas. Más recientemente, se ha propuesto a la profundidad del depósito de colesterol, medida por OCT, como índice de vulnerabilidad. (33)

Las imágenes más características de RP muestran una disrupción de la capa fibrosa sobre un núcleo necrótico, con o sin cavidad, y la trombosis que invade el lumen del vaso.

3.1.3 Erosión de placa

La expresión "erosión de placa" (EP) fue propuesta por van der Wal y col. en 1994 y este proceso ha sido, en general, subestimado como sustrato de un SCA debido a la dificultad en ser visualizado *in vivo* con las modalidades de imágenes disponibles.

La EP ocurre sobre una placa con capa fibrosa gruesa e intacta, con túnica media conservada; en general, hay ausencia de células endoteliales en el sitio erosionado. La diferencia esencial con la RP es la ausencia de discontinuidad en la placa fibrosa. (Tabla 2)

En estudios histopatológicos, se menciona que en el 40% de los pacientes que fallecen por trombosis coronaria, el mecanismo generador es una EP. (23)

En estudios con OCT, la incidencia de EP en pacientes con SCA es algo menor (25-31%), pero significativa. (34,35)

Desde el punto de vista epidemiológico, cabe mencionar que el mecanismo de EP como generador de un SCA es más frecuente en mujeres, fumadoras y premenopáusicas. (36-38)

La resolución espacial de la OCT es de 12 a 20 μm, mientras que el espesor de una célula endotelial está por debajo de los 10 μm, por lo que el diagnóstico de EP se realiza ante la ausencia de signos de rotura en lo que se considera una placa responsable de un SCA. (Tabla 3)

Se ha propuesto que hay EP, en definitiva, cuando existe una placa con trombosis, pero la capa fibrosa está intacta y puede visualizarse la estructura subyacente, y se la clasifica como probable tipo 1 cuando la capa fibrosa está intacta, no se observa trombosis, pero sí una superficie irregular, y como probable tipo 2 cuando existe trombosis que no permite ver la placa subyacente y no existe depósito de lípidos ni calcificación proximal o distal al trombo. (Tabla 4) (39)

3.1.4 Calcificación nodular

La calcificación de la media es más frecuente en arterias periféricas de miembros inferiores, mientras que en las coronarias predomina la calcificación de la íntima.

Por lo general, comienza como microcalcificaciones (0,5 a 15 mm) habitualmente encontradas en las zonas más profundas del núcleo necrótico, cercanas a la membrana elástica externa. Estas microcalcificaciones progresan hacia fragmentos mayores en forma de depósitos nodulares o de láminas.

Su formación parece derivar de apoptosis de las células del músculo liso y factores inflamatorios liberados por macrófagos y células espumosas.

En fibroateroma, el fibroateroma de pared delgada y RP, el núcleo necrótico aumenta, pero la calcificación no necesariamente lo hace en la misma proporción. Por el contrario, en placas fibrocálcicas o placas complicadas que han cicatrizado, la calcificación suele ser más importante. (40)

La calcificación nodular es la protrusión del nódulo de calcio hacia la luz del vaso; en la angiografía, puede parecer una trombosis intraluminal; en el ultrasonido y la OCT, el aspecto es el de una masa convexa intravascular de superficie irregular. (41)

3.1.5 Implicancias terapéuticas

A diferencia de la RP, la EP parece ocurrir en vasos con mayor lumen y generar menos trombosis; el vaso suele estar permeable y el cuadro clínico predominante es un IAMSEST.

El estudio EROSION sugiere que cuando la causa del SCA es una EP diagnosticada por OCT, un tratamiento de doble antiagregación plaquetaria sin *stent* puede ser útil en aquellos en los que, inicialmente, la estenosis es menor del 70%. (36)

Evidencia más reciente sugiere una menor vulnerabilidad pancoronaria en pacientes con IAMCEST y lesión responsable con EP, lo que podría explicar, en parte, la mejor evolución alejada de estos pacientes con respecto a aquellos con lesión culpable por rotura de placa. (42)

3.2 Disección coronaria espontánea

La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa poco frecuente de SCA, caracterizada por una separación no traumática ni iatrogénica de las capas de la pared arterial coronaria. Se presenta con una prevalencia calculada del 1,7% al 4%, aunque en mujeres menores de 50 años, podría representar un 25% o más de los casos. (43-45) Un porcentaje significativo de estas pacientes tiene estenosis moderadas con flujo TIMI 3.

Se han propuesto dos mecanismos fisiopatogénicos, uno es la generación espontánea de un *flap* intimal y el otro una hemorragia dentro de la capa media, sin rotura endotelial. El hematoma intramural que se genera en ambos casos puede causar compresión de la luz verdadera e isquemia miocárdica.

La etiología es desconocida y, probablemente, sea una manifestación de algún trastorno intrínseco de la pared arterial. En pocos casos, la DCE se ha encontrado vinculada con enfermedades del tejido conectivo, como Marfan o Ehlers-Danlos. Es frecuente su asociación con la displasia fibromuscular de otros territorios y es una de las causas más frecuentes de SCA en el período periparto. (46,47)

El diagnóstico angiográfico no siempre es simple y, en algunos casos, las arterias pueden tener un aspecto pseudonormal. En la clásica clasificación de Saw, se describen cuatro diferentes patrones: **tipo 1** cuando se observa imagen de doble luz, **tipo 2** cuando se observa un estrechamiento difuso mayor de 20 mm, sin imagen de doble luz (**subtipo 2a** cuando la arteria recupera su calibre distal a la lesión y **2b** cuando no existe recuperación del calibre), **tipo 3** para lesiones más focales (menores de 20 mm) y **tipo 4** para la oclusión abrupta, sin lesión proximal. (48)

En una serie reciente, la presentación inicial como hematoma intramural (tipo 2) fue la más frecuente (62%) y el flujo TIMI 3 estuvo presente en el 64% de los casos. (49)

La excesiva tortuosidad arterial de toda la circulación coronaria epicárdica (imágenes en sacacorchos) es también característica de las DCE y de eventos recurrentes que suelen producirse en los segmentos de mayor angulación. (50)

Las técnicas de imagen intravascular (IVUS-OCT) pueden confirmar el diagnóstico en casos dudosos, pero deben realizarse con extrema cautela por la posibilidad de empeorar el traumatismo sobre una pared arterial debilitada.

El tratamiento de elección debe ser conservador, salvo en casos de flujo distal TIMI 0-1 o con isquemia en curso en el momento del procedimiento. Solo un pequeño porcentaje de pacientes asignados a estrategia inicialmente conservadora requieren revascularización por isquemia recurrente. (49,51,52)

3.3 Embolia coronaria

La embolia coronaria (EC) puede ser causa de SCA. Una revisión de 12 años de coronariografías en pacientes con IAM sugiere que podría tener una prevalencia de hasta el 3%.(53); su prevalencia en pacientes con MINOCA es desconocida.

De acuerdo a su origen, la EC se puede clasificar en directa, paradójal o iatrogénica. La **EC directa**, en general, se produce por trombos originados en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, vegetaciones de las válvulas mitral o aórtica, o tumores de cavidades izquierdas.

Las **EC paradójales** se originan en el sistema venoso y pasan a través de un foramen oval permeable, comunicación interauricular o fistulas pulmonares.

Finalmente, las **embolias iatrogénicas** ocurren durante procedimientos de cirugía cardíaca o cateterismo cardiovascular. (54)

En algunos casos, existe un estado protrombótico, ya sea congénito o adquirido, etiología que debe sospecharse, sobre todo, en mujeres jóvenes sin otros factores de riesgo. (55-57)

El diagnóstico diferencial con la trombosis sobre una disrupción de placa es difícil; se han propuesto **criterios mayores y menores** que sugieren la etiología embólica. (Tabla 5) (53)

Tabla 2. Diferencias entre rotura de placa y erosión de placa

| Rotura de placa | Erosión de placa |
|--|--|
| Rotura de la cápsula fibrosa | Cápsula fibrosa intacta |
| Núcleo necrótico grande | Núcleo necrótico pequeño |
| Alta densidad de macrófagos - escaso colágeno | Presencia de células de músculo liso - rico en ác. hialurónico |
| Trombo subyacente rico en glóbulos rojos y fibrina (trombo rojo) | Trombo subyacente rico en plaquetas (trombo gris) |
| Más frecuente en IAM con supra ST | Más frecuente en IAM sin supra ST |

Tabla 3. Características técnicas y sensibilidad para detectar lesiones ateroscleróticas de OCT e IVUS

| Diferencias técnicas | OCT | IVUS |
|---|----------------------------------|---|
| Longitud de onda | Ondas de luz; 1,3 μ | Onda sonora; 20-40 MHz |
| Resolución | 12-15 μ axial 20-40 μ lateral | 35-80 μ 100-200 μ axial 200-300 μ lateral |
| Imágenes | 100 cuadros/s | 30 cuadros/s |
| Velocidad de "pull-back" | 20 mm/s | 0.5- 1 mm/s |
| Máximo diámetro Visible | 9,7 mm | 15 mm |
| Penetración Tisular | 1,0-2,5 mm | 10 mm |
| Caracterización de lesiones ateroscleróticas de acuerdo con el método | | |
| Core necrótico | ++ | + |
| Capa | +++ | μ |
| Trombo | +++ | + |
| Disección | +++ | ++ |
| Calcio | ++ | +++ |

Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre rotura y erosión de placa por OCT

| | |
|-----------------------------|---|
| Rotura de placa | Rotura de la capa fibrosa, con o sin trombos intraluminales. Puede observarse una cavidad por drenaje del núcleo necrótico. |
| Erosión de placa definitiva | Capa fibrosa intacta con o sin trombos intraluminales. (en imágenes ausencia de rotura). |
| Erosión de placa probable | Tipo 1: cuando la capa fibrosa está intacta, no se observa trombosis, pero sí una superficie irregular. Tipo 2: cuando existe trombosis que no permite ver la placa subyacente y no existen ni depósito de lípidos ni calcificación proximal o distal al trombo. |

Tabla 5. Diagnóstico diferencial entre embolia y trombosis sobre una disrupción de placa

| |
|---|
| <p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> – Evidencia angiográfica de embolia / trombo coronario. – Émbolos coronarios en múltiples vasos coronarios. – Embolización sistémica asociada sin trombos en el ventrículo izquierdo atribuible a un infarto agudo de miocardio. – Evidencia histológica de origen venoso de embolia coronaria. – Evidencia de una fuente embólica asociada (basada en estudios de ETT, ETE, TC, RMC. Ej.: trombo en orejuela auricular izquierda). <p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> – Estenosis angiográfica <25% en vasos coronarios no culpables. – Fibrilación auricular. – Factores de riesgo embólico, miocardiopatía, enfermedad cardíaca reumática, válvula protésica, foramen oval permeable, comunicación interauricular, antecedentes de cirugía cardíaca, endocarditis infecciosa o estado de hipercoagulabilidad. <p>Diagnóstico (adaptado de criterios diagnósticos de Shibata y col.):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Definido: 2 o más criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores, o 3 criterios menores. – Probable: 1 criterio mayor y 1 criterio menor o 2 menores. |
|---|

3.4 Espasmo de las arterias coronarias epicárdicas y de la microcirculación coronaria

3.4.1 Espasmo de arterias coronarias

La definición de espasmo coronario ha sido estandarizada internacionalmente por el grupo COVADIS (*Coronary Vasomotion Disorders International Study Group*); conceptualmente, se puede definir como una intensa vasoconstricción de una arteria coronaria epicárdica (>90%) que compromete el flujo miocárdico, acompañada de angina de pecho y cambios isquémicos transitorios del ECG, que ceden con la utilización de nitratos. (Tabla 6) (58)

Los primeros reportes de espasmo coronario datan de 1970. Desde entonces se conoce que puede causar tanto angina como infarto de miocardio. Los reportes incluyen desde pacientes con infarto agudo, en los que la angiografía coronaria mostraba solo lesiones muy leves, hasta oclusiones completas, que se recanalizan con el uso de nitroglicerina.

El espasmo puede estar ocasionado por una hiperreactividad de la pared vascular ante estímulos endógenos, pero también exógenos (cocaína o metanfetaminas), y, actualmente, se considera de causa multifactorial. (59)

Un vasoespasmo prolongado en el tiempo puede ocasionar un MINOCA. En un estudio donde se realizó prueba de vasorreactividad a pacientes con MINOCA sin causa evidente, la prueba fue positiva en el 46% de los casos (65% espasmo de arterias epicárdicas y 35% de la microvasculatura), lo que sugiere que es un mecanismo muy prevalente en esta enfermedad. (16) Asimismo, en una revisión sistemática de 10 publicaciones de Medline y Embase que abarcaron 9444 pacientes, y cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de la prueba intracoronaria de acetilcolina (ACh) y ergonovina (ERGO), la prevalencia de espasmo provocado fue muy variable (2,3% al 54,7%), posiblemente por la heterogeneidad de los estudios seleccionados y los diferentes protocolos de provocación. Cabe destacar que no se reportaron muertes y que la aparición de complicaciones, tanto mayores (taquicardia ventri-

cular o fibrilación ventricular) como menores (bradicardia transitoria, bloqueo auriculoventricular avanzado o fibrilación auricular paroxística) fue baja, de 0,8% y 4,7%, respectivamente. En comparación con la ERGO, la ACh mostró una tasa significativamente mayor de complicaciones mayores (1,09% vs. 0,15%; $p < 0,001$) y menores (5,87% vs. 2,36%; $p < 0,001$). (60)

El MINOCA puede ser, incluso, la forma de presentación de una angina vasoespástica. El diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con reiterados episodios de angina en reposo, con patrón específico (por lo general, nocturno), particularmente, con elevación transitoria del segmento ST del electrocardiograma, que responde a nitratos. Lamentablemente, esto ocurre en la minoría de los casos, y se debe recurrir a las pruebas de provocación de espasmo coronario para llegar al diagnóstico e instaurar un tratamiento adecuado.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de angina vasoespástica (COVADIS) [58]

| |
|--|
| <p>1. Angina que responde a nitratos, episodios espontáneos con al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Angina de reposo (especialmente entre la noche y madrugada). – Marcada variación diurna de la tolerancia al ejercicio (especialmente a la mañana). – La hiperventilación puede desencadenar los episodios. – Los bloqueantes cálcicos pueden evitar los episodios (pero no los beta bloqueantes). |
| <p>2. Cambios transitorios del ECG durante episodios espontáneos, incluyendo algunos de los siguientes criterios en dos derivaciones contiguas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Elevación del ST $\geq 0,1$ mV. – Depresión del ST $\geq 0,1$ mV. – Nuevas ondas U negativas. |
| <p>3. Espasmo de arteria coronaria epicárdica definida:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Oclusión total o subtotal espontánea ($>90\%$) con angina y cambios en el electrocardiograma o en respuesta a estímulos farmacológicos (ACh/ERGO) o fisiológicos (hiperventilación). |
| <p>Angina vasoespástica definida: cuando cumple todos los criterios</p> |
| <p>Sospecha de angina vasoespástica: responde a nitratos, pero sin confirmación de evidencia de los puntos 2 y 3.</p> |

3.4.2 Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación

Los trastornos en la microcirculación, conocidos como disfunción microvascular (DMV), pueden ser causa de MINOCA, tanto por espasmo como por una vasodilatación inadecuada, y se pueden poner en evidencia en el laboratorio de hemodinamia con una prueba endotelio-dependiente o endotelio-independiente, de acuerdo a la respuesta a la ACh (liberación de óxido nítrico del endotelio normal) o la adenosina (estimulación de receptores A2 del músculo liso de la pared vascular), respectivamente. (61) Asimismo, el MINOCA se puede considerar como una de las presentaciones clínicas de la angina microvascular, con una incidencia actualmente desconocida. (62)

El espasmo microvascular consiste en episodios de isquemia miocárdica, con la aparición de angina y cambios electrocardiográficos transitorios, espontáneos o inducidos por pruebas de vasorreactividad, en presencia de arterias coronarias epicárdicas normales.

Se describe que podría estar relacionado con una respuesta excesiva a la estimulación α -adrenérgica, fundamentalmente a través de receptores α_2 . El BHT 933 (agonista α_2 -selectivo) provoca constricción microvascular, sin cambios en las arterias epicárdicas. El neuropéptido Y es cosecretado con la noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas y podría participar en la génesis del espasmo microvascular. (63)

El diagnóstico de espasmo microvascular es indirecto, dado que la microcirculación coronaria no puede ser visualizada debido a su pequeño diámetro (500 μm). La microcirculación representa aproximadamente el 70% de la resistencia vascular coronaria en ausencia de obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas; para evaluar su funcionalidad, es preciso realizar pruebas de provocación de isquemia. Si utilizando la prueba de ACh o ERGO se induce la aparición de cambios isquémicos en el electrocardiograma, angina o bien elevación de ácido láctico en el seno coronario, sin alteración visible del flujo en las arterias epicárdicas, se asume el diagnóstico de espasmo microvascular.

Los trastornos clínicos de disfunción microvascular coronaria se han descrito, en gran medida, en pacientes que presentan angina estable. (64) Se ha establecido una definición estandarizada de angina microvascular que

incluye a pacientes con angina de pecho, arterias coronarias sin obstrucciones y una alteración en el flujo coronario. (Tabla 7) (65). La alteración de la reserva de flujo coronario se determina con la respuesta hiperémica a estímulos vasodilatadores, como es la inyección intracoronaria de adenosina.

Como ya hemos comentado, una prueba provocadora de espasmo con ACh positiva para angina y cambios isquémicos electrocardiográficos, pero sin evidencia de espasmo de arterias coronarias epicárdicas, sugiere espasmo microvascular.(66) La disfunción microvascular también puede medirse por el flujo coronario lento, un fenómeno angiográfico que puede ocurrir espontáneamente y se caracteriza por un retraso en el pasaje de contraste angiográfico, de tal manera que para llenar un vaso coronario epicárdico en reposo deben pasar tres o más latidos cardíacos (>25 fotogramas para teñirse completamente de contraste una arteria coronaria). (67) En la práctica clínica, la evaluación del espasmo de arterias coronarias epicárdicas y de la DMV podría ser más adecuada utilizando pruebas combinadas.

Se logra detectar la disfunción microvascular coronaria en el 30% al 50% de los pacientes con angina crónica estable, sin obstrucciones coronarias significativas en la angiografía coronaria. (64) Se observa con mayor frecuencia en mujeres y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (ej.: edad avanzada, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo o dislipidemia). En el INOCA (*Ischemia No Obstructive Coronary Arteries*), por definición y, a diferencia de lo que sucede en el MINOCA, no hay infarto de miocardio; sin embargo, en el estudio WISE (Evaluación del Síndrome de Isquemia de la Mujer),(68) al realizar la RMC, se detectó infarto previo de probable origen microvascular en 26 de 340 mujeres (8%).

La disfunción microvascular puede ser una causa de isquemia, pero también puede ser una secuela de una lesión miocárdica de origen isquémico o no isquémico. Por ejemplo, un estudio de resonancia magnética cardíaca de estrés en 40 mujeres con MINOCA informó que dos tercios de las pacientes tenían una anomalía de perfusión inducible (69), lo que implica la presencia de disfunción microvascular coronaria. Sin embargo, se observaron anomalías en la perfusión miocárdica en pacientes con cualquier motivo de inflamación miocárdica (miocarditis). Por lo tanto, el desafío para identificar el papel de la disfunción microvascular en el MINOCA es determinar si es una causa del IAM o una consecuencia de este. Aunque se puede considerar la evaluación invasiva de la DMV en pacientes con MINOCA, es posible que no pueda establecerse de manera concluyente el motivo de la presentación aguda.

La detección de elevación de troponina luego de una prueba de provocación de vasoespasmo, en ausencia de espasmo de las arterias epicárdicas, sugiere que el espasmo microvascular es también una causa potencial de MINOCA. (70)

Tabla 7. Criterios diagnósticos de angina microvascular (COVADIS). (65)

1. Síntomas de isquemia miocárdica
 - a. Angina de esfuerzo y/o reposo
 - b. Equivalentes de angina (es decir, dificultad para respirar)
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva (estenosis <50% o FFR >0,80)
 - a. Angiotomografía coronaria
 - b. Angiografía coronaria invasiva
3. Evidencia objetiva de isquemia miocárdica
 - a. Cambios isquémicos en el ECG durante un episodio de dolor precordial espontáneo.
 - b. Dolor precordial inducido por estrés y/o cambios ECG isquémicos en presencia y/o ausencia de hipoperfusión miocárdica transitoria y/o alteración reversible de la motilidad parietal.
4. Evidencia de disfunción microvascular coronaria
 - a. Reserva de flujo coronario deteriorada (valores de corte según la metodología utilizada entre $\leq 2,0$ y $\leq 2,5$).
 - b. Espasmo microvascular coronario, definido como reproducción de síntomas, cambios isquémicos del ECG, pero sin espasmo epicárdico durante la prueba de acetilcolina.
 - c. Índices de resistencia microvascular coronaria anormales (>25).
 - d. Flujo coronario lento, definido como recuento de fotogramas de la CCG (>25).

Angina microvascular definida: cuando cumple todos los criterios (1 al 4).

Sospecha de angina microvascular: si los síntomas de isquemia están presentes (criterio 1) con ausencia de obstrucción (criterio 2), pero solamente con evidencia de isquemia miocárdica (criterio 3) o evidencia de disfunción microvascular (criterio 4).

3.4.3 Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario

La microcirculación (arterias y arteriolas $<500 \mu\text{m}$) es responsable de la regulación de flujo coronario a través del endotelio vascular y mediante la producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador. La vasodilatación endotelio-dependiente puede ser estimulada de diferentes formas, pero la más común es la infusión de acetilcolina, que, en condiciones normales y con un endotelio sano, produce vasodilatación por la liberación de óxido nítrico. Cuando hay daño endotelial o se bloquea la óxido nítrico sintetasa, la arteria responde a la ACh con vasoconstricción por estímulo de los receptores muscarínicos del músculo liso, sin antagonismo por la ausencia de óxido nítrico.

La realización de la inyección intravenosa (IV) de ERGO para el diagnóstico histórico de insuficiencia coronaria fue publicada por primera vez por Stein y colaboradores en 1949. (71) En 1972, la primera prueba de provocación de espasmo se empleó en la Cleveland Clinic durante un cateterismo cardíaco. (72) En 1987, Hackett y col. e Ishise y col. reportaron la utilidad de la administración intracoronaria (IC) de ERGO. (73) Yasue y col. Informaron que la inyección IC de ACh indujo espasmo coronario en pacientes con angina variante y que la actividad del sistema nervioso parasimpático puede tener un papel en la patogenia del espasmo coronario. (74) La sensibilidad de la inyección IC de ACh fue del 90% en la angina variante y la especificidad alcanzó el 99%. A menudo se observaba espasmo coronario multivaso. (75) La prueba de provocación de espasmo de ACh reemplazó a la inyección IV de ERGO como la prueba estándar para la inducción de espasmo de las arterias coronarias en los laboratorios de cateterismo en Japón. La inyección IC de ACh es el *gold standard* para diagnosticar la angina variante. Este método se emplea para documentar el espasmo de las arterias coronarias.

3.4.3.1 Diferencias entre las pruebas de provocación de espasmo de ACh y ERGO

La ACh actúa mediada por los receptores muscarínicos con efectos colinérgicos (76), mientras que la ERGO actúa a través de los receptores serotoninérgicos. Diferentes mediadores pueden tener el potencial de causar diferentes respuestas. Goto y col. demostraron similar respuesta con ambos fármacos en los 134 vasos de 171 pacientes con estenosis $<50\%$. La concordancia fue del 94% en todos los vasos. La tasa de no concordancia de la coronaria derecha fue significativamente más alta que la de la coronaria izquierda (10% vs. 4%; $p < 0,01$). Sin embargo, la ACh provocó espasmos más difusos y distales y la ERGO provocó espasmos focales y proximales.

3.4.3.2 Contraindicaciones para realizar una prueba de espasmo

- Estenosis del tronco de coronaria izquierda ($>50\%$).
- Enfermedad coronaria de tres vasos.
- Enfermedad de dos vasos con oclusión total.
- Insuficiencia cardíaca (clase III o IV de la *New York Heart Association*).
- Insuficiencia renal (creatinina $>2,0 \text{ mg/dl}$).
- Asma bronquial grave.
- Cuando se observa espasmo espontáneo.
- Cuando se utilizó dinitrato de isosorbida para aliviar los espasmos en la arteria coronaria examinada.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Cuando se utiliza la vía radial para realizar la coronariografía, se recomienda utilizar introductores largos para evitar el espasmo.

Se sugiere también un período de “lavado” de 2 días o más para cualquier bloqueador de los canales de calcio y nitratos de acción prolongada siempre que sea posible, para una mayor precisión diagnóstica.

El estudio requiere la firma de consentimiento informado .

3.4.3.3 Interpretación de la prueba de espasmo coronario

Resultados posibles:

1. Prueba negativa con respuesta vasodilatadora: vasodilatación sin síntomas ni cambios en el electrocardiograma, endotelio normal.
2. Prueba negativa con respuesta vasoconstrictora: vasoconstricción sin síntomas ni cambios en el electrocardiograma, indicativa de disfunción endotelial, sobre todo con la dosis inicial.
3. Prueba positiva de espasmo epicárdico, requiere los siguientes tres criterios:
 - reproducción de los síntomas;
 - cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia, usualmente elevación o depresión de ST 0.1 mV. Se ha descrito también la aparición de onda U negativa; y
 - espasmo $\geq 90\%$ del diámetro del mismo segmento de la arteria respecto del basal (con administración previa de nitroglicerina). Puede ser focal, multisegmentario o difuso.
4. Prueba positiva de espasmo microvascular: síntomas y cambios electrocardiográficos (igual que el anterior), pero sin visualización de espasmo coronario epicárdico.

Fórmula para medir el diámetro de la estenosis por vasoespamo coronario:

Diámetro de la estenosis = $100 - [(vasoconstricción \text{ con ACh-ERGO} / \text{diámetro pos-NTG}) \times 100]$. Resultado positivo $\geq 90\%$. (77)

Se recomienda usar análisis cuantitativo coronario automático (QCA) del diámetro del vaso.

3.4.3.4 Prueba de acetilcolina (ACh)

Protocolo

- Realizar en la sala de hemodinamia con monitoreo de electrocardiograma de 12 derivaciones y presiones arteriales invasivas.
- Se sugiere colocar marcapaso transitorio en ventrículo derecho, debido a que la acetilcolina puede provocar bradicardias extremas, más frecuentemente en inyecciones de la coronaria derecha.
- Realizar el control angiográfico en una posición que permita ver todas las ramas.
- Coronaria izquierda: se inyectará una dilución de ACh de 20 μg , 50 μg , 100 μg y 200 μg .
- Coronaria derecha: se inyectará una dilución de ACh de 20 μg , 50 μg y 80 μg . (Tabla 8)

La inyección se realizará en un tiempo de 20 segundos, a intervalos de 3 minutos. Se registrará electrocardiograma, presión arterial y sintomatología (ángor) 1 o 2 minutos posinyección.

Tabla 8. Dosis para la prueba de vasorreactividad con ACh

| Arteria | Dosis | Duración inyección | Intervalo |
|--------------|---|--------------------|-----------|
| C. izquierda | 20 μg , 50 μg , 100 μg , 200 μg | 20 segundos | 3 minutos |
| C. derecha | 20 μg , 50 μg , 80 μg | 20 segundos | 3 minu |

3.4.3.5 Prueba de ergonovina

Existen varios protocolos publicados. (78) Por razones de seguridad, se recomienda que la prueba de provocación con ERGO se realice con administración IC en lugar de IV.

Protocolo

Se realiza en la sala de hemodinamia con electrocardiograma de 12 derivaciones y presiones arteriales invasivas. Se registrará electrocardiograma, presión arterial y sintomatología (ángor) 1 minuto posinyección.

- Coronaria izquierda, se inyectará una dilución de ergonovina comenzando con 20 μg , 50 μg y 100 μg , con un intervalo de 3 minutos entre dosis.
- Coronaria derecha, se inyectará 20 μg y 50 μg , con un intervalo de 3 minutos entre dosis. (Tablas 9 y 10)

En caso de presencia de síntomas o signos, se suspenderán las inyecciones y se revertirá el espasmo con nitroglicerina, 2,5 μg a 5 μg , intracoronarios; en caso de usar adenosina, se inyectará una dosis de 60 μg para la coronaria izquierda o 40 μg para la coronaria derecha. (Tabla 11) (77)

Tabla 9. Dosis para la prueba de vasorreactividad con ERGO

| Arteria | Dosis | Duración inyección | Intervalo inyección |
|--------------|---|--------------------|---------------------|
| C. izquierda | 20 μg , 50 μg , 100 μg | 20 segundos | 3 minutos |
| C. derecha | 20 μg , 50 μg | 20 segundos | 3 minutos |

Tabla 10. Preparación de la ergonovina

Ergonovina, solución inyectable IM o IV, 0,2 mg/ml.

0,2 mg/ml = 200 μg /ml.

Diluyendo en 10 cc de solución salina se obtiene 20 μg en cada cc.

Con esta dilución se podrán realizar inyecciones IC con una jeringa de menor tamaño.

Con esa dilución: 1 cc = 20 μg ; 2,5 cc = 50 μg . y 5 cc = 100 μg .

Tabla 11. Reversión del espasmo inducido por ergonovina

| Arteria | NTG | Adenosina |
|--------------|------------|-----------|
| C. izquierda | 2,5 a 5 µg | 60 µg |
| C. derecha | 2,5 a 5 µg | 40 µg |

3.4.3.6 Seguridad de las pruebas de vasoespasmo

Realizadas por grupos con experiencia, las pruebas de acetilcolina y ergonovina son seguras, y, en grandes series con mas de 2500 pacientes, no se registran complicaciones mayores. (79)

En un metaanálisis de varios estudios con más de 6000 procedimientos, los porcentajes de complicaciones mayores (arritmias ventriculares, necesidad de reanimación cardiopulmonar o infarto) y menores (bradicardia sintomática, bloqueo auriculoventricular transitorio, aparición de arritmias auriculares o embolia aérea) fueron del 1% y 6%, respectivamente; sin que se registrara la muerte de ningún paciente. (Tabla 12) (60)

Tabla 12. Seguridad de las pruebas para vasoespasmo

| Complicación | % | Comentario | Tratamiento |
|---|-------|---|--|
| Bradicardia o bloqueo auriculo-ventricular transitorio | 3,23% | Más frecuente con dosis altas y cuando se administra de forma rápida, especialmente en la coronaria derecha. | Parar la infusión unos segundos hasta recuperar el ritmo. Valorar la continuación de la prueba con infusión más lenta. |
| Fibrilación auricular | 2,38% | Habitualmente autolimitada, aunque suele ser rápida y mal tolerada clínicamente. Es motivo para cesar la prueba, que tendrá un resultado indeterminado. | En caso de buena tolerancia hemodinámica tratar con antiarrítmicos; en caso de mala tolerancia, valorar la cardioversión eléctrica. |
| Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular o necesidad de reanimación | 1,00% | Causada por isquemia aguda debida a vasoespasmo limitante de flujo. | Nitroglicerina y desfibrilación. |
| Shock y/o infarto de miocardio | 0,07% | Causado por espasmo limitante de flujo multivaso o en el tronco común. | Nitroglicerina y soporte inotrópico ± soporte ventricular. |
| Hipotensión transitoria | 0,05% | Habitualmente poco importante. | Parar la infusión unos segundos hasta recuperar el ritmo. Valorar la continuación de la prueba con una infusión más lenta. |
| Diseccción coronaria | 0,02% | Diseccción coronaria por catéter. | Implantación de stent. |
| Embolia aérea | 0,02% | Complicación dependiente del operador; más frecuente cuando se realiza infusión mediante microcatéter. Puede ser grave si no se trata rápidamente. | Administrar oxígeno al 100% y realizar múltiples lavados de la arteria con solución salina fisiológica (tras asegurar que no hay más aire). Puede requerir soporte inotrópico o ventricular (o ambos). |
| Espasmo por catéter | 0,02% | Más frecuente en la coronaria derecha. | Tratar de no administrar nitroglicerina si no hay pérdida de flujo. Habitualmente es transitorio. |

Tabla 13. Recomendaciones para la realización de estudios invasivos en MINOCA

| Recomendación | Clase | Nivel de evidencia |
|--|-------|--------------------|
| – Realizar ventriculografía en la cinecoronariografía inicial para evaluar motilidad parietal si no ha sido valorada por otro método y no hay contraindicaciones (insuficiencia cardíaca o renal). | I | B |
| – Realizar IVUS u OCT en pacientes con sospecha de MINOCA en el cateterismo diagnóstico inicial para identificar rotura, erosión de placa o trombosis. (15) (centro con disponibilidad). | Ila | B |
| – Realizar IVUS u OCT para identificar rotura o erosión de placa en pacientes en los que la RMC sugiere infarto por compromiso de vaso epicárdico. (14, 15) | Ila | B |
| – Por su mayor definición, la OCT es preferible al IVUS en la caracterización del endotelio coronario. (34) | Ilb | B |
| – Realizar prueba de vasorreactividad intracoronaria en pacientes con sospecha de vasoespasmismo coronario, descartando otras causas de MINOCA (DCE, trombosis o embolias) luego de 48 h del evento índice. (15) | Ila | B |
| – No realizar prueba de vasorreactividad con FE <35% o enfermedad coronaria significativa (TCI >50% o algún vaso principal >70%). (80) | III | C |

IVUS: ultrasonido intravascular. OCT: tomografía de coherencia óptica. MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. DCE: disección coronaria espontánea. FE: Fracción de eyección

3.4.4 Material complementario: evaluación funcional invasiva de la circulación coronaria

Dr. José Amadeo Guillermo Álvarez

3.4.4.1 Fracción de reserva de flujo (*fractional flow reserve - FFR*)

Es la relación entre el máximo flujo en la parte proximal sana de una arteria y el máximo flujo luego de una estenosis.

La relación flujo proximal /flujo distal puede extrapolarse de la relación de sus fórmulas, donde flujo es igual a la diferencia de presiones sobre resistencia. Si consideramos la presión venosa como cercana a cero y eliminamos la resistencia a través de un potente vasodilatador, como adenosina, entonces, la relación entre presiones es equivalente a la relación entre flujos.

$$FFR = \frac{Pd}{Pa} = \frac{Pd - Pv}{Pa - Pv} / R$$

donde Pd es presión distal a una estenosis, Pa es presión aórtica, Pv es presión venosa que se considera cercana a cero y R es la resistencia, que, tras la administración de un vasodilatador, se acerca a cero.

El valor normal es 1. Una FFR $\geq 0,80$ significa que, a pesar de la estenosis, esa arteria es capaz de alcanzar el 80% del flujo en máxima hiperemia.

Diversos estudios han validado el umbral de 0,80, por encima del cual una estenosis no se considera significativa y no debe ser revascularizada, aunque existe una zona gris de decisiones para valores entre 0,75 y 0,80.

La FFR explora el vaso epicárdico y puede verse afectada en condiciones en las que la resistencia no puede ser llevada a niveles cercanos a cero, ya sea por la presencia de lesiones significativas distales a la que se está explorando o por enfermedad del lecho microvascular.

3.4.4.2 Índice diastólico instantáneo sin ondas (*instantaneous wave free ratio - iFR*) .

En diástole, existe un período donde no se generan nuevas ondas; esto sucede porque la presión que se origina en la microcirculación distal es mínima y la resistencia constante

La relación de presiones obtenida en este período libre de ondas es equivalente a la obtenida tras la administración de adenosina.

La reserva de flujo así medida, sin utilizar vasodilatadores, correlaciona con la FFR convencional y ha sido validada en dos ensayos clínicos de magnitud. El umbral isquémico es mayor que para la FFR (0,89).

Tiene las mismas limitaciones que la FFR.

3.4.4.3 Reserva de flujo coronario (*coronary flow reserve - CFR*)

Fue descrita originalmente por Gould *et al.* en 1974.

Es la relación entre el máximo flujo en condiciones de hiperemia y el flujo en reposo.

$$CFR = \frac{\text{Flujo en hiperemia}}{\text{Flujo en reposo}}$$

Permite evaluar la respuesta vasodilatadora independiente del endotelio, ya que se obtiene mediante la medición del flujo intracoronario antes y después de la inyección de adenosina. Se obtiene mediante la utilización de guías con sensor Doppler (Combwire XT Philips Volcano) o guías con sensores aptos para mediciones por termodilución (PressureWire X - Abbott).

En el estudio CORMICA, se utilizaron guías de termodilución y se midió la CFR antes y durante la infusión endovenosa de adenosina a 140 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$. Se utilizó un umbral de 2.0, por encima del cual la CFR fue considerada normal.

Sus resultados expresan la capacidad de hiperemia combinada de los lechos epicárdico y microvascular.

Es afectada por cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial y asume que no hay demasiada contribución de la circulación colateral.

3.4.4.4 Índice de resistencia microvascular (*index of microvascular resistance - IMR - termodilución*)

Se calcula como el producto de la presión coronaria distal media y el tiempo medio de tránsito de la solución salina entre los dos termosensores de la guía, medidos simultáneamente durante la hiperemia inducida por adenosina. Un $IMR \geq 25$ sugiere disfunción microvascular.

La medición del IMR es bastante específica del lecho microvascular (arteriolas menores de 400 μm) e independiente de cambios hemodinámicos y de estenosis en el vaso epicárdico, aunque puede estar afectada por la presencia de circulación colateral, por lo cual se ha propuesto una fórmula corregida.

$$IMR = Pd \times Tmn$$

donde Pd es presión media distal y Tmn es el tiempo medio de tránsito de la solución salina entre los dos termosensores de la guía.

3.4.4.5 Resistencia microvascular en hiperemia (*hyperemic microvascular resistance - hMR - Doppler*)

Se calcula por la relación entre la presión coronaria distal media y el flujo a ese nivel, medido con la guía Doppler (ComboWire – Philips Volcano – hMR). El umbral es $\geq 2,5 \text{ mm Hg cm}^{-1}$ y existe alguna evidencia acerca de que si bien este y el IMR son útiles para el diagnóstico de enfermedad microvascular y tienen valor pronóstico, luego de un infarto de miocardio, la correlación entre ambos no es buena.

4. ESTUDIOS NO INVASIVOS EN MINOCA (Tabla 15)

4.1 Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA

Debido a su amplia disponibilidad, costo relativamente bajo y ausencia de contraindicaciones, la ecocardiografía transtorácica (ETT) puede emplearse en la valoración inicial del paciente con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) en los servicios de emergencia. (80) El objetivo principal del estudio está orientado a la detección de trastornos de motilidad miocárdica (tanto regional como global) de ambos ventrículos, que sugieran la presencia de isquemia o necrosis.

4.1.1 Infarto agudo de miocardio

La presencia de hipocinesia o acinesia regional hará sospechar el origen isquémico de la lesión miocárdica e identificar el territorio coronario correspondiente. (81) En los individuos con un infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA), este hallazgo tiene un doble significado, dado que, por un lado, le confiere especificidad a la elevación de los biomarcadores (confirma su origen cardíaco), y, por otro lado, permite volver a observar la coronariografía y reevaluar si existe patología coronaria que pudiera haber pasado por alto en la primera evaluación. Algunos estudios sugieren que el análisis del *strain* longitudinal global (SLG) o segmentario del ventrículo izquierdo (VI) contribuye a detectar alteraciones en la motilidad miocárdica, con buena sensibilidad y moderada especificidad. (82)

4.1.2 Miocarditis

La sospecha de miocarditis surge con el hallazgo de hipocinesia global del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, aunque la miocarditis también puede manifestarse como trastornos segmentarios de la motilidad, y, eventualmente, puede asociarse a derrame pericárdico. La miocarditis aguda puede exhibir un ventrículo dilatado con morfología esferoide; en cambio, una miocarditis fulminante suele presentarse con engrosamiento de los espesores parietales y ausencia de dilatación de la cavidad ventricular. (83) La disminución del *strain* bidimensional o del *strain rate* regional o global, en ausencia de deterioro de la fracción de eyección, podría estar indicando algún grado de disfunción sistólica, por lo que estas herramientas pueden contribuir en la evaluación temprana del paciente. (84)

4.1.3 Takotsubo o miocardiopatía por estrés

La presencia de discinesia de los segmentos mediales y apicales del ventrículo izquierdo que excede a un solo territorio coronario hará sospechar la presencia de miocardiopatía inducida por estrés o Takotsubo en su forma más típica. Además del balonamiento apical característico, puede observarse gradiente intraventricular por hipercinesia de los segmentos basales, insuficiencia mitral secundaria al movimiento anterior sistólico de la valva anterior mitral e imagen compatible con trombo apical. La forma clásica de Takotsubo se observa en más del 80% de los pacientes con esta entidad; sin embargo, se han descrito variantes de esta enfermedad. La más frecuente de ellas es el compromiso medioventricular (observado en aproximadamente el 15% de los casos); seguida del tipo “basal” o “Takotsubo invertido” (con una prevalencia aproximada del 2%). Más rara aún es la forma focal, que simula un SCA y cuyo diagnóstico se realiza por descarte, luego de documentar la reversibilidad de las alteraciones y habiendo excluido otras etiologías. En aproximadamente un 13% de los individuos, se afecta, además, el ventrículo derecho. En pacientes con arteria descendente anterior (DA) prominente que sobrepasa el ápex del ventrículo, la diferenciación con un SCA de ese territorio resulta muy difícil y debe tenerse en cuenta el contexto clínico del paciente y, obviamente, el estudio anatómico. (85) Desde el punto de vista ecocardiográfico, el mayor compromiso de los segmentos mediales junto a los apicales (inferior medial o lateral medial), que, en general, son irrigados por las arterias coronaria derecha (CD) o circunfleja (CX), sugiere un posible Takotsubo. Algo similar se ha comunicado para el patrón de alteración del SLG, que suele expresar un compromiso homogéneo entre los segmentos mediales contralaterales. (86,87)

4.1.4 Cardioembolias

Otra utilidad del ecocardiograma es la detección de fuente embolígena como posible causa del MINOCA de origen vascular no aterosclerótico. La presencia de masas intracavitarias, como tumores (mixoma y fibroelastoma, por ser los más frecuentes), vegetaciones, trombos o calcificaciones móviles a nivel valvular o en aorta ascendente, como así también la identificación de comunicaciones derecha-izquierda, orientan hacia esa etiología. Cuando se sospecha una causa cardioembólica como responsable del cuadro del paciente, el estudio con un ecocardiograma transesofágico presenta mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las etiologías antes mencionadas.

En casos seleccionados, puede considerarse la realización de un ecocardiograma con burbujas (transtorácico o transesofágico), para poner de manifiesto la presencia de un foramen oval permeable (o, raramente, de una comunicación interauricular no adecuadamente valorada por Doppler color). (1)

4.1.5 Causas no coronarias

Finalmente, a través del ecocardiograma es posible orientar la sospecha diagnóstica hacia otras causas de dolor precordial agudo y eventual elevación de biomarcadores, como la disección aórtica, la pericarditis, el tromboembolismo de pulmón, la estenosis aórtica y la miocardiopatía hipertrófica.

Además, con un adecuado nivel de entrenamiento, es posible diagnosticar entidades no cardíacas/vasculares que puedan ser causa de dolor torácico, como un neumotórax o una neumonía con derrame pleural. También resulta factible evidenciar la presencia de líquido libre o aire en la cavidad abdominal, lo cual orienta hacia una causa extracardíaca de dolor torácico.

4.1.6 Microcirculación coronaria evaluada por Doppler

En los pacientes con MINOCA, la evidencia de disfunción microvascular permite establecer la posible causa de la isquemia. Desde el punto de vista ecocardiográfico, puede evaluarse en forma integral la circulación coronaria a través de la medición de la reserva coronaria (RC). (65) Esta resulta del cociente entre la velocidad diastólica del flujo coronario durante el apremio en relación con el basal, y se considera normal un valor mayor o igual a 2. Se lleva a cabo con una elevada factibilidad (mayor del 95%) en la porción media/distal de la arteria DA, dada su proximidad con la pared torácica, y puede realizarse también sobre la arteria descendente posterior (60%) y la arteria obtusa marginal (rama de circunfleja) en aproximadamente un 40% de los pacientes explorados.

Lo ideal es usar como apremio un vasodilatador, como la adenosina o el dipiridamol, pero también puede realizarse con dobutamina e incluso con ejercicio. Hay que tener en cuenta que esta prueba no discrimina entre

enfermedad macrovascular o microvascular. El diagnóstico de MINOCA se establece cuando la reducción de la RC implica compromiso microvascular y se descarta una lesión coronaria epicárdica subvalorada. (88) El compromiso de la función microvascular (DMV) también se asocia a otras patologías que el ecocardiograma permite discernir, como son la miocardiopatía dilatada o hipertrófica de diferentes causas. (89)

Es importante tener en cuenta que la reserva de flujo fraccional (FFR) evaluada de forma invasiva en hemodinamia y la RC medida con ecocardiograma no miden exactamente lo mismo, y puede haber discordancia entre ambas mediciones en alrededor de un tercio de los pacientes. La presencia de FFR normal y RC anormal está asociada a un peor pronóstico debido a la presencia de disfunción microvascular en estos pacientes. (90,91)

Por otra parte, también se han demostrado en los pacientes con Takotsubo alteraciones de la RC en estudios con dipiridamol, aunque con la administración del vasodilatador se observa mejoría de la contractilidad apical y de la perfusión evaluada por contraste ultrasónico. (92) A las pocas semanas se evidencia normalización de la RC junto con la motilidad miocárdica. De todas maneras, a pesar de este compromiso microvascular del Takotsubo, se considera, en la actualidad, como un diagnóstico diferencial de MINOCA. (93)

Una vez superado el cuadro agudo, los pacientes con disfunción microvascular suelen presentar un patrón de respuesta al ecoestrés que consiste en angina, cambios electrocardiográficos, ausencia de alteraciones de la motilidad y eventual compromiso de la RC. Se considera una alteración de la cascada isquémica tradicional y se asume que la falta de trastornos de la motilidad miocárdica es consecuencia de la alteración del subendocardio de manera limitada, y, posiblemente parcheada, que no llega a alcanzar una masa crítica para producir hipocinesia. (89) Se ha postulado que la evaluación de la deformación longitudinal y circunferencial por *speckle tracking* (rastreo de marcas) por estratos del miocardio puede sugerir isquemia microvascular en pacientes con ecoestrés con dipiridamol, sin trastornos en la motilidad, pero con signos de isquemia en el electrocardiograma y síntomas. (94)

En la Tabla 14 se resumen las ventajas y limitaciones de la determinación de la reserva coronaria por ecocardiografía.

Tabla 14. Ventajas y limitaciones de la determinación de la reserva coronaria por ecocardiografía

| Ventajas | Limitaciones |
|--|--|
| – Medición no invasiva | – Valoración solo de la arteria DA en la mayoría de los pacientes |
| – Económica | – Se determinan velocidades, no flujos |
| – Reproducible | – La factibilidad no es del 100 % (aunque es muy alta) |
| – Información funcional independiente de los trastornos de la contractilidad | – No permite distinguir obstrucción coronaria de disfunción microvascular |
| – Resultados equivalentes a la guía Doppler intracoronaria | – Resultados pueden estar influenciados por condiciones hemodinámicas o patologías asociadas |
| – Valor pronóstico independiente del FFR evaluado por cateterismo | |

4.1.7 El ecocardiograma en el estudio del espasmo vascular

En aquellos pacientes en los que se sospecha vasoespasmo coronario como causa de MINOCA, es posible su estudio no invasivo mediante ecocardiografía, utilizando diferentes apremios: ergonovina, hiperventilación, hiperventilación combinada con ejercicio e hiperventilación combinada con frío. La **ergonovina** actúa a través de los receptores alfa adrenérgicos y los receptores de serotonina; la **hiperventilación** provoca alcalosis metabólica y el consecuente aumento del calcio intracelular; el **frío** amplifica los efectos de la hiperventilación por su acción simpaticomimética mediada por alfa receptores y se considera endotelio-dependiente por liberación de óxido nítrico. (95)

La prueba de ecoestrés con ergonovina tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de vasoespasmo (superiores al 90%). Si bien recientemente se ha publicado un estudio de más de 3000 pacientes donde se observó un buen perfil de seguridad (con una tasa reportada de 0,6% de complicaciones) (96), su uso rutinario no está avalado en las principales guías de recomendaciones clínicas. Esto se debe al temor a las complicaciones, que, eventualmente, pueden ser graves, sobre todo, el espasmo coronario refractario, que requiere la administración de nitroglicerina endovenosa, y la bradicardia extrema, que podría requerir el uso de marcapasos transitorio. (97) Solo se recomienda esta prueba en centros de alta complejidad y con experiencia en el método.

El ecoestrés con hiperventilación y frío es la estrategia más utilizada en nuestro medio para la evaluación de vasoespasmo. El protocolo incluye 5 minutos de hiperventilación (30 respiraciones profundas por minuto). Habitualmente, el desarrollo de espasmo coronario se produce 1 a 5 minutos luego de finalizada la hiperventilación, en consecuencia, no hay inconvenientes con la degradación de la ventana ultrasónica que se produce con esta maniobra. Si no se desarrollan síntomas y alteraciones ecocardiográficas, se sumerge una mano en agua con hielo ($\approx 3^{\circ}\text{C}$) durante 2 a 4 minutos, con monitoreo electrocardiográfico y ecocardiográfico continuo duran-

te la prueba y por 10 minutos luego de finalizada. Se ha descrito una sensibilidad superior al 80% cuando los episodios clínicos son frecuentes, pero suele ser inferior en casos de cuadros aislados. Debido a ello, una prueba negativa no descarta el vasoespasmio coronario. Para maximizar el rédito diagnóstico del estudio se sugiere que la prueba sea realizada en las primeras horas de la mañana y se suspendan todos los fármacos vasoactivos por espacio de al menos 5 vidas medias antes del estudio (beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos y nitritos). (98) El antecedente de epilepsia es una contraindicación absoluta para realizar el test de hiperventilación. Tampoco podrá realizarse en personas desentrenadas, ya que pueden no ser capaces de mantener la hiperventilación a una frecuencia de 30 ciclos por minuto durante 5 minutos. En estos casos, la sensibilidad de la prueba disminuye.

De forma esquemática, el paciente apropiado para realizar una prueba de hiperventilación y frío para la búsqueda de vasoespasmio debe cumplir con todos o la mayoría de los siguientes requisitos:

- Presencia de angina, sin lesiones angiográficamente significativas (criterio indispensable).
- Angina con umbral y duración variables.
- Episodios en reposo, generalmente nocturnos o durante la madrugada.
- Individuo sintomático en las últimas semanas.
- Individuos con factores de riesgo específicos: tabaquistas o extabaquistas, consumo de ergotamina, historia de fenómeno de Raynaud, consumo actual o anterior de cocaína, historia de hipertensión arterial o estrés.
- Operador con experiencia en la realización del estudio con esta modalidad de estrés (criterio deseable, pero no excluyente).

4.2 Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma

La cinecoronariografía y la angiotomografía coronaria (TC) se utilizan con fines diagnósticos para la evaluación de la enfermedad coronaria epicárdica en pacientes con angina o disnea. (99) La sola evaluación de la anatomía nos brinda información sobre el grado de una estenosis epicárdica, abarcando el espectro desde las lesiones no obstructivas (<50% del diámetro) hasta las hemodinámicamente significativas. Sin embargo, una sustancial proporción de pacientes sintomáticos en el contexto de enfermedad epicárdica no obstructiva presenta disfunción microvascular (DMV) como sustrato funcional de sus síntomas, la cual no puede ser diagnosticada por estudios que brindan información anatómica. (100,101)

El subgrupo de pacientes con dolor precordial y DMV tiene una morbimortalidad aumentada y compromiso en su calidad de la vida, por lo cual es clínicamente relevante realizar un adecuado diagnóstico de esta entidad. (64,102,103) El grupo COVADIS estandarizó recientemente los criterios para diagnosticar angina microvascular: 1) síntomas de isquemia miocárdica, 2) ausencia de EC obstructiva, 3) evidencia objetiva de isquemia miocárdica y 4) evidencia de DMV (Tabla 7). (65) Desde la cardiología nuclear, las guías europeas recomiendan la evaluación de la reserva coronaria por tomografía por emisión de positrones (PET), con una indicación clase IIb, nivel de evidencia B, como subrogante de la DMV. (99) Más recientemente, las guías de uso apropiado de la sociedad de medicina nuclear de Estados Unidos (SNMMI) consideran como apropiada la evaluación de la microcirculación por PET en pacientes con enfermedad no obstructiva y sintomáticos por dolor precordial. (104) La PET, junto con los trazadores de perfusión (^{13}N -amonio y ^{82}Rb), permite la evaluación de la perfusión miocárdica y la función ventricular y la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) en mililitros por gramo por minuto. Esta cuantificación absoluta de flujo se realiza en forma global, por territorio vascular coronario y por segmento del ventrículo izquierdo. (105) La evaluación del FSM durante el estrés farmacológico (adenosina, dipiridamol, regadenoson) y en reposo permite el cálculo de la RC ($\text{RC} = \text{FSM hiperémico}/\text{FSM reposo}$). La RC es un parámetro que evalúa los efectos de la enfermedad coronaria epicárdica, de la enfermedad aterosclerótica difusa y de la disfunción microvascular sobre la perfusión del tejido miocárdico. Se considera RC preservada cuando el valor es mayor de 2,5, cuando es de 2-2,5 se considera como zona gris y cuando es menor de 2 se asume como patológica. (106)

Demostrar una disminución de la RC se ha posicionado hoy como una parte del diagnóstico integral de la angina microvascular en pacientes con dolor precordial. (65) Es de notar que la evaluación de la DMV por PET en pacientes sintomáticos provee información pronóstica. (105-107) Los pacientes con alteraciones en la microcirculación tienen peor pronóstico que aquellos con una RC relativamente preservada. (106) Cuando la RC es menor que 2, el riesgo de mortalidad cardiovascular anual aumenta en forma exponencial. (107) Basados en los datos de la literatura, hoy podemos considerar que la RC confiere un “continuo de riesgo”, más allá del que provee la EC no obstructiva por sí sola. Por ende, la reestratificación del riesgo en el paciente estable precisa, en casos adecuadamente seleccionados, la integración de la información anatómica y funcional. (99,106)

La estimulación simpática inducida por el test del frío nos indica, preferentemente, la vasodilatación de la microcirculación endotelio-dependiente. (105) La cuantificación absoluta del FSM en reposo y frío podría ser de utilidad para desenmascarar el espasmo microvascular como causa de dolor precordial en pacientes con EC no obstructiva. Un incremento del FSM mayor del 50% ante el frío nos refiere una función endotelial preservada. (105)

El estudio CorMicA nos ha enseñado que la disfunción microvascular en pacientes sintomáticos es pasible de tratamiento farmacológico e higiénico-dietético, con mejoría de la angina y la calidad de vida. (108) Detectar la DMV nos ayudará a brindar la mejor terapéutica y también a excluir la naturaleza del dolor cuando no es coronario. (108,109).

Se necesitan estudios aleatorizados a gran escala para estandarizar la indicación de la evaluación de rutina de la RC y del FSM al frío por PET en pacientes con angina y enfermedad no obstructiva, como así también el uso clínico de la cuantificación del flujo por otras técnicas nucleares emergentes, como SPECT-CZT. (105,110,111) Ambas técnicas (PET y SPECT-CZT) están muy poco difundidas en nuestro país, y, aunque pensemos que es de vital importancia en este grupo de pacientes con DMV conocer la fisiopatología, por su importancia pronóstica y en la toma de decisión terapéutica, la recomendación debería circunscribirse a los centros que poseen esta técnica o a pacientes que puedan ser derivados a los centros que las poseen, y no ser una condición *sine qua non* para aquellos a quienes les es imposible acceder a esta.

La técnica de perfusión miocárdica relativa convencional con SPECT en reposo, frío y dipyridamol brinda muy poco rédito diagnóstico en la mayoría de los pacientes con angina microvascular. (105,107) Como la isquemia en la DMV afecta al VI en forma parcheada, las técnicas que no pueden cuantificar el FSM absoluto, como el SPECT convencional, poseen escasa sensibilidad para detectar esta patología. (102,103,107) Si bien no se recomienda al SPECT convencional en el diagnóstico de DMV (de hecho, no está incluido en las guías internacionales), cuando se detecta un defecto de perfusión en el test del frío o en el apremio farmacológico por esta técnica, generalmente este es leve y de escasa extensión.

Ante la posibilidad de realizar un estudio de cuantificación del FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío, recomendamos realizar estos estudios a aquellos pacientes en aquellos en los que la disfunción microvascular sea la causa sospechada de MINOCA o que presenten dolor precordial persistente, a pesar del tratamiento médico óptimo. (108)

4.3 Diagnóstico de MINOCA con resonancia magnética y angiotomografía coronaria

El MINOCA requiere un trabajo diagnóstico para poder diferenciarlo de otras causas de lesiones miocárdicas, como la miocarditis, el síndrome de Takotsubo y las miocardiopatías. (112) En ocasiones, el diagnóstico diferencial es dinámico, esto es, un diagnóstico inicial sugestivo de síndrome de Takotsubo puede cambiar, a partir de la evaluación de la función ventricular, a un diagnóstico de infarto agudo, así como el diagnóstico presuntivo inicial de IAM puede devenir en el diagnóstico de miocarditis basado en los hallazgos de la RMC. (2) Determinar un diagnóstico correcto tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas para el paciente. (113) La resonancia magnética cardíaca es una herramienta clave en estos pacientes. (1) En pacientes con diagnóstico presuntivo de MINOCA, la resonancia magnética cardíaca permite la aproximación diagnóstica en el 70% de los casos, el resto presenta estudios normales. Por otro lado, cabe destacar que el paciente con MINOCA que presenta una RMC normal tiene un buen pronóstico alejado. (114)

La RMC permite evaluar alteraciones de la motilidad en las secuencias cines, la presencia de edema miocárdico en las secuencias ponderadas en T2 y la presencia de inflamación y fibrosis a nivel miocárdico a través de la secuencia de tardío (RT). La imágenes de T1 *mapping* permiten evaluar el daño y fibrosis difusa, y las imágenes de T2 *mapping* son más exactas para la cuantificación del edema que las secuencias tradicionales de T2. (115)

La secuencia ponderada en T2 es conveniente efectuarla de forma temprana, dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas, antes que la lesión miocárdica resuelva o revierta, a fin de aumentar la *performance* diagnóstica, fundamentalmente en la miocarditis y el síndrome de Takotsubo. (116) La presencia de realce tardío y sus distintos patrones de distribución a nivel miocárdico otorgan la mejor *performance* diagnóstica de la RMC. (1,116)

La angiotomografía coronaria tendría utilidad cuando existen dudas sobre la presencia de aterosclerosis o disección de las arterias coronarias, así como para valorar la extensión y caracterizar de las lesiones coronarias en pacientes con MINOCA. (3) También es posible la evaluación de la reserva de flujo fraccional (FFR) de manera no invasiva por angiotomografía coronaria. (117) Los hallazgos de la angiotomografía podrían seleccionar a pacientes aptos para técnicas invasivas como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o la ecografía endoluminal (IVUS) y definir la naturaleza del MINOCA. (118)

4.3.1 Infarto agudo de miocardio

Las lesiones isquémicas son reconocidas por presencia de alteraciones de la motilidad parietal (hipocinesia, acinesia o discinesia), edema y realce tardío subendocárdico o transmural en segmentos relacionados con un territorio coronario. (119) El infarto agudo de miocardio representa un 26% de los pacientes con diagnóstico inicial de MINOCA, (116) pero la RMC no permite identificar las causas, como el espasmo coronario epicárdico

y la rotura/erosión de placas, el embolismo coronario y la disección. (1) A menudo, luego de este diagnóstico por RMC de una lesión de características isquémico-necróticas, es recomendable la revisión de la angiografía coronaria en búsqueda de lesiones significativas o de la presencia de vasos amputados no reconocidos en la lectura inicial, así como la reevaluación de las características de las placas. Asimismo, ante la presencia de lesiones de características embólicas, se deberá excluir la presencia de fuentes embolígenas como el foramen oval permeable, el fibroelastoma papilar y el mixoma. (120)

4.3.2 Miocarditis

Habitualmente, en pacientes con miocarditis típica, el diagnóstico se efectúa antes de la evaluación coronaria. En aquellos pacientes en los que el diagnóstico no es claro, se avanza con otras modalidades diagnósticas. La miocarditis representa un 27-33% de los pacientes con sospecha diagnóstica de MINOCA. (113,116) Los criterios de Laikou modificados para el diagnóstico de miocarditis con la incorporación de las secuencias de T1 y T2 *mapping* refuerzan el rol de la resonancia magnética, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%. (121), [122]

Algunos pacientes pueden presentar anomalías regionales o globales de la motilidad parietal, aunque esta clase de disfunción no es específica de inflamación. (122) En las secuencias ponderadas en T2 y T2 *mapping*, el edema puede ser localizado o difuso. El edema difuso puede no ser discernible visualmente, por lo que se recomienda realizar el análisis cuantitativo de la intensidad de señal del músculo cardíaco y el esquelético considerando patológico un valor mayor de 1,9 de la razón entre ambos o mediante secuencia de T2 *mapping*. (122) Es recomendable realizar las secuencias de T2 edema de forma temprana, dentro de las 2 semanas, a fin de aumentar el rédito diagnóstico, dado que la presencia de edema es un fenómeno que desaparece con la resolución del cuadro. (116)

El realce tardío miocárdico se manifiesta con dos patrones comunes de presentación, intramiocárdico a predominio septal y epicárdico/intramiocárdico, generalmente parcheado a nivel de la pared lateral del ventrículo izquierdo. (121) Por regla general, el subendocardio no se halla comprometido en pacientes con miocarditis, hecho que lo diferencia claramente de la fibrosis característica del infarto de miocardio. (122) Las secuencias de T1 *mapping* muestran prolongación de la señal del miocardio en las áreas de daño por miocarditis. (123)

4.3.3 Takotsubo

El síndrome de Takotsubo se caracteriza por presentar insuficiencia cardíaca asociada a una marcada disfunción transitoria del ventrículo izquierdo, reversible en un lapso de días o semanas. Representa un 9-11% de los pacientes con diagnóstico inicial de MINOCA. (116,124) En las secuencias cine, es característica la hipocinesia o acinesia de los segmentos medios y apicales asociada a hiperdinamia de los segmentos basales. En las secuencias ponderadas en T2 y T2 *mapping*, se observa un edema miocárdico transmural, circunferencial a nivel medio y apical, que no respeta un territorio coronario, coincidente con los segmentos disfuncionantes. (125,126) Otra característica distintiva del síndrome de Takotsubo es la ausencia de defectos de perfusión en reposo y realce tardío a nivel miocárdico. (125,127,128)

4.3.4 Miocardiopatías

Ocasionalmente, las miocardiopatías se manifiestan como MINOCA, entre ellas se encuentran la miocardiopatía dilatada y la miocardiopatía hipertrófica. (120) La RMC colaboraría en el diagnóstico diferencial en estas entidades, principalmente a través de la evaluación morfológica y la presencia de realce tardío.

Tabla 15. Recomendaciones para la realización de estudios no invasivos en MINOCA

| Recomendación | Clase | Nivel de evidencia |
|---|-------|--------------------|
| – Realizar ecocardiograma transtorácico en pacientes con MINOCA, con el objetivo de valorar la presencia de trastornos de motilidad regional y global de ambos ventrículos y para valorar diagnósticos alternativos (cardioembolias, miocardiopatías, síndrome aórtico agudo, entre otros). (80) | I | B |
| – Realizar ecocardiograma transesofágico cuando se sospecha la etiología cardioembólica como causa del cuadro de MINOCA y el estudio transtorácico no es concluyente al respecto. | I | B |
| – En pacientes con MINOCA y sospecha de disfunción microvascular, la valoración de la reserva coronaria de manera no invasiva a través del ecocardiograma transtorácico es una opción razonable. | Ila | C |
| – En pacientes en los que se sospecha vasoespasma como causa de MINOCA, puede utilizarse un ecocardiograma estrés con hiperventilación y/o frío para confirmar este diagnóstico. | Ila | C |
| – En pacientes con MINOCA o que continúan con episodios de dolor precordial, a pesar del tratamiento médico óptimo, se recomienda la prueba de PET o SPECT-CZT (SPECT basado en cadmio-zinc-telluride) inducida por vasodilatadores intravenosos (dipiridamol, adenosina, regadenoson o benodenoson); esta constituye un método adecuado para cuantificar el FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío (disfunción endotelial).(110) | Ilb | C |
| – No se recomienda SPECT dada su baja sensibilidad | III | B |
| – La RMC está indicada en todo paciente con MINOCA sin una causa subyacente evidente.(4,8,115, 116, 118) | I | B |
| – La angiotomografía coronaria no invasiva permite dilucidar causas de MINOCA ocultas en la CCG convencional (DCE, oclusiones ocultas) y valorar en forma no invasiva FFR.(7,119,120) | Ilb | B |

5. TROMBOSIS CORONARIA ESPONTÁNEA En MINOCA (Tabla 17)

La trombosis aguda de una arteria coronaria puede estar asociada a un accidente de placa (rotura, erosión, ulceración, nódulo cálcico), pero también puede ocurrir sin evidencia de enfermedad aterosclerótica subyacente; como desarrollaremos en este apartado. En ambos casos, la trombosis intracoronaria puede estar relacionada con estados de hipercoagulabilidad (hereditarios o adquiridos), que deben ser sospechados y estudiados, ya que pueden tener un tratamiento específico.

La aparición de trombos intracoronarios puede ocasionar la obstrucción u oclusión de la arteria *in situ* o por embolizaciones distales, lo que se asocia a espasmo coronario secundario a sustancias vasoactivas liberadas desde el mismo trombo, y son estos los mecanismos fisiopatogénicos del infarto. Finalmente, el trombo puede estar visible en el momento del cateterismo o haber experimentado lisis, ya sea espontánea u ocasionada por los fármacos antitrombóticos.

5.1 El desafío diagnóstico de la trombosis coronaria espontánea

La trombosis coronaria espontánea puede sospecharse o confirmarse en una angiografía sin lesiones coronarias, ante la presencia de una imagen endoluminal de aspecto trombótico coincidente con los cambios en el electrocardiograma, los trastornos de la contractilidad, la perfusión o realce tardío. (129,130) Sin embargo, puede ser necesaria la confirmación mediante una imagen intravascular (OCT/IVUS), que, incluso, podrá evidenciar la presencia de una placa aterosclerótica subyacente, accidentada o no. (131) En la práctica, el operador debería tener un área de interés sospechosa para dirigir adecuadamente la búsqueda. Estos estudios no son utilizados en forma frecuente o no están usualmente disponibles, y no se ha demostrado aún la utilidad de estos para mejorar la evolución de los pacientes.

La ausencia de estos hallazgos no descarta la posibilidad de una trombosis intracoronaria con lisis espontánea, de modo que este persiste como un mecanismo probable de MINOCA cuando no se ha encontrado ninguna otra causa.

5.2 Trombofilias y trombosis arteriales

Las trombofilias son alteraciones congénitas o adquiridas que predisponen a la aparición de fenómenos trombóticos arteriales y venosos.

Las **trombofilias hereditarias** no son infrecuentes en la población general y son halladas en el 14% de los pacientes con MINOCA. (8) Son más frecuentes en mujeres jóvenes y tienen variaciones según la raza y las

etnias. (132) Son algunos ejemplos el factor V de Leiden, la elevación del factor de Von Willebrand, la resistencia o la deficiencia de proteína C o de proteína S y el polimorfismo del PAI. (133) Este último ha demostrado incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, especialmente la variante homocigota 4G4G (la variante heterocigota es común en la población general). El resto de las trombofilias hereditarias se asocian, más que nada, a eventos venosos, por lo que no deberían estudiarse en fenómenos arteriales como el MINOCA. (134)

Los pacientes con **trombofilias adquiridas** tienen una mayor prevalencia de infarto de miocardio (y de otras trombosis arteriales o venosas) que la población general, la entidad clínica de mayor peso fisiopatogénico es el síndrome antifosfolípido. También pertenecen a este grupo, aunque con menor prevalencia, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), las enfermedades oncohematológicas y la hemoglobinuria paroxística nocturna. La exposición a heparina debe hacer considerar la presencia de una trombocitopenia inducida por heparina.

A partir de la pandemia por COVID-19, se están adquiriendo nuevos conocimientos sobre los efectos protrombóticos de la infección por coronavirus (más frecuentemente venosos que arteriales) y de la trombocitopenia trombótica inducida por vacunas (VITT) en la prevalencia y la evolución de eventos cardiovasculares. (135,136) Sin embargo, aún no pueden sacarse conclusiones robustas como para comentar estos hallazgos. (137)

5.3 Estudio de las trombofilias

Se debe sospechar la presencia de estados de hipercoagulabilidad adquirida o hereditaria en pacientes con MINOCA jóvenes, especialmente mujeres sin factores de riesgo. (Tabla 16) (138,139) También en quienes tienen trombosis previas, complicaciones del embarazo, accidente cerebrovascular o bajo recuento plaquetario o KPTT incrementado (síndrome antifosfolípido). (140) Se debe tener en cuenta la PTT ante la presencia de anemia, trombocitopenia y esquistocitos en el frotis. El uso de heparina sumado a un descenso del recuento plaquetario (>50%) luego de la exposición hace sospechar trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Se agrega ahora la infección por COVID o la inoculación reciente de vacunas sospechadas de VITT.

El síndrome antifosfolípido es la entidad más asociada con eventos arteriales. Su diagnóstico se basa en tres pilares que surgen del laboratorio: 1) presencia de inhibidor lúpico, 2) presencia de anticuerpos anticardiolipinas IgG, IgM, 3) presencia de anticuerpos antibeta 2 glicoproteína 1 IgG e IgM. Estos dos últimos solo se consideran positivos si están presentes con un título en suero >40 unidades de fosfolípido IgG o IgM o al percentilo 99 y deben repetirse a las 12 semanas del primer test. (141) Con solo uno de estos tres hallazgos se considera síndrome antifosfolípido definido y la sumatoria de positivos indica un mayor riesgo.

5.4 Tratamiento

La mayoría de los pacientes en los que se detecta o sospecha una trombosis coronaria espontánea llegarán a la angiografía tratados con aspirina, heparina e incluso inhibidores del receptor P2Y12.

No existe evidencia sobre la mejor estrategia de revascularización ante la presencia de un trombo sin evidencia de lesión coronaria subyacente. El operador cuenta con múltiples herramientas para resolver la trombosis: el pasaje de la cuerda, con el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa intracoronario, trombólisis intracoronaria, tromboaspiración, o la compresión del trombo con balón o incluso con un *stent*. Ante la falta de evidencia sobre la mejor estrategia, la decisión recae sobre la experiencia del equipo de hemodinamia tratante. (142,143)

En el caso de trombosis intracoronaria sospechada o probada, es razonable continuar con doble terapia antiplaquetaria por al menos un mes o hasta hacer el diagnóstico de trombofilia. El tratamiento con aspirina debe permanecer en forma indefinida. Se suma, como es lógico, el control estricto de los factores de riesgo.

El tratamiento anticoagulante con anti vitamina K está indicado solo en los pacientes con síndrome antifosfolípido, sumado a aspirina y al control de los factores de riesgo (RIN 2-3). Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de los estudios se incluyeron, fundamentalmente, pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, con poca representación de eventos coronarios. No está indicado el tratamiento con anticoagulantes orales directos (DOAC). (69)

Tabla 16. Sospecha de estados de hipercoagulabilidad

Sospechar la presencia de estados de hipercoagulabilidad adquirida o hereditaria en pacientes con MINOCA con las siguientes características:

- Pacientes jóvenes, especialmente mujeres sin factores de riesgo.
- Anemia, trombocitopenia y esquistocitos en el frotis (PTT).
- Trombosis previas, complicaciones del embarazo, accidente cerebrovascular (ACV), bajo recuento plaquetario o KPTT incrementado (síndrome antifosfolípido).
- Trombosis venosas o arteriales previas (oncohematológicas).
- Exposición a heparina y descenso del recuento plaquetario (>50% respecto del valor anterior al uso de heparina (HIT).
- Infección por COVID o vacunación reciente con fármacos sospechados de VITT.

Tabla 17. Recomendaciones para la realización de estudios y tratamiento en pacientes con sospecha o confirmación de estados de hipercoagulabilidad

| Recomendación | Clase | Nivel de evidencia |
|--|-------|--------------------|
| – Ante la sospecha de un estado de hipercoagulabilidad, referir al paciente a un especialista en hematología para su estudio e indicación de tratamiento anticoagulante y otro específico, cuando corresponda. | I | C |
| – El estudio de los factores procoagulantes debe realizarse al menos 12 semanas luego del evento agudo y debe incluir al menos los 3 test asociados con el síndrome antifosfolípido y el polimorfismo del PAI. (141) | I | B |
| – En los pacientes con sospecha de trombosis coronaria espontánea, se debería indicar doble antiagregación plaquetaria (AAS + inhibidores P2Y12), desde la fase aguda hasta completar los estudios de trombofilias. | Ila | C |
| – En pacientes con síndrome antifosfolípido, debe iniciarse anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. (69) | I | B |
| – No está indicada la utilización de anticoagulantes directos. (69) | III | B |

6. TRATAMIENTO DE LOS MINOCA (Tabla 18)

El tratamiento del MINOCA dependerá de la causa subyacente que lo produce. La importancia de utilizar algoritmos que permitan establecer la causa es fundamental. En casos en donde la etiología del MINOCA no se ha podido confirmar, el concepto de sospecha clínica (arterias con enfermedad aterosclerótica, criterios COVADIS para espasmo de arterias epicárdicas y enfermedad microvascular) juega un rol importante para el tratamiento empírico.

6.1 Tratamiento de causas específicas

6.1.1 Infarto de causa aterosclerótica

Dado que un elevado porcentaje de los pacientes con MINOCA tienen la misma fisiopatología que los síndromes coronarios agudos con enfermedad obstructiva significativa, es razonable considerar y son de fundamental importancia las medidas estrictas y monitoreadas de control de los factores de riesgo coronario (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes) y el estímulo para favorecer la actividad física, el control de peso y una alimentación saludable, tal como lo establecen los consensos de prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. (144)

Respecto del tratamiento farmacológico, una de las drogas más recomendadas internacionalmente en los MINOCA es la aspirina, sobre todo cuando existen evidencias o alta sospecha de erosión o accidente de placa. (1,2,13,145,146).

La doble antiagregación plaquetaria (DAPT) es el tratamiento de elección en los SCA (147,148), en cambio, la evidencia en los MINOCA es contradictoria, limitada, sesgada y proviene de análisis retrospectivos de registros multicéntricos de países europeos (SWEDHEART, Pro ACS), o de análisis *post hoc* de subgrupos de estudios aleatorizados con poblaciones como la del estudio CURRENT-OASIS 7, donde se evaluó el uso de DAPT en 1599 pacientes con MINOCA y se observó incluso que con altas dosis de clopidogrel aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares mayores sin un incremento del sangrado (HR 2,74; $p=0,033$) (149-151).

Tampoco existe evidencia de cuál debería ser la duración precisa del tratamiento o la estrategia ante la necesidad de un triple esquema cuando se requiera anticoagulación (ej., fibrilación auricular concomitante).

El registro sueco, SWEDHEART (149) realizó un análisis de la evolución a 4 años de 9136 pacientes con diagnóstico de infarto sin obstrucciones coronarias >50%. El 83,4% de dichos pacientes fueron tratados con betabloqueantes, el 64,1% con IECA/ARA II, el 84,5% con estatinas y el 66,4% con doble antiagregación. La utilización de IECA/ARA II demostró una reducción del 18% de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,82; IC 95% 0,73-0,93); la utilización de estatinas demostró una reducción del 23% (HR 0,77; IC 95% 0,68-0,87). Con betabloqueantes se encontró reducción en eventos cardiovasculares mayores, pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (reducción del 14%; HR 0,86; IC 95% 0,74-1,01; $p=ns$) y con DAPT no hubo diferencias significativas para el evento combinado a 1 año (HR 0,90; IC 95% 0,74-1,08).

A la fecha, este registro es la mayor evidencia con que se cuenta para hacer recomendaciones terapéuticas, pero se pueden hacer algunos comentarios. En los 9136 pacientes del registro SWEDHEART no están diferenciadas las miocarditis ni las miocardiopatías por Takotsubo. En algunos registros se habla de hasta un 33% de prevalencia de miocarditis en los pacientes con MINOCA, principalmente en la población más joven.

En todos los casos, la utilización de DAPT debe evaluarse cuidadosamente dado la ecuación riesgo-beneficio: su riesgo isquémico y su riesgo hemorrágico.

En 2021, Nordenskjöld y col. presentaron el estudio MINOCA-BAT (151), un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto, que intentará evaluar en un diseño factorial 2 x 2 la utilidad de los betabloqueantes y los IECA/AT2 para reducir el punto final compuesto de muerte de cualquier causa, reinternación por infarto, ACV o insuficiencia cardíaca en el seguimiento de pacientes sin disfunción ventricular izquierda ni insuficiencia cardíaca durante la internación.

6.1.2 Infarto de causas no ateroscleróticas

6.1.2.1 Angina vasoespástica

El cuadro clínico de la angina vasoespástica se caracteriza por dolor en reposo, que aparece entre la noche y la madrugada, con un patrón típico del electrocardiograma representado por elevación del segmento ST, con un umbral variable al esfuerzo, que puede desencadenarse con la hiperventilación y cede rápidamente con nitratos de acción rápida. Debemos recomendar la suspensión del tabaco y mantener un adecuado control de la presión arterial, de la glucemia, de los lípidos y del peso corporal. (97)

Los nitratos son los fármacos de elección, que son metabolizados a óxido nítrico en el organismo; este activa la enzima guanilato ciclasa y estimula la generación de GMPc, lo que produce la relajación del músculo liso vascular. También se suprime la actividad de la enzima quinasa Rho a través del óxido nítrico, estimulando la relajación del músculo liso vascular.

Los bloqueantes cálcicos, solos o combinados con nitratos u otros bloqueantes cálcicos, en caso de episodios refractarios a la monoterapia, suprimen el ingreso de Ca^{2+} a las células de músculo liso vascular previniendo el espasmo. Una dosis promedio de 240-360 mg/día de verapamilo o diltiazem, o de 40-60 mg/día de nifedipina, previene en un 90% el espasmo coronario.

Estos fármacos han sido evaluados en múltiples estudios aleatorizados y se ha visto reducción de los episodios anginosos. (152-156)

Los betabloqueantes están desaconsejados en este tipo de angina, debido a que al bloquear el efecto β pueden dejar liberado el efecto α vasoconstrictor. (157)

6.1.2.2 Angina microvascular

La angina de causa microvascular posee mecanismos distintos. A diferencia de lo que suele ser la presentación de la angina vasoespástica, la angina microvascular suele ser provocada incluso ante el ejercicio, y en el ECG se observa infradesnivel del segmento ST o inversión de la onda T. Es infrecuente encontrar trastornos en la motilidad miocárdica, como demostró el estudio CorMicA, entre otros. (97,151,157,158) El estudio BHF CorMicA (*British Heart Foundation Coronary Microvascular Angina*) que analizó una población con angina y coronarias sin lesiones significativas (INOCA), ofrece un diseño y análisis funcional de las coronarias que es interesante de remarcar. En este estudio se excluyeron pacientes con miocarditis y Takotsubo, se incluyeron 151 pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva y a todos se les realizó evaluación invasiva para detectar angina vasoespástica y disfunción microvascular. Luego los pacientes fueron aleatorizados y tratados con grupo control (intervención simulada) en forma ciega de acuerdo a cuatro grupos delimitados por el diagnóstico invasivo: angina microvascular, angina vasoespástica, angina mixta (microvascular y vasoespástica) y arterias coronarias funcionalmente normales. El punto final primario fue la mejoría de la angina de pecho, evaluada por un cuestionario (*Seattle Angina Questionnaire Summary Score*) a 6 meses. El tratamiento dirigido según la alteración encontrada fue distinto en el paciente con comportamiento microvascular y vasoespástico. A la población con alteración microvascular se la trató con betabloqueantes (nebivolol), cambios en el estilo de vida, estatinas y IECA. A los pacientes

con angina vasoespástica se los trató estimulando el cese tabáquico y cambios del estilo de vida y prescribiendo bloqueantes cálcicos y nitratos de larga duración. La respuesta a 6 meses fue una reducción significativa en eventos anginosos y un incremento significativo en la calidad de vida. Asimismo, este estudio demuestra dos conceptos fundamentales en esta patología:

1. La evaluación funcional invasiva es segura y ayuda a seleccionar la terapéutica.
2. El entendimiento fisiopatológico de los síntomas permite un tratamiento personalizado (medicina de precisión), con alivio de los síntomas y, finalmente, con mejoría de la calidad de vida.

El registro REACH (159) no encontró beneficios en la utilización prolongada de betabloqueantes, tanto en pacientes con infarto previo como pacientes con enfermedad coronaria sin infarto previo y pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Las estatinas podrían tener un mecanismo protector a través de su acción sobre el endotelio. Los bloqueantes cálcicos presentan una respuesta errática. En algunos estudios han demostrado beneficio, probablemente por el comportamiento mixto de vasoconstricción a nivel microvascular. Los nitratos, si bien pueden tener alguna utilidad en el momento anginoso, suelen ser poco tolerados en estos pacientes.

Mención aparte merecen los IECA/ARA II. Estudios de la década de los 90, como el de Kaski y col. (160), demostraron efectos beneficiosos de estos fármacos en reducción de eventos en los pacientes reconocidos en esa época como síndrome X. El mecanismo no está del todo claro. Una de las hipótesis sería que estos fármacos podrían mejorar la función microvascular al contrarrestar el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II.

Cualquiera sea la duración del tratamiento, tampoco está determinado sobre la base de datos de estudios aleatorizados, pero en algunos registros puede encontrarse una tendencia a la reducción de los síntomas luego de 6 meses del evento, por lo que sería prudente mantener el tratamiento y reevaluarlo al cumplir dicho período, según cada caso en particular.

6.1.2.3 Disección coronaria

La disección espontánea de la arteria coronaria se caracteriza por la separación no traumática o iatrogénica de la pared arterial coronaria, con la creación de una falsa luz ocupada por un hematoma intramural, que puede comprometer la luz del vaso coronario en diferentes grados. (52)

Una vez realizado el diagnóstico de DCE, se debe preferir el tratamiento conservador (basado en opiniones de expertos). (161-164) En pacientes con isquemia en curso o inestabilidad hemodinámica, se puede considerar la revascularización coronaria. Sin embargo, esto puede ser un desafío debido a la fragilidad de la pared del vaso y a las altas tasas de fracaso de la revascularización. En el seguimiento, se debe evitar la angiografía coronaria recurrente de rutina, dado que el beneficio no supera los riesgos potenciales (disecciones iatrogénicas). Se recomienda obtener imágenes arteriales extracoronarias, dada la asociación con las displasias fibromusculares en otros territorios.

No existen pautas con respecto al tratamiento médico óptimo de las DCE, ya que faltan ensayos controlados y aleatorizados. El papel de la terapia antiplaquetaria sigue siendo controvertido, dado que estos agentes podrían aumentar el riesgo de hematoma intramural. Por el contrario, otros creen que el desgarro de la íntima en la DCE puede ser protrombótico y la terapia antiplaquetaria dual podría ser beneficiosa. La terapia hipolipemiente solo debe prescribirse en aquellos pacientes con dislipidemia (preexistente), pues la aterosclerosis en la DCE está casi ausente y un pequeño estudio retrospectivo demostró una recurrencia potencialmente mayor de DCE con estatinas. (165) Finalmente, existe algo de evidencia favorable para la utilización de beta bloqueantes: en un análisis de Tweet y col. se siguieron prospectivamente 327 pacientes con DCE ($52,5 \pm 9,6$ años; 90,5% mujeres y 56,9% posmenopáusicas). Todos presentaron IAM (25,7% IAMCEST; 74,3% IAMSEST). La displasia fibromuscular estuvo presente en el 62,7%, la mayoría (83,1%) recibió tratamiento médico inicialmente y solo 16,5% y 2,2% fueron sometidos a una angioplastia coronaria o a cirugía de revascularización miocárdica, respectivamente. La mayoría estaba tomando aspirina y betabloqueantes al alta y en el seguimiento. La incidencia de eventos combinados a 3,1 años fue del 19,9% (muerte 1,2% y re-IAM 16,8%, ACV 1,2%, revascularización 5,8%). La recurrencia de DCE se produjo en el 10,4% de los pacientes. En el modelo multivariado, la hipertensión se asoció a un mayor riesgo de eventos (HR 2,46; $p = 0,011$) y la utilización de betabloqueantes disminuyó la recurrencia de SCAD (HR 0,36; $p = 0,004$). (162)

6.1.3 Terapéuticas antianginosas de segunda línea o elección

La trimetazidina, la ranolazina (ambas disponibles en el país) y el nicorandil (no disponible en el país) son drogas con menor evidencia sobre puntos finales duros en los MINOCA (166-170), y como resultado del metanálisis de Zhu y col., se ha informado que la ranolazina y el nicorandil podrían tener efectos beneficiosos sobre el índice de reserva de perfusión miocárdica y el índice de resistencia microvascular en pacientes con disfunción microvascular. (171) En todo caso, constituyen alternativas que podrían indicarse en forma escalonada en los casos refractarios a los medicamentos de primera línea anteriormente mencionados. La evidencia es aún menos firme en el caso de otras drogas como la aminofilina o el dipiridamol, explorados con escasa evidencia en los cuadros coronarios estables y mínima en los MINOCA.

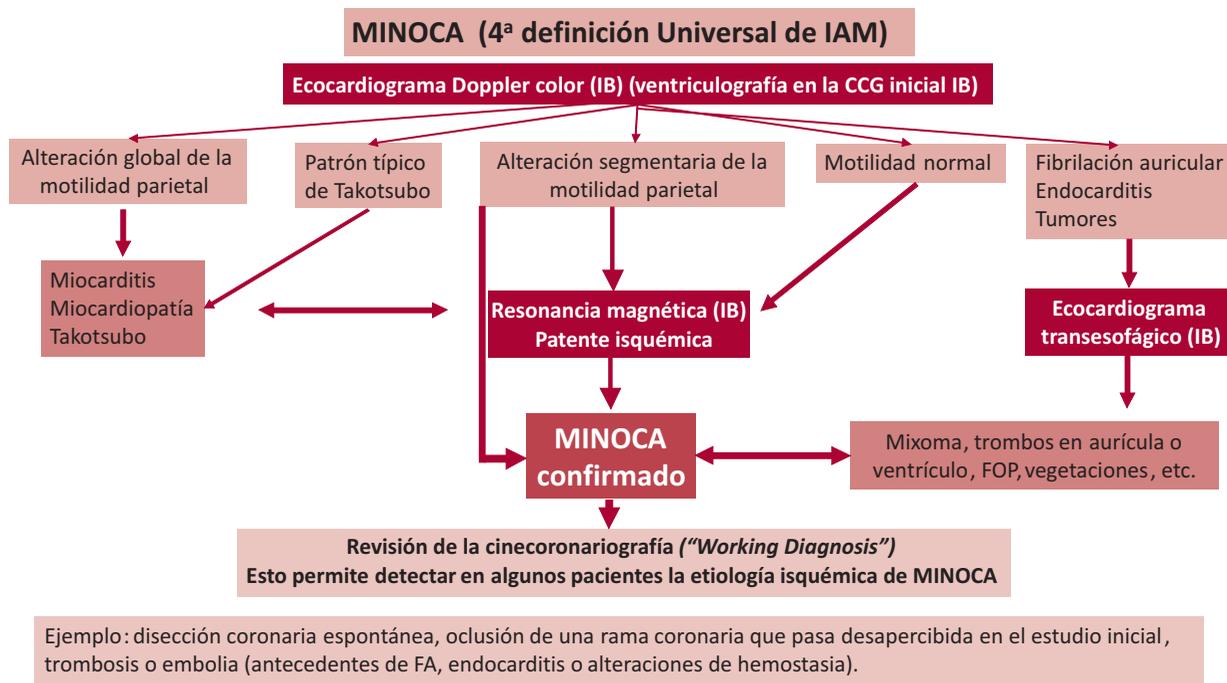
7. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE MINOCA

Figura 1. Diagnóstico definitivo de MINOCA. El ecocardiograma permite sospechar o descartar el diagnóstico de MINOCA. La ventriculografía en la cinecoronariografía inicial permite correlacionar alteraciones de la mo-

Tabla 18. Tratamiento de MINOCA (trombosis en apartado específico)

| Recomendación | Clase | Nivel de evidencia |
|---|-------|--------------------|
| – Sospecha o evidencia de accidentes de placa o erosión: comenzar con antiagregantes de acuerdo con las guías nacionales de síndromes coronarios agudos. (147,148) | I | C |
| – Estatinas a dosis intensiva en todos los pacientes con MINOCA. (151) | I | B |
| – En los casos de evidencia o alta sospecha de vasoespasmos de arterias coronarias epicárdicas o espasmo microvascular, se recomienda el uso de bloqueantes cálcicos (diltiazem, verapamilo) y nitratos (endovenosos y orales). (152-156) | I | B |
| – En los casos de evidencia o alta sospecha de disfunción microvascular, se recomienda el uso de betabloqueantes (neбиволол), bloqueantes cálcicos, estatinas y IECA y ARA II, salvo contraindicaciones o intolerancia. | IIa | C |
| – En pacientes con disfunción microvascular que no responden a las recomendaciones previas, se recomienda tratamiento con trimetazidina o ranolazina. | IIa | C |
| – En los casos de disección coronaria espontánea, se recomiendan los betabloqueantes junto con la aspirina. | IIa | C |

tilidad parietal con oclusiones coronarias en ramas secundarias. La resonancia magnética constituye el método de elección para el diagnóstico definitivo de MINOCA. La causa de MINOCA puede pasar desapercibida en el estudio angiográfico; por tal motivo, debe correlacionarse con la información de la RMC por probable sospecha de disección coronaria espontánea u oclusiones de ramas coronarias que pasaron inadvertidas en el estudio inicial (*working diagnosis*). CCG: cinecoronariografía, FOP: foramen oval permeable, FA: fibrilación auricular.



Diagnóstico de la causa de MINOCA de acuerdo a las posibilidades del centro

Escenario A: centro con posibilidad de realizar OCT o IVUS.

Escenario B: centro sin posibilidad de realizar imágenes intracoronarias.



Fig. 2. Luego de la cinecoronariografía inicial que confirma enfermedad coronaria no obstructiva ($\leq 50\%$), se recomienda ventriculograma en caso de no disponer de ecocardiograma para correlacionar con probable arteria responsable o diagnóstico alternativo. Luego de 48 h del evento índice, se recomienda planificar OCT y/o IVUS (escenario A -ideal-), lo que permite establecer la causa de MINOCA y confirma o descarta causa aterosclerótica; si el estudio es negativo se sugiere realizar prueba de vasorreactividad. En caso de accidente de placa, el tratamiento debe seguir las recomendaciones de las guías de SCA (ver recomendaciones). En caso de espasmo coronario, se recomiendan bloqueantes cálcicos (ver tratamiento). En el escenario B (centros sin OCT y/o IVUS), se recomiendan las pruebas de vasorreactividad cuando haya sospecha de vasoespasmo coronario, descartando en forma minuciosa otras posibles causas (disección coronaria, oclusión de ramas coronarias secundarias). CCG: cinecoronariografía, SCA: síndrome coronario agudo, OCT: tomografía de coherencia óptica, IVUS: ultrasonido intravascular.

Evaluación no invasiva

Espasmo de la circulación coronaria o medición de la reserva coronaria

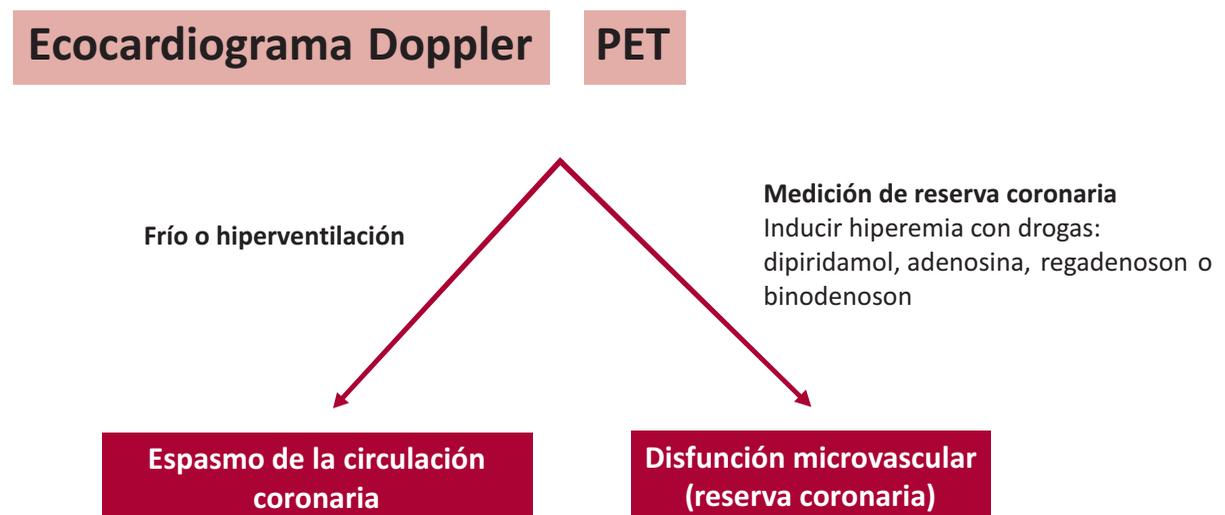


Fig. 3. Las pruebas de hiperventilación y frío pueden poner en evidencia el espasmo de la circulación coronaria. Medición de la reserva coronaria (disfunción microvascular).

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

La definición de MINOCA como un síndrome ha permitido englobar a una serie de patologías coronarias agudas de origen isquémico que no pueden ser explicadas por la clásica obstrucción coronaria de causa aterosclerótica. Lo sencillo y complejo de esta patología radica en seguir los algoritmos diagnósticos, para así poder determinar la causa subyacente que la produce. No caben dudas de que el desarrollo de las técnicas de imágenes ha podido consolidar el diagnóstico de esta patología. En la actualidad, en la medicina en general y en la cardiología en particular, el diagnóstico por imágenes constituye el nuevo paradigma. La RMC y la OCT permiten hoy confirmar el diagnóstico de pacientes con MINOCA y diferenciarlos de enfermedades propias del miocardio; mediante la realización de estudios de imágenes intracoronarias se puede establecer la etiología del IAM y adecuar el tratamiento correcto.

En el futuro, estas herramientas deberían utilizarse en forma sistemática para poder determinar la etiología del MINOCA. Indudablemente, a medida que pase el tiempo estas técnicas irán mejorando y facilitando aún más el diagnóstico.

Este consenso es la piedra angular para que, en el futuro, los pacientes con MINOCA puedan ser estudiados en forma adecuada en nuestro país en los centros y sistemas de salud que incorporen los algoritmos adecuados y las tecnologías de alta complejidad; también para la creación de centros de referencia especializados en esta problemática. Asimismo, debe hacerse hincapié en la necesidad de que se realicen pruebas de vasorreactividad en la sala de cateterismo y que haya disponibilidad de drogas como la ACh.

Finalmente, surge la necesidad de incrementar la evidencia con estudios aleatorizados que permitan aportar sustento científico a los tratamientos, de acuerdo a la etiología que ocasionó el MINOCA.

La microcirculación coronaria constituye un capítulo de la enfermedad coronaria muy complejo, que debe ser estudiado en forma exhaustiva y sistemática para conocer mejor su fisiopatología, diagnóstico y terapéutica.

En el momento actual, un MINOCA evaluado por la técnica combinada de RMC y OCT tiene una posibilidad de llegar al diagnóstico correcto en más del 80% de los casos.

9. LIMITACIONES

En la actualidad, son muchas las limitaciones del consenso que se pueden observar, tanto en términos de recomendaciones como en las posibilidades reales de realizar los estudios que se proponen. Sin embargo, esta situación no se da solamente en nuestro país, sino también en países desarrollados, dado que solo en los últimos años se ha incorporado el término MINOCA en forma sistemática. De todas maneras, hemos realizado un gran esfuerzo y tenemos un fuerte compromiso para avanzar en algoritmos y recomendaciones que, sin ninguna duda, pueden y deben ser perfectibles por las razones ya expuestas anteriormente. Asimismo, hemos considerado el déficit de equipamiento de alta complejidad y le dimos prioridad a la realidad de la Argentina, armando dos escenarios de evaluación en detrimento de lo ideal por lo posible.

10. CONCLUSIONES

El MINOCA (infarto sin enfermedad coronaria obstructiva con estenosis <50%) es un infarto agudo de miocardio cuya prevalencia es de alrededor del 6%; esta entidad es más frecuente en pacientes jóvenes y de sexo femenino comparada con los infartos con enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica. Esta categoría de IAM se ha incorporado a la 4.^a definición universal de infarto. Se trata de un síndrome clínico-angiográfico, dado que el diagnóstico requiere *sine qua non* de una angiografía coronaria y establecer la causa isquémica. La elevación de troponinas no establece la causa isquémica y estas pueden aumentar por inflamación del miocardio (miocarditis) o causas extracardíacas como la embolia de pulmón, por lo que la resonancia magnética es una herramienta fundamental cuando la causa subyacente no es evidente.

El origen de la isquemia coronaria requiere de un proceso diagnóstico *working diagnosis*, reevaluando la angiografía, descartando disección coronaria espontánea u obstrucciones totales de ramas coronarias que pasaron desapercibidas en una primera instancia. También puede requerir de estudios intracoronarios (OCT/IVUS) para saber si es de origen aterotrombótico, por trombos *in situ* o cardioembolias. En caso de coronarias normales o ausencia de trombo, el espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación requerirán pruebas de vasorreactividad en forma invasiva o no invasiva. Asimismo, puede aportar datos adicionales la valoración de la microcirculación con pruebas de hiperemia endotelio-independiente (adenosina) o endotelio-dependiente (ACh o test de frío), lo que puede ayudar a elegir la terapéutica apropiada.

El tratamiento se debe orientar a la causa que originó el MINOCA. Si hay causa aterotrombótica, se utiliza antiagregación según las guías correspondientes. Las estatinas parecen ser drogas que mejoran la evolución y se

recomiendan en forma sistemática. En caso de que se diagnostique espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación, los bloqueantes cálcicos son las drogas de elección. Los IECA/ARA II y betabloqueantes (nebololol) se recomiendan en pacientes que presentan disfunción de la microcirculación coronaria. Se sugiere el tratamiento conservador en los pacientes con disección coronaria espontánea. En pacientes con factores de riesgo protrombótico, está indicada la antiagregación o anticoagulación.

11. REFERENCIAS

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-153.
2. 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:e891-e908.
3. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, Ten Berg JM, Jukema JW, de Winter RJ et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J* 2020;28:116-130.
4. 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;72:2231-2264.
5. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
6. Gagliardi J, Charask A, Perna E, D'Imperio H, Bono J, Castillo Costa Y et al. Encuesta nacional de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la República Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Revista Argentina de Cardiología* 2016;83:548-557.
7. Gard A, Lindahl B, Batra G, Hadziosmanovic N, Hjort M, Szummer KE et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart* 2018;104:1284-1291.
8. Paspalath S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-70.
9. Rossler C, Morbidoni J, Santillan ME, Sigal A, Ocampos R, Cattaneo JP et al. [Myocardial infarction without coronary arteries lesions. Insights from the CONAREC XVII Registry]. *Medicina (B Aires)* 2021;81:375-381.
10. Sucato V, Testa G, Puglisi S, Evola S, Galassi AR, Novo G. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. *J Cardiol* 2021;77:444-451.
11. Raparelli V EM, Shimony A, Eisenberg MJ, Cheema AN, Pilote L. Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. *The Canadian Journal of Cardiology* 2018;34:468-76.
12. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczynski 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;47:462-466.
13. 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.
14. Gerbaud E, Arabucki F, Nivet H, Barbey C, Cetran L, Chassaing S et al. OCT and CMR for the Diagnosis of Patients Presenting With MINOCA and Suspected Epicardial Causes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2619-2631.
15. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation* 2021;143:624-640.
16. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma 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;39:91-98.
17. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;146:207-12.
18. 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;1:92-99.
19. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol* 2018;267:41-45.
20. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol* 2018;264:12-17.
21. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719-28.
22. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-58.
23. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
24. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
25. Kuku KO, Singh M, Ozaki Y, Dan K, Chezar-Azerrad C, Waksman R et al. Near-Infrared Spectroscopy Intravascular Ultrasound Imaging: State of the Art. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:107.
26. 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;124:1414-25.
27. Alasnag M, Jelani, Qua., Johnson, T.W. et al. The Role of Imaging for MINOCA (Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery Disease): a Review of Literature and Current Perspectives. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2020;13.

28. Nair A, Margolis MP, Kuban BD, Vince DG. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *EuroIntervention* 2007;3:113-20.
29. Van Herck J, De Meyer G, Ennekens G, Van Herck P, Herman A, Vrints C. Validation of in vivo plaque characterisation by virtual histology in a rabbit model of atherosclerosis. *EuroIntervention* 2009;5:149-56.
30. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
31. Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Kawaguchi N, Yamamoto G et al. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2011;32:1251-9.
32. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
33. Koide M, Matsuo A, Shimoo S, Takamatsu K, Kyodo A, Tsuji Y et al. Cholesterol crystal depth in coronary atherosclerotic plaques: A novel index of plaque vulnerability using optical frequency domain imaging. *PLoS One* 2017;12:e0180303.
34. Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S et al. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1166-1176.
35. Jia H, Dai J, Hou J, Xing L, Ma L, Liu H et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J* 2017;38:792-800.
36. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:122-32.
37. Tavora F, Cresswell N, Li L, Ripple M, Fowler D, Burke A. Sudden coronary death caused by pathologic intimal thickening without atheromatous plaque formation. *Cardiovasc Pathol* 2011;20:51-7.
38. Braunwald E. Coronary plaque erosion: recognition and management. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:288-9.
39. Jia H, Kubo T, Akasaka T, Yu B. Optical Coherence Tomography Guidance in Management of Acute Coronary Syndrome Caused by Plaque Erosion. *Circ J* 2018;82:302-308.
40. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:127-142.
41. Ijichi T, Nakazawa G, Torii S, Nakano M, Yoshikawa A, Morino Y et al. Evaluation of coronary arterial calcification - Ex-vivo assessment by optical frequency domain imaging. *Atherosclerosis* 2015;243:242-7.
42. Cao M, Zhao L, Ren X, Wu T, Yang G, Du Z et al. Pancoronary Plaque Characteristics in STEMI Caused by Culprit Plaque Erosion Versus Rupture: 3-Vessel OCT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1235-1245.
43. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297-312.
44. Saw J, Aymong E, Mancini GB, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014;30:814-9.
45. 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;11:80-90.
46. Tweet MS, Codi E, Best PJM, Gulati R, Rose CH, Hayes SN. Menstrual Chest Pain in Women With History of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2308-2309.
47. Havakuk O, Goland S, Mehra A, Elkayam U. Pregnancy and the Risk of Spontaneous Coronary Artery Dissection: An Analysis of 120 Contemporary Cases. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10.
48. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:1115-22.
49. Garcia-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, Roura G, Sanz R, Barahona Alvarado JC et al. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:15-23.
50. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:656-62.
51. Waterbury TM, Tweet MS, Hayes SN, Eleid MF, Bell MR, Lerman A et al. Early Natural History of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006772.
52. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1148-1158.
53. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation* 2015;132:241-50.
54. Raphael CE, Heit JA, Reeder GS, Bois MC, Maleszewski JJ, Tilbury RT et al. Coronary Embolus: An Underappreciated Cause of Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:172-180.
55. Da Costa A, Tardy B, Haouchette K, Mismetti P, Cerisier A, Lamaud M et al. Long term prognosis of patients with myocardial infarction and normal coronary angiography: impact of inherited coagulation disorders. *Thromb Haemost* 2004;91:388-93.
56. Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaaz K, Cerisier A, Mismetti P, Simitsidis S et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart* 1998;80:338-40.
57. Segev A, Ellis MH, Segev F, Friedman Z, Reshef T, Sparkes JD et al. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. *Int J Cardiol* 2005;98:421-4.
58. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-2568.
59. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74:1255-65.
60. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017;244:77-83.
61. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction- Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016;81:3-11.

62. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25.
63. Rosano GMC, Tousoulis D, McFadden E, Clarke J, Davies GJ, Kaski JC. Effects of neuropeptide Y on coronary artery vasomotion in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 2017;238:123-127.
64. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135:1075-1092.
65. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20.
66. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;129:1723-30.
67. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202.
68. 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;137:874-876.
69. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res* 2021;198:213-221.
70. Arrebola-Moreno AL, Arrebola JP, Moral-Ruiz A, Ramirez-Hernandez JA, Melgares-Moreno R, Kaski JC. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2014;236:207-14.
71. Stein I. Observations on the action of ergonovine on the coronary circulation and its use in the diagnosis of coronary artery insufficiency. *Am Heart J* 1949;37:36-45.
72. Heupler FA, Jr. Provocative testing for coronary arterial spasm: risk, method and rationale. *Am J Cardiol* 1980;46:335-7.
73. Hackett D, Larkin S, Chierchia S, Davies G, Kaski JC, Maseri A. Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine. *Circulation* 1987;75:577-82.
74. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Goto K, Miyagi H, Ogawa H et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:883-8.
75. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74:955-63.
76. Goto A, Ito S, Kondo H, Nomura Y, Yasue N, Suzumura H et al. Evaluation of adjunctive intracoronary administration of acetylcholine following intravenous infusion of ergonovine to provoke coronary artery spasm. *J Cardiol* 1999;34:309-16.
77. Gutierrez EGL, J. Escaned, J. Cruz, I. Ojeda, S. Romaguera, R. Moreno, R. . Valoración de la función endotelial y provocación de vasoespasm coronario mediante infusión intracoronaria de acetilcolina. Documento técnico de la ACI-SEC. REC Interv Cardiol 2021.
78. Zaya M, Mehta PK, Merz CN. Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:103-9.
79. Sueda S, Miyoshi T, Sasaki Y, Sakaue T, Habara H, Kohno H. Safety and optimal protocol of provocation test for diagnosis of multivessel coronary spasm. *Heart Vessels* 2016;31:137-42.
80. Duronto E, Navarro Estrada JL, Bengier J, Cosntantin I et al. Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. . Revista Argentina de Cardiología 2016;84:378-401.
81. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:544.
82. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:512-9.
83. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res* 2016;118:496-514.
84. Hsiao JF, Koshino Y, Bonnicksen CR, Yu Y, Miller FA, Jr., Pellikka PA et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:275-84.
85. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1955-1971.
86. Citro R, Rigo F, Ciampi Q, D'Andrea A, Provenza G, Mirra M et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:542-9.
87. Mansencal N, Abbou N, Pilliere R, El Mahmoud R, Farcot JC, Dubourg O. Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;103:1020-4.
88. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:8.
89. Galiuto L, Picano E. Stress echo in microvascular disease. In: Picano E. Stress echocardiography.: Springer International Publishing.
90. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:301-11.
91. Lowenstein JA, Caniggia C, Rousse G, Amor M, Sanchez ME, Alasia D et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1113-9.
92. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luyckx-Bore A, Levy F et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:72-7.
93. Galiuto L, De Caterina AR, Porfida A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:1319-27.
94. Mandoli GE, Cameli M, Minardi S, Crudele F, Lughetti S, Mondillo S. Layer-specific strain in dipyridamole stress echo: A new tool for the diagnosis of microvascular angina. *Echocardiography* 2018;35:2005-2013.
95. Hirano Y, Uehara H, Nakamura H, Ikuta S, Nakano M, Akiyama S et al. Diagnosis of vasospastic angina: comparison of hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography, hyperventilation and cold-pressor stress coronary angiography, and coronary angiography with intracoronary injection of acetylcholine. *Int J Cardiol* 2007;116:331-7.

96. Song YJ, Ha SJ, Lee DS, Bang WD, Shin DG, Woo Y et al. Ergonovine Stress Echocardiography for the Diagnosis of Vasospastic Angina and Its Prognostic Implications in 3,094 Consecutive Patients. *Korean Circ J* 2018;48:906-916.
97. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J* 2014;78:2779-801.
98. Citro D. Hyperventilation, Handgrip, Cold Pressor, and Squatting Stress Echocardiography. In: *Stress Echocardiography*: Springer International Publishing, 2015.
99. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
100. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
101. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J* 2014;35:3180-93.
102. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62.
103. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40.
104. Schindler TH, Bateman TM, Berman DS, Chareonthaitawee P, De Blanche LE, Dilsizian V et al. Appropriate Use Criteria for PET Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* 2020;61:1221-1265.
105. Campisi R, Marengo FD. Coronary microvascular dysfunction in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:196-205.
106. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639-1653.
107. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2625-2641.
108. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:33-45.
109. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2020;116:856-870.
110. Maltseva A, Mochula A, Vorobyeva D, Gulya M, Ryabov V, Zavadovsky K. The usage CZT SPECT to assess myocardial blood flow and flow reserve in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries patients. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2021;22.
111. Zavadovskiy K, Mochula A, Maltseva A, Vorobyeva D, Mochula A, Ryabov V. The feasibility of SPECT CZT measurement of myocardial blood flow and reserve in patients with acute coronary syndrome: comparison with cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2021;22.
112. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovascular imaging* 2017;10:1204-1206.
113. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laradogoitia 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;241:87-91.
114. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, Genon VD, Seronde MF, Kastler B et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Archives of cardiovascular diseases* 2011;104:509-17.
115. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2017;19:75.
116. Dastidar AG, Rodrigues JC, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovascular imaging* 2017.
117. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiasen ON, Grove EL, Botker HE, Parner E et al. Coronary CT Angiographic and Flow Reserve-Guided Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:2123-2134.
118. Yoo SM, Jang S, Kim JA, Chun EJ. Troponin-Positive Non-Obstructive Coronary Arteries and Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Definition, Etiologies, and Role of CT and MR Imaging. *Korean journal of radiology* 2020;21:1305-1316.
119. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
120. Dastidar AG, Rodrigues JC, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac MRI in Patients with Troponin-Positive Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. *Current cardiovascular imaging reports* 2015;8:28.
121. Doltra A, Stawowy P, Dietrich T, Schneeweis C, Fleck E, Kelle S. Magnetic resonance imaging of cardiovascular fibrosis and inflammation: from clinical practice to animal studies and back. *BioMed research international* 2013;2013:676489.
122. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:1475-87.
123. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:3158-3176.
124. Laradogoitia Zaldumbide E, Perez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, Rumoroso Cuevas JR, Onaindia JJ et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:976-83.
125. Fernandez-Perez GC, Aguilar-Arjona JA, de la Fuente GT, Samartin M, Ghioldi A, Arias JC et al. Takotsubo cardiomyopathy: assessment with cardiac MRI. *AJR American journal of roentgenology* 2010;195:W139-45.
126. Perazzolo Marra M, Zorzi A, Corbetti F, De Lazzari M, Migliore F, Tona F et al. Apicobasal gradient of left ventricular myocardial edema underlies transient T-wave inversion and QT interval prolongation (Wellens' ECG pattern) in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Heart rhythm* 2013;10:70-7.
127. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *European heart journal* 2015;36:475-81.

128. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *The American journal of cardiology* 2007;100:296-301.
129. Goto K, Lansky AJ, Nikolsky E, Fahy M, Feit F, Ohman EM et al. Prognostic significance of coronary thrombus in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: a subanalysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:769-77.
130. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103:2550-4.
131. Porto I, Mattesini A, Valente S, Prati F, Crea F, Bolognese L. Optical coherence tomography assessment and quantification of intracoronary thrombus: Status and perspectives. *Cardiovasc Revasc Med* 2015;16:172-8.
132. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1877-82.
133. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2097-107.
134. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:1-9.
135. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020;324:799-801.
136. Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;384:2254-2256.
137. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973.
138. 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;10:235.
139. Mannucci PM, Asselta R, Duga S, Guella I, Spreafico M, Lotta L et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. *J Thromb Haemost* 2010;8:2116-21.
140. Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis* 2017;28:332-335.
141. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020;29:1571-1593.
142. Kumar V, Sharma AK, Kumar T, Nath RK. Large intracoronary thrombus and its management during primary PCI. *Indian Heart J* 2020;72:508-516.
143. Aherrera JAMT, M.D.A.; Sisona, E.O.D. "The Sticky LAD": Large Intracoronary Thrombus in an Aneurysmal Left Anterior Descending Artery Presenting as ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Medical Cases* 2018;9:243-245.
144. Lerman JB, I. Giunta, G. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología* 2016;84.
145. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017;135:1490-1493.
146. Cohen-Arazi H, Iglesias R, Duronto E, Lescano A, Campisi R, Deviggiano A et al. [Myocardial ischemia without coronary obstructions: MINOCA-INOCA. Review for decision making]. *Medicina (B Aires)* 2020;80:253-270.
147. Trivi M, Costabel JP, Spennatto, M, Duronto E, Caccavo A, Mauro V et al. Consenso Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST-2019. *Revista Argentina de Cardiología* 2020;88:1-20.
148. Tajer C, Castillo Costa Y, Allín, J, Antonietti L, Berrocal D et al. Consenso de síndrome coronario agudo con elevación ST. Actualización focalizada. *Revista Argentina de Cardiología* 2019;88:1-18.
149. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold 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;135:1481-1489.
150. Montenegro Sa F, Carvalho R, Santos L, Ruivo C, Antunes A, Belo A et al. Dual antiplatelet therapy in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease - insights from a nationwide registry. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2020;39:679-684.
151. Nordenskjold AM, Agewall S, Atar D, Baron T, Beltrame J, Bergstrom O et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. *Am Heart J* 2021;231:96-104.
152. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: a randomized double-blind trial. *Am Heart J* 1981;101:719-25.
153. Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, DeMaria AN, Kinney EL et al. Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982;72:227-32.
154. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982;103:44-9.
155. Rosenthal SJ, Lamb IH, Schroeder JS, Ginsburg R. Long-term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary artery spasm. *Circ Res* 1983;52:1153-7.
156. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70.
157. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041-1059.
158. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841-2855.
159. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.
160. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:652-7.
161. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jimenez-Quevedo P et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-70.

162. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777-86.
163. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Etti F, Leonzi O et al. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol* 2015;116:66-73.
164. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Writing C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353-3368.
165. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-88.
166. Santoro A, Schiano Lomoriello V, Santoro C, Muscariello R, Galderisi M. Resolution of angina pectoris and improvement of the coronary flow reserve after ranolazine treatment in a woman with isolated impaired coronary microcirculation. *Case Rep Cardiol* 2013;2013:343027.
167. Ahmed B, Mondragon J, Sheldon M, Clegg S. Impact of ranolazine on coronary microvascular dysfunction (MICRO) study. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:431-435.
168. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M et al. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:755-61.
169. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkupati SR. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777-1784.
170. Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, Astarita C, Coppola A, Romano C et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Beyond the Heart Rate. *Adv Ther* 2015;32:757-67.
171. Zhu H, Xu X, Fang X, Zheng J, Zhao Q, Chen T et al. Effects of the Antianginal Drugs Ranolazine, Nicorandil, and Ivabradine on Coronary Microvascular Function in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther* 2019;41:2137-2152 e12.