



Programa de Doctorado en salud pública, ciencias médicas y quirúrgicas.

Título de la Tesis Doctoral

Análisis de las características clínicas, forma de presentación, abordaje terapéutico y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio en la resonancia magnética y ausencia de lesiones significativas en la coronariografía.

Nuria Vicente Ibarra

Director/a de la tesis

Dr. Juan Miguel Ruiz Nodar

Codirector/a de la tesis

Dr. Vicente Bertomeu Martínez

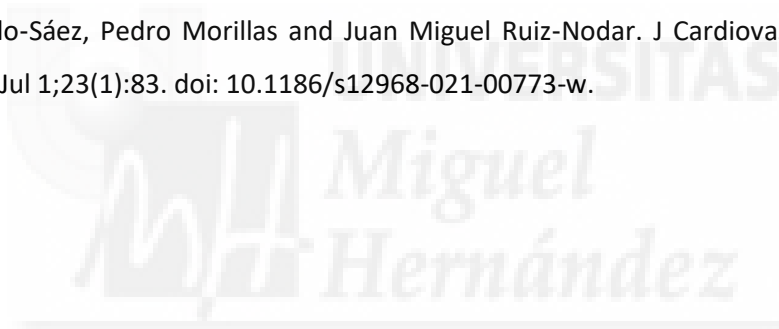
Universidad Miguel Hernández de Elche



La presente Tesis Doctoral, titulada “Análisis de las características clínicas, forma de presentación, abordaje terapéutico y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio en la resonancia magnética y ausencia de lesiones significativas en la coronariografía”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de la siguiente publicación:

➤ **ROLE OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES.**

Nuria Vicente-Ibarra, Eloisa Feliu, Vicente Bertomeu-Martínez, Pedro Cano-Vivar, Pilar Carrillo-Sáez, Pedro Morillas and Juan Miguel Ruiz-Nodar. J Cardiovasc Magn Reson. 2021 Jul 1;23(1):83. doi: 10.1186/s12968-021-00773-w.





D. Juan Miguel Ruiz Nodar, director, y D. Vicente Bertomeu Martínez co-director, de la tesis doctoral titulada “ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FORMA DE PRESENTACIÓN, ABORDAJE TERAPÉUTICO Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO DE MIOCARDIO EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y AUSENCIA DE LESIONES SIGNIFICATIVAS EN LA CORONARIOGRAFÍA”

CERTIFICAN:

Que Dña. Nuria Vicente Ibarra ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FORMA DE PRESENTACIÓN, ABORDAJE TERAPÉUTICO Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO DE MIOCARDIO EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y AUSENCIA DE LESIONES SIGNIFICATIVAS EN LA CORONARIOGRAFÍA” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de investigación y de acuerdo al Códigos de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos en Sant Joan d’Alacant, a 4 de julio de dos mil veintidós.

Fdo. D. Juan Miguel Ruiz Nodar

Director de tesis

Fdo. D. Vicente Bertomeu Martínez

Co-director de tesis



El Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

INFORMA:

Que Dña. Nuria Vicente Ibarra ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FORMA DE PRESENTACIÓN, ABORDAJE TERAPÉUTICO Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFARTO DE MIOCARDIO EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y AUSENCIA DE LESIONES SIGNIFICATIVAS EN LA CORONARIOGRAFÍA ” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a 30 de mayo de 2022

Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi máximo agradecimiento a mis directores de tesis, muy especialmente a Juan Miguel Ruiz Nodar por su paciencia y dedicación. Por la capacidad que tiene a adaptarse a los cambios que han ido surgiendo en el proyecto, por estar siempre disponible, por su tesón y confianza en todo lo que hacemos. Es increíble su capacidad de trabajo. Todo ello ha hecho que mi carrera profesional se haya enriquecido y ha creado en mi la necesidad de seguir investigando, que por supuesto me gustaría seguir compartiendo a su lado. Igualmente me gustaría agradecer a Eloísa a la que admiro enormemente por su energía y su capacidad organizativa. Gracias por tu apoyo y tu disponibilidad. Siempre se ha dicho que detrás de un gran hombre hay una gran mujer y aquí se cumple con creces. He aprendido muchísimo con vosotros y os agradezco vuestro tiempo y vuestra ayuda.

A mi jefe, Pedro, por apostar por mí, por su apoyo constante e incondicional en la investigación. Aún no he sabido que letra de equipo en su plan de gestión me asignó, pero le agradezco enormemente el formar parte de su abecedario cardiológico.

A mis compañeros y amigos de Cardiología de hospital de Elche, por vuestra comprensión, apoyo y ayuda, me siento muy afortunada de formar parte de vuestro equipo y no me canso de decíroslo todos los días.

Gracias a los pacientes, por su participación, ya que este trabajo es por y para ellos.

A María Asunción Almarcha, que siempre ha estado ahí, con suma eficiencia a la hora de solucionar dudas o problemas surgidos y por su gran componente humano.

A mis amigas, especialmente Ana, Mamen y Ali, que han seguido cada uno de mis pasos y han creído en mi cada día. A mi familia, y a Pablo, porque somos un equipo y sin tu ayuda no habría podido realizar esta Tesis. A mis hijas, Teresa e Isabel, por su paciencia y saber que su mami es algo más que mami.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
ARAI	antagonistas de los receptores de la angiotensina II
BCIRHH	bloqueo completo de rama izquierda del haz de His
ECAM	eventos cardiacos adversos mayores
FA	fibrilación auricular
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG	filtrado glomerular
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
IM	infarto de miocardio
IC	intervalo de confianza
ICC	insuficiencia cardiaca congestiva
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IRQ	intervalo rango intercuartil
IVUS	ultrasonografía intracoronaria
LSR	límite superior de referencia
LS	lesiones significativas
MINOCA	myocardial Infarction With no Obstructive Coronary Atherosclerosis
OCT	tomografía de coherencia óptica
RMC	resonancia magnética cardiaca
RTG	realce tardío de gadolinio
SCA	síndrome coronario agudo
SCACEST	síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
TAC	tomografía axial computarizada
cTn	troponinas

ÍNDICE



ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN Y ABSTRACT

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Definición de infarto de miocardio	1
1.1.1	Infarto de miocardio tipo 1	1
1.1.2	Infarto de miocardio tipo 2	2
1.1.3	Infarto de miocardio tipo 3	4
1.1.4	Infarto de miocardio tipo 4	4
1.1.5	Infarto de miocardio tipo 5	6
1.2	Enzimas de daño miocárdico	6
1.3	MINOCA definición y cambio evolutivo.....	8
1.4	Posibles causas de MINOCA	11
1.5	Pruebas para el diagnóstico diferencial de MINOCA.....	13
1.6	Pronóstico de MINOCA	15
2	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	18
2.1	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	18
2.2	HIPÓTESIS DE TRABAJO	18
3	OBJETIVOS	20
4	METODOLOGÍA	22
4.1	Diseño y ámbito del estudio del estudio	22
4.2	Pacientes.....	22
4.3	Variables analizadas.....	23
4.4	Análisis estadístico.....	30
5	RESULTADOS.....	33
5.1	Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.....	33
5.2	Características basales de la población a estudio	34
5.3	Angiografía coronaria.....	37
5.4	Características en la resonancia magnética cardiaca.....	38
5.5	Tratamiento al alta	39
5.6	Posibles fuentes embolígenas como mecanismo causal.....	40
5.7	Pronóstico	41
5.8	Resultados de los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo.	43
6	DISCUSIÓN	51
6.1	Presentación clínica de los pacientes con infarto y coronarias sin lesiones significativas	51
6.2	Características basales de los pacientes	52

6.3	Mecanismos etiopatogénicos de infarto	53
6.4	Hallazgos en la resonancia magnética	55
6.5	Tratamiento farmacológico al alta	56
6.6	Pronóstico de los pacientes	57
6.7	Variables asociadas a eventos cardiovasculares en el seguimiento	59
6.8	Propuesta de algoritmo diagnóstico	60
7	LIMITACIONES.....	64
8	CONCLUSIONES	66
9	BIBLIOGRAFÍA	68
10	ANEXO	78
	Anexo 1. Hoja de Registro de los pacientes con infarto y coronarias sin lesiones.....	78
11	ADENDA: ARTÍCULO PUBLICADO	82



RESUMEN



RESUMEN

Introducción y objetivo:

Entre el 5 al 10% de los pacientes con infarto de miocardio no presentan lesiones coronarias obstructivas. Hasta ahora, la mayoría de los estudios se han centrado en el síndrome coronario agudo, incluyendo diferentes entidades clínicas con una presentación similar englobadas bajo el término MINOCA (infarto de miocardio sin aterosclerosis coronaria obstructiva). El objetivo de este estudio fue evaluar el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de infarto verdadero, confirmado por resonancia magnética cardíaca (RMC), en ausencia de lesiones coronarias significativas.

Material y Métodos:

Registro multicéntrico prospectivo, que incluye 120 pacientes consecutivos con infarto confirmado por RMC y sin lesiones coronarias obstructivas. Se analizaron los eventos cardiovasculares adversos (ECA: muerte, infarto no fatal, accidente cerebrovascular o reingreso por causa cardíaca); El seguimiento fue de tres años.

Resultados:

Setenta y seis pacientes (63,3%) ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo, y cuarenta y cuatro (36,6%) por otras causas (principalmente insuficiencia cardíaca); el diagnóstico definitivo se estableció por RMC. La mayoría de los pacientes (64,2%) eran hombres, la edad media fue de $58,83 \pm 13,52$ años. Los pacientes presentaban infartos de pequeño tamaño: 83 (69,1%) definidos como la presencia de realce tardío en uno o dos segmentos miocárdicos, principalmente eran infartos transmurales (en el 77,5% de los pacientes) y con fracción de eyección conservada (mediana 54,8%, IQ 37%-62%). La localización más frecuente del infarto fue la inferolateral ($n = 38$, 31,7%). Durante el seguimiento, 43 pacientes (35,8%) presentaron un evento cardiovascular mayor y 9 (7,5%) de ellos fallecieron. En el análisis multivariable, el presentar realce en 2 segmentos miocárdicos en la resonancia magnética cardíaca se asoció con un riesgo dos veces mayor de eventos cardíacos adversos en comparación con un segmento. Así mismo, la afectación de ≥ 3 segmentos miocárdicos casi triplica significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento (Hazard ratio [HR] 2,32, intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,97–5,83, $p=0,058$) (HR 2,71, IC del 95 % 1,04–7,04, $p= 0,040$ respectivamente).

Conclusiones:

Los pacientes con verdaderos infartos sin lesiones coronarias significativas tuvieron predominantemente infartos pequeños tamaño. La afectación de 3 segmentos del miocardio se asocia con un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares adversos.



ABSTRACT**Background & Aims:**

Between 5 to 10% of patients with myocardial infarction do not present with obstructive coronary lesions. Until now, most studies have focused on acute coronary syndrome, including different clinical entities with a similar presentation encompassed under the term MINOCA (myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis). The aim of this study is to assess the prognosis of patients with diagnosis of true infarction, confirmed by cardiac magnetic resonance (CMR), in the absence of significant coronary lesions.

Material and Methods:

Prospective multicenter registry study, including 120 consecutive patients with a CMR-confirmed infarction and without obstructive coronary lesions. Clinical outcome was major adverse cardiovascular events (MACE: death, non-fatal infarction, stroke, or cardiac readmission); these were assessed over three years.

Results:

Seventy-six patients (63.3%) were admitted with diagnosis of acute coronary syndrome, and 44 (36.6%) for other causes (mainly heart failure); Definitive diagnosis was established by CMR. Most patients (64.2%) were men, mean age was 58.83 ± 13.52 years. Patients presented with small infarcts: 83 (69.1%) showed enhancement in one or two myocardial segments, mainly transmural (in 77.5% of patients) and with a preserved ejection fraction (median 54.8%, IQR 37–62). The most frequent location of the infarct was inferolateral ($n = 38$, 31.7%), Over the follow-up, 43 patients (35.8%) experienced a MACE, and 9 (7.5%) died. In multivariable analysis, 2 myocardial segments with enhancement in CMR was associated with a twofold increased risk of cardiac adverse events in comparison with one segment. Moreover, ≥ 3 myocardial segment almost tripled significantly the risk of cardiac events (hazard ratio [HR] 2.32, 95% confidence interval [CI] 0.97–5.83, $p=0.058$) (HR 2.71, 95% CI 1.04–7.04, $p=0.040$ respectively).

Conclusions:

Patients with true infarctions without significant coronary lesions predominantly had small infarcts. Myocardial 3-segment involvement is associated with a significantly higher risk of adverse cardiac events.



INTRODUCCIÓN



1 INTRODUCCIÓN

El principal mecanismo fisiopatológico en el síndrome coronario agudo (SCA) resulta de un fenómeno de inflamación local y sistémica que provoca la rotura de una placa de ateroma dando lugar a una trombosis focal con la consiguiente disminución o abolición del flujo coronario. Aunque, en general, el SCA se asocia a enfermedad coronaria obstructiva, hasta en 30% de los pacientes con SCA, ni la placa ni la trombosis resultan visibles en la angiografía coronaria convencional^{1,2}. Esta situación se ha visto incrementada en los últimos años debido a varios factores; En primer lugar, en las últimas décadas se ha incrementado la realización de coronariografías en pacientes que sufren infarto agudo de miocárdico (IAM) tanto sin elevación del segmento ST (IAMSEST) como con elevación del mismo (IAMCEST). En segundo lugar, hemos visto aumentado el diagnóstico de patologías que inicialmente cumplen criterios de IAM como es el caso del síndrome de Tako-tsubo o la miocarditis. Y en tercer lugar, en las últimas definiciones universales de infarto de miocardio ya se incluyen las troponinas, que resultan más sensibles y específicas en el diagnóstico del mismo, mejorando la precisión diagnóstica y aumentando así el número total de eventos diagnosticados³.

1.1 Definición de infarto de miocardio

Para la definición de IAM se publicó en el 2018 un documento redactado de manera conjunta por el Colegio Americano de Cardiología, la Sociedad Europea de Cardiología, la Federación Mundial del Corazón y la Asociación Americana del Corazón en su cuarta definición universal del infarto agudo de miocardio (IAM)⁴. En general el infarto de miocardio en patología se define como la muerte de células miocárdicas debido a una isquemia prolongada.

En la cuarta definición de infarto se explican y definen los diferentes tipos de infarto de miocardio dividiéndolos en 5 tipos:

1.1.1 Infarto de miocardio tipo 1

Se clasifica como infarto de miocardio (IM) tipo 1⁴, aquel infarto que está causado por enfermedad aterotrombótica de los vasos coronarios cuya rotura o erosión de la placa precipita la disminución del flujo coronario. Para establecer el diagnóstico de IAM es preciso

observar un incremento y/o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos, siendo la troponina el biomarcador de elección, con al menos una determinación por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR). Además de debe cumplir como mínimo una de las siguientes situaciones:

- Síntomas compatibles con isquemia.
- Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST y/o en la onda T o bloqueo de rama izquierda reciente en el electrocardiograma (ECG).
- Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
- Pruebas de imagen que muestren una nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared del miocardio.
- Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia⁴.

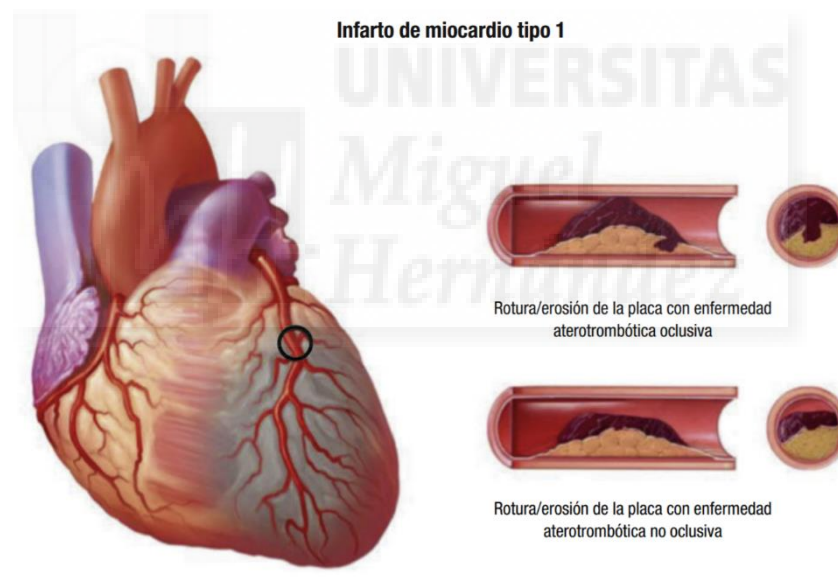


Figura 1. Infarto agudo de Miocardio tipo 1. Fuente: K. Thygesen et al. 2019

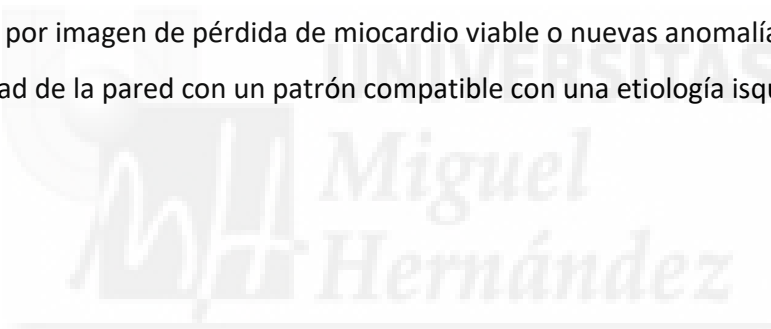
1.1.2 Infarto de miocardio tipo 2

El mecanismo fisiopatológico que conduce al daño miocárdico isquémico por el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno se clasifica como IM tipo 2. En este tipo de infarto existe un aumento de demanda de oxígeno no siendo compensada por el

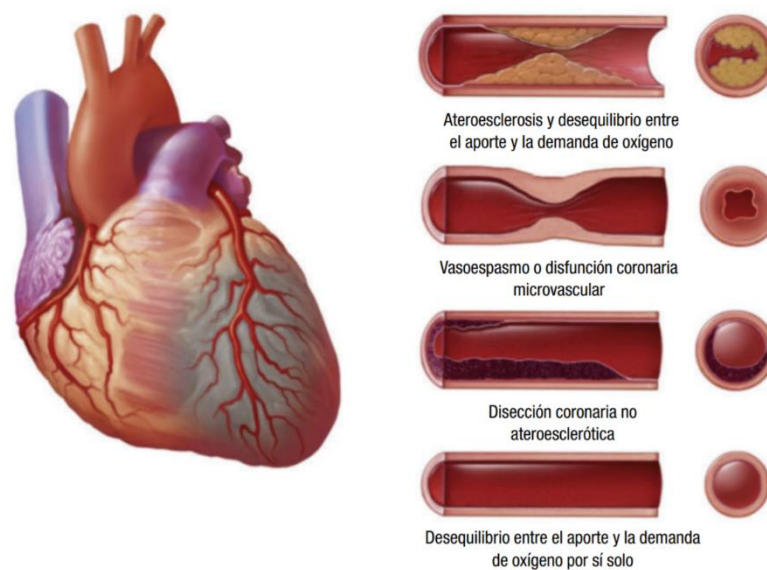
aporte del flujo sanguíneo que se da en el miocardio en una situación de estrés. El umbral isquémico puede variar dependiendo de la existencia de comorbilidades cardiacas y no cardiacas, del grado de patología coronaria subyacente, de la magnitud de la situación estresante, así como de las anomalías estructurales cardiacas que pueda presentar el paciente.

Al igual que en el infarto tipo I, para establecer el diagnóstico de IAM el tipo II es necesario un aumento o disminución de los valores de cTn con al menos 1 de los valores por encima del LSR del percentil 99, y evidencia de desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno miocárdico no relacionado con trombosis coronaria, en presencia de al menos 1 de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda.
- Cambios isquémicos nuevos en el ECG.
- Aparición de ondas Q patológicas.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared con un patrón compatible con una etiología isquémica⁴.



Infarto de miocardio tipo 2



©ESC/ACC/AHA/WHF 2018

Figura 2. Infarto de miocardio tipo 2. Fuente: K. Thygesen et al. 2019

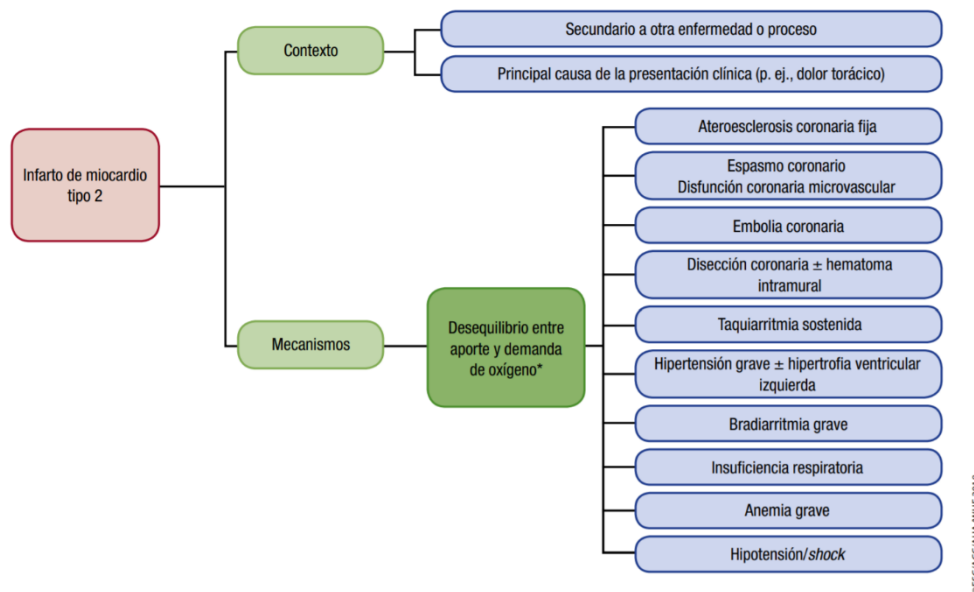


Figura 3. Situaciones en las que puede aparecer el infarto tipo 2 según los mecanismos fisiopatológicos y contexto clínico pudiendo dar lugar a una isquemia miocárdica aguda. Fuente: K. Thygesen et al. 2019.

1.1.3 Infarto de miocardio tipo 3

El diagnóstico de infarto tipo 3 se establece ante pacientes que padecen una muerte cardiaca presentando síntomas previos compatibles con isquemia miocárdica y alteraciones electrocardiográficas presuntamente nuevas en el ECG o la presencia de una fibrilación ventricular. El fallecimiento se da antes de la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de biomarcadores o antes de que se pueda determinar un aumento de las mismas. Así mismo, se considera IAM tipo III cuando se establece el infarto por autopsia⁴.

1.1.4 Infarto de miocardio tipo 4

El daño miocárdico relacionado con procedimientos de revascularización coronaria mediante intervención coronaria percutánea (ICP) puede estar relacionado temporalmente con el propio procedimiento, lo que indica que depende de aspectos periprocedimiento, o aparecer más tarde como consecuencia de complicaciones derivadas del stent, tales como trombosis precoz o tardía del stent o reestenosis del mismo⁴. El infarto tipo 4 se subdivide en 3 tipos:

Infarto 4a

El paciente puede presentar criterios de infarto relacionados con la ICP hasta 48 horas después del procedimiento percutáneo.

Este tipo de infarto asociado con intervención coronaria se define por una elevación de los valores de cTn > 5 veces el LSR del percentil 99 en pacientes con valores basales normales. En pacientes con valores de cTn elevados antes de la ICP y estables (se define por estable con variación del nivel enzimático $\leq 20\%$) o descendentes, el valor de cTn posterior al procedimiento debe aumentar más del 20%. En dicha situación, el valor absoluto después del procedimiento ha de seguir siendo como mínimo 5 veces el LSR del percentil 99⁴. Además, como en el infarto tipo I y tipo II, se debe cumplir como mínimo una de las siguientes condiciones:

- Aparición de cambios isquémicos nuevos en el ECG.
- Presencia de ondas Q patológica^a.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared con un patrón compatible con una etiología isquémica.
- Hallazgos angiográficos compatibles con una complicación relacionada con el procedimiento que limita el flujo, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral o embolización distal^{b4}.

^aLa presencia aislada de ondas Q patológicas nuevas cumple los criterios de IM tipo 4 si los valores de cTn están elevados y en aumento y son 5 veces > LSR del percentil 99.

^bLa aparición de un trombo post mortem en relación con el procedimiento de la arteria culpable o la objetivación de una zona circunscrita de necrosis visible macroscópicamente con presencia o no de hemorragia intramiocárdica añadida cumple criterios de IM tipo 4a⁴.

Infarto 4b

En el infarto tipo 4b se objetiva trombosis del stent metálico o de la plataforma coronaria bioabsorbible. El IM 4b se subdivide en las siguientes categorías según el tiempo de aparición de la trombosis; aguda: aparición entre las 0-24 horas; subaguda: aparición de trombosis trascurridas 24 horas hasta 30 días; tardía: más de 30 días hasta

1 año; muy tardía: cuando la trombosis se da en más de un año tras el implante del stent/stent bioabsorbible⁴.

Infarto 4c

Es aquel infarto en el que aparece una reestenosis focal o difusa o lesión compleja asociada con aumento o descenso de los valores de cTn por encima del percentil 99 del LSR. Así mismo se deben aplicar los mismos criterios que se emplean para el diagnóstico de IM tipo 1⁴.

1.1.5 Infarto de miocardio tipo 5

El IM relacionado con la cirugía de revascularización miocárdica se define cuando hay un aumento de los valores de cTn 10 veces > LSR del percentil 99 en pacientes donde los valores basales de biomarcadores eran normales. En pacientes que antes de la cirugía tenían valores de troponina elevados pero estables (variación $\leq 20\%$) o en descenso, para establecer el diagnóstico de IM tipo 5, la cTn después del procedimiento debe subir más del 20%. Aun así, el valor absoluto después de la intervención tiene que seguir siendo > 10 veces el LSR del percentil 99. Todo ello junto con la presencia de una se las siguientes condiciones:

- Aparición de ondas Q patológicas nuevas*.
- Oclusión nueva del injerto o de la arteria coronaria nativa angiográficamente documentada.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared en patrón compatible con una etiología isquémica.

*La aparición independiente de nuevas ondas Q patológicas cumple los criterios de IM tipo 5 si los valores de cTn son altos y ascendentes, pero < 10 veces el LSR del percentil 99⁴.

1.2 Enzimas de daño miocárdico

Hasta hace unas décadas los biomarcadores que se utilizaban para determinar el daño miocárdico y establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio eran las creatincinasas y con una mayor especificidad miocárdica la isoenzima MB (CK-MB). Las

troponinas han reemplazado a estas proteínas convirtiéndose en el biomarcador preferente de daño miocárdico y precisando su positividad para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocárdico como se ha expuesto en el apartado anterior de la cuarta definición de infarto.

Las troponinas están involucradas en la función contráctil del sarcómero. El complejo troponina presenta 3 subunidades (troponinas C, T e I). A excepción de la troponina C que la podemos encontrar también en el músculo esquelético, la troponina I y troponina T son más específicas del miocardio. Estas proteínas se pueden cuantificar en la sangre periférica mediante anticuerpos monoclonales que se unen a epítomos exclusivos de las formas cardíacas permitiendo así su determinación^{5,6}. Así mismo, se ha confirmado el papel clave que tienen estas proteínas en la estratificación del riesgo, en la determinación del pronóstico⁷, así como en la guía del manejo terapéutico ante un SCA⁸.

Gracias a la elevada sensibilidad que presentan las troponinas para detectar lesión miocárdica, diferentes patologías y procesos clínicos no relacionados con el infarto pueden presentar una elevación de este biomarcador. En este contexto se han descrito aumento de troponina en insuficiencia cardíaca o renal, sepsis, miocarditis, arritmias, embolismo pulmonar o en procedimientos quirúrgicos o percutáneos⁵. Así mismo, es importante distinguir entre las causas agudas de elevación de troponina (lo cual requiere un incremento y/o descenso en un periodo de horas) de la elevación crónica⁹. Un aumento de troponina por encima del límite superior de la normalidad sin evidencia clínica de isquemia, obliga a descartar otros diagnósticos asociados con lesión miocárdica¹⁰. Por lo tanto, para el diagnóstico de infarto es imprescindible un contexto clínico en el que se demuestre un aumento de la troponina, junto con algún criterio antes mencionado (cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia, síntomas isquémicos, nueva alteración de la contractilidad segmentaria, aparición de necrosis en técnicas de imagen, o presencia de trombo intracoronario por angiografía o estudio histopatológico)¹⁰. Cada vez más en los diferentes hospitales se están incorporando a la práctica clínica las llamadas Troponinas ultrasensibles (Tn-us). La denominación “métodos de alta sensibilidad” se emplea para identificar a los procedimientos diagnósticos que tienen una mejora del límite de detección, que se define analíticamente como la concentración mínima que puede diferenciarse de cero^{8,9}. Se ha recomendado una clasificación basada en la imprecisión analítica de los métodos, en el valor del percentil 99 y en el porcentaje de individuos de referencia que

muestran valores detectables de Tn-us. Los valores de los percentiles 99 medidos con los métodos ultrasensibles son de 2,5 a 4,5 veces inferiores que los de los métodos anteriormente utilizados y se obtienen con una imprecisión analítica muy inferior al 10%^{8,9}. Por lo tanto, se podría decir que las Tn-us permiten un diagnóstico mayor y más temprano del IAM pero los aumentos de la Tn causados por patologías no isquémicas también son mucho más prevalentes ocasionado un auténtico reto en el diagnóstico diferencial en este contexto para el clínico⁸.

1.3 MINOCA definición y cambio evolutivo

El término MINOCA, infarto de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva cuyo acrónimo en inglés es Myocardial Infarction With no Obstructive Coronary fue descrito por el profesor John Beltrame en el 2013 con el fin de sustituir al término MINCA, infarto de miocardio con coronarias normales que incluía sólo a pacientes sin aterosclerosis en los vasos epicárdicos y no abarcando aquellos pacientes con estenosis angiográficas que podrían producir obstrucción de la luminal del vaso entre 1% y el 50%¹¹.

Por primera vez, en 2015, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST puso de manifiesto que entre el 5-20% de los pacientes que se presentan con un SCASEST no se encuentran obstrucciones coronarias significativas, situación en la que se recomendaba estudios adicionales sugiriendo técnicas de imagen intracoronaria y pruebas de provocación con acetilcolina o ergonovina¹².

Debido a la gran heterogeneidad de estudios publicados sobre el tema con definiciones y criterios de inclusión dispares, en 2017 el ESC emitió un documento de posicionamiento sobre MINOCA para alentar de la utilización de una terminología estandarizada, con la finalidad de establecer la evaluación de las posibles causas de MINOCA¹³. En este documento se definió MINOCA en base a los siguientes criterios:

1. que cumpla los criterios universales del Infarto según la tercera definición;
2. que no presente obstrucción de arterias coronarias en la angiografía, definida como ausencia de estenosis coronarias $\geq 50\%$ en cualquier arteria epicárdica responsable del potencial infarto;
3. la ausencia de una causa clínica específica y manifiesta para la presentación aguda.

En dicho documento se reconoce el potencial enigma diagnóstico que supone la presentación de elevación de troponinas en situación isquémica o no isquémica proponiendo los autores el acrónimo MINOCA como diagnóstico inicial, al igual que ocurre en el SCA. Así mismo, se incluye al IAM tipo II (desequilibrio entre demanda y aporte de oxígenos) entre los posibles mecanismos causales de MINOCA.

En el mismo año son publicadas la guía europea para el manejo y tratamiento de los pacientes que ingresan con un infarto con elevación del ST¹⁴. Con respecto a MINOCA recomiendan la realización de la ventriculografía y de la ecocardiografía en la fase aguda, así como la realización de la RMC dentro de las dos primeras semanas del evento.

En 2018, la publicación de la cuarta definición universal de IAM⁴ alienta a ajustar los criterios diagnósticos previos de MINOCA sugiriendo restringir el término MINOCA a los pacientes cuyo daño miocárdico es por causa isquémica, eliminando de la definición las causas no isquémicas. Por lo tanto, a partir de entonces quedan excluidas patologías como la miocarditis o el síndrome de Tako-stubo.

Al año siguiente (2019), la American Heart Association (AHA) en su declaración científica sobre el diagnóstico y manejo de esta entidad refuerza la sugerencia propuesta en la cuarta definición de infarto proponiendo el diagnóstico de MINOCA tras excluir (i) causas clínicamente evidentes de aumento de troponinas, (ii) lesión coronaria obstructiva inadvertida en la angiografía y (iii) mecanismos no isquémicos de lesión miocárdica que pueden simular un IAM. Para excluir causas no isquémicas que imitan la presentación de un IAM y para confirmar el diagnóstico del mismo reiteran el uso de la RMC¹⁵.

Finalmente, en 2020, se actualizaron las guías europeas del SCASEST donde ya existe una sección dedicada al MINOCA. En ella, como propusieron en el documento de la AHA, las causas no isquémicas de lesión miocárdica quedan excluidas de la definición de MINOCA. Entre las indicaciones para los pacientes con MINOCA con recomendación clase I se describen las siguientes: (i) el seguimiento del algoritmo diagnóstico para diferenciar el verdadero MINOCA de otros diagnósticos con presentación similar pero de causa no isquémica, (ii) realizar RMC a todos los pacientes con MINOCA sin una causa subyacente obvia, y (iii) en caso de diagnóstico inicial de MINOCA que finalmente se relaciona con una causa subyacente, se recomienda tratar al paciente según la guía específica de cada enfermedad. Y finalmente con base en las mismas pautas, los pacientes con un diagnóstico final de MINOCA de origen desconocido pueden ser tratados de acuerdo con pautas de prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica (Clase IIb)¹⁶.

2015	2017	2018	2019	2020
<p>EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY</p> <p>Guía de pacientes sin elevación persistente del segmento ST</p> <p>Diagnóstico Considerar imágenes intracoronarias y test de provocación</p>	<p>EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY</p> <p>Documento de posicionamiento de grupo de trabajo para el infarto sin lesiones coronarias obstructivas</p> <p>Definición Criterios diagnósticos de MINOCA</p> <p>Diagnóstico MINOCA como diagnóstico inicial</p> <p>EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY</p> <p>Guía de pacientes SCA con elevación del segmento ST</p> <p>Diagnóstico Considerar la ventriculografía y/o ecocardiografía en la fase aguda</p> <p>Considerar RMC en la fase aguda (2 semanas)</p>	<p>EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, AMERICAN HEART ASSOCIATION, WOLD HEART FEDERATION</p> <p>Cuarta definición Universal de Infarto</p> <p>Definición Revisión de los criterios diagnósticos de MINOCA. El daño miocárdico en ausencia de causa isquémica, no es MINOCA</p>	<p>AMERICAN HEART ASSOCIATION</p> <p>Diagnóstico y tratamiento actual de los pacientes con diagnóstico de infarto y ausencia de lesiones en arterias coronarias obstructivas</p> <p>Definición Revisión de los criterios diagnósticos de MINOCA. El daño miocárdico en ausencia de causa isquémica, no es MINOCA</p> <p>Diagnóstico Seguir la secuencia del semáforo</p>	<p>EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY</p> <p>Guía de pacientes sin elevación persistente del segmento ST</p> <p>Diagnóstico Seguir la secuencia del semáforo</p> <p>Realizar RMC en todo paciente con causa desconocida</p> <p>Tratamiento Tratamiento de la enfermedad de la guía específica según la etiología de MINOCA.</p> <p>Cuando el diagnóstico es desconocido tratar de acuerdo con pautas de la guía de enfermedad aterosclerótica</p>

Figura 4. Evolución de las definiciones y recomendaciones de la guías y documentos de posicionamiento de los infartos sin lesiones obstructivas de las arterias coronarias. (MINOCA). Figura traducida disponible en artículo doi:10.1093/ehjacc/zuab049

1.4 Posibles causas de MINOCA

La ausencia de lesiones coronarias significativa en el contexto de un SCA oscila según los estudios entre un 10 y un 30%¹¹. Esta proporción va a depender de la edad del paciente, del sexo y de la población incluida en los estudios, especialmente de los tipos de SCA (SCACEST o SCASEST)^{2,3}.

Varios son los diagnósticos diferenciales y mecanismos fisiopatológicos que se han descrito que podrían explicar la presencia de un infarto de miocardio y ausencia de lesiones coronarias significativas incluyendo el espasmo coronario, la recanalización espontánea de un trombo intracoronario, rotura o erosión de placa coronaria, alteraciones de la coagulación, la angina microvascular, puentes intramiocárdicos, la disección coronaria, agentes tóxicos, vasculitis, o el embolismo coronario^{10,17}. A continuación, se exponen las principales causas:

- Rotura y/o erosión de la placa coronaria

La rotura de la placa coronaria es una causa frecuente de MINOCA y generalmente involucra varios fenómenos: rotura de placa, úlcera, corrosión, erosión y sangrado. Una vez que la placa de la arteria coronaria se rompe, el endotelio vascular está dañado causando trombosis y obstrucción parcial o completa de la luz coronaria, pero el grado de estenosis de la arteria coronaria es <50%. La rotura de la placa sólo se puede diagnosticar mediante imágenes intracoronarias, preferiblemente con tomografía de coherencia óptica (OCT) o, en menor medida, por ultrasonido intravascular (IVUS)¹⁸.

- Espasmo coronario

El espasmo de la arteria coronaria representa la respuesta exagerada a vasoconstrictores endógenos o exógenos y es una de las principales causas de MINOCA. El vasoespasmo aparece predominantemente en reposo, y se suele asociar con elevación transitoria del segmento ST. Es típico que se produzca en segmentos coronarios que presenten arteriosclerosis leve, aunque la vasoconstricción también puede ocurrir en segmentos con estenosis focal severa. Para su diagnóstico se emplea la prueba de provocación de ergonovina o acetilcolina. Se considera positiva si tras la administración del fármaco se dan las tres circunstancias: a) síntomas anginosos; b) cambios electrocardiográficos isquémicos, y c) vasoconstricción grave del vaso epicárdico. En el caso

de que no se desencadenen estos tres factores la prueba de acetilcolina o ergonovina se ha de considerar incierta ¹⁹.

- Disección coronaria espontánea

En la disección coronaria espontánea se presenta un desgarro de la capa íntima de la arteria coronaria formando un hematoma entre esta y la capa media, dando lugar a una disminución aguda de la luz del vaso con la consecuente obstrucción del flujo coronario. La disección coronaria es más prevalente en mujeres jóvenes y para su diagnóstico se emplean técnicas de imagen intracoronaria como la OCT o el IVUS. La OCT se ve menos afectada por la calcificación que el IVUS permitiendo objetivar cambios en la longitud de la disección y guiar así la intervención coronaria en caso de precisarla.

- Angina microvascular

Los pacientes con angina microvascular presentan dolor torácico predominantemente durante el esfuerzo físico o en situaciones de estrés, objetivando provocación de isquemia en las pruebas no invasivas. Sin embargo, tras la realización de la coronariografía destaca la ausencia de estenosis o estenosis leves-moderadas de la luz de los vasos epicárdicos (20-60%), no existiendo repercusión funcional tras su valoración. El diagnóstico de esta entidad se realiza generalmente por exclusión tras descartar una enfermedad epicárdica obstructiva en las pruebas diagnósticas realizadas tras pruebas de isquemia positivas. Su mecanismo fisiopatológico se basa en una alteración endotelial¹². Ante situaciones de demanda miocárdica o tras la administración de acetilcolina las arteriolas son capaces de vasodilatarse y aumentar el flujo coronario. En contraposición, ante un endotelio vascular disfuncional o una función anormal de las células del músculo liso, la acetilcolina desencadena vasoconstricción arteriolar paradójica. Es por ello que en pacientes con angina microvascular y alteración de la regulación arteriolar la administración de acetilcolina puede provocar un espasmo microvascular, con la consiguiente reducción del flujo coronario produciendo angina, pudiendo acompañarse o no de cambios electrocardiográficos¹².

- Embolismos coronarios

En casos menos frecuentes que los mecanismos causales descritos previamente, los infartos de miocardio sin lesiones obstructivas se relacionan con embolismo coronario. Gracias al ángulo agudo de la raíz aortica la probabilidad de embolia coronaria en

comparación con embolia sistémica es menor. Una causa frecuente de embolia coronaria podría corresponder a las arritmias protrombóticas como son la fibrilación o flutter auricular. La frecuencia de este mecanismo no es bien conocida y podría estar infraestimada, y requeriría la monitorización electrocardiográfica continua para su diagnóstico y correlación con el momento agudo. Otras patologías que se han relacionado con infarto embólico aunque con mucha menos frecuencia son las valvulopatías nativas con calcificación, prótesis valvulares, mixomas, endocarditis o trombos intracavitarios²⁰.

- Otras causas

Se estima que la prevalencia de infarto en pacientes consumidores habituales de cocaína es de un 4,7% aproximadamente²¹. La cocaína provoca vasoconstricción coronaria y aumento de la demanda de oxígeno miocárdico, acelerando la aterosclerosis y favoreciendo la formación de trombos²².

El infarto de miocardio sin lesiones obstructivas en la angiografía se ha descrito también en la presencia de enfermedades sistémicas tales como en la vasculitis de arterias de mediano calibre²³, en pacientes con lupus eritematoso sistémico²⁴, síndrome hipereosinofílico²⁵, en el síndrome antifosfolípido primario²⁶, así como en situaciones de trombofilia hereditaria²⁷. Se ha relacionado que el mecanismo principal del infarto en el contexto de estas enfermedades autoinmunes es la aparición de trombosis microvascular dando lugar a eventos isquémicos¹⁰.

1.5 Pruebas para el diagnóstico diferencial de MINOCA

Existen entidades clínicas no isquémicas que pueden tener un cuadro clínico de presentación similar a un infarto de miocardio (dolor torácico, cambios electrocardiográficos y aumento de troponinas). Estas entidades que pueden simular un infarto en su presentación son principalmente la miocarditis, la discinesia apical transitoria (síndrome Tako-tsubo) o el tromboembolismo pulmonar. Dado que el pronóstico y el manejo terapéutico de los pacientes va a ser radicalmente distinto si se trata de un episodio coronario agudo o de un cuadro no isquémico, es de gran importancia llegar a un diagnóstico preciso en estos pacientes¹⁰. En los últimos años hemos asistido a un gran desarrollo tanto en las técnicas de funcionalidad e imagen intracoronaria, que nos permite la valoración de las alteraciones vasculares más allá de la simple estimación visual, como al desarrollo de

técnicas de imagen miocárdica que nos da a conocer su estado tras un proceso agudo, con la consiguiente diferenciación de afectación miocárdica por isquemia o no isquemia.

En la guía más reciente de SCA sin elevación persistente de segmento ST¹⁶ en el apartado dedicado a MINOCA nos facilitan un algoritmo de pruebas complementarias que son recomendables realizar a los pacientes que se presenta con diagnóstico inicial de MINOCA con el fin de determinar finalmente si se trata de un verdadero MINOCA o de otras patologías no isquémicas.

La resonancia magnética cardiaca, se ha posicionado como la técnica de imagen “gold standard” estándar para la valoración del miocardio, especialmente con la utilización de las técnicas de realce tardío con gadolinio. Es una técnica de imagen no invasiva con una gran sensibilidad para detectar las anomalías del músculo cardiaco. Permite la identificación de la etiología entre un 65%-90% según las series de los pacientes con dolor torácico, elevación de enzimas de daño miocárdico y alteraciones en el ECG²⁸⁻³⁰. El gadolinio es un compuesto de bajo peso molecular que atraviesa fácilmente los poros de los capilares y se distribuye por el espacio extracelular. Un miocardio normal en poco tiempo lava el gadolinio mientras que, en un miocardio desestructurado por la necrosis, se queda acumulado. El estudio tardío consiste en aplicar un tiempo de inversión que anula la señal del miocardio normal (se muestra hipointenso), con lo cual se aprecia la hipercaptación del miocardio necrótico (se muestra hiperintenso) con una alta sensibilidad. La RMC es la única técnica de imagen capaz de detectar pequeños focos de fibrosis.

Numerosos autores mediante la RMC han analizado diferentes poblaciones de pacientes con infarto agudo de miocardio en ausencia de obstrucción coronaria en el estudio angiográfico²⁸⁻⁴³. Los resultados de los estudios no son del todo concordantes. La mayoría de estudios concluyen que en un importante porcentaje de casos el proceso subyacente no es de causa isquémica, sino inflamatoria, una miocarditis (detectada por la presencia de captación de gadolinio a nivel meso o subepicárdico) cuya presentación había simulado un evento isquémico agudo. En menor proporción, el 20% de los casos correspondían a verdaderos infartos de miocardio, objetivados por una captación subendocárdica o transmural de gadolinio. Otra patología descrita en menor frecuencia es la miocardiopatía tipo Tako-tsubo, donde se evidencia edema miocárdico sin fibrosis asociada¹⁰.

Otras pruebas que se recomiendan durante la fase aguda son, en función del estado renal del paciente, la realización de una ventriculografía con contraste y/o una ecocardiografía transtorácica. Ambas permiten valorar las alteraciones de la contractilidad segmentaria miocárdica además de determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El IVUS es una técnica de imagen intravascular útil en la detección temprana del remodelado progresivo intravascular¹⁷, detecta erosión o rotura de placa y evalúa su estabilidad. Estudios relacionados mostraron que el IVUS determinó la rotura o úlcera de la placa de arteriosclerosis en un 40% de los pacientes con diagnóstico de MINOCA⁴⁴. En la actualidad, la OCT es más sensible que la IVUS y tiene una mayor tasa de detección de rotura de placa, permitiendo compensar las limitaciones del IVUS para detectar hemorragias y placas ulceradas. Los estudios han demostrado una especificidad y sensibilidad de la OCT de 75 y 92% respectivamente en la identificación de placas con una gran cantidad de lípidos, así mismo permite identificar placas inestables por la presencia de fisuras de la capa fibrosa y/o de material trombótico adyacente. Ambas técnicas presentan la limitación en la valoración de los lechos distales de los vasos⁴⁵.

1.6 Pronóstico de MINOCA

El pronóstico de los pacientes que se presentan con infarto y coronarias sin lesiones significativas es aún incierto y contradictorio. Esto es debido principalmente a la gran heterogeneidad de la población incluida en los estudios y a que su definición ha ido evolucionando en los últimos años hasta descartar patologías no isquémicas previamente incluidas en su definición.

Inicialmente, sobre la base de varios estudios pequeños, los pacientes con SCA y arterias coronaria sin lesiones significativas se consideraba que el pronóstico era excelente, mostrando una recurrencia baja en las tasas de nuevos episodios de SCA y una alta tasa de supervivencia a los 10 años⁴⁶⁻⁴⁸.

Sin embargo, estudios más recientes demuestran un peor pronóstico con tasas de mortalidad de hasta 1,8% a los 30 días y de 4,0% a 1 año⁴⁹⁻⁵¹. Estos estudios incluyen diferentes patologías como miocarditis, miocardiopatías o infartos. Dastidar et al compara

la mortalidad de las diferentes patologías de los pacientes que se presentan con un SCA sin lesiones coronarias significativas tras la realización de una RMC. Con una media de seguimiento de 3,5 años sitúa las miocardiopatías como la patología con mayor mortalidad (15%), presentando el grupo de infarto una mortalidad de un 4%, el grupo de miocarditis 2% y finalmente los que tenían RMC normal un 2%³⁹.

Por lo tanto, hasta ahora se desconoce cuál es el pronóstico de los pacientes diagnosticados de MINOCA y que son realmente infartos, sin estar influenciados por entidades no isquémicas, así como qué papel puede desempeñar la RMC para evaluar el pronóstico de este contexto clínico.



JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL TRABAJO



2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La ausencia de lesiones arterioscleróticas obstructivas en el contexto de un infarto de miocardio no es un hallazgo excepcional. El manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes es muy variable al tratarse de una entidad compleja cuyos mecanismos fisiopatológicos son heterogéneos y no siempre explicados o investigados en profundidad¹⁰. Por ello es importante llegar a un diagnóstico preciso y no mezclar entidades no isquémicas en el estudio de estos pacientes.

La RMC es la técnica más sensible y precisa para el diagnóstico diferencial del MINOCA. Además, la RMC permite identificar el tamaño del infarto y la localización, así como otros parámetros altamente relacionados con el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica y lesiones coronarias obstructivas. La RMC se está utilizando cada vez más en el campo de la cardiología permitiendo realizar un diagnóstico más preciso de diferentes cardiopatías. Así mismo, la resonancia no solo sirve para afinar en el diagnóstico de los pacientes que se presentan con MINOCA, sino que puede aportar un valor pronóstico en esta población hasta ahora no estudiado.

2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra principal hipótesis reside en que en los pacientes con IAM confirmado por resonancia magnética cardíaca y arterias coronarias sin lesiones significativas son generalmente pacientes jóvenes, con escasos factores de riesgo cardiovascular, presentan infartos de pequeño tamaño, pero no están exentos de complicaciones cardiovasculares mayores a medio plazo

OBJETIVOS



3 OBJETIVOS

Objetivo principal:

El objetivo principal de este estudio es caracterizar y conocer el pronóstico a medio plazo de los pacientes con infarto de miocardio confirmado por resonancia magnética cardiaca y sin lesiones coronarias significativas en la coronariografía.

Objetivos secundarios:

- 1) Analizar el perfil clínico de los pacientes con infarto por resonancia cardiaca y ausencia de enfermedad coronaria obstructiva.
- 2) Describir las características morfológicas de este tipo de infarto en la resonancia magnética cardiaca.
- 3) Analizar la existencia de patologías tromboembólicas como uno de los posibles mecanismos causales de este cuadro.
- 4) Estudiar el pronóstico de esta población a medio plazo con análisis de la incidencia de mortalidad y eventos cardiovasculares.
- 5) Evaluar el manejo terapéutico tanto hospitalario como en prevención secundaria tras el alta valorando la adaptación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales.
- 6) Analizar las características de la resonancia magnética cardiaca que son predictoras de peor pronóstico.

METODOLOGÍA



4 METODOLOGÍA

4.1 Diseño y ámbito del estudio del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y prospectivo con una pequeña proporción de pacientes recogidos de forma retrospectiva. Se incluyen de forma consecutiva a pacientes derivados a la unidad de RMC del Hospital de Alicante remitidos desde ocho hospitales de la provincia de Alicante desde marzo de 2009 a junio de 2017 tras ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca o taquicardia ventricular y presentan arterias coronarias sin lesiones significativas (obstrucción luminal arterial <50%) por estimación visual.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación del hospital de referencia (Hospital General Universitario de Elche en marzo 2016) y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para su inclusión.

Se analizó la coronariografía realizada a los pacientes en los cuatro hospitales que disponían de sala de hemodinámica, y se obtuvieron datos sobre las características basales de los pacientes, factores de riesgo y comorbilidades, características ecocardiográficas y por RMC del infarto, tratamiento farmacológico al alta, así como la aparición de eventos durante el seguimiento y su relación con variables de la RMC.

4.2 Pacientes

Los criterios de inclusión fueron:

- ✓ Tener 18 años o más.
- ✓ Realización de RMC tras ingreso por SCA, insuficiencia cardiaca o taquicardia ventricular para el diagnóstico diferencial etiológico.
- ✓ Realce tardío subendocárdico o transmural por resonancia magnética cardiaca tras la administración de gadolinio indicativo de causa isquémica.
- ✓ Estenosis < al 50% del diámetro de la arteria coronaria determinado por estimación visual en la angiografía convencional.

Los criterios de exclusión del estudio fueron:

- ✓ Antecedes de cardiopatía isquémica, cirugía coronaria o revascularización percutánea coronaria previa.
- ✓ Estenosis $\geq 50\%$ del diámetro de la arteria determinado por análisis visual en la angiografía convencional.
- ✓ Ausencia de captación de gadolinio en la secuencia de realce tardío en la RMC.
- ✓ Realce tardío mesocárdico o epicárdico o ausencia del mismo en RMC tras la administración de gadolinio sugestivo de otras entidades no isquémicas.
- ✓ Claustrofobia.
- ✓ Insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular ≤ 30 ml/min que contraindica la realización de la RMC.

4.3 Variables analizadas

De acuerdo con el objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es caracterizar y conocer el pronóstico a medio plazo de los pacientes con infarto de miocardio confirmado por resonancia magnética cardíaca y sin lesiones significativas en la coronariografía.

Variable principal:

La variable principal fue la aparición de eventos cardiovasculares adversos (ECA) definidos como muerte por cualquier causa, infarto no fatal, accidente cerebrovascular o reingreso por causa cardíaca. Los eventos cardiovasculares se recogieron de la historia clínica electrónica del paciente.

De acuerdo con los objetivos específicos

- 1) *Analizar el perfil clínico de los pacientes con infarto por resonancia cardíaca y ausencia de enfermedad coronaria obstructiva.*
- 2) *Describir las características morfológicas de este tipo de infarto en la resonancia magnética cardíaca.*

- 3) *Analizar la existencia de patologías tromboembólicas como uno de los mecanismos causales de este cuadro.*
- 4) *Estudiar el pronóstico de esta población a medio plazo con análisis de la incidencia de mortalidad y eventos cardiovasculares.*
- 5) *Analizar las características de la resonancia magnética cardíaca que son predictoras de peor pronóstico.*
- 6) *Evaluar el manejo terapéutico tanto hospitalario como en prevención terciaria tras el alta valorando la adaptación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales.*

Variables demográficas:

La edad de los pacientes ha sido medida en años. El sexo de los pacientes se ha clasificado como varón o mujer. El peso en kilogramos. La talla en metros. El índice de masa corporal (IMC) se ha determinado según la fórmula $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (cm)}^2$. Se ha recogido de la historia clínica de cada paciente, hospital de referencia al que pertenece.

Factores de riesgo cardiovascular:

- *Hipertensión Arterial (HTA):* si el paciente cuenta con diagnóstico de HTA recogido en su historia clínica en formato papel o electrónica o bien si necesita fármacos antihipertensivos.
- *Dislipemia:* presencia de valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol total ≥ 200 mg/dl, cLDL > 160 mg/dl y/o descenso cHDL < 35 mg/dl en analítica sanguínea realizada en el último año, o bien diagnóstico recogido en su historia en formato papel o electrónica de dislipemia o necesidad de fármacos hipolipemiantes.
- *Diabetes mellitus:* Se considera diabético a todo paciente con valores de HbA1c $> 6.5\%$, antecedentes de diabetes mellitus documentado en su historia clínica en papel o electrónica o que ya estuviera recibiendo tratamiento para ella, tanto insulina como antidiabéticos orales.
- *Tabaquismo:* se ha preguntado al paciente sobre el hábito tabáquico, definiéndose tabaquismo como el consumo de al menos un cigarrillo a la semana. Se define extabaquismo como abandono del hábito tabáquico de al menos 1 año de antigüedad.

Otros antecedentes personales médicos de interés:

- *Antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares:* Se ha interrogado al paciente sobre familiares directos en primera y segunda línea que hayan padecido alguna enfermedad cardiovascular, en edades tempranas (hombres <55 años y mujeres <65 años).
- *Enfermedad Valvular:* se ha tenido en cuenta el diagnóstico previo de estenosis o insuficiencia valvular al menos moderada valorada con ecografías y/o antecedentes registrados en la historia clínica de valvuloplastia y/o prótesis valvular. Además, se ha añadido si el tipo de prótesis es biológica o mecánica.
- *Arritmias:* entendidas como cualquier alteración del ritmo cardíaco distinto del sinusal documentado previamente en su historia o referido por el paciente. Se ha anotado el tipo de arritmia si son supraventriculares (TSV) o ventriculares (TV).
- *Drogas:* Consumo de alguna de las siguientes drogas en los últimos 3 meses del ingreso hospitalario: cocaína, cannabis y anfetaminas.
- *IRC (Insuficiencia Renal Crónica):* presencia de una tasa de filtrado glomerular (TFG) <60 ml/min según MDRD en analítica sanguínea realizada durante el último año, diagnóstico establecido en un informe médico o bien paciente dentro de un programa de diálisis.
- *ACV (Accidente Cerebro-Vascular):* diagnóstico previo documentado en su historia clínica en formato papel o electrónica de accidente cerebro-vascular isquémico o hemorrágico. AIT (Accidente Isquémico Transitorio): episodio breve de alteración neurológica, con duración menor breve 1-2 horas, sin objetivar infarto.
- *Arteriopatía Periférica:* clínica de claudicación intermitente referida por el paciente o diagnóstico de vasculopatía periférica o intervención quirúrgica (by-pass) recogida en su historia clínica en formato papel o electrónico.
- *Fibrilación auricular (FA):* Se define FA paroxística cuando es autolimitada, dentro de las 48 h. Se define FA persistente cuando el episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere finalizarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica. Se define FA permanente cuando la arritmia dura más de 1 año decidiéndose adoptar una estrategia de control del ritmo.

- *Tratamiento con anticoagulantes orales, ácido acetil salicílico o inhibidores de adenosin difosfato plaquetario (inh-ADP):* Se ha registrado si el paciente ha recibido alguno de estos fármacos previo al ingreso.

Escalas de riesgo:

- *Escala de riesgo GRACE^{52,53}.* Para calcular el riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario se ha utilizado la escala de GRACE. En la terminación de su puntuación se incluyen diferentes variables, tanto cualitativas (la presencia de elevación de enzimas cardíacas, si ha presentado una parada cardíaca al ingreso y los cambios dinámicos del segmento ST) como variables cuantitativas (edad medida en años), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), creatinina (mg/dl) y la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso según la escala de Killip).

La puntuación de la escala se extiende desde 0 y 258 puntos, dividiendo a los pacientes en 3 grupos según el riesgo: bajo, intermedio y alto. Así, los pacientes con score de riesgo GRACE ≤ 108 puntos los identifica como de bajo riesgo, con una mortalidad menor del 1% al ingreso. Los pacientes que obtienen una puntuación del score entre 109 y 140 son pacientes de riesgo intermedio (mortalidad hospitalaria entre 1 y 3%) y así los pacientes con GRACE > 140 los clasifica como de alto riesgo con riesgo de mortalidad hospitalaria mayor del 3%.

Así mismo, la escala estima el riesgo de muerte desde el alta a los 6 meses teniendo en cuenta las siguientes variables:

1. Cualitativas: angioplastia durante el ingreso, cirugía de derivación aortocoronaria durante el ingreso, historia previa de infarto, descenso del segmento ST en el electrocardiograma y elevación de enzimas cardíacas.
2. Cuantitativas: edad (años), creatinina (mg/dl), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg) e insuficiencia cardíaca medida por la escala de Killip¹⁰.

Los pacientes con puntuación < 88 puntos son clasificados como pacientes de riesgo bajo con mortalidad a los 6 meses del alta menor al 3%. Si la puntuación obtenida se encuentra entre 89 y 118 el riesgo de mortalidad a los 6 meses se sitúa entre 3 y 8%. Los pacientes con puntuaciones > 118 puntos, el riesgo de mortalidad a los 6 meses del alta hospitalaria tras el evento agudo es del 8%.

- *CRUSADE*⁵⁴. La escala Crusade calcula el riesgo hemorrágico teniendo en cuenta las siguientes variables: un aclaramiento de creatinina elevado, una determinación de hematocrito bajo, la presencia de frecuencia cardíaca alta, sexo femenino, la existencia de insuficiencia cardíaca al ingreso, antecedentes de enfermedad vascular, presiones arteriales en los extremos. El sangrado mayor se define como la aparición de hemorragia intracraneal o retroperitoneal, la caída en el hematocrito $\geq 12\%$, cualquier transfusión sanguínea cuando el hematocrito es $\geq 28\%$, o una transfusión cuando el hematocrito es $< 28\%$ ante la sospecha de sangrado activo. El rango de la escala varía entre las puntuaciones de 0 a 100. La probabilidad de sangrado según la puntuación corresponde:
 - De 0 a 20 puntos, el riesgo de sangrado es muy bajo: 3,1%
 - De 21 a 30 puntos, el riesgo de sangrado es bajo: 5,5%
 - De 31 a 40 puntos, el riesgo de sangrado es moderado: 8,6%
 - De 41 a 50 puntos, el riesgo de sangrado es alto: 11,9%
 - Con >50 puntos, el riesgo de sangrado es muy alto: 19,5%

Variables recogidas en la analítica sanguínea

Medidas según las unidades estándar del laboratorio: Hemoglobina (mg/dl), Hematocrito (%), Creatinina (mg/dl), tipo de Troponina y Troponina pico (pg/dl), CK pico (U/dl), Filtrado glomerular MDRD (ml/min/1.73m²).

Variables recogidas en ECG:

- Ritmo: Ritmo sinusal (RS). Ritmo de Marcapaso (MCP). Fibrilación auricular (FA). Frecuencia cardíaca (FC): Considerada normal entre 60-100 latidos/min. Bloqueo cardíaco de rama izquierda (BCRIHH).
- *Alteraciones de la repolarización basales*: Se define elevación del ST como la elevación mayor de 1 mm en las derivaciones II, III, aVF, I, aVL, V5 y V6, y mayor de 2 mm en las derivaciones V1–V4. Se define descenso del ST o inversión de la onda T como descenso del ST horizontal o con pendiente descendente, mayor o igual de 0,05 mm en dos o más derivaciones contiguas u ondas T negativas en dos o más derivaciones contiguas.

Variables recogidas en ecocardiografía

- Para estudiar el ventrículo izquierdo, en el eje paraesternal largo se ha medido la dimensión interna del ventrículo DDVI (diámetro telediastólico en mm) y DSVI (diámetro telesistólico en mm) a partir de registros 2D o en modo M.
- La función sistólica del ventrículo izquierdo se ha estudiado mediante el método de Simpson y se ha clasificado en porcentajes siendo un valor de FEVI $\geq 50\%$ considerándose conservada, ligeramente deprimida FEVI 40-49%, moderadamente deprimida con FEVI comprendidas entre 30-39% y definiendo severamente deprimida con valores de FEVI $< 30\%$. Para el análisis de la contractilidad se ha dividido el ventrículo izquierdo en 17 segmentos, clasificándolos según su contractilidad: 1 si la contractilidad es normal, 2 si existe hipoquinesia, 3 la presencia de aquinesia, 4 disquinesia y 5 si existe aneurisma.
- La función sistólica del ventrículo derecho se ha medido en modo M mediante el TAPSE en mm que representa el recorrido del anillo tricúspide desde el final de la diástole hasta el final de la sístole.

Variables en la coronariografía:

- Se ha recogido la fecha de realización de coronariografía, la vía de acceso y el hospital de realización de la misma, al igual que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y contractilidad segmentaria si se hubiera realizado ventriculografía.
- *Lesión no significativa* se ha definido como la estenosis inferior al 50% del diámetro de la arteria coronaria determinado por estimación visual en la coronariografía convencional.
 - *Ectasia coronaria*: definida como una dilatación $> 1,5$ veces tamaño de los segmentos contiguos normales de la misma o diferentes arterias.
 - *Lesiones no significativas*: visualización de placas arterioscleróticas en cualquier vaso coronario que ocasiona obstrucción del diámetro luminal entre un 20-49%.
 - *Irregularidades parietales*: mínimas placas arterioscleróticas en cualquier vaso coronario que ocasione obstrucción del diámetro luminal $< 20\%$ por estimación visual.
 - *Coronarias normales*: ausencia de visualización en la coronariografía de placas arterioscleróticas en cualquier vaso coronario.

Variable del tratamiento durante el ingreso y al alta

- Se ha registrado el tratamiento con betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y estatinas. Así mismo, se ha recogido el tratamiento antitrombótico prescrito durante el ingreso como heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, heparina sódica o inhibidores de ADP (ticagrelor, prasugrel, clopidogrel) y ácido acetil salicílico. Se ha registrado la suspensión de los mismos durante el ingreso y su permanencia al alta.

Variables en la resonancia magnética cardiaca:

Los estudios de RMC han sido realizados en un equipo de 1,5 T (Philips Intera®), con antena multicanal (phased-array) que se utiliza para la realización de estudios cardiacos. Durante la prueba se realizaron las siguientes secuencias³⁰:

1. Modo cine (tipo estado estacionario de precesión libre [SSFP]) con 20 o más fases/ciclo cardiaco. Los espesores de los cortes realizaros: 8 mm + 2 mm espaciado. Se realizaron los siguientes planos por protocolo: ejes cortos con inclusión completa del ventrículo izquierdo desde el ápex hasta el plano valvular mitral, 4 cámaras, 3 cámaras y 2 cámaras.
 2. Se realizó las secuencias de sangre negra potenciadas en T2 (TSE-STIR o triple inversión; alternativa TSESSFP) en los tres planos del eje corto. Espesor de corte: 8 mm + 2 mm espaciado, TR 2 RR, TE 65 ms, campo de visión 320-380 mm, matriz de 256 × 256.
 3. Así mismo se completó el estudio con secuencias de realce tardío: inversión-recuperación con eco de gradiente potenciado en T1 (T1-Turbo Field Echo), 10 minutos después de la administración de gadolinio-DPTA 0,1 mmol/kg, en los planos de eje corto, 4 cámaras y 2 cámaras. El tiempo de inversión se ajustó a nivel individual para suprimir el miocardio sano, oscilando con un rango entre 250 y 300 ms³⁰.
- Un radiólogo experto en RMC realizó el análisis de las imágenes en una estación de trabajo independiente (View-Forum versión 6.3, Philips Healthcare). En imágenes cine, en eje corto, se ha valorado la masa del ventrículo izquierdo, los volúmenes ventriculares de ambos ventrículos (VTD: volumen telediastólico, VTS: volumen

telesistólico) indexados por superficie corporal y así como la determinación de la fracción de eyección (FE) de los mismos, calculado por planimetría semiautomática de los bordes endocárdico y epicárdico en todas las proyecciones. Se realizó una valoración de las alteraciones de la contractilidad miocárdica del ventrículo izquierdo basándonos en la clasificación de la American Heart Association. Así mismo, se utilizaron las secuencias potenciadas en T2 (TSESTIR) para identificar áreas miocárdicas que presentaran alta intensidad de señal compatibles con edema miocárdico³⁰. La valoración de las secuencias T2 se realizó por estimación visual. Finalmente se analizó las secuencias de realce tardío de contraste (RTG) para detectar áreas de realce subendocárdicas y transmurales compatibles con fibrosis miocárdica. Cuando el edema miocárdico y el RTG coincidían, se ha considerado que el hallazgo estaba relacionado con el inicio agudo. El diagnóstico final de IAM se estableció por la presencia de realce subendocárdico o transmural en las secuencias de RTG compatible con un territorio arterial. Se ha definido infarto de pequeño tamaño como la presencia de RTG en uno o dos segmentos miocárdicos.

4.4 Análisis estadístico

Los datos fueron incluidos en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EE. UU.) y exportados al programa Stata (versión 13.1, StataCorp; College Station, Texas, Estados Unidos) para el análisis estadístico. Se han presentado las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Se ha evaluado la normalidad de las variables continuas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y se han expresado como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR) según resultado de la prueba.

La mortalidad y los eventos cardiovasculares adversos graves en el seguimiento son expresados como porcentajes. Para evaluar la relación de las variables predictivas con la mortalidad y eventos cardiacos se utilizó la regresión de Cox multivariable. Inicialmente se realizó un análisis univariante de los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, datos analíticos y tratamiento al alta. Se incluyeron en el modelo todas las variables con valores de $p < 0,05$ en el análisis univariable, así como aquellas que podían tener consecuencias clínicas plausibles como son la edad, el sexo y los diferentes tratamientos médicos al alta.

La variabilidad interobservador e intraobservador para la cuantificación de todos los parámetros de RMC expuestos en nuestra unidad se ha determinado previamente en menos del 5%⁵⁵.



RESULTADOS



5 RESULTADOS

5.1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos

En el estudio se incluyeron de forma consecutiva a pacientes derivados a la unidad de RMC del Hospital de Alicante remitidos desde hospitales de la provincia de Alicante desde marzo de 2009 a junio de 2017 tras ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca o taquicardia ventricular y presentan arterias coronarias sin lesiones significativas (obstrucción luminal arterial <50%) por estimación visual.

Durante ese periodo se realizaron 27.752 coronariografías a los pacientes con diagnóstico inicial de SCA, dolor torácico, insuficiencia cardiaca o arritmia ventricular. A 2.198 pacientes de esta cohorte se les realizó, indicada por su médico responsable una RMC. Se excluyeron a los pacientes que tenían antecedentes de miocardiopatía isquémica, independientemente de la revascularización; diámetro coronario con estenosis $\geq 50\%$ en la angiografía convencional; y RTG mesocárdico/subepicárdico con endomiocardio conservado (sugestivo de miocarditis u otras miocardiopatías) o su ausencia del mismo en las imágenes de RTG.

Finalmente se incluyeron 120 pacientes con patrón de realce tardío subendocárdico o transmural en la RMC, compatible con infarto y estenosis coronaria <50% en la coronariografía invasiva. Las coronariografías fueron realizadas en tres centros diferentes y revisadas por un hemodinamista diferente al que había realizado el estudio inicial.

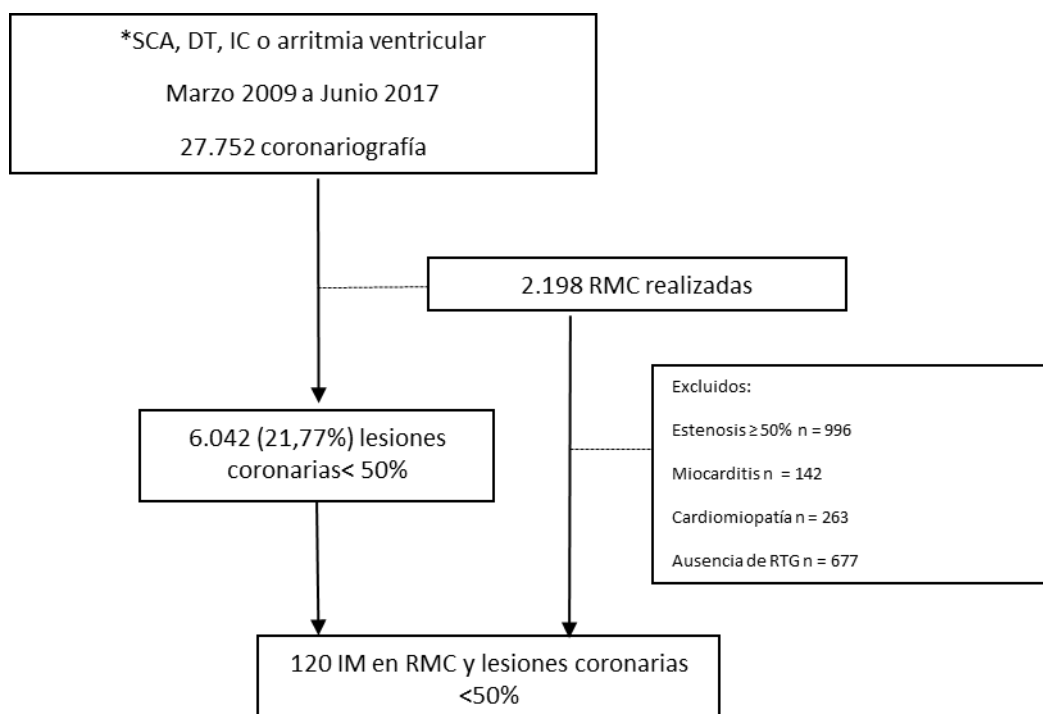


Figura 5. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

*SCA: síndrome coronario agudo; DT: dolor torácico; IC: insuficiencia cardiaca; RMC: resonancia magnética cardiaca; IM: infarto de miocardio; RTG: realce tardío de gadolinio.

5.2 Características basales de la población a estudio

La edad media de los pacientes fue de 58,8 años y el 64,2% eran varones. La mitad de los pacientes eran hipertensos (51,7%) y solo 16,7% eran diabéticos. En relación al consumo de tóxicos un tercio de la población incluida fumaba, el 10% consumía de forma habitual cocaína y/o cannabis, siendo el 15,8% alcohólicos.

La indicación clínica principal de solicitud de coronariografía fue el síndrome coronario agudo en 76 casos (63,4%), seguido de la insuficiencia cardiaca 37 (30,8%) y, por último, las arritmias ventriculares 7 (5,8%).

La mayoría de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal al ingreso (85,8%), presentando fibrilación o flutter auricular el 14,2%. En los pacientes que ingresaron con un SCA la mayor proporción fue con SCA sin elevación del segmento ST (53,3%).

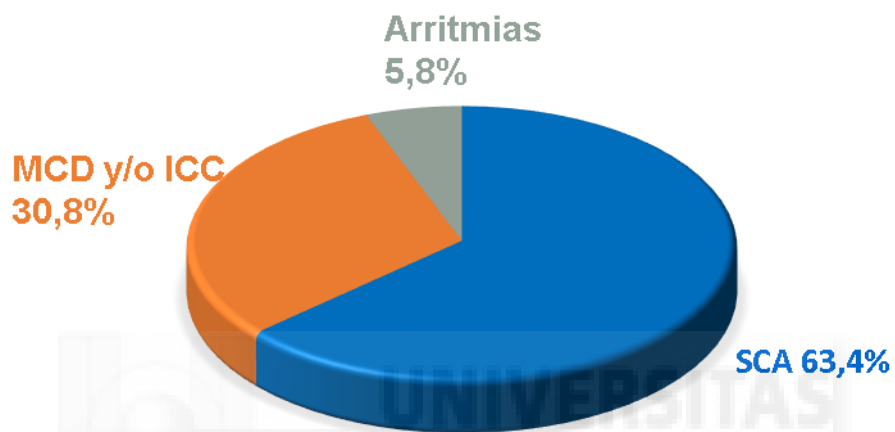


Figura 6. Indicaciones clínicas por las que se solicitó la coronariografía.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos (N = 120)

Variable	n (%) *
Edad en años, media \pm DE	58,83 \pm 13,52
Mujeres	43 (35,8)
Presentación clínica	
SCA con elevación ST	23 (19,2)
SCA sin elevación ST	53 (44,2)
MCD y/o IC	37 (30,8)
Arritmias ventriculares	7 (5,8)
Electrocardiograma	
Ritmo sinusal	103 (85,8)
Fibrilación auricular	17 (14,2)
Elevación ST en 2 derivaciones o BCRIHH	29 (24,2)
Sin elevación del ST	64 (53,3)
Comorbilidades	
Hipertensión	62 (51,7)
Diabetes mellitus	20 (16,7)
Dislipemia	40 (33,3)
Hábito de fumar actual	42 (35)
Antecedentes de fibrilación auricular	17 (14,2)
Antecedentes de ACV/AIT	7 (5,8)
Abuso de alcohol	19 (15,8)
Consumo de drogas	12 (10)
TFGe (mL/min/1.73 m ²), media \pm DE	80,2 \pm 33,9
Hemoglobina (mg/dl), media \pm DE	13,76 \pm 1,71

*A menos que se indique lo contrario se expresa como media \pm DE

DE: desviación estándar; SCA: síndrome coronario agudo; MCD: miocardiopatía dilatada; IC: insuficiencia cardíaca; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada;

5.3 Angiografía coronaria

El 63,3% de los pacientes incluidos presentaron en la angiografía, arterias coronarias normales, un 21,7% fueron descritas como irregularidades parietales o ectasia arterial, mientras que el 15% tenían lesiones arterioscleróticas no significativas (obstrucción <50%).

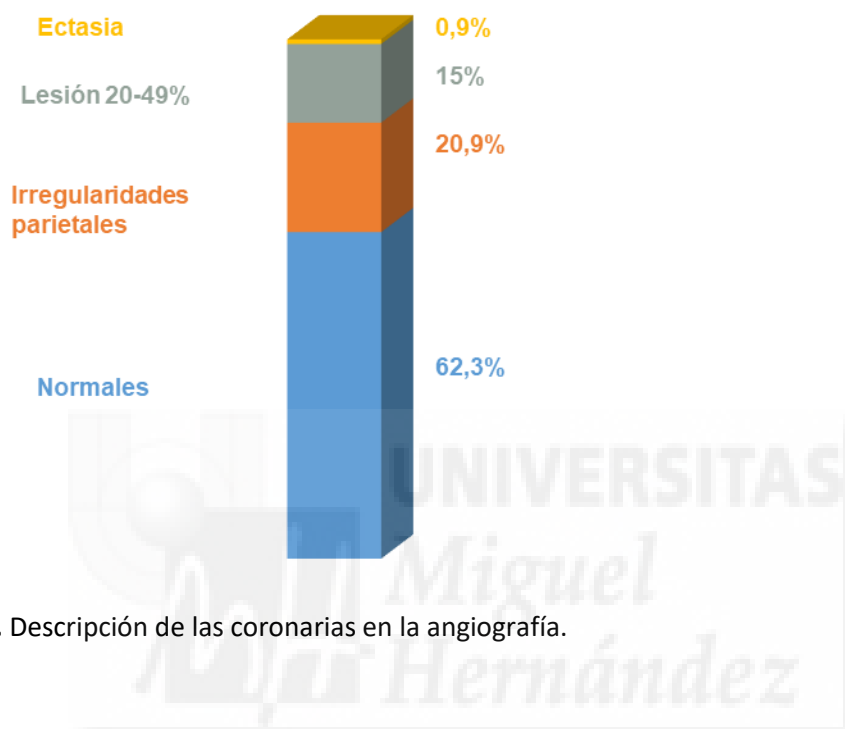


Figura 7. Descripción de las coronarias en la angiografía.

A un tercio de los pacientes (27,5%) se les realizó una ventriculografía presentando el 65% alteraciones de la contractilidad segmentaria. La fracción de eyección por ventriculografía estaba conservada con una mediana y un rango intercuartílico de 57% (32,5%-65%) De ningún paciente se obtuvieron imágenes intracoronarias (IVUS u OCT).

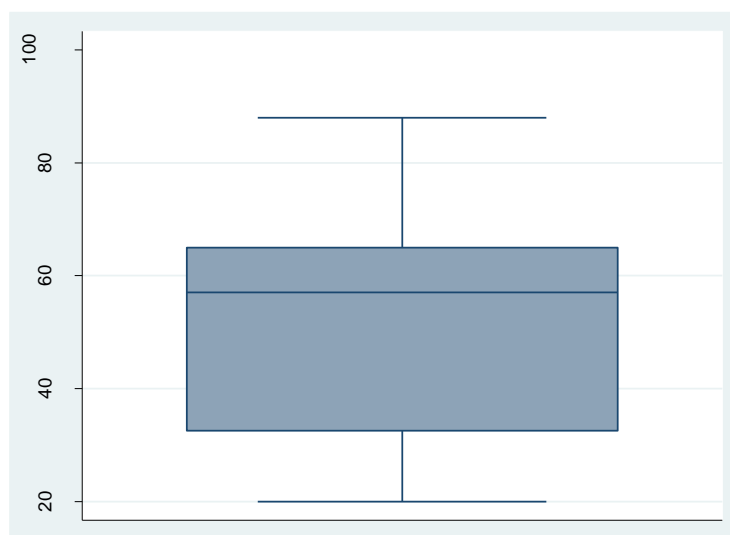


Figura 8. Diagrama de cajas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ventriculografía.

5.4 Características en la resonancia magnética cardiaca

La resonancia cardíaca fue realizada con una mediana de 12 días tras el evento agudo. La mediana de volumen de ventrículo izquierdo mostraba ausencia de dilatación del mismo en la mayoría de los pacientes. La fracción de eyección tanto del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho estaban conservadas (54,8% (37% – 62%) y 67% (57% – 68,9%)) respectivamente.

En las secuencias de realce tardío tras la administración de gadolinio en 93 casos (77,5%) se objetivó captación transmural, en 19 casos (15,8%) captación subendocárdica. 8 pacientes (6,7%) presentaron ambos tipos de realce en dos territorios distintos. Casi tres cuartas partes de los pacientes (69,8%) presentaron un infarto pequeño definido como realce en 1 o 2 segmentos cardiacos del ventrículo izquierdo. La localización más frecuente del infarto fue la inferolateral siendo la proporción de afectación del ventrículo derecho baja (2,5%).

Tabla 2. Resultados de la Resonancia Magnética Cardíaca.

Resonancia magnética cardíaca, n (%)	
Parámetros de la resonancia	
VTDVI (mL/m ²), mediana (IRQ)	89,2 (70,8 – 119,2)
VTSVII (mL/m ²), mediana (IRQ)	40 (26,7 – 70,7)
FEVI (%), mediana (IRQ)	54,8 (37 – 62)
VTDVD (mL/m ²), mediana (IRQ)	70,1 (57,1 – 81,6)
VTSVD (mL/m ²), mediana (IRQ)	22,3 (17,8 - 35)
FEVD (%), mediana (IRQ)	67 (57 – 68,9)
Masa VI (g/m ²), mediana (IRQ)	97,2 (83,8 – 157,6)
Presencia de realce tardío de gadolinio	
Subendocárdico	19 (15,8)
Transmural	93 (77,5)
Ambos	8 (6,7)
Segmentos miocárdicos con realce	
1 segmento	40 (33,3)
2 segmentos	43 (35,8)
≥3 segmentos	37 (30,9)
Principal localización del infarto	
Inferolateral	38 (31,7)
2 territorios miocárdicos afectados	9 (7,5)
Ventrículo derecho	3 (2,5)

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado; IRQ: intervalo rango intercuartil; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VTDVD: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado; VTSVD: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

5.5 Tratamiento al alta

En el análisis del tratamiento al alta, existió una infrautilización de todos los fármacos recomendados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica; el 67,5% fueron dados de alta con inhibidores de la enzima de angiotensina, 56,7% con betabloqueantes, el 59,2% con estatinas y en el 60% se indicó AAS. Tan solo uno de cada 5 pacientes se pautó doble antiagregación al alta.

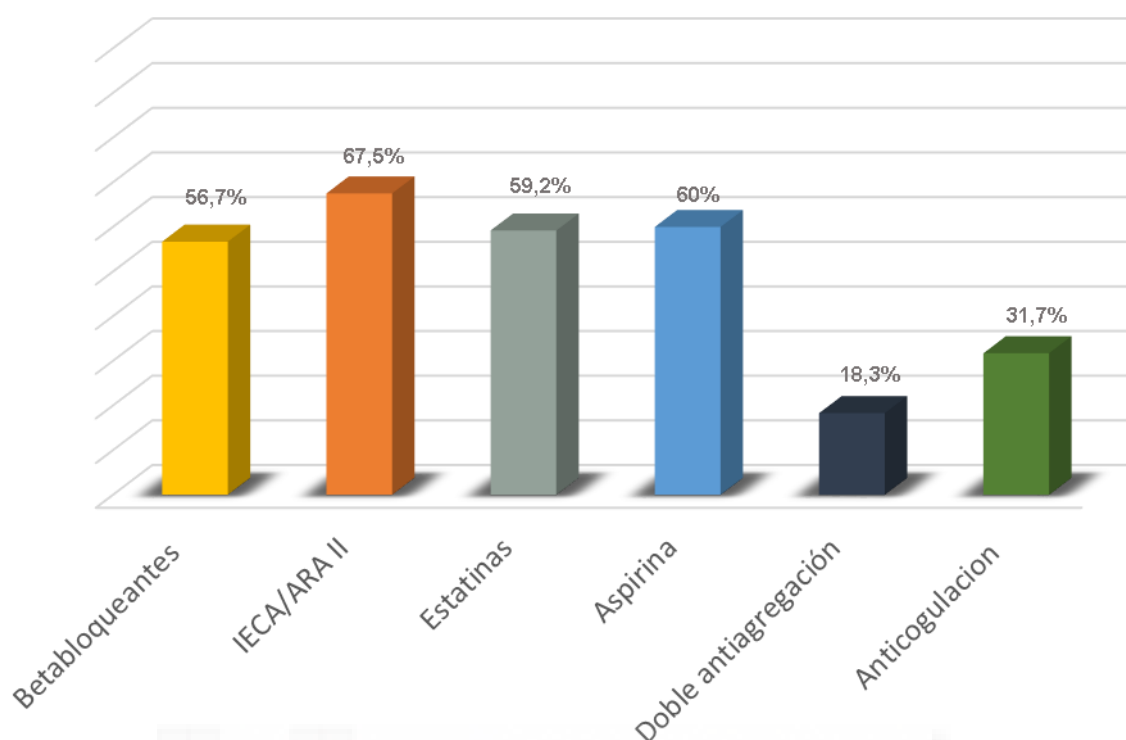


Figura 9. Tratamiento al alta de los pacientes ingresados con IM y coronarias sin lesiones significativas.

5.6 Posibles fuentes embólicas como mecanismo causal

Una de las causas de los infartos con coronarias sin lesiones es el origen embólico. Un dato relevante en nuestro estudio fue el alto porcentaje de pacientes que presentó arritmias de alto riesgo trombótico; 17 pacientes (14,2%) tenían historia de fibrilación auricular previa. Otros 12 pacientes (10%) fueron diagnosticados de FA durante su estancia hospitalaria y 8 pacientes (6,7%) presentaron la arritmia durante el seguimiento. En un total de 11 pacientes (9,2%) se objetivó la presencia de trombos intraventriculares. La proporción total de FA y/o flutter auricular incluida su presentación durante el seguimiento fue del 30,8%.

5.7 Pronóstico

Se obtuvo un seguimiento completo en 99,2% de los pacientes con una mediana e intervalo intercuartil de 2,9 (1,5–4,8) años. 9 pacientes (7,5%) fallecieron, dos de ellos de causa cardíaca, y 7 (5,8%) presentaron un nuevo infarto de miocardio. Más de un tercio (35,8%) de los pacientes presentó un evento adverso cardiovascular durante el seguimiento.

Tabla 3. Eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento en pacientes con verdaderos infartos de miocardio y coronarias sin lesiones obstructivas.

Eventos adversos, n (%)	Todos los pacientes	1 segmento	2 segmentos	≥3 segmentos
ECA	43 (35,8)	8 (20)	19 (44,2)	16 (44,4)
Infarto de miocardio no mortal	7 (5,8)	0 (0)	3 (7)	4 (11,1)
Accidente cerebrovascular	4 (3,3)	1 (2,5)	1(23)	2 (5,6)
Mortalidad por todas las causas	9 (7,5)	4 (10)	3 (7)	2 (5,6)
Muerte cardiovascular	2 (1,7)	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,8)
Reingresos cardiovasculares	23 (19,2)	3 (7,5)	12 (27,9)	8 (22,2)
Fibrilación auricular (total)	37 (30,8)	9 (22,5)	18 (41,9)	10 (27)

ECA: eventos cardiovasculares adversos (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico, muerte por cualquier causa o reingresos por causas cardíacas).

En el análisis univariable la menor proporción de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la presencia de dilatación del mismo, así como el tamaño del infarto fueron asociados a peor pronóstico. La afectación de 2 segmentos miocárdicos presentó un riesgo dos veces mayor de eventos cardíacos adversos con respecto a la afectación de 1 solo segmento (HR [95% CI]= 2,26 [0,98 – 5,19] p=0,056), sin resultar estadísticamente significativo; mientras que presentar 3 segmentos afectados triplica el riesgo de forma significativa (HR [95% CI]= 2,97 [1,26 – 6,95] p=0,012). Los resultados del análisis univariable se mantienen significativos en el análisis multivariable.

Tabla 4. Predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento, análisis de regresión de Cox

Factores de riesgo	Análisis Univariable		Análisis Multivariable	
	HR (95% IC)	valor p	HR (95% IC)	valor p
Edad en años	1,02 (0,99-1,04)	0,142	1,02 (0,99-1,02)	0,230
Mujeres	0,54 (2,27-1,08)	0,080	0,52 (0,24-1,14)	0,104
Presentación clínica*				
MCD y/o IC	1,25 (0,65-2,43)	0,500		
Arritmias ventriculares	0,93 (0,32-2,70)	0,901		
Insuficiencia renal	2,23 (1,16-4,31)	0,017	2,19 (1,05-4,55)	0,036
FEVI	0,98 (0,96-0,99)	0,027	1,00 (0,97-1,03)	0,781
VTDVI	1,01 (1,00-1,02)	0,009	1,00 (0,99-1,01)	1,180
Segmentos miocárdicos con realce**				
2 segmentos	2,26 (0,98-5,19)	0,056	2,32 (0,97-5,83)	0,058
≥3 segmentos	2,97 (1,26-6,95)	0,012	2,71 (1,04-7,04)	0,040
Aspirina	1,32 (0,72-2,44)	0,366		
Doble antiagregación	0,77 (0,42-1,43)	0,417		
Anticoagulantes orales	1,43 (0,77-2,65)	0,257		
Betabloqueantes	0,15 (0,62-2,14)	0,663		
IECA/ARAI	1,12 (0,58-2,16)	0,370		
Estatinas	0,78 (0,42-1,45)	0,436		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MCD: miocardiopatía dilatada; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo en resonancia magnética cardíaca; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado por superficie corporal en resonancia magnética cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II.

* Referencia: presentación clínica como síndrome coronario agudo.

** Referencia: afectación de un solo segmento de realce miocárdico.

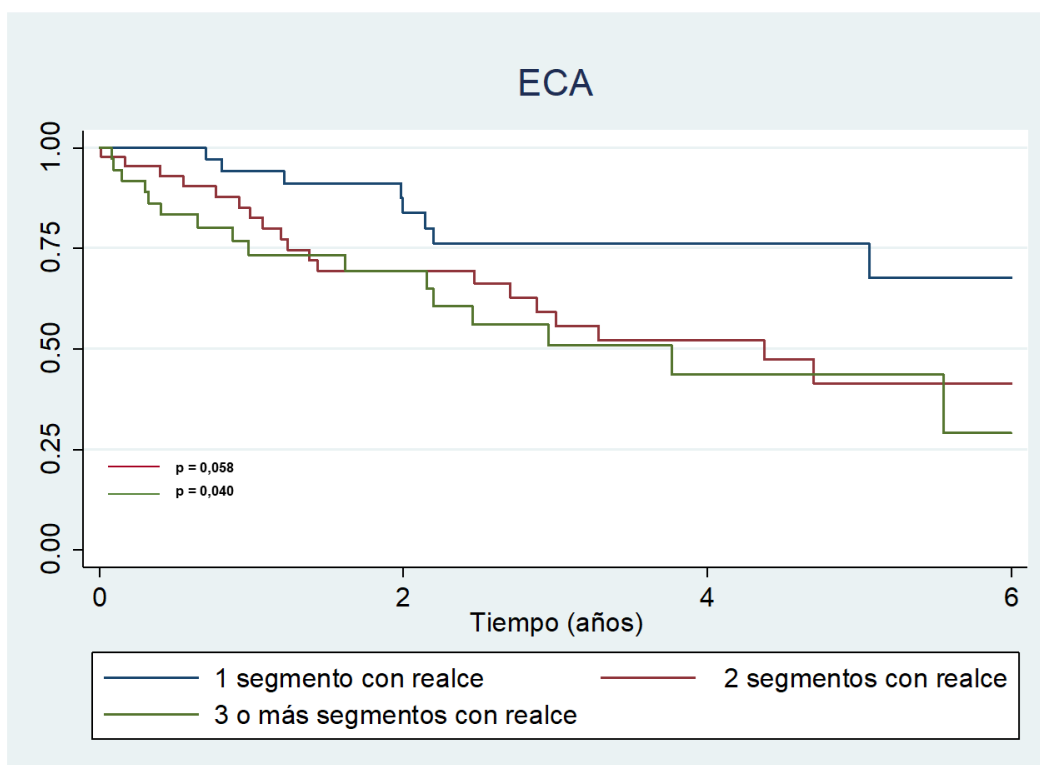


Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares adversos dependiendo del número de segmentos del ventrículo izquierdo con realce tardío en la RMC.

5.8 Resultados de los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo.

Se ha realizado un subanálisis de los pacientes que ingresaron por SCA (n=76). Los resultados en esta subpoblación son similares a los expuestos previamente. Los pacientes que ingresan por un SCA con coronarias sin lesiones significativas y tienen un verdadero infarto confirmado por RMC presentan una baja proporción de factores de riesgo cardiovascular; el 17,1% son diabéticos y el 28,9% son dislipémicos. Así mismo, no presentan comorbilidades importantes, la función renal está conservada y hemoglobina en rango normal. Existe una alta proporción fumadores (38,2%) con una proporción no despreciable (13,2%) de pacientes consumidores de cocaína y/o cannabis. La mitad de los pacientes (52,7%) presentaban un riesgo medio intrahospitalario de mortalidad según la escala GRACE, con una mediana de 125 puntos (104 – 144).

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los pacientes que ingresaron por SCA (n = 76).

Variables	n (%)
Edad en años*	57,83 ± 14.3
Mujeres	34 (44,7)
Presentación clínica	
SCA con elevación ST	23 (30,2)
SCA sin elevación ST	53 (69,8)
Electrocardiograma	
Ritmo sinusal	71 (93,4)
Fibrilación auricular	5 (6,6)
Elevación ST en 2 derivaciones o BCRIHH	29 (38,2)
Sin elevación del ST	47 (61,8)
Comorbilidades	
Hipertensión	42 (53,9)
Diabetes mellitus	13 (17,1)
Dislipemia	22 (28,9)
Hábito de fumar actual	29 (38,2)
Antecedentes de fibrilación auricular	5 (6,6)
Antecedentes de ACV/AIT	2 (2,3)
Abuso de alcohol	13 (17,1)
Consumo de drogas	10 (13,2)
TFGe (mL/min/1.73 m ²)*	80,2 ± 21,1
Hemoglobina (mg/dl)*	13,8 ± 1,61
GRACE, mediana (IRQ)	125 (104 – 144)

*A menos que se indique lo contrario se expresa como media ± DE

DE: desviación estándar; SCA: síndrome coronario agudo; MCD: miocardiopatía dilatada; IC: insuficiencia cardíaca; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; IRQ: intervalo rango intercuartil.

El tratamiento al alta sigue distando de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el SCA tanto sin elevación como con elevación del ST. A destacar una infrautilización de tratamiento antiagregante al alta con el 71,1% con aspirina y el 28,9% con doble antiagregación plaquetaria. Los datos se muestran en la figura.

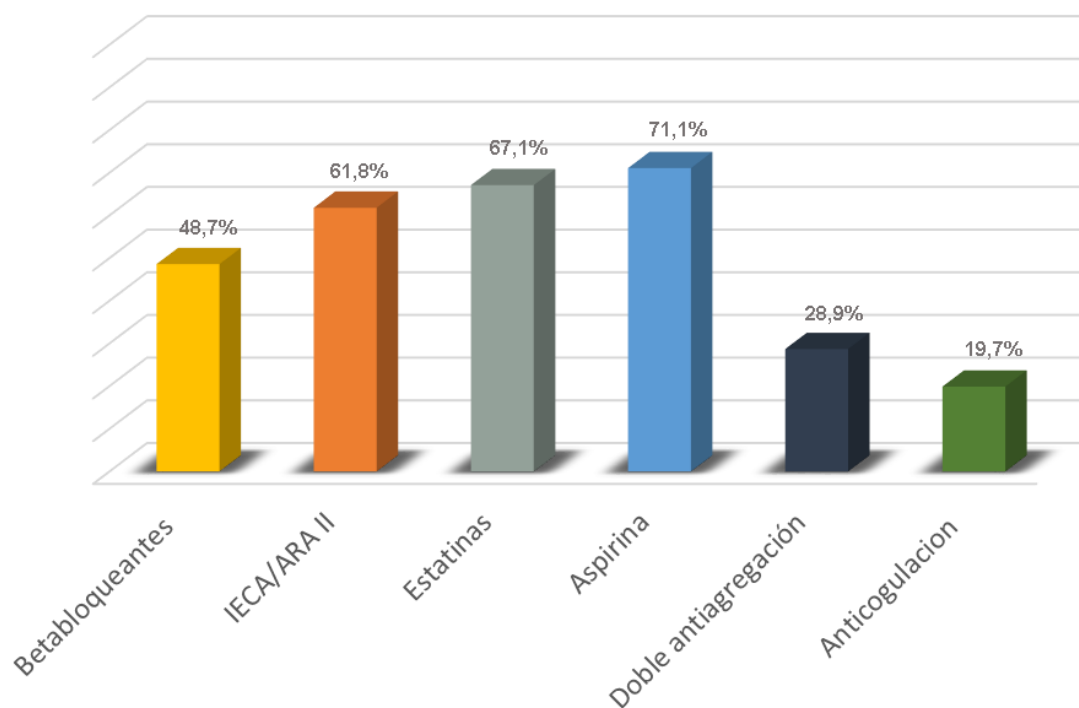


Figura 11. Tratamiento al alta de los pacientes ingresados por SCA que presentan un verdadero IM y coronarias sin lesiones significativas.

El 63,2% de los pacientes incluidos presentaron en la angiografía arterias coronarias normales. El análisis de la resonancia magnética cardiaca mostraba ventrículos izquierdos no dilatados con función sistólica mayoritariamente conservada con una mediana del 60%. El 73,3% de los pacientes mostraron en la RMC un infarto de pequeño tamaño definido como realce en 1 o 2 segmentos cardiacos del ventrículo izquierdo. La mayoría de realce tardío fue transmural (73,7%). La locación más frecuente fue la inferolateral.

Tabla 6. Resultados de la coronariografía y la resonancia magnética cardíaca en pacientes ingresados por SCA (n = 76).

Angiografía coronaria, n (%)	
Normal	48 (63,2)
Irregularidades parietales	15 (19,7)
Lesiones coronarias no obstructivas	12 (15,8)
Arterias coronarias ectásicas	1 (1,3)
Ventriculografía	24 (31,6)
Resonancia magnética cardíaca, n (%)	
Parámetros de la resonancia	76,8 (61,8 – 92,2)
VTDVI (mL/m ²), mediana (IRQ)	29,2 (24 – 41,6)
VTSVII (mL/m ²), mediana (IRQ)	60 (50,5 – 64,5)
FEVI (%), mediana (IRQ)	74,3 (55,1 – 88,4)
VTDVD (mL/m ²), mediana (IRQ)	26,1 (15,6 – 34,8)
VTSVD (mL/m ²), mediana (IRQ)	65 (56,1 – 66,9)
FEVD (%), mediana (IRQ)	95,2 (82,6 – 142,5)
Masa VI (g/m ²), mediana (IRQ)	
Presencia de realce tardío de gadolinio	
Subendocárdico	13 (17,1)
Transmural	56 (73,7)
Ambos	7 (9,2)
Segmentos miocárdicos con realce	
1 segmento	30 (39,5)
2 segmentos	28 (36,8)
≥3 segmentos	18 (23,7)
Principal localización del infarto	
Inferolateral	19 (25)
2 territorios miocárdicos afectados	2 (2,6)

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado; IQR: intervalo rango intercuartil; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VTDVD: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado; VTSVD: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

En cuanto al pronóstico, con una mediana de seguimiento de 2,9 años, 6 pacientes (7,9%) fallecieron, ninguno de ellos de causa cardíaca, y 4 (5,3%) presentaron un nuevo infarto de miocardio. Más de un tercio (34,2%) de los pacientes presentó un evento adverso cardiovascular durante el seguimiento.

Tabla 7. Eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento en pacientes con verdaderos infartos de miocardio y coronarias sin lesiones obstructivas en pacientes ingresados por SCA.

Eventos adversos, n (%)	Todos los pacientes	1 segmento	2 segmentos	≥3 segmentos
ECA	26 (34,2)	3 (10)	15 (53,6)	8 (44,4)
Infarto de miocardio no mortal	4 (5,3)	0 (0)	3 (10,7)	1 (5,5)
Accidente cerebrovascular	3 (3,9)	0 (0)	1 (3,6)	2 (11,1)
Mortalidad por todas las causas	6 (7,9)	3 (10)	2 (7,1)	1 (5,5)
Muerte cardiovascular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reingresos cardiovasculares	13 (17,1)	0 (0)	9 (32,1)	4 (22,2)
Fibrilación auricular (total)	13 (17,1)	3 (10)	9 (32,1)	1 (5,6)

ECA: eventos cardiovasculares adversos (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico, muerte por cualquier causa o reingresos por causas cardíacas).

De modo similar a los resultados expuestos previamente, en el análisis univariante la dilatación de del ventrículo izquierdo, así como la fracción de eyección junto con el tamaño del infarto fueron asociados con la presencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, manteniéndose significativo el tamaño del infarto tras el análisis multivariante.

Tabla 8. Predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento en los pacientes ingresados por SCA, análisis de regresión de Cox

Factor de riesgo	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (95% IC)	valor p	HR (95% IC)	valor p
Edad en años	1,01 (0,99-1,05)	0,231	1,02 (0,98-1,05)	0,380
Mujeres	0,45 (0,19-1,06)	0,067	0,33 (0,13-0,85)	0,021
Insuficiencia renal	2,02 (0,79-5,15)	0,139	2,02 (0,73-5,59)	0,174
FEVI	0,97 (0,94-0,99)	0,010	0,98 (0,94-1,03)	0,433
VTDVI	1,02 (1,00-1,03)	0,023	1,00 (0,98-1,03)	0,511
Segmentos miocárdicos con realce**				
2 segmentos	6,72 (1,93-23,42)	0,003	9,85 (2,16-44,95)	0,003
≥3 segmentos	7,74 (2,04-29,34)	0,003	8,31 (1,68-41,02)	0,009
Aspirina	1,39 (0,62-3,13)	0,423		
Doble antiagregación	0,53 (0,19-1,41)	0,204		
Anticoagulantes orales	1,63 (0,71-3,78)	0,245		
Betabloqueantes	1,39 (0,63-3,09)	0,410		
IECA/ARAII	1,50 (0,67-3,80)	0,323		
Estatinas	0,91 (0,41-2,06)	0,829		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; MCD: miocardiopatía dilatada; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo en resonancia magnética cardíaca; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado por superficie corporal en resonancia magnética cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II.

* Referencia: presentación clínica como síndrome coronario agudo.

** Referencia: afectación de un solo segmento de realce miocárdico.

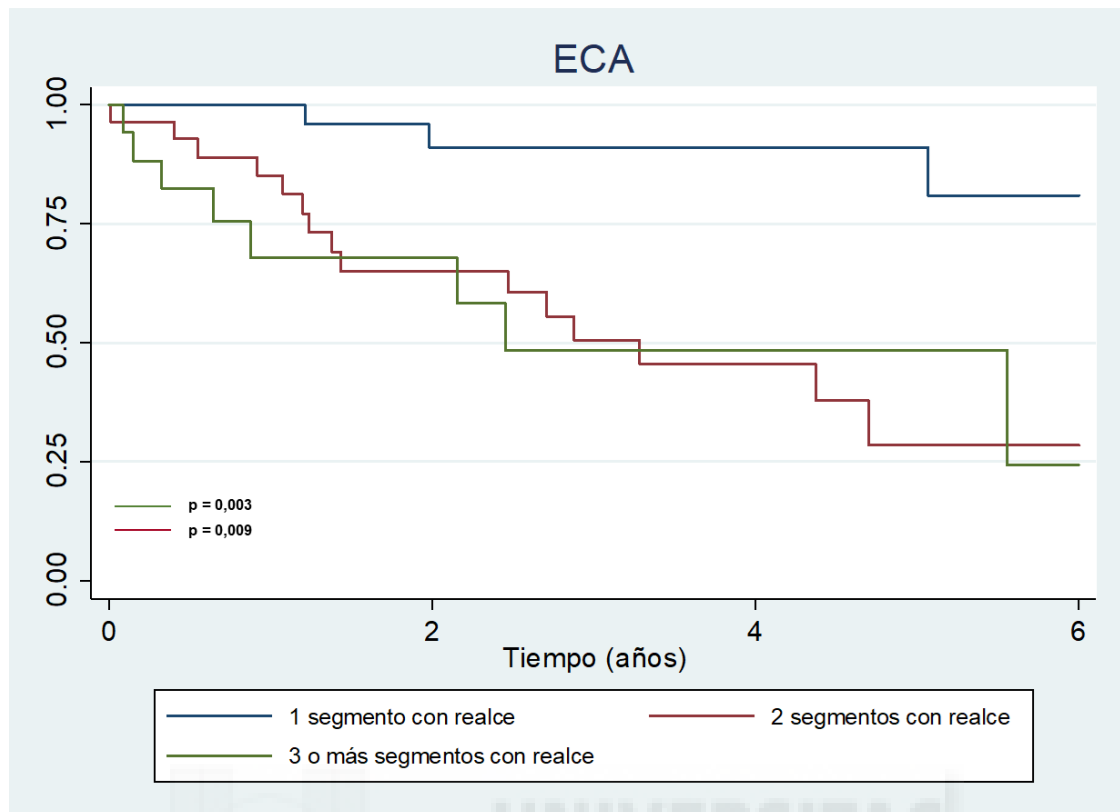


Figura 12. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares adversos dependiendo del número de segmentos del ventrículo izquierdo con realce tardío en la RMC en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo.

DISCUSIÓN



6 DISCUSIÓN

6.1 Presentación clínica de los pacientes con infarto y coronarias sin lesiones significativas

Los estudios publicados hasta la fecha han analizado las características clínicas, tratamiento y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio y coronarias sin lesiones significativas, incluyendo un grupo heterogéneo de entidades como la miocarditis, el verdadero infarto de miocardio, el síndrome de Tako-tsubo o el tromboembolismo pulmonar, que probablemente tengan un pronóstico y características diferenciales, lo cual no permite extrapolar los datos a pacientes con verdaderos infartos de miocardio y coronarias sin lesiones significativas.

Es importante considerar que el infarto en ausencia de lesiones coronarias no siempre se presenta en el contexto de un SCA, sino que también puede debutar en otros escenarios clínicos como es la insuficiencia cardiaca o la aparición de arritmias ventriculares.

La causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en los países occidentales es la cardiopatía isquémica. Por ello, en todo paciente con insuficiencia cardiaca hay que valorar la isquemia coronaria como posible etiología de la disnea. Para ello, en la mayoría de centros, se opta por la coronariografía, aunque se está aumentando el uso del TAC coronario como prueba de imagen alterativa a la angiografía coronaria, sobre todo en pacientes más jóvenes con escasos factores de riesgo cardiovasculares.

Del mismo modo, la presentación de un paciente con una arritmia ventricular obliga a valorar la perfusión coronaria dado que la causa isquémica es la etiología más frecuente de necrosis miocárdica, situación que favorece la producción de arritmias ventriculares.

En general, en estos escenarios clínicos, si no se objetiva lesiones coronarias significativas, ante un paciente que debuta con una ICC o una arritmia ventricular se procede a completar el estudio con una resonancia magnética cardiaca con el fin de filiar la causa etiológica. La resonancia es la técnica más precisa para detectar pequeños focos de fibrosis. No es infrecuente que, tras la realización de la misma, en estos escenarios clínicos (ICC o arritmia ventricular) nos encontremos con la presencia de una necrosis miocárdica sugestiva de causa isquémica. Por lo tanto, tras diseñar nuestro estudio y observar con frecuencia esta situación se decidió incluir las diferentes formas de presentación de un infarto (SCA, arritmia

ventricular o ICC) dado que, independientemente de cómo se presenten son infartos con coronarias sin lesiones significativas. Y siguiendo la línea de lo que nos encontramos en la práctica habitual la forma de presentación del infarto más frecuente en nuestra serie fue el SCA (76 pacientes).

Así mismo se realizó un subanálisis de los pacientes que ingresaron con un SCA siendo los resultados similares a la población total incluida en el estudio.

6.2 Características basales de los pacientes

En la mayoría de series publicadas sobre MINOCA, los pacientes que se presentan con un SCA sin lesiones significativas han mostrado menor edad y una mayor proporción de mujeres que los pacientes con lesiones obstructivas^{37,39-42,52,53}. Nuestro estudio confirma una menor edad y una mayor representación del género femenino destacando una menor proporción de factores de riesgo cardiovasculares, principalmente de diabetes comparados con registros de SCA realizados en misma población (registro Achilles)⁵⁸⁻⁶¹.

Durante el 2014-2015 con un periodo de inclusión de 23 meses se llevó a cabo el registro Achilles (Antiagregación en Hospitales del Levante Español), registro en el que participaron tres hospitales del levante español. El objetivo del estudio fue analizar el tratamiento antitrombótico en los pacientes que ingresaban por un SCA en diferentes subgrupos de población. Se incluyeron 1517 pacientes con una mediana de edad de 67 años (IRQ 65 -77). La mediana de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue inferior (59,5 años (IRQ 50 - 69)), manteniéndose esta tendencia en los que se presentaron como un SCA (58 años (IRQ 49,5 - 67,5)).

Del mismo modo, los estudios que han analizado a los pacientes que presentan un infarto y coronarias sin lesiones significativas se ha observado que existe una mayor representación del género femenino, incluso superando en proporción a los varones, como muestra el estudio de Dastidar et al (56,7% eran mujeres)³⁹. Otros estudios no muestran diferencias de género entre las dos poblaciones^{56,57}. Esta mayor representación del género femenino se da sobre todo cuando el IM se presenta en el contexto de un SCASEST. En cambio, en las series que analizan sólo pacientes con SCACEST predomina el género masculino^{62,63}. En nuestro estudio la proporción de mujeres que presentaron un verdadero

infarto y ausencia de lesiones coronarias fue del 35,8%. Por lo tanto, la representación del género femenino es superior a la proporción de mujeres con infarto y lesiones coronarias obstructivas descritas en registros españoles contemporáneos situándola en torno a un 28%^{64,65}.

Por otro lado, un dato relevante es la baja proporción de factores de riesgo cardiovasculares que presentan los pacientes de nuestro estudio, siendo la proporción de diabetes mellitus en nuestro registro de 16,7%, de hipertensión arterial del 51,7% y el 33,3% dislipémicos, valores concordantes con registro similares, aunque estos registros no tengan confirmación del infarto por resonancia. De igual modo son valores que distan mucho de la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares que vemos habitualmente en los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva (38% de diabéticos, 68% de HTA, 60% de dislipemia aproximadamente)^{64,65}. Además, en nuestra serie queremos destacar que son pacientes que presentan una tasa menor de comorbilidades, con función renal conservada y niveles de hemoglobina en rango normal.

Por lo tanto, comparados con los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, los pacientes con infarto con lesiones coronarias <50% probablemente sean más jóvenes, con mayor representación del sexo femenino y con una menor proporción de factores de riesgo cardiovasculares, sobre todo diabetes mellitus. Estos factores podrían indicarnos que su etiología no se relaciona con la arterosclerosis, siendo necesario estudios más exhaustivos que permitan conocer el mecanismo causal y así favorecer una terapia más dirigida.

6.3 Mecanismos etiopatogénicos de infarto

Son varios los mecanismos que pueden explicar la existencia de un infarto en ausencia de lesiones coronarias, sin embargo, los factores etiológicos son estudiados en una pequeña proporción de los casos, con la consiguiente incógnita del tratamiento dirigido al mecanismo causal. Entre los mecanismos más frecuentes podemos encontrar son una trombosis repermeabilizada, el espasmo coronario, la disfunción microvascular, la embolización coronaria, la disección y las placas excéntricas con rotura o erosión de placa⁶⁶⁻⁷¹.

La presencia de arterioesclerosis con remodelado excéntrico de la placa no detectable por coronariografía ha sido descrita como causa de IM y coronarias sin lesiones siendo el IVUS la prueba de imagen intravascular que identificó rotura o úlcera de la placa de arteriosclerosis hasta en un 40% de los pacientes con diagnóstico inicial de MINOCA^{44,72}. En estudios más recientes, la combinación de pruebas de imagen intravascular como la OCT y de imagen miocárdica como la RMC aumenta la rentabilidad diagnóstica y permite diferenciar los verdaderos infartos de miocardio con coronarias sin lesiones significativas del resto de patologías no isquémicas. Reynolds et al⁷³ en su serie recientemente publicada de mujeres que se presentaron con MINOCA a las que se les realizó OCT en el momento de la coronariografía y una RMC en la primera semana del evento, determinó que la detección por OCT de una lesión culpable definitiva o probable era del 46,2% (40% por rotura de la placa aterosclerótica, 3,4% trombo sin rotura de placa y el 2,1% tenían protuberancias en la íntima que sugerían espasmo de la arteria). En el 82,2% de las mujeres la OCT o la RMC eran anormales, siendo la causa isquémica la más frecuente (63,3%) y el resto lo ocupaba la miocarditis u otras miocardiopatías, el síndrome de Tako-stubo o ambas pruebas (resonancia y OCT) con resultado normal. En nuestro estudio a ninguno de los pacientes se les realizó técnicas de imagen intracoronaria que podrían quizás en algún caso haber determinado la rotura aguda de placas no observadas en la coronariografía convencional o de trombos intracoronarios no visibles.

Las alteraciones vasomotoras coronarias (la angina vasoespástica y la angina microvascular) deben estar entre el diagnóstico diferencial inicial de los pacientes que se presentan con MINOCA. Se ha valorado que los test de provocación en este contexto son seguros. Montone et al⁷⁴ realizaron pruebas de provocación con acetilcolina o ergonovina a los pacientes que se presentaban con MINOCA ante sospecha de enfermedad vasomotora coronaria. La prueba de provocación fue positiva en el 46,2% de pacientes incluidos, sin presentar ninguna complicación al realizarla. Entre los pacientes con una prueba positiva, se detectó que la mayoría eran espasmos epicárdicos (64,9%) con una menor proporción de angina microvascular (35,1%).

En cuanto a fenómenos embólicos como posibles mecanismos responsables de un IM sin lesiones coronarias podemos encontrar desde la microembolización de una placa arterioesclerótica fisurada⁷⁰, como los embolismos en relación con trombos procedentes de las cavidades izquierdas, como los que se forman en el contexto de un fibrilación

auricular. Más raramente se ha observado embolismos coronarios por una vegetación ante una endocarditis infecciosa⁷⁵ o por microfragmentos desprendidos de tumores intracardiacos como los mixomas^{11,76}. Además, se han relacionado varias alteraciones trombofílicas en los pacientes que presentan MINOCA. Un metaanálisis reciente pone de manifiesto que la prevalencia agrupada de trastornos trombóticos en este contexto es del 11 % (IC del 95%: 7% a 25%). La mayoría de los casos de trombofilia se asociaron con anomalías del factor V Leiden (8%), mientras que en menor proporción se relacionaron con deficiencia de la proteína S (1%), deficiencia de factor XII (1%) u otras anomalías hematológicas (1%)⁷⁷. La causa cardioembólica podría explicar parte de los infartos de nuestra serie dada la alta prevalencia de arritmias protrombóticas (30,8%) que presenta nuestra cohorte. Además, durante el seguimiento, los neurólogos definieron como probable origen embólico a todos los accidentes cerebrovasculares que presentaron los pacientes durante el mismo.

6.4 Hallazgos en la resonancia magnética

Las imágenes de RMC se han convertido en el “Gold Standard” para la evaluación no invasiva de la morfología y función cardíaca gracias a su seguridad, reproducibilidad, precisión cuantitativa y su capacidad para caracterizar el miocardio. La RMC puede detectar el edema relacionado con el infarto mediante imágenes ponderadas en T2, además de ser la única técnica de imagen capaz de identificar pequeños focos de fibrosis miocárdica tras la obtención de imágenes de realce tardío tras la administración de gadolinio, convirtiéndose así en la técnica más sensible y específica para el diagnóstico de MINOCA. Las secuencias de mapeo paramétrico T1 y T2, secuencias instauradas más recientemente, tienen el potencial de mejorar la capacidad de RMC para identificar la causa subyacente de SCA y ausencia de lesiones coronarias.

En nuestra serie se ha observado que los infartos que presentaban los pacientes son infartos pequeños: 83 pacientes (69,1%) presentaban realce en 1 o 2 segmentos miocárdicos, con afectación principalmente transmural (77,5% de los pacientes). Los ventrículos no están dilatados, tanto el izquierdo como el derecho, con fracción de eyección conservada (54,8% (IRQ 37% – 62%)). La localización más frecuente del infarto fue la inferolateral, siendo el segmento 14 (septal apical), el menor afectado.

Hay que tener en cuenta que el tiempo desde el evento cardiovascular hasta la realización de la RMC es importante para mejorar el rendimiento diagnóstico. Estudios en el que la RMC se realizó a los 3 días aproximadamente después del ingreso se llegó al diagnóstico etiológico entre un 77% al 86%^{78,79} en comparación con el 47% cuando la RMC se realizó en una mediana de 12 días después del evento cardiovascular⁸⁰. La mediana de realización de la resonancia en nuestra serie fue de 12 días IRQ (3-67 días). Si bien es cierto que el edema puede desaparecer pasado cierto tiempo del evento agudo, si ha habido un infarto, la cicatriz, es decir la fibrosis, permanece independiente de momento que se realice la resonancia. En la práctica habitual hasta hace unos años, en probable relación a menor disponibilidad de la RMC y la menor percepción del cardiólogo de gravedad tras la identificación de ausencia de lesiones coronarias significativas, la tendencia habitual era a dar el alta al paciente solicitando la RMC ambulatorio y recibiendo los resultados en consulta. Esta situación la podemos ver reflejada en nuestra serie dado que solo el 17,5% de las RMC se realizaron durante el ingreso, hecho que motivó que el 74 (61,7%) de los pacientes se fueran de alta con un diagnóstico diferente al de infarto de miocardio y que posteriormente durante el seguimiento se modificara. Esto enfatiza la recomendación de la última guía europea de SCA con elevación del segmento ST de realizar la RMC en las primeras 2 semanas desde la aparición de síntomas y así aumentar la precisión diagnóstica y poder decidir el mejor tratamiento tras el evento¹⁴.

6.5 Tratamiento farmacológico al alta

Un dato relevante es la baja prescripción al alta de fármacos con indicación clase I por las guías europeas de práctica clínica de cardiopatía isquémica para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares (aspirina, doble antiagregación, IECAs/ARAII, betabloqueantes y estatinas)¹⁰. Este hecho probablemente se deba a que son pacientes, por un lado, con menor perfil de riesgo y, por otro, al retardo en la confirmación diagnóstica con la resonancia magnética. Como se comentó en el apartado anterior, solo el 17,5% de las RMC se realizaron durante el ingreso situación que llevó a que más de la mitad de los pacientes se fueran de alta con un diagnóstico diferente al de infarto de miocardio. Un estudio sueco⁸¹ relacionó el tratamiento farmacológico con los eventos cardiovasculares mayores (infarto, accidente cerebrovascular, muerte por cualquier causa e ingreso por

insuficiencia cardiaca), concluyendo efectos beneficiosos del uso de estatinas y IECA/ARA II, una tendencia positiva con los betabloqueantes y un efecto neutro del uso de la doble antiagregación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la población que incluyó este estudio eran pacientes al alta con diagnóstico de infarto agudo y lesiones coronarias <50% sin hacer mención a la confirmación diagnóstica de verdaderos infartos, pudiendo incluir entidades clínicas de presentación similar al SCA cuyo pronóstico y manejo terapéutico difieren enormemente. En la misma línea Paolisso et al⁸² observaron que existe una menor tendencia a la prescripción de fármacos en los pacientes con infarto sin lesiones obstructivas en comparación con los que presentan lesiones coronarias significativas (respectivamente, 42,1 % frente a 81,8 % para doble antiagregación; 75,5 % frente a 89,6 % para B-bloqueadores; 64,7 % frente a 80,3 % para IECA/ARA II y 63,9% vs 83% para estatinas). En su serie con un seguimiento medio de $19,35 \pm 10,65$ meses, en el análisis multivariable sólo los IECA/ARA II se asociaron con una reducción de la mortalidad por todas las causas, así como una reducción de eventos cardiovasculares mayores, compuesto por mortalidad por todas las causas, hospitalización por infarto de miocardio y la presencia de ACV.

La última guía europea de SCASEST publicada en el 2020 especifica con recomendación clase I que se prescriba el tratamiento farmacológico que se recomiende en la guía específica tras la determinación de la causa de MINOCA (angina microvascular, angina de Prinzmetal, disección coronaria, placa excéntrica, trombo intracoronario) y en caso que no se determine la causa de MINOCA, con menor evidencia (clase IIb), los pacientes podrían ser tratados de acuerdo con pautas de prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica.

Actualmente, en la universidad de Arizona, está en marcha un ensayo aleatorizado que incluye 150 pacientes con MINOCA y seguimiento de 18 meses que evalúa la estrategia de tratamiento y su pronóstico⁸³.

6.6 Pronóstico de los pacientes

Hasta hace pocos años la evidencia científica sobre el pronóstico de pacientes con infarto y arterias coronarias sin lesiones significativas se basaba en varios estudios pequeños que indicaban un pronóstico excelente, con altas tasas de supervivencia a los 10 años⁴⁶⁻⁴⁸. Sin embargo, estudios más contemporáneos demuestran un peor pronóstico con tasas de

mortalidad intrahospitalaria del 0,9% y del 4,7% al año⁴⁹. Es de gran relevancia tener en cuenta que todos estos estudios están hechos bajo el contexto del SCA mezclando entidades clínicas cuyo pronóstico no es comparable, hecho que podría explicar la gran variabilidad de resultados. En el estudio de Dastidar et al, tras la realización de RMC en el contexto de MINOCA compara la supervivencia de las diferentes patologías situando las miocardiopatías como la patología con mayor mortalidad (15%), presentando el grupo de infarto una mortalidad de un 4%³⁹. Otro estudio de diseño similar obtiene resultados semejantes, mostrando que los pacientes con miocardiopatías tienen peor pronóstico que la miocarditis o los verdaderos infartos⁸⁴.

Así mismo, en un estudio recientemente publicado en el que se incluye una cohorte de 229 pacientes con MINOCA a los que se la había hecho una resonancia magnética con una mediana de 6 días, ésta proporcionó un diagnóstico definitivo en el 85% de los pacientes (38% miocarditis, 28% infarto agudo de miocardio y 19% miocardiopatía de Tako-tsubo). Durante una mediana de seguimiento de 7,1 años, el 24% pacientes del total experimentaron un evento cardiovascular mayor (combinación de muerte por cualquier causa y reingreso por causa cardíaca). La edad y el diagnóstico de infarto fueron predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos⁸⁵.

Nuestro estudio, con una mediana de 2,9 años de seguimiento, muestra una población con mal pronóstico a pesar de que más de dos tercios de los pacientes presentaron infartos de pequeño tamaño, con una tasa de mortalidad del 7,5% y con un alto porcentaje (35,8%) de eventos cardiovasculares adversos (mortalidad global, accidente cerebrovascular, IAM, o ingreso por causa cardíaca). Pero si bien es cierto que la tasa de eventos podría estar sobreestimada por incluir a aquellos pacientes que ingresan con presentaciones del infarto asociadas a peor pronóstico (ICC o arritmias ventriculares) la proporción de eventos cardiovasculares y de mortalidad se mantienen de forma similar en los pacientes de nuestra cohorte que ingresan por un SCA (7,9% de mortalidad global y 30,4% de eventos cardiovasculares adversos). Estos datos son más concordantes con el pronóstico general de los pacientes con cardiopatía isquémica. Li⁸⁵ et al, en su cohorte de 107 pacientes con MINOCA, aunque sin diagnóstico confirmado por RMC muestra tasas de eventos cardiovasculares (muerte total, reinfarto, ACV, ICC o reingreso por causa cardíaca) a los 4 años similares a las nuestras (31.8%), siendo más frecuentes en los SCASEST que en los SCACEST.

Es de señalar que son pacientes con verdadero infarto, sin incluir otras entidades no isquémicas. Además, no hay que olvidar que la infrautilización del tratamiento médico en esta entidad podría contribuir al mal pronóstico a medio plazo.

6.7 Variables asociadas a eventos cardiovasculares en el seguimiento

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) sigue siendo en la actualidad el parámetro que más se utiliza para la evaluación pronóstica de los pacientes tanto en miocardiopatía isquémica como en miocardiopatías no isquémicas, así como para establecer la indicación de implante de desfibrilador con el fin de prevenir la muerte súbita.

Últimamente se ha observado que basar la estratificación de riesgo en la FEVI puede tener deficiencias significativas en identificar a pacientes con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores⁸⁷⁻⁹¹. Es por ello que en esta última década ha habido un incremento de estudios centrados en valorar otras posibles variables predictoras de eventos cardiovasculares tanto en patologías isquémicas como en no isquémicas^{92,93}.

En este sentido las imágenes de realce tardío tras la administración de gadolinio permiten la detección de pequeños focos de fibrosis. Su presencia se ha relacionado con el pronóstico en varias poblaciones tales como la enfermedad coronaria⁹⁴, las miocardiopatías no isquémicas⁹⁵, así como en la valoración del pronóstico que presenta la población diabética⁹⁶. Además se ha demostrado que la presencia, tamaño de la cicatriz y la alteración de la contractilidad miocárdica tuvieron un impacto en el pronóstico de los pacientes sin antecedentes clínicos de infarto de miocardio⁹⁶.

Un método semicuantitativo que expresa el tamaño del infarto es el cálculo del número de segmentos con realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética. Varios estudios han demostrado que este parámetro se asocia a un aumento de la mortalidad en los pacientes con infarto de miocardio y lesiones obstructivas. Roes et al⁹⁷ estudiaron 231 pacientes a los que se le había realizado una RMC tras un infarto. La mediana de afectación segmentaria con RTG fue de 6 segmentos (IRQ 4 - 8) siendo el tamaño del infarto el predictor más potente de mortalidad tras ajuste multivariable incluso por delante de la fracción de eyección y del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Kelle et al⁹⁸ observaron que la tasa acumulada de eventos cardiovasculares adversos a los 4 años fue significativamente mayor en pacientes con afectación de ≥ 6 segmentos (HR: 1,3 IC 1,03–1,66), grupo al que definieron de alto riesgo, en comparación con los pacientes con afectación segmentaria de < 6 segmentos (al que definieron como bajo riesgo), sin encontrar diferencias significativas en el grupo de alto riesgo si la extensión de la fibrosis era transmural o subendocárdica.

En nuestro estudio la fracción de eyección disminuida del ventrículo izquierdo, la presencia de dilatación del mismo, así como el tamaño del infarto fueron asociados a peor pronóstico. Así mismo, la presencia de RTG de tres o más segmentos miocárdicos triplica el riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos en comparación con la afectación de 1 solo segmento. Estos hallazgos muestran que la RMC no sólo nos ayuda a establecer el diagnóstico de MINOCA, sino que aporta valor pronóstico a los pacientes con infarto y coronarias sin lesiones significativas.

6.8 Propuesta de algoritmo diagnóstico

Ante un paciente con síntomas como dolor torácico, insuficiencia cardíaca o arritmia ventricular se debe proceder a su estabilización, a la obtención de un electrocardiograma, a la determinación de enzimas de daño miocárdico, así como a la realización de una ecocardiografía transtorácica. Si alguna de estas pruebas complementarias nos indica daño miocárdico debemos valorar el flujo coronario mediante una coronariografía. En ausencia de lesiones coronarias obstructivas y tras descartar causas sistémicas o situaciones clínicas que aumentan la demanda miocárdica de oxígeno, procederemos a establecer el diagnóstico inicial de trabajo de MINOCA (infarto de miocárdico sin lesiones de arterias coronarias obstructivas). Es ahí cuando comienza el diagnóstico diferencial de un gran abanico de entidades clínicas que suponen un reto para el clínico. La obtención de imágenes intracoronarias con la OCT o el IVUS en fase aguda nos permitirá valorar la presencia de placas excéntricas con rotura o erosión, restos de una trombosis intracoronaria o disecciones que hayan pasado desapercibidas a la estimación visual. Además, se debe de realizar una RMC, preferiblemente durante el ingreso, que nos permitirá diferenciar que dicho daño miocárdico se deba a causas isquémicas (verdadero infarto) o a causas no isquémicas (miocarditis, miocardiopatías o síndrome de Tako tsubo). Así mismo, si la causa

ha sido isquémica, nos permitirá identificar entre otros parámetros, el tamaño del infarto que aportará información pronóstica en dicho contexto.

Llegados a este punto sino hemos obtenido un diagnóstico definitivo o incluso en el momento de la coronariografía si la sospecha clínica es elevada, debemos considerar la realización de una prueba de provocación que aportará información sobre alteraciones vasomotoras de las arterias epicárdicas o de pequeño vaso. Otra prueba a considerar es la ecografía transesofágica junto con los estudios de trombofilia con el fin de valorar la causa embólica del MINOCA. Finalmente, confirmada la causa isquémica el diagnóstico final será de MINOCA mientras que si el daño miocárdico es producido por causas no isquémicas o desconocidas no debemos establecer dicho diagnóstico.

En el siguiente apartado se expone un algoritmo que podría servir como guía diagnóstica para la evaluación de los pacientes con infarto y coronarias sin lesiones significativas. El algoritmo se basa en el juicio clínico y en la utilización adecuada de las diferentes técnicas diagnósticas explicadas con anterioridad.

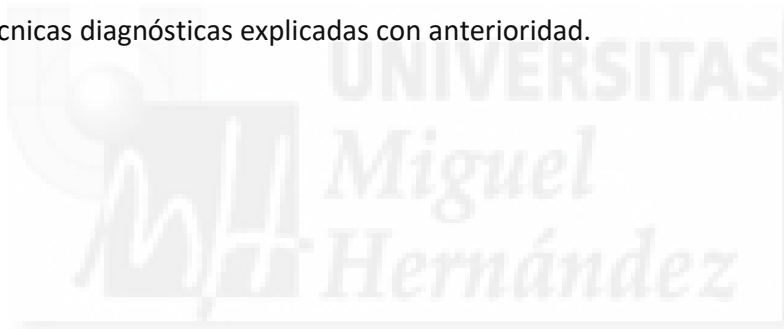




Figura 13. Algoritmo diagnóstico para los pacientes que se presentan con ICC, SCA o arritmias ventriculares y coronarias sin lesiones significativas.

*ECG: electrocardiograma; TEP: tromboembolismo pulmonar; ACV accidente cerebrovascular; HTA: hipertensión arterial; MINOCA: infarto de miocardio sin lesiones arterioscleróticas coronarias obstructivas; OCT: tomografía de coherencia óptica; IVUS ultrasonidos intravascular; RMC: resonancia magnética cardíaca.

LIMITACIONES



7 LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio son los datos perdidos, “missing data”, propios de cualquier registro de estas características. Por otro lado, dado que se trata de un estudio observacional no es posible establecer relaciones causales, aunque sí permitirá establecer asociaciones que apoyen la realización de posteriores estudios.

En el presente estudio no se realizaron técnicas de imagen intracoronaria que podrían quizás haber determinado la rotura aguda de placas no observadas en la coronariografía convencional, así como pequeñas disecciones o restos de trombos intracoronarios.

Al tratarse de un estudio observacional no se influyó en el manejo diagnóstico y/o terapéutico indicado por los clínicos por lo que pudo haber una infrautilización de la resonancia en pacientes con eventos agudos y ausencia de lesiones coronarias dando lugar a un sesgo de selección.

Existe una variabilidad de tiempo de seguimiento. Esto es debido principalmente a que el diagnóstico final de infarto de miocardio con coronarias sin lesiones depende en gran medida de la realización de la resonancia magnética, técnica que ha ganado mucho peso en los últimos años debido principalmente a la mayor disponibilidad de la misma y a la mayor concienciación del clínico a la confirmación de la sospecha diagnóstica. Todo ello ha permitido la inclusión de más pacientes en los últimos años del estudio generando diferencias en el tiempo de seguimiento.

El estudio se ha realizado con pacientes con diagnóstico de infarto por resonancia magnética cardíaca en ausencia de lesiones coronarias significativas, incluyendo pacientes con MINOCA, pero también incluyendo otras formas diferentes de presentación como son las arritmias ventriculares o la insuficiencia cardíaca aguda. Esta heterogeneidad de la población incluida puede añadir limitaciones al estudio, si bien el subanálisis de pacientes ingresados por síndrome coronario agudo se obtiene resultados similares.

CONCLUSIONES



8 CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con verdaderos infartos diagnosticados por resonancia magnética cardiaca y coronarias sin lesiones significativas son jóvenes, con mayor representación del sexo femenino y con una baja proporción de factores de riesgo cardiovascular.
- 2) Este tipo de infarto es predominantemente pequeño (el 69,1% presentan realce en uno o dos segmentos miocárdicos), transmurales, con ventrículos no dilatados y con fracción de eyección conservada.
- 3) Existe una alta prevalencia de arritmias tromboembólicas en los pacientes que se presentan con infarto y coronarias sin lesiones significativas.
- 4) Los pacientes con infarto sin lesiones obstructivas presentan un mal pronóstico a medio plazo con una elevada incidencia de eventos cardiovasculares (35,8%) y mortalidad global (7,5%).
- 5) Los pacientes con infarto y sin obstrucción angiográficamente significativa están infratratados con respecto a las recomendaciones farmacológicas en cardiopatía isquémica (60% con ácido acetilsalicílico, 18,3% doble antiagregación, 56,7% betabloqueantes y 59,2% estatinas).
- 6) El tamaño del infarto con la afectación de tres o más segmentos miocárdicos en la resonancia se asocia de forma significativa a un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares con respecto a la afectación de un segmento.

BIBLIOGRAFÍA



9 BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-372.
2. Johnston N, Jönelid B, Christersson C, et al. Effect of Gender on Patients With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1661-1666. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.006
3. Agewall S, Eurenium L, Hofman-Bang C, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):10-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.036
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
5. Bardají A, Cediél G, Carrasquer A. Elevated Troponin Levels in Patients Without Acute Coronary Syndrome: What is the Real Diagnosis? Response. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2015;68(10):913-914. doi:10.1016/j.rec.2015.06.013
6. Bardají A. El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:19C-25C. doi:10.1016/S1131-3587(05)74109-1
7. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, et al. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):19-24. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.056
8. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):763-769. doi:10.1016/s1885-5857(10)70160-2
9. Pierpont GL, McFalls EO. Interpreting troponin elevations: do we need multiple diagnoses? *Eur Heart J*. 2009;30(2):135-138. doi:10.1093/eurheartj/ehn517
10. Lozano Palencia, MT. (2013). Análisis de la población ingresada por síndrome coronario agudo sin elevación del ST y lesiones angiográficas no significativas [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Repositorio de tesis de la Universidad Autónoma de Madrid. <http://hdl.handle.net/10486/13592>
11. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182-185. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x
12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320

13. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38(3):143-153. doi:10.1093/eurheartj/ehw149
14. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
15. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891-e908. doi:10.1161/CIR.0000000000000670
16. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
17. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology.* 2020;145(9):543-552. doi:10.1159/000509100
18. Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Syndrome of Nonobstructive Coronary Artery Diseases: A Comprehensive Overview of Open Artery Ischemia. *Am J Med.* 2021;134(11):1321-1329. doi:10.1016/j.amjmed.2021.06.038
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
20. 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(5):444-451. doi:10.1016/j.jjcc.2021.01.001
21. Wang J, Patel PS, Andhavarapu S, et al. Prevalence of myocardial infarction among patients with chest pain and cocaine use: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;50:428-436. doi:10.1016/j.ajem.2021.08.024
22. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JAK, Breve F, Varrassi G. Cocaine and Cardiotoxicity: A Literature Review. *Cureus.* 2021;13(4):e14594. doi:10.7759/cureus.14594
23. Bulanov N, Smitienko I, Smagina A, Novikov P, Moiseev S. Myocardial Infarction Due to Takayasu Arteritis in Adults: Look Out for Multivascular Involvement and Signs of Systemic Inflammation. *Can J Cardiol.* 2020;36(6):969.e11. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.089
24. Asakura Y, Nakamoto S, Nishikawa Y, et al. [A case of myocardial infarction in a young man with systemic lupus erythematosus]. *Kokyu To Junkan.* 1992;40(5):495-498.
25. Casazza F, Fiorista F, Boeri R. [Well's syndrome with eosinophilic vasculitis, coronary aneurysms and myocardial infarction]. *G Ital Cardiol.* 1989;19(10):923-927.

26. Laganà B, Baratta L, Tubani L, Golluscio V, Delfino M, Rossi Fanelli F. Myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with primary antiphospholipid syndrome--case report and literature review. *Angiology*. 2001;52(11):785-788. doi:10.1177/000331970105201109
27. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost*. 2000;83(6):822-825.
28. Leurent G, Langella B, Fougerou C, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(3):161-170. doi:10.1016/j.acvd.2011.01.005
29. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1242-1249. doi:10.1093/eurheartj/ehm113
30. Laraudogoitia Zaldumbide E, Pérez-David E, Larena JA, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9):976-983.
31. Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273(2):189-196. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x
32. Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, Mangschau A, Klow NE. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(3):355-365. doi:10.1007/s10554-010-9671-7
33. Mahmoudi M, Harden S, Abid N, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: definitive differential diagnosis using cardiac MRI. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):e461-466. doi:10.1259/bjr/90663866
34. Kawecki D, Morawiec B, Monney P, et al. Diagnostic contribution of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and culprit-free angiograms. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2015;21:171-180. doi:10.12659/MSM.892296
35. Christiansen JP, Edwards C, Sinclair T, et al. Detection of myocardial scar by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with troponin-positive chest pain and minimal angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(6):768-771. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.016
36. Hermens JAJM, van Es J, von Birgelen C, Op den Akker JW, Wagenaar LJ. Evidence of myocardial scarring and microvascular obstruction on cardiac magnetic resonance imaging in a series of patients presenting with myocardial infarction without obstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(6):1097-1103. doi:10.1007/s10554-014-0435-7

37. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):783-794. doi:10.1007/s10554-011-9879-1
38. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac MRI in Patients with Troponin-Positive Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8(8):28. doi:10.1007/s12410-015-9345-x
39. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, et al. Prognostic Role of Cardiac MRI and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. Published online February 11, 2019. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.023
40. Steen H, Madadi-Schroeder M, Lehrke S, Lossnitzer D, Giannitsis E, Katus HA. Staged cardiovascular magnetic resonance for differential diagnosis of troponin T positive patients with low likelihood for acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:51. doi:10.1186/1532-429X-12-51
41. Chu G, Zhang G, Zhu M, Zhang Z, Wu Y, Zhang H. Acute One-Stop Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Differential Diagnosis in Patients with Acute Coronary Syndrome and Unobstructed Coronary Arteries. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2015;24(4):325-331. doi:10.1159/000381856
42. Saba L, Fellini F, De Filippo M. Diagnostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome with normal coronary arteries. *Jpn J Radiol*. 2015;33(7):410-417. doi:10.1007/s11604-015-0440-3
43. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Diagnostic value of CMR in patients with biomarker-positive acute chest pain and unobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):661-664. doi:10.1016/j.jcmg.2010.03.006
44. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-1425. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542
45. Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Results From the Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2210-2221. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.022
46. Larsen AI, Nilsen DWT, Yu J, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(5):643-648. doi:10.1016/j.amjcard.2012.11.011
47. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(10):509-517. doi:10.1016/j.acvd.2011.05.004
48. Ammann P, Marschall S, Kraus M, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest*. 2000;117(2):333-338. doi:10.1378/chest.117.2.333

49. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
50. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, et al. Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(11):e007880. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007880
51. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med*. 2020;133(1):73-83.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.048
52. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-2733. doi:10.1001/jama.291.22.2727
53. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345
54. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-1882. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
55. Bodi V, Ruiz-Nodar JM, Feliu E, et al. Effect of ischemic postconditioning on microvascular obstruction in reperfused myocardial infarction. Results of a randomized study in patients and of an experimental model in swine. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):138-146. doi:10.1016/j.ijcard.2014.05.003
56. Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome—preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol*. 2005;99(1):19-23. doi:10.1016/j.ijcard.2004.07.003
57. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1459-1465. doi:10.1053/euhj.2000.2553
58. Vicente-Ibarra N, Marín F, Pernías-Escrig V, et al. Impact of anemia as risk factor for major bleeding and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med*. 2019;61:48-53. doi:10.1016/j.ejim.2018.12.004
59. Candela E, Marín F, Rivera-Caravaca JM, et al. Conservatively managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are undertreated with indicated medicines. *PloS One*. 2018;13(11):e0208069. doi:10.1371/journal.pone.0208069
60. Orenes-Piñero E, Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, et al. Therapeutic management and one-year outcomes in elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget*. 2017;8(46):80182-80191. doi:10.18632/oncotarget.21260

61. Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, et al. One-year efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndromes: Results from a prospective and multicentre ACHILLES registry. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1052-1061. doi:10.1111/bcp.14213
62. Widimsky P, Stellova B, Groch L, et al. Prevalence of normal coronary angiography in the acute phase of suspected ST-elevation myocardial infarction: experience from the PRAGUE studies. *Can J Cardiol*. 2006;22(13):1147-1152. doi:10.1016/s0828-282x(06)70952-7
63. Ahmar W, Lefkovits J. Acute ST elevation myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries: causes and outcomes. *Int J Cardiol*. 2008;128(1):131-133. doi:10.1016/j.ijcard.2007.05.053
64. Álvarez Álvarez B, Abou Jokh Casas C, Cordero A, et al. Coronariografía precoz y mortalidad a largo plazo en infarto agudo de miocardio de alto riesgo. Registro CARDIOCHUS-HUSJ. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(1):35-42. doi:10.1016/j.recesp.2019.02.019
65. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, et al. Low body weight and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients: results of the ACHILLES Registry. *Eur J Cardiovasc Nurs J Work Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol*. 2017;16(8):696-703. doi:10.1177/1474515117710155
66. Sztajzel J, Mach F, Righetti A. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Postgrad Med J*. 2000;76(891):16-21. doi:10.1136/pmj.76.891.16
67. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):847-851. doi:10.1016/s0735-1097(02)01690-x
68. Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. 2019;27(5):237-245. doi:10.1007/s12471-019-1232-7
69. Bulkley BH, Klacsmann PG, Hutchins GM. Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal coronary arteries: a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J*. 1978;95(5):563-569. doi:10.1016/0002-8703(78)90297-1
70. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):22-24. doi:10.1016/s0735-1097(00)00708-7
71. Alpert JS. Fascination with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1364-1366. doi:10.1053/euhj.2001.2590
72. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61(1):20-26. doi:10.1016/j.ancard.2011.07.011
73. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, 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(7):624-640. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008
74. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 2018;39(2):91-98. doi:10.1093/eurheartj/ehx667
 75. Nazir S, Elgin E, Loynd R, Zaman M, Donato A. ST-Elevation Myocardial Infarction Associated With Infective Endocarditis. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1239-1243. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.033
 76. Braun S, Schrötter H, Reynen K, Schwencke C, Strasser RH. Myocardial infarction as complication of left atrial myxoma. *Int J Cardiol*. 2005;101(1):115-121. doi:10.1016/j.ijcard.2004.08.047
 77. Pelliccia F, Pepine CJ, Berry C, Camici PG. The role of a comprehensive two-step diagnostic evaluation to unravel the pathophysiology of MINOCA: A review. *Int J Cardiol*. 2021;336:1-7. doi:10.1016/j.ijcard.2021.05.045
 78. Sörensson P, Ekenbäck C, Lundin M, et al. Early Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(9):1774-1783. doi:10.1016/j.jcmg.2021.02.021
 79. Vágó H, Szabó L, Dohy Z, et al. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart Br Card Soc*. 2020;106(13):992-1000. doi:10.1136/heartjnl-2019-316295
 80. Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273(2):189-196. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x
 81. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-1489. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336
 82. Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, et al. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:1606. doi:10.3389/fphar.2019.01606
 83. Serpytis R, Majauskiene E, Navickas P, et al. Randomized Pilot Trial on Optimal Treatment Strategy, Myocardial Changes, and Prognosis of Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Am J Med*. 2022;135(1):103-109. doi:10.1016/j.amjmed.2021.08.023
 84. Pustjens TFS, Vranken NPA, Hermanides RS, Rasoul S, Ottervanger JP, Van't Hof AWJ. Unraveling the Multitude of Etiologies in Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *Am J Cardiol*. Published online January 11, 2022:S0002-9149(21)01240-6. doi:10.1016/j.amjcard.2021.12.015

85. Ananthakrishna R, Liang Z, Raman B, et al. Long-term clinical outcomes in patients with a working diagnosis of myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries (MINOCA) assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2022;349:12-17. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.088
86. Li M, He Y, Cheang I, et al. Clinical characteristics and outcome in patients with ST-segment and non-ST-segment elevation myocardial infarction without obstructive coronary artery: an observation study from Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):21. doi:10.1186/s12872-021-02359-x
87. Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, McGavigan AD, Selvanayagam JB. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:230-237. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.094
88. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation.* 2017;136(2):215-231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134
89. Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J.* 2014;35(25):1642-1651. doi:10.1093/eurheartj/ehu176
90. Goldberger JJ, Basu A, Boineau R, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: a plan for the future. *Circulation.* 2014;129(4):516-526. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007149
91. Lee DC, Goldberger JJ. CMR for sudden cardiac death risk stratification: are we there yet? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):345-348. doi:10.1016/j.jcmg.2012.12.006
92. Krittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, Udompunturak S. Prevalence and prognosis of myocardial scar in patients with known or suspected coronary artery disease and normal wall motion. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:2. doi:10.1186/1532-429X-13-2
93. Zemrak F, Petersen SE. Late gadolinium enhancement CMR predicts adverse cardiovascular outcomes and mortality in patients with coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54(3):215-229. doi:10.1016/j.pcad.2011.07.003
94. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113(23):2733-2743. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570648
95. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2414-2421. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.018
96. Kwong RY, Sattar H, Wu H, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118(10):1011-1020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727826

97. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TAM, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100(6):930-936. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.029
98. Kelle S, Roes SD, Klein C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1770-1777. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.027
99. Sandín Rollán, Miriam. Utilización de los diferentes antiagregantes en la población general con síndrome coronario agudo. [Tesis doctoral, Universidad Miguel Hernández]. Repositorio de tesis de la Universidad Miguel Hernández de Elche. <https://hdl.handle.net/11000/4020>
100. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, et al. Quantitative analysis of left ventricular function as a tool in clinical research. Theoretical basis and methodology. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):535-551. doi:10.1016/s1885-5857(09)71836-5



ANEXO



10 ANEXO

Anexo 1. Hoja de Registro de los pacientes con infarto y coronarias sin lesiones

PACIENTES CON IAM Y CORONA.

(en caso de datos no disponibles, cumplimentar con: ND)

1.-DATOS IDENTIFICATIVOS DEL PACIENTE⁹⁹:

- Nº paciente:
- Edad: _____ FN _____ Sexo: 1. Varón 2. Mujer
- Peso (Kg) _____ Talla (cm) _____
- Fecha ingreso (día/mes/año): _____

2.-DATOS CLÍNICOS BASALES⁹⁹:

- DM: Si / no HTA: Si / no DMID: Si / No Tabaquismo activo: Si / No
- Antecedentes familiares CI: Si / No Drogas: Si/No (Tipo _____) Dislipemia: Si / No
- Migraña habitual: Si/No Foramen oral permeable: Si / No / desconocido
- ACV: Si / No Arteriopatía periférica: Si / No
- AAS últimos 7 días: Si / No Tratamiento previo con IADP: Si / No (Cual? _____)
- Arritmias previas Si/No TSV tipo _____ TV tipo _____
- Fibrilación auricular: Si / No paroxística / persistente / permanente
- Valvulopatía: Si / No (Posición: _____) P. biológica: Si / No P. mecánica: Si / No
- Tto previo con anticoag. orales: Si / No (cual _____)

3.-DATOS DEL INGRESO⁹⁹:

- Causa de CATE: Tipo de SCA: 1. Angina inestable 2. IAMSEST 3. IAMCEST 4. Arritmia ventricular 5. ICC
- TA (mmHg) _____ FC a(lpm) _____ Killip: 1.I 2.II 3.III 4.IV
- BRIHH: Si / No ECG basal: 1. RS 2. FA 3. Marcapasos
- Creatinina a (mg/dl) _____ FG MDRD (ml/min/1.73m2): _____
- Hb (g/dl): _____ Hematocrito (%): _____
- CPK pico (UI/L): _____ CKmb pico (UI/L): _____
- Troponina pico: _____ (cual _____)
- Troponina positiva: Si / No Troponina >10 veces límite superior de referencia: Si / No
- ECG: sin cambios Descenso ST o inversión onda T elevación ST
- Derivación : anterioseptal inferor posterolateral
- Puntuación GRACE hospitalario* _____ GRACE 6 meses* _____ CRUSADE _____

4.-OTROS TRATAMIENTOS DURANTE EL INGRESO⁹⁹:

- Antagonistas del calcio: Si / No Betabloqueantes: Si /No
- IECA o ARA II: Si / No Estatinas: Si / No

5.-TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO DURANTE EL INGRESO⁹⁹:

- AAS: Si / No
- Anticoagulación: 0.ninguna 1.Heparina sódica 3.HBPM 4.Bivalirudina 5.Fondaparinux
- Inhibidor ADP (InhADP) (Varios si procede): 0.Ninguno 1.Clopidogrel 2.Prasugrel 3.Ticagrelor
- Suspensión Aspirina durante el ingreso: Si / No Fecha de suspensión: _____
- Suspensión inhADP durante el ingreso: Si / No Fecha de suspensión: _____
- Suspenden HBPM: Si/No Estatinas: Si/No Betabloqueantes: Si/No ARA II/IECAs Si/No

6.-DATOS DE LA CORONARIOGRAFÍA:

- Momento cate: urgente 24-48h >48h
- Fecha de cate (d/m/a): _____
- Vía acceso: 0.Femoral 1.Radial Lugar de realización: 1 Alicante 2.San Juan 3.Elche 4.Vinalopó

- Coronarias normales Irregularidades parietales Lesión no significativa (estenosis 20-50%)
Normales Ectasia.
- Revisión coro postRM: describir vaso afectado y nivel del vaso
 - Lesiones significativas no vistas:
 - Disecciones
 - Embolizaciones
- Ventriculografía: Si/No FEVI (%) _____
- Alt de la contractilidad (ventriculografía): Si/No Tipo: _____

7.- DATOS DE LA ECOCARDIOGRAFIA:

- VTD: _____ VTS: _____ FEVI (%) _____ TAPSE: _____ Trombo Si/No
- Alt de la contractilidad (Eco): Si/No Pared afectada: 1.Anterior 2.Septo 3.Inferior 4.Lateral
Segmentos (1 al 17): _____

7.- DATOS DE LA RM:

- Fecha de realización: _____
- Sospecha diagnóstica por la que se solicita: 1. Miocarditis 2.IAM 3.Takostubo 4.DT a estudio
5.Otro _____
- VTDVI: _____ VTSVI: _____ FEVI (%) _____ Masa IV _____
- VTDVD: _____ VTSVD: _____ FEVD (%) _____ Normal Si/No
- Segmento del realce (1 a 17): _____ Tipo: 1.Subendocárdico 2.Trasmural 3. Ambos
- Alt de la contractilidad (RM): Si/No Pared afectada: 1.Anterior 2.Septo 3.Inferior 4.Lateral
- Diagnostico final: _____

8.-EVOLUCIÓN HOSPITALARIA⁹⁹:

- Complicación hospitalaria isquémica: 0.No 1.Angina refractaria 2.IAM 3. Ictus isquémico
4.Muerte cardiaca
- Describir complicación isquémica: _____
- Complicación hemorrágica: 0.No 1.Menor 2.Mayor (ver definición*)
- Describir complicación hemorrágica: _____
- Arritmias: Si/No Tipo: _____
- Muerte: Si /No → en caso afirmativo: Muerte cardiaca: Si/No (causa _____)
- Alta (fecha: d/m/a): _____ Nº de días de ingreso _____
- Diagnóstico cardiológico al alta: _____

9.- TRATAMIENTO AL ALTA⁹⁹:

- AAS: Si / No Inhibidor bomba protones: Si / No Ranitidina: Si / No
- InhADP: 0.Ninguno 1.Clopidogrel 2. Prasugrel 3.Ticagrelor
- Anticoagulantes orales: 0.No 1.Si (cual _____)
- IECA/ARAI: Si/No βbloqueantes: Si /No Antag Ca: Si /No Estatina: Si / No
- Programa rehabilitación cardiaca: Si No No hay

10.- SEGUIMIENTO:

EVENTOS

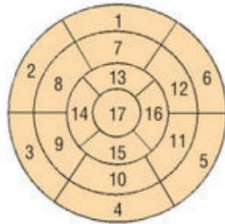
- Fecha (dd/mm/aaaa) _____ Complicaciones isquémicas: Si No
- Eventos:

○ SCACEST	fecha	SCACEST	fecha
○ Muerte	fecha	Muerte cardiaca	fecha
○ Causa muerte: _____		Ingreso por dolor torácico:	fecha
○ Nuevo cateterismo	fecha	Ictus isquémico	fecha
- Describir complicación isquémica: _____
- Complicación hemorrágica: Si/ No
 - Menor fecha
 - Mayor* fecha
- Describir complicación hemorrágica: _____
- Arritmias: Si/No TSV (tipo _____) TV (tipo _____) Fecha
- Seguimiento por cardiólogo _____ (meses)
- Cambio de diagnóstico _____

TRATAMIENTO

- Anticoagulantes orales: 0.No 1.Si (cual _____)

- Aspirina: Si/No
- Se ha modificado el tto con **InhADP**? Si/No. En caso afirmativo, continuar cuestionario:
 - **INTRODUCCIÓN:** SI /NO
 - ¿Quién lo introduce? 1.Médico de familia 2.Cardiólogo 3.Otro especialista
 - Tipo : 1.Clopidogrel 2.Ticagrelor 3.Prasugrel
 - Fecha introducción (dd/mm/aaaa):_____
 - **SUSPENSIÓN:** SI /NO Fecha suspensión (dd/mm/aaaa):_____
 - Causa suspensión: 1.Sangrado 2.Precio 3.Decisión del paciente 4.Decisión del médico
 - ¿Quién lo suspende?: 1.Médico de familia 2.Cardiólogo 3. Paciente 4. Otro especialista



1. Anterior basal	10. Inferior medio
2. Anteroseptal basal	11. Inferolateral medio
3. Inferoseptal basal	12. Anterolateral medio
4. Inferior basal	13. Anterior apical
5. Inferior lateral basal	14. Septal apical
6. Anterolateral basal	15. Inferior apical
7. Anterior medio	16. Lateral apical
8. Anteroseptal medio	17. Ápex
9. Inferoseptal medio	

Figura 14. Clasificación de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo. Fuente: JA San Román et al. 2019¹⁰⁰.

ADENDA. ARTÍCULO PUBLICADO



11 ADENDA: ARTÍCULO PUBLICADO



RESEARCH

Open Access



Role of cardiovascular magnetic resonance in the prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

Nuria Vicente-Ibarra¹, Eloisa Feliu², Vicente Bertomeu-Martínez³, Pedro Cano-Vivar⁴, Pilar Carrillo-Sáez³, Pedro Morillas¹ and Juan Miguel Ruiz-Nodar^{5,6*} 

Abstract

Background: It is estimated that 5% to 10% of patients with myocardial infarction (MI) present with no obstructive coronary artery lesions. Until now, most studies have focused on acute coronary syndrome, including different clinical entities with a similar presentation encompassed under the term MINOCA (MI with non-obstructive coronary arteries). The aim of this study is to assess the prognosis of patients diagnosed with true infarction, confirmed by cardiovascular magnetic resonance (CMR), in the absence of significant coronary lesions.

Methods: Prospective multicenter registry study, including 120 consecutive patients with a CMR-confirmed MI without obstructive coronary artery lesions. The primary clinical outcome was major adverse cardiovascular events (MACE: death, non-fatal infarction, stroke, or cardiac readmission), assessed over three years.

Results: Seventy-six patients (63.3%) were admitted with a diagnosis of acute coronary syndrome, and 44 (36.6%) for other causes (mainly heart failure); the definitive diagnosis was established by CMR. Most patients (64.2%) were men, and the mean age was 58.8 ± 13.5 years. Patients presented with small infarcts: 83 (69.1%) showed late gadolinium enhancement (LGE) in one or two myocardial segments, mainly transmural (in 77.5% of patients) and with a preserved left ventricular ejection fraction (median 54.8%, interquartile range 37–62). The most frequent infarct location was inferolateral ($n = 38$, 31.7%). During follow-up, 43 patients (35.8%) experienced a MACE, including 9 (7.5%) who died. In multivariable analysis, LGE in two versus one myocardial segment doubled the risk of adverse cardiac events (hazard ratio [HR] 2.32, 95% confidence interval [CI] 0.97–5.83, $p = 0.058$). Involvement of three or more myocardial segments almost tripled the risk (HR 2.71, 95% CI 1.04–7.04, $p = 0.040$ respectively).

Conclusions: Patients with true MI but without significant coronary artery lesions predominantly had small infarcts. Myocardial 3-segment LGE involvement is associated with a significantly higher risk of adverse cardiac events.

Keywords: Myocardial infarction with no obstructive coronary arteries, Cardiovascular magnetic resonance, Adverse cardiovascular events, Myocardial infarction

Background

The main physiopathological mechanism underlying acute coronary syndrome (ACS) is local and systemic inflammation, which provokes the rupture of an atherosclerotic plaque and subsequent coronary thrombosis [1].

*Correspondence: ruiz_jmi@gva.es

⁶ Department of Cardiology, General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Although ACS is generally associated with obstructive coronary artery disease, in up to 30% of these patients neither plaque nor thrombosis are visible in the coronary angiography [2]. This situation has occurred more frequently in recent years, in large part due to increased access to coronary angiography and the existence of more sensitive and specific troponins for diagnosing myocardial infarction (MI) [3]. These advances have led to the definition of a new entity, MI with non-obstructive coronary arteries (MINOCA), whose diagnosis is established when the coronarography shows the following features: (a) it meets universal criteria for MI; (b) the coronary angiogram shows no obstruction of the coronary arteries, defined as the absence of coronary diameter stenosis > 50% on any artery that is potentially responsible for the MI; and (c) there is no specific or overt clinical cause for acute presentation [4]. There are also non-ischemic or non-thrombotic clinical entities that can present with a similar clinical profile to myocardial infarction, such as myocarditis or Takotsubo syndrome. As their prognostic and therapeutic management are different, it is vital to reach an accurate diagnosis in these patients [5].

Cardiovascular magnetic resonance (CMR), especially when employing late gadolinium enhancement (LGE) techniques, is a highly sensitive, non-invasive imaging modality for detecting alterations of the myocardium, allowing identification of the etiology in 65% to 90% of cases with MINOCA [5–7]. Gadolinium is a low molecular weight compound that easily penetrates the capillary pores and spreads throughout the extracellular space. In a normal myocardium, it is washed out in a short period of time, whereas it builds up in the case of myocardial necrosis. The LGE study applies an inversion time, which nulls the signal from the normal myocardium (it appears hypoenhanced). This reveals the hyperenhanced myocardial necrosis with very high sensitivity. CMR is the only imaging technique capable of detecting small foci of fibrosis.

Several investigators have used CMR to analyze diverse cohorts of patients with ACS but without coronary obstruction in the angiographic study [5–19]. The results are not neatly concordant; most cases are considered myocarditis, while only a fraction are true infarctions. Therefore, the prognosis of patients diagnosed with MINOCA and having true MIs (free of the influence of non-ischemic entities) is not well defined. Moreover, the role of CMR for evaluating the prognosis of these patients is also unknown.

The primary aim of this study is to assess the medium-term prognosis of patients with CMR-confirmed MI but without significant lesions on coronary angiography. Moreover, we investigate the morphological

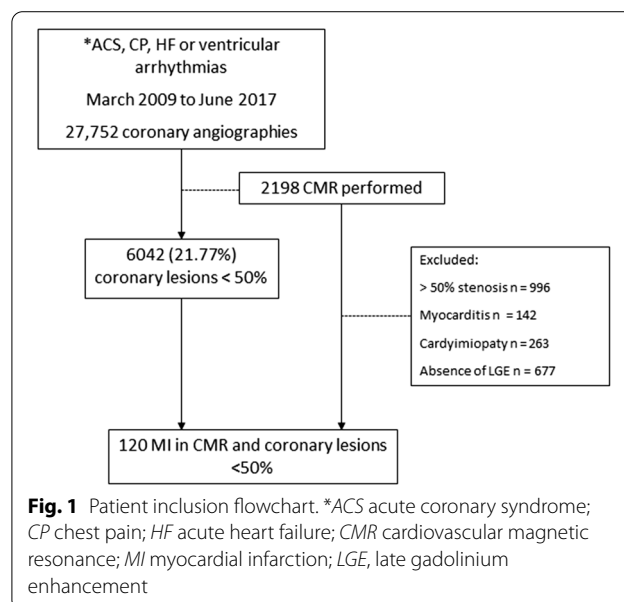
characterization of this type of MI on CMR and its relationship with adverse cardiac events during follow-up.

Methods

This was a multicenter descriptive, prospective study, with a small proportion of retrospectively included patients. We included consecutive patients from our CMR unit, referred from eight centers from May 2009 to June 2017, either during admission for an acute cardiologic event (ACS, heart failure, or ventricular tachycardia) or soon after discharge, when an invasive coronary angiography showed no significant coronary artery lesions. Patients were followed for a median of 2.9 years.

Exclusion criteria were: history of ischemic cardiomyopathy, regardless of revascularization; coronary diameter stenosis of > 50% on the conventional angiography; or midwall/subepicardial LGE with preserved endomyocardium (suggestive of myocarditis or other cardiomyopathies) or its absence on the LGE images.

During the study period, 27,752 coronarographies were performed in patients who had an initial diagnosis of ACS, chest pain, heart failure, or ventricular arrhythmia. CMRs were performed in 2198 of these patients, as indicated by the attending physician. The final study cohort consisted of 120 patients with subendocardial or transmural LGE, compatible with a defined coronary territory and absence of coronary artery diameter stenosis > 50% on angiography. Coronary artery angiograms were performed in three different centers. Studies were additionally reviewed in each one of those centers by another expert interventional cardiologist different from the one who had performed and reported the study. The patient flow chart is shown in Fig. 1.



Clinical and epidemiological variables as well as data related to the coronary angiography and post-discharge treatment were collected. The attending physicians decided on the drug treatment and disease management strategy. Investigators completed follow-up phone interviews and reviews of patients' clinical records in 99.2% of the cases.

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation. All coronary angiograms were reviewed by a second expert interventional cardiologist. The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the research ethics committee of the reference hospital. All patients provided written informed consent.

Endpoints

The primary endpoint was the appearance of major adverse cardiovascular events (MACE) at follow-up, defined as death from any cause, non-fatal infarction, stroke, or cardiac readmission.

CMR protocol

CMR studies were performed using a 1.5 T CMR scanner (Intera, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) and a multichannel phased-array antenna devoted to cardiac studies. All images were acquired during breath-holds and were electrocardiogram (ECG)-triggered. The following sequences were performed:

1. Cine Imaging (balanced steady-state free precession [bSSFP]) with at least 20 phases per cardiac cycle (8 mm slice thickness plus 2 mm gap; repetition time/echo time 3.3/1.65 ms; flip angle 60°; matrix 256 × 220). The following planes were obtained: two chamber, four chamber, three chamber and short axis with full left ventricle (LV) coverage from the mitral valve plane to the apex.
2. T2-STIR (short time inversion recovery) black blood sequence turbo spin echo [TSE] on short axis plane (slice thickness: 8 mm plus 2 mm gap, repetition time 2 × R to R interval (RR), echo time 100 ms, matrix 256 × 256).
3. LGE: T1-enhanced, 3-dimensional inversion recovery turbo gradient echo sequence (T1-turbo field echo, repetition time/echo time 4.0/1.24 ms; flip angle 15°; REC voxel MPS 1.5 × 1.5 mm), 10 min after administration of 0.1 mmol/kg of gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Berlin, Germany) on two-chamber, four-chamber, and short axis planes (again covering the entire myocardium). The inversion time was adjusted individually to null the healthy myocardium, oscillating from 250 to 300 ms.

CMR analysis

One expert CMR radiologist performed the image analysis on an independent workstation provided by the manufacturer (View-Forum release 6.3, Philips Healthcare). In cine imaging, LV ejection fraction (LVEF) (%), end-diastolic volume (LVEDV) and end-systolic (ml/m²) volume (LVESV), as well as LV mass (g/m²) were calculated by semiautomatic planimetry of the endocardial and epicardial borders on all short-axis views. Also, right ventricle (RV) ejection fraction (RVEF) (%), end-diastolic volume (RVEDV), and end-systolic (ml/m²) volume (RVESV) were obtained, again by planimetry of the endocardial border on all short-axis views. A 17-segment model of the heart was used to visually determine the presence of either myocardial edema on T2-STIR weighted-images, or contrast enhancement on LGE images. When myocardial edema and LGE coincided, the finding was considered to be related to the acute onset. The inter and intra-observer variability for the quantification of all exposed CMR parameters in our unit has previously been determined as less than 5%.

Statistical analysis

Data were entered onto an Excel spreadsheet (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) and exported to Stata (version 13.1, StataCorp; College Station, Texas, USA). Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, while continuous variables were assessed for normality using the Shapiro–Wilk test and expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), as appropriate.

Mortality and MACE observed during follow-up were expressed as percentages. Initially, a univariable analysis was performed to test the association between cardiovascular disease risk factors and comorbidity, analytical data and post-discharge treatment. Then a multivariable Cox regression was used to assess the relationship between predictor variables and cardiovascular events; the final model included all variables yielding a p value under 0.05 in univariable analysis, along with any other clinical variables that could plausibly influence the outcome, such as age, sex and different medical treatments upon discharge.

Results

Patients had a mean age of 58.8 years, and 64.2% were men. Half (51.7%) were hypertensive, while just 16.7% were diabetic. The main reason for ordering a coronary angiography was ACS (n = 76, 63.3%), followed by heart failure (n = 37, 30.8%) and ventricular arrhythmias

Table 1 Baseline subject characteristics (N = 120)

Variable	n (%) ^a
Age (years), mean ± SD	58.8 ± 13.5
Women	43 (35.8)
Clinical presentation	
ST-elevation ACS	23 (19.2)
Non-ST elevation ACS	53 (44.2)
Dilated cardiomyopathy and/or heart failure	37 (30.8)
Ventricular arrhythmias	7 (5.8)
Electrocardiogram	
Sinus rhythm	103 (85.8)
Atrial fibrillation	17 (14.2)
ST elevation ≥ 2 leads or LBBB	29 (24.2)
Non-ST elevation	64 (53.3)
Comorbidities	
Hypertension	62 (51.7)
Diabetes mellitus	20 (16.7)
Dyslipidemia	40 (33.3)
Current smoking habit	42 (35)
History of atrial fibrillation	17 (14.2)
History of stroke/TIA	7 (5.8)
Alcohol abuse	19 (15.8)
Drug abuse	12 (10)
eGFR (mL/min/1.73 m ²), mean ± SD	80 ± 34
Treatment at discharge	
Aspirin	72 (60)
Dual antiplatelet therapy	22 (18.3)
Oral anticoagulants	38 (31.7)
Beta-blockers	68 (56.7)
ACEI/ARB	81 (67.5)
Statins	71 (59.2)

ACS acute coronary syndrome; LBBB left bundle branch block; TIA transient ischaemic attack; eGFR estimated glomerular filtration rate; ACEI angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin II receptor blocker; SD standard deviation

^a Unless noted otherwise as mean ± SD

(n = 7, 5.8%). Table 1 shows patients' demographic and baseline clinical characteristics.

A high proportion of patients presented arrhythmias at high thrombotic risk; 17 patients (14.2%) had a history of atrial fibrillation (AF). Another 12 patients (10%) were diagnosed with AF during their hospital stay, and 8 (6.7%) developed this condition during follow-up. All told, 11 patients (9.2%) presented an intraventricular thrombus.

On the angiography, 63.3% of the patients had angiographically normal coronary arteries, while 21.7% were described as having parietal irregularities or coronary artery ectasia, and 15% had non-significant (<50% obstruction) atherosclerotic lesions. Thirty-three patients

Table 2 Diagnostic imaging results

Coronary angiography, n (%)	
Normal	76 (63.3)
Parietal irregularities	25 (20.9)
Non-obstructed coronary lesions	18 (15)
Ectatic coronary arteries	1 (0.8)
Ventriculography	33 (27.5)
Cardiovascular magnetic resonance	
LVEDVI (mL/m ²), median (IQR)	89.2 (70.8–119.2)
LVESVI (mL/m ²), median (IQR)	40 (26.7–70.7)
LVEF (%), median (IQR)	54.8 (37–62)
RVEDVI (mL/m ²), median (IQR)	70.1 (57.1–81.6)
RVESVI (mL/m ²), median (IQR)	22.3 (17.8–35)
RVEF (%), median (IQR)	67 (57–68.9)
LV mass index (g/m ²), median (IQR)	97.2 (83.8–157.6)
Presence of late gadolinium enhancement, n (%)	
Subendocardial	19 (15.8)
Transmural	93 (77.5)
Both	8 (6.7)
Myocardial segments with enhancement, n (%)	
1 segment	40 (33.3)
2 segments	43 (35.8)
≥ 3 segments	37 (30.9)
Main infarct locations, n (%)	
Inferolateral	38 (31.7)
2 affected myocardial territories	9 (7.5)
Right ventricle	3 (2.5)

LVEDVI left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI left ventricular end-systolic volume index; LVEF left ventricular ejection fraction; RVEDVI right ventricular end-diastolic volume index; RVESVI right ventricular end-systolic volume index; RVEF right ventricular ejection fraction;

(27.5%) underwent a ventriculography, and 65% presented segmental contractility abnormalities (Table 2).

The CMR was performed at a median of 12 days. LGE demonstrated transmural enhancement in 93 cases (77.5%), and subendocardial enhancement in 19 (15.8%). Eight patients, (6.7%) had both types in two distinct regions (Fig. 2). Almost three-quarters of the patients (69.8%) presented with a small infarction on LGE, defined as enhancement in one or two LV segments. The most frequent infarct location was the inferolateral wall (Table 2; Fig. 2).

In the analysis of treatment upon discharge, we observed an underuse of all drugs recommended to treat ischemic cardiomyopathy; only 67.5% of patients were discharged with a prescription for angiotensin converting-enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARBs); 56.7%, beta-blockers; 59.2%, statins; and 60%, acetylsalicylic acid. Only a fifth of

(See figure on next page.)

Fig. 2 CMR images. **a** Focal transmural inferoseptal acute myocardial infarction. Left: T2 short tau inversion recovery (STIR) short-axis image showing focal transmural edema. Right: Late gadolinium enhancement (LGE) CMR short-axis corresponding image showing transmural hyperenhancement. **b** Anterolateral subendocardial acute myocardial infarction. Left: T2 STIR short-axis image showing focal subendocardial edema. LGE short-axis corresponding image showing focal subendocardial hyperenhancement. **c** Presence of three distinct focal myocardial infarctions: lateroapical, septomedial and inferomedial (red arrows), with images suggestive of thrombus in both ventricles (yellow arrows). LGE images (upper: 2 short-axis views; lower: 4-chamber and 2 chamber views) showing the 3 foci of enhancement. LGE late gadolinium enhancement

the patients received dual anti-platelet therapy on discharge (Table 1).

Follow-up

Complete follow-up was achieved in 99.2% of the patients, for a median period of 2.9 (IQR 1.5–4.8) years. Nine patients (7.5%) died—2 from cardiovascular causes—and 7 (5.8%) presented a new non-fatal myocardial infarction. More than one third (35.8%) had a MACE (Table 3).

In the univariable analysis, low LVEF, LV dilatation, and MI size were associated with a poor prognosis. The involvement of two myocardial segments in CMR was associated with a twofold increased risk of MACE (hazard ratio [HR] 2.26, 95% confidence interval [CI] 0.98–5.19; $p=0.056$) without reaching statistical significance; while involvement of three segments or more almost tripled that risk (HR 2.97, 95% CI 1.26–6.95, $p=0.012$). The results in univariable analysis remained significant in multivariable analysis (Table 4; Fig. 3).

Discussion

This is the first registry study to assess the role of CMR for evaluating the prognosis of patients with true, CMR-confirmed MI and without significant lesions in the coronary arteries. Thus, we excluded other non-ischemic entities like myocarditis or Takotsubo syndrome. The results suggest that this entity is associated with a high incidence of MACE, including mortality.

To date, published studies have analyzed the clinical characteristics, treatment, and prognosis in patients with MI but without significant coronary lesions, focusing on a heterogeneous group of entities encompassed under MINOCA, including true MI, myocarditis, Takotsubo syndrome, and pulmonary thromboembolism [20]. These entities probably have differential prognoses and characteristics, so outcomes in this clinically diverse population cannot be extrapolated to patients with true MI but without significant lesions. Moreover, infarction in the absence of coronary artery lesions does not always occur in the context of an ACS; it can also present in other clinical scenarios like heart failure or ventricular arrhythmia. Thus, our series includes different forms of presentation in patients with CMR-confirmed MI and coronary artery lesions with obstruction under 50%.

In most published series on MINOCA, patients with an ACS but without significant lesions have been younger and more likely to be women than patients with obstructive lesions [21, 22]. Our sample confirms this tendency, with a younger mean age, a greater proportion of women, and a lower prevalence of risk factors (particularly diabetes) compared to ACS registries in the same population [23–25].

There are various mechanisms that can explain the existence of an infarct without the presence of coronary artery lesions, such as coronary spasm, a repermeabilized thrombus, misinterpretation of angiograms or microvascular dysfunction [26–28], or coronary artery embolization [29, 30]. This last cause could explain a large portion of the MIs in our cohort given the high prevalence of thrombotic arrhythmias (30.8%). Moreover, neurologists pointed to a probable embolic origin for all the strokes occurring during follow-up.

There was a notably low prescription rate for class I drugs indicated in clinical practice guidelines for secondary prevention of events in ischemic cardiomyopathy (aspirin, dual anti-platelet therapy, beta-blockers, ACEI/ARBs, and statins). This is probably attributable to the lower risk profile in these patients and to delays in diagnostic confirmation by CMR. Just 17.5% of the CMR studies were undertaken during the patients' index hospitalization, which resulted in 74 (61.7%) patients being discharged with a diagnosis other than MI—modified only in follow-up. This brings to mind the most recent European guidelines for ACS with ST-segment elevation, which recommend performing CMR within two weeks of symptoms onset to optimize diagnostic accuracy and enable the best treatment decisions after the event [4]. Likewise, the new European Society of Cardiology guide for ACS without persistent ST-segment elevation includes a recommendation, with level 1b evidence, to perform CMR in all MINOCA patients [31]. Furthermore, a Swedish study [32] assessed drug treatments in major cardiovascular events (infarction, stroke, all-cause mortality, and admission due to heart failure), reporting beneficial effects for statins and ACEI/ARBs, a positive tendency for beta-blockers, and no effect for dual anti-platelet therapy. However, the study population consisted of all patients discharged from hospital with a diagnosis of acute MI and coronary artery stenosis of <50%. There

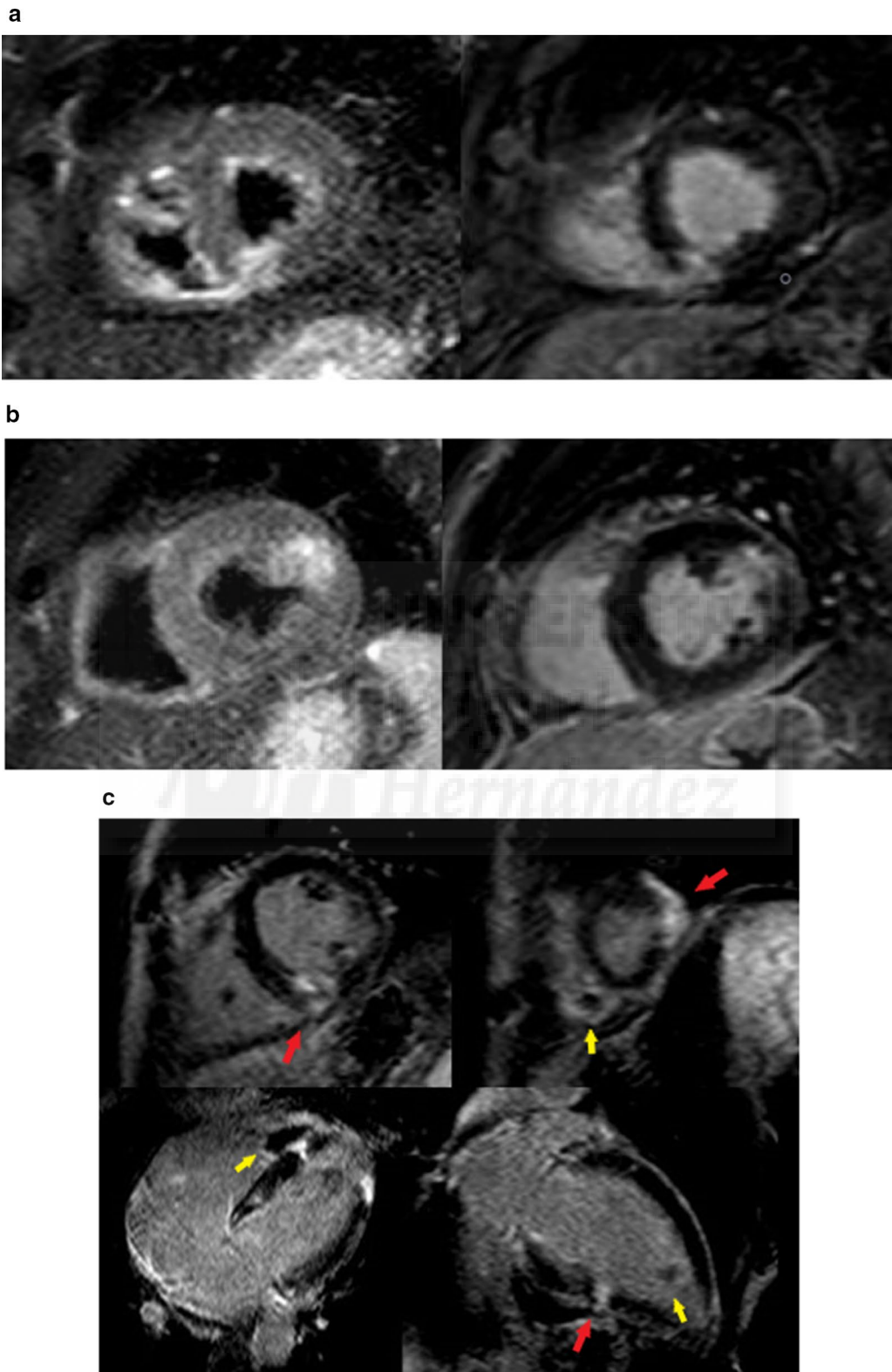


Table 3 Adverse events during follow-up in patients with true myocardial infarctions and coronaries without obstructive lesions

Adverse events, n (%)	All patients	1 segment	2 segments	≥ 3 segments
MACEs	43 (35.8)	8 (20)	19 (44.2)	16 (44.4)
Non-fatal myocardial infarction	7 (5.8)	0 (0)	3 (7)	4 (11.1)
Ischemic stroke	4 (3.3)	1 (2.5)	1 (2.3)	2 (5.6)
All-cause mortality	9 (7.5)	4 (10)	3 (7)	2 (5.6)
Cardiovascular death	2 (1.7)	1 (2.5)	0 (0)	1 (2.8)
Cardiovascular readmissions	22 (18.3)	3 (7.5)	12 (27.9)	8 (22.2)
Atrial fibrillation (all)	37 (30.8)	9 (22.5)	18 (41.9)	10 (27)

MACEs: major adverse events (non-fatal myocardial infarction or ischemic stroke or death of any cause or readmissions due to cardiac causes)

Table 4 Independent predictors of adverse cardiovascular events during follow-up, Cox regression analysis

Risk factors	Univariable analysis HR (95% CI)	p value	Multivariable analysis HR (95% CI)	p value
Age years	1.02 (0.99–1.04)	0.142	1.02 (0.99–1.02)	0.230
Female sex	0.54 (2.27–1.08)	0.080	0.52 (0.24–1.14)	0.104
Clinical presentation ^a				
DCM and/or heart failure	1.25 (0.65–2.43)	0.500		
Ventricular arrhythmias	0.93 (0.32–2.70)	0.901		
Renal insufficiency	2.23 (1.16–4.31)	0.017	2.19 (1.05–4.55)	0.036
LVEF	0.98 (0.96–0.99)	0.027	1.00 (0.97–1.03)	0.781
LVEDVI	1.01 (1.00–1.02)	0.009	1.00 (0.99–1.01)	1.180
Myocardial segments with enhancement ^b				
2 segments	2.26 (0.98–5.19)	0.056	2.32 (0.97–5.83)	0.058
≥ 3 segments	2.97 (1.26–6.95)	0.012	2.71 (1.04–7.04)	0.040
Aspirin	1.32 (0.72–2.44)	0.366		
Dual antiplatelet therapy	0.77 (0.42–1.43)	0.417		
Oral anticoagulants	1.43 (0.77–2.65)	0.257		
Beta-blockers	0.15 (0.62–2.14)	0.663		
ACEI/ARB	1.12 (0.58–2.16)	0.370		
Statins	0.78 (0.42–1.45)	0.436		

HR hazard ratio; CI confidence interval; MACE major adverse cardiovascular event; DCM Dilated cardiomyopathy; LVEF left ventricular ejection fraction on cardiac magnetic resonance; LVEDVI left ventricular end-diastolic volume index on cardiac magnetic resonance; ACEI angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin II receptor blockers

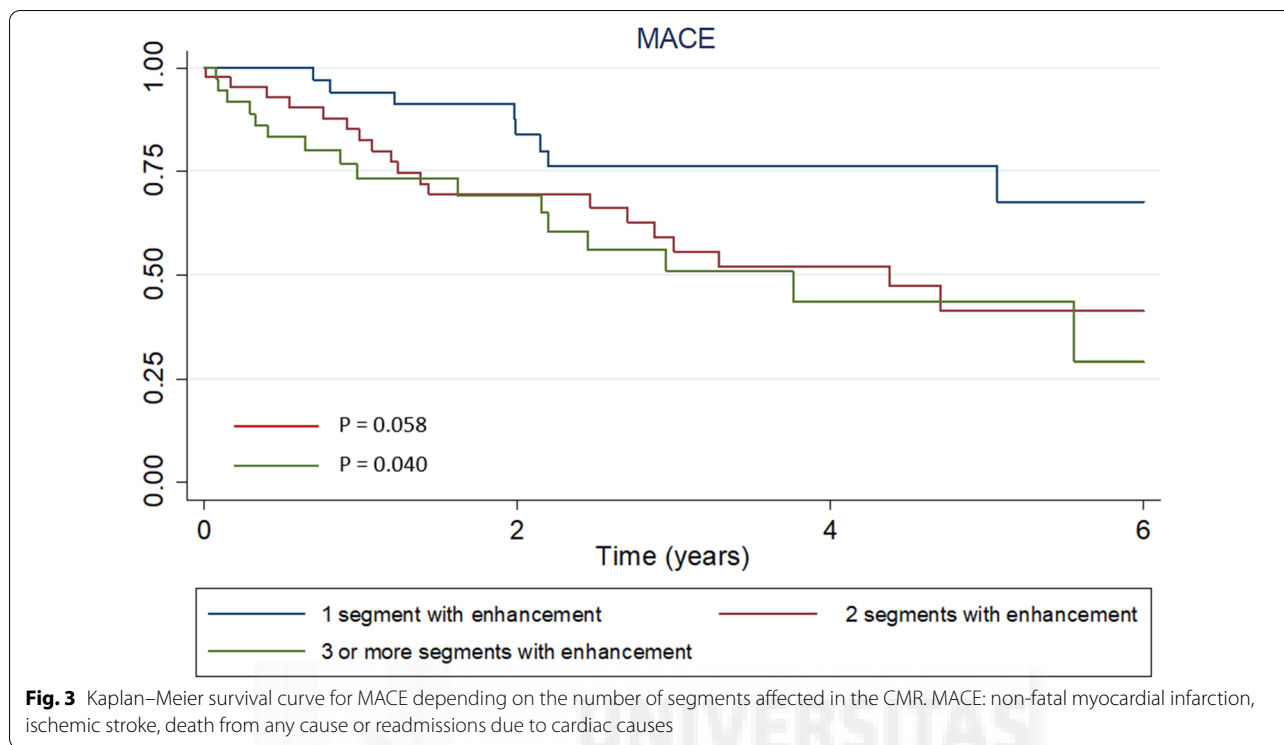
^a Reference: clinical presentation as ACS

^b Reference: involvement of a single segment of myocardial enhancement

was no diagnostic confirmation of true infarctions, so other clinical entities with a similar presentation to ACS could have been included, including conditions with very different prognoses and therapeutic management. The underuse of medical treatment in this entity could contribute to the poor medium-term prognosis.

CMR is the most sensitive and specific technique for diagnosing abnormalities in MINOCA. In our series, patients presented with small infarcts: 83 (69.1%) showed LGE in one or two myocardial segments, mainly transmural (in 77.5% of patients) and with a conserved LVEF (median 54.8%, IQR 37–62). The

most frequent location of the infarct was inferolateral ($n = 38$, 31.7%), with segment 14 (apical septal) remaining the least affected. Furthermore, CMR enables specification of the size and location of the MI, among other parameters that are closely related to the prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy. In our study, multivariate analysis showed that the involvement of three or more myocardial segments estimated by CMR was associated with a threefold increase risk in adverse cardiac events in comparison with one-segment involvement (HR 2.97, 95% CI 1.26–6.95, $p = 0.012$). These findings show that CMR is not only a good



diagnostic tool; it could also determine the prognosis in patients with true MI but without significant coronary artery stenoses.

Until recently, scientific evidence on the prognosis of patients with ACS but without significant coronary artery stenoses was based only on a few small studies that indicated an excellent prognosis and high 10-year survival rates [33–35]. Emerging evidence shows a worse prognosis, with in-hospital mortality of 0.9% to 4.7% per year [36]. However, all these studies have taken place in the context of ACS, mixing clinical entities whose prognoses are not comparable, which could explain the great variability in the results. Our study, with a median follow-up of 2.9 years, describes a specific population of patients with true infarcts but without significant coronary artery lesions, indicating a poor prognosis. Although two-thirds of the participants had small MIs, the associated mortality was 7.5% and MACE rate was 35.8%. These data are more concordant with the general prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy.

Limitations

Our study has several limitations. One of the limitations of this study is the missing data in baseline characteristics, which is typical of any registry like ours. Moreover, its observational nature makes it impossible to establish a causal relationship, although it does establish associations that can be tested in future studies. The fact that

the study was observational also means that it did not influence how clinicians managed patients' diagnosis and treatment, so CMR may have been underutilized in patients with acute events but no significant lesions. Another limitation is that no intracoronary imaging techniques were used; these may have identified acute ruptures in plaque that were not apparent on the conventional coronarography.

An additional limitation of the study is the existence of pathologies with findings that could be similar in CMR, such as sarcoid or hypereosinophilic syndromes. However, the clinical context, together with analytical data and other complementary tests, led us to the final diagnosis of MINOCA.

The study was in patients with CMR-confirmed MI but without significant coronary artery lesions, including patients with MINOCA but also other forms of presentation, such as ventricular arrhythmias or acute heart failure. We consider this to be the greatest strength of our study, as we included a population (CMR-diagnosed infarction) that has not been specifically studied up to now and whose prognosis was heretofore unknown.

Conclusions

Patients with CMR-confirmed true MI and without significant coronary artery stenoses have a poor medium-term prognosis, with a high incidence of cardiovascular events and mortality. This type of MI is predominantly

small. Involvement of three or more myocardial segments is associated with a significantly higher risk of adverse cardiac events. Our study reflects the importance of performing CMR in patients with MINOCA in order to improve the diagnosis of infarction and apply adequate secondary prevention measures.

Abbreviations

ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor; ACS: Acute coronary syndrome; AF: Atrial fibrillation; ARB: Angiotensin receptor blocker; bSSFP: Balanced steady state free precession; CMR: Cardiovascular magnetic resonance; ECG: Electrocardiogram; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; LGE: Late gadolinium enhancement; LV: Left ventricle/left ventricular; LVEDV: Left ventricular end-diastolic volume; LVEDVI: Left ventricular end-diastolic volume index; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESV: Left ventricular end-systolic volume; LVESVI: Left ventricular end-systolic volume index; MACE: Major adverse cardiovascular events; MI: Myocardial infarction; MINOCA: Myocardial infarction with no obstructive coronary arteries; RV: Right ventricle/right ventricular; RVEDV: Right ventricular end-diastolic volume; RVEDVI: Right ventricular end-diastolic volume index; RVEF: Right ventricular ejection fraction; RVESV: Right ventricular end-systolic volume; RVESVI: Right ventricular end-systolic volume index; STIR: Short tau inversion recovery; STIR: Short tau inversion recovery; TSE: Turbo spin echo.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

VN, FE, RJ Conception and design of project. FE, CVP, CSP, RJ Data acquisition. Interventional cardiologist who reviewed the coronary angiography of each patient. FE CMR sequence design and optimization. VN, FE, RJ Collaboration in data interpretation and analysis. VN, FE, BV, MP, RJ Manuscript draft and revision. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The manuscript has not received any funding.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study protocol complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the research ethics committee of the reference hospital (Elche University Hospital).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Cardiology Service, Elche University Hospital, Alicante, Spain. ²Magnetic Resonance Imaging Unit, Inscanner S.L. General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain. ³Cardiology Service, San Juan General University Hospital, Alicante, Spain. ⁴Cardiology Service, Santa Lucía General University Hospital, Cartagena, Murcia, Spain. ⁵Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain. ⁶Department of Cardiology, General University Hospital of Alicante, Alicante, Spain.

Received: 24 October 2020 Accepted: 5 May 2021

Published online: 01 July 2021

References

- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365–72.
- Johnston N, Jönelid B, Christersson C, Kero T, Renlund H, Schenck-Gustafsson K, et al. Effect of gender on patients with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2015;115:1661–6.
- Agewall S, Eurenium L, Hofman-Bang C, Malmqvist K, Frick M, Jernberg T, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2011;219:10–4.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–77.
- Leurent G, Langella B, Fougerou C, Lentz P-A, Larralde A, Bedossa M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:161–70.
- Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007;28:1242–9.
- Laradogoitia E, Pérez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, RumorosoCuevas 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.
- Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273:189–96.
- Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, Mangschau A, Klow NE. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:355–65.
- Mahmoudi M, Harden S, Abid N, Peebles C, Nicholas Z, Jones T, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: definitive differential diagnosis using cardiac MRI. *Br J Radiol*. 2012;85:e461–466.
- Kawecki D, Morawiec B, Monney P, Pellaton C, Wojciechowska C, Jojko J, et al. Diagnostic contribution of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and culprit-free angiograms. *Med Sci Monit*. 2015;21:171–80.
- Christiansen JP, Edwards C, Sinclair T, Armstrong G, Scott A, Patel H, et al. Detection of myocardial scar by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with troponin-positive chest pain and minimal angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006;97:768–71.
- Hermens JAJM, van Es J, von Birgelen C, Opden Akker JW, Wagenaar LJ. Evidence of myocardial scarring and microvascular obstruction on cardiac magnetic resonance imaging in a series of patients presenting with myocardial infarction without obstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1097–103.
- Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labèque JN, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:783–94.
- Dastidar AG, Rodrigues JCL, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. The role of cardiac MRI in patients with troponin-positive chest pain and unobstructed coronary arteries. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8:28.
- Steen H, Madadi-Schroeder M, Lehrke S, Lossnitzer D, Giannitsis E, Katus HA. Staged cardiovascular magnetic resonance for differential diagnosis of troponin T positive patients with low likelihood for acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:51.
- Chu G, Zhang G, Zhu M, Zhang Z, Wu Y, Zhang H. Acute one-stop cardiovascular magnetic resonance imaging for differential diagnosis in patients with acute coronary syndrome and unobstructed coronary arteries. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2015;24:325–31.

18. Saba L, Fellini F, De Filippo M. Diagnostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome with normal coronary arteries. *Jpn J Radiol.* 2015;33:410–7.
19. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Diagnostic value of CMR in patients with biomarker-positive acute chest pain and unobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:661–4.
20. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic role of cardiac MRI and conventional risk factors in myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:1973–82.
21. Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, Grewe P, Bojara W, Lawo T, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome—preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol.* 2005;99:19–23.
22. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22:1459–65.
23. Orenes-Piñero E, Ruiz-Nodar JM, Esteve-Pastor MA, et al. Therapeutic management and one-year outcomes in elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget.* 2017;8:80182–91.
24. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, Esteve-Pastor MA, Veliz-Martínez A, Orenes-Piñero E, et al. Low body weight and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients: results of the ACHILLES Registry. *Eur J Cardiovasc Nurs J Work Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol.* 2017;16:696–703.
25. Vicente-Ibarra N, Marín F, Pernías-Escrig V, Sandín-Rollán M, Núñez-Martínez L, Lozano T, et al. Impact of anemia as risk factor for major bleeding and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med.* 2019;61:48–53.
26. Sztajzel J, Mach F, Righetti A. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Postgrad Med J.* 2000;76:16–21.
27. Bulkley BH, Klacsmann PG, Hutchins GM. Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal coronary arteries: a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J.* 1978;95:563–9.
28. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:847–51.
29. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:22–4.
30. Alpert JS. Fascination with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Eur Heart J.* 2001;22:1364–6.
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42:1289–367.
32. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017;135:1481–9.
33. Larsen AI, Nilsen DWT, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2013;111:643–8.
34. Ammann P, Marschall S, Kraus M, Schmid L, Angehrn W, Krapf R, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest.* 2000;117:333–8.
35. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, Genon VD, Seronde M-F, Kastler B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:509–17.
36. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131:861–70.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

