



Acta Medica Colombiana

ISSN: 0120-2448

Asociación Colombiana de Medicina Interna

GIRALDO-BALLESTEROS, LUISA FERNANDA; CÁRDENAS-CASTELLANOS,
JUAN MAURICIO; ÁLVAREZ-VERA, TATIANA; MARTÍNEZ-MURILLO,
LUIS FERNANDO; QUICENO-OROZCO, SEBASTIÁN AUGUSTO

Follow up of a cohort of patients with acute coronary syndrome without
obstructive coronary disease. At a tertiary care center during 2019 and 2020

Acta Medica Colombiana, vol. 48, núm. 1, 2023, Enero-Marzo, pp. 1-8

Asociación Colombiana de Medicina Interna

DOI: <https://doi.org/10.36104/AMC.2023.2742>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163177911002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Seguimiento de una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo sin enfermedad coronaria obstructiva

En un centro de tercer nivel durante los años 2019 y 2020*

Follow up of a cohort of patients with acute coronary syndrome without obstructive coronary disease At a tertiary care center during 2019 and 2020

LUISA FERNANDA GIRALDO-BALLESTEROS, JUAN MAURICIO CÁRDENAS-CASTELLANOS,
TATIANA ÁLVAREZ-VERA, LUIS FERNANDO MARTÍNEZ-MURILLO, SEBASTIÁN AUGUSTO QUICENO-OROZCO
• PEREIRA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2742>

Resumen

Introducción: el 10% de los infartos agudos de miocardio se presentan en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva (MINOCA). MINOCA representa un grupo de condiciones que comparten la ausencia de estenosis mayor a 50%. Se desconocen las características de la población afectada con MINOCA a nivel regional. Se propone caracterizar la población con MINOCA e identificar factores asociados a desenlaces adversos.

Material y métodos: estudio analítico tipo cohortes que identificó diferentes características en pacientes con MINOCA en un centro de tercer nivel de Pereira. Entre enero 1.º de 2019 y diciembre 31 de 2020 se revisaron 1500 arteriografías coronarias, las cuales 292 cumplieron criterios angiográficos de MINOCA y de éstos, 163 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El desenlace primario fue un compuesto de hospitalización por angina/insuficiencia cardíaca, terapia de reperfusión, muerte por causa cardiovascular y por cualquier causa a seis meses y un año.

Resultados: la mediana de la edad fue de 64 años, 54% (n=88) eran hombres. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (n=100; 61.3%), la presentación electrocardiográfica más frecuente fue la inversión de la onda T (29.7%; n=47). El 19.3% (n=28) y 25.5% (n=37) presentaron algún desenlace a seis meses y un año. La mortalidad al año se presentó en 5.5%. En el análisis multivariado la troponina inicial, la insuficiencia aórtica moderada a severa y el bloqueo de rama derecha se asociaron al evento.

Conclusión: se presentó el estudio con población más grande en Colombia en una cohorte de pacientes con MINOCA identificando factores asociados a desenlaces adversos. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2742>).

Palabras clave: MINOCA, infarto del miocardio, angiografía coronaria, mortalidad

Abstract

Introduction: 10% of acute myocardial infarctions occur with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). These myocardial infarctions represent a group of conditions with less than 50% stenosis. The characteristics of the population with MINOCA in the region are unknown. The objective is to characterize the population with MINOCA and identify the factors associated with adverse outcomes.

Materials and methods: this was an analytical cohort study which identified various characteristics of patients with MINOCA at a tertiary care center in Pereira. From January 1, 2019, to December 31, 2020, 1,500 coronary arteriographies were reviewed; 292 met the angiographic criteria for MINOCA and, of these, 163 patients met the inclusion criteria. The primary outcome was a composite of hospitalization for angina/heart failure, reperfusion therapy, and death from cardiovascular causes and from any cause at six months and one year.

Dra. Luisa Fernanda Giraldo-Ballesteros: Residente de Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira; Dr. Juan Mauricio Cárdenas-Castellanos: Especialista en Medicina Interna y Cardiología; Dra. Tatiana Álvarez-Vera: Especialista en Medicina Interna; Luis Fernando Martínez-Murillo y Sebastián Augusto Quiceno-Orozco: Estudiantes de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira (Colombia).
Correspondencia: Dra. Luisa Fernanda Giraldo-Ballesteros. Pereira (Colombia).
E-Mail: luisagiraldoballesteros@gmail.com
Recibido: 13/VIII/2022 Aceptado: 09/XII/2022

* Trabajo Ganador del Premio en la Categoría Trabajo de Investigación por Residentes. Concurso Trabajos Científicos del XXVII Congreso Colombiano de Medicina Interna, Bucaramanga, 10-13 de agosto 2022.

Results: the median age was 64 years; 54% (n=88) were men. Arterial hypertension was the most prevalent comorbidity (n=100; 61.3%), and the most common electrocardiographic presentation was T wave inversion (29.7%; n=47). Altogether, 19.3% (n=28) and 25.5% (n=37) had some outcome at six months and one year. One-year mortality was 5.5%. On multivariate analysis, the initial troponin, moderate to severe aortic regurgitation and right bundle branch block were associated with the event.

Conclusion: we have presented the Colombian study with the largest cohort of patients with MINOCA, identifying factors associated with adverse outcomes. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2742>).

Key words: MINOCA, myocardial infarction, coronary angiography, mortality

Introducción

El SCA (síndrome coronario agudo) es la evidencia de lesión miocárdica manifestada de forma clínica, bioquímica y/o a través de electrocardiograma, producida por un fenómeno de isquemia coronaria (1). Ésta es la principal causa de morbilidad a nivel mundial y se estima que cada año más de siete millones de personas son diagnosticadas con SCA, incluyendo más de un millón que requieren hospitalización en Estados Unidos por dicha condición (2).

La evidencia de isquemia miocárdica con arterias coronarias normales o casi normales, es un término recientemente introducido para describir los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) sin obstrucción aterosclerótica coronaria (MINOCA por sus siglas en inglés: *Myocardial Infarction With no Obstructive Coronary Arteries*). Este se caracteriza por la presencia de arterias coronarias normales o casi normales en la angiografía coronaria (estenosis <50% de diámetro en un vaso epicárdico mayor), siendo una entidad clínica heterogénea con múltiples causas (3, 4). De 1-13% de los pacientes con criterio clínico de SCA corresponden a MINOCA (5). Si no existe un diagnóstico alternativo aparente (por ejemplo síndrome de Takotsubo, miocarditis o embolia pulmonar), se aplica el diagnóstico de MINOCA, el cual, inicialmente debería considerarse como diagnóstico de trabajo hasta que otras causas de la presentación clínica sean excluidas (6). Dada la heterogeneidad en las causas, el pronóstico está influenciado por el grado de daño miocárdico y la etiología subyacente, con una mortalidad intrahospitalaria de 0.9% y a los 12 meses de 4.7% (7).

MINOCA, al contrario de SCA aterosclerótico obstructivo, se presenta con mayor frecuencia en el género femenino, característicamente a edades más tempranas y con menores factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, lo que condiciona un problema de morbilidad en población previamente sana (5). Esta entidad puede presentarse con o sin elevación del ST en el electrocardiograma (ECG) y usualmente con un menor ascenso de biomarcadores cardíacos (8).

Estadísticas en Latinoamérica han reportado una prevalencia aproximada de 2.8% como se documenta en un estudio realizado en Argentina (9, 10). Por otro lado, en Colombia, se estima que 19% de los pacientes con SCA corresponden a MINOCA (11).

A nivel regional no se conoce la prevalencia ni las características de los pacientes con MINOCA, así como la evolución a corto y mediano plazo, por lo tanto el objetivo de este estudio es identificar las características demográficas, clínicas, paraclínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas, angiográficas y terapéuticas así como los desenlaces adversos a seis meses y un año, de los pacientes que experimentan MINOCA en un centro de atención de tercer nivel en una ciudad de Colombia, durante los años 2019 y 2020.

Material y métodos

Estudio observacional analítico tipo cohorte que evalúa el tiempo a evento en pacientes con diagnóstico de MINOCA. La población es el conjunto de pacientes diagnosticados con MINOCA en un centro de tercer nivel de atención en una ciudad de Colombia en los años 2019 y 2020. Se incluyeron los pacientes de edad mayor o igual a 18 años al momento del ingreso al servicio de urgencias, que tuvieran diagnóstico de IAM según lo definido en la cuarta definición universal de IAM (criterio clínico y de biomarcador y/o cambios electrocardiográficos) (12) y a quienes se les haya realizado cateterismo coronario con evidencia de obstrucción $\leq 50\%$ de un vaso epicárdico o sin obstrucción. Se excluyeron sujetos en quienes el evento de SCA fue precipitado o acompañado por una comorbilidad significativa como accidente de tránsito, trauma, sangrado gastrointestinal, cirugía o procedimiento y quienes presentaron el evento coronario agudo cuando ya se encontraban hospitalizados. El desenlace primario es un compuesto de hospitalización por angina o insuficiencia cardíaca, terapia de reperfusión, muerte por causa cardiovascular y muerte por cualquier causa. Las variables independientes son socio-demográficas, clínicas, paraclínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas, angiográficas y terapéuticas. Durante el seguimiento a los seis meses y a un año se realizaron llamadas telefónicas para indagar las variables de desenlace primario con posterior confirmación en la historia clínica. En la presente investigación se tiene en cuenta los aspectos bioéticos contemplados en la legislación colombiana. Con tal motivo, se considera la Resolución 008430 de 1993 donde se establecen los parámetros científicos, técnicos y administrativos para la investigación en salud.

Se realizó un análisis descriptivo general de los datos recolectados. Las variables cuantitativas continuas se resumen a través de medias y desviaciones estándar si siguen una distribución normal, para las variables que no cumplan con el supuesto de normalidad se describieron las medianas y rangos intercuartílicos. Las variables categóricas tanto ordinales como nominales se describieron mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas. Adicionalmente se estableció el uso de modelos de regresión múltiple o modelos lineales generalizados para evaluar la asociación entre una variable desenlace con otras variables de interés. En cuanto al análisis de tiempo a un evento determinado, se planteó un análisis de supervivencia completo (estimadores de Kaplan Meier, regresión de Cox) para la pregunta de interés.

Resultados

En total entre enero 1.º de 2019 y diciembre 31 de 2020 se revisaron 1500 arteriografías coronarias para seleccionar aquellos registros que cumplieran el criterio angiográfico de diagnóstico de MINOCA (Figura 1). Se encontraron 292 cateterismos cardíacos compatibles con MINOCA, de los cuales 163 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron ingresados en el estudio. No se encontraron 41 registros de historias clínicas y fueron eliminados 88 pacientes por cumplir los criterios de exclusión.

Se encontró una ligera predominancia en el sexo masculino. Las características sociodemográficas se resumen en la Tabla 1. La hipertensión arterial (HTA) fue la comorbilidad más prevalente, seguido de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipotiroidismo y dislipidemia. Otros antecedentes se describen en la Tabla 2. La mayoría de registros fueron clasificados de riesgo bajo en las escalas de GRACE y TIMI. El riesgo de sangrado por escala CRUSADE fue predominantemente moderado. La mediana de la duración de la hospitalización fue de ocho días (RIC 4-12). Las demás características clínicas se describen en la Tabla 3.

La alteración más frecuente en el ECG fue la inversión de la onda T que estuvo presente en 29.7% de los pacientes (n=47), seguido de taquicardia supraventricular paroxística (n=28; 17.6%) y anomalías del segmento ST por su elevación (n=18; 11.4%) o depresión (n=16; 10.1%). Con menor frecuencia se describió la presencia de onda Q significativa (n=12; 7.6%), bloqueo de rama derecha del haz de His (BR-DHH) (n=10; 6.3%) y fibrilación atrial (FA) con respuesta ventricular rápida (n=9; 5.7%). La taquicardia ventricular (n=5; 3.1%) y el bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) (n=5; 3.2%) fueron los hallazgos anormales menos comunes.

Fue más frecuente la FEVI preservada ($\geq 50\%$) la cual se presentó en 133 pacientes (81.6%). La valvulopatía (moderada a severa) más común fue la insuficiencia aórtica (n=11; 7.0%) seguida de la insuficiencia mitral (n=9; 5.7%). La mediana de troponina T inicial fue de 0.03 ng/dL (RIC 0.02-0.09) para un valor de referencia normal <0.014 ng/dL y de troponina T control de 0.06 ng/dL (RIC 0.03-0.13). La

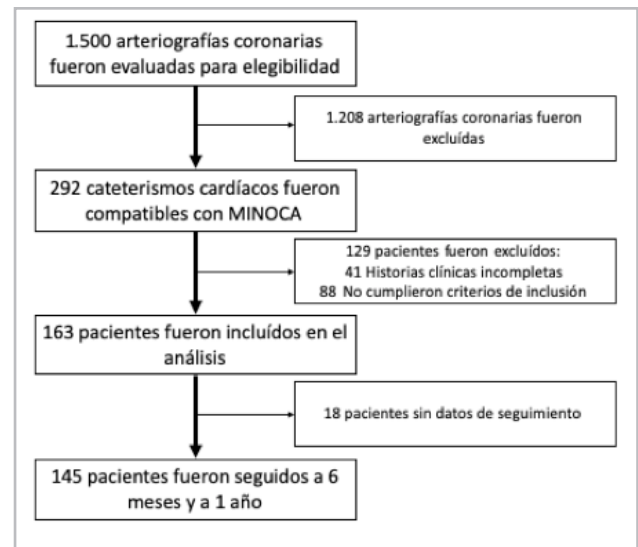


Figura 1. Tamización, selección y seguimiento.

Tabla 1. Características sociodemográficas.

Característica	Frecuencia (n = 163)	%
Sexo		
Sexo masculino	88	54
Edad (años) - mediana (RIC)	64 (51-74)	
18-39 años	14	8.6
40-59 años	56	34.4
60-79 años	73	44.8
≥ 80 años	20	12.3
Procedencia		
Procedencia área urbana	153	93.9
Régimen de afiliación		
Subsidiado	5	3.1
Contributivo	157	96.3
Vinculado	1	0.6
Consumo Tabaco		
Presente	28	17.2
Ausente	135	82.8
Consumo de alcohol		
Presente	7	4.3
Ausente	156	95.7
Consumo sustancias psicoactivas		
Presente	4	2.5
Ausente	159	97.5
Peso (kg) - media $\pm$ DE*	71.3 $\pm$ 14.9	
30-49 kg	8	6.8
50-69 kg	45	38.1
70-89 kg	50	42.4
≥ 90 kg	15	12.7

* n=118 DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, kg: Kilogramo.

Tabla 2. Comorbilidades.

Característica	Frecuencia (n = 163)	%
Antecedentes patológicos		
Hipertensión arterial	100	61.3
DM2	32	19.6
Hipotiroidismo primario	31	19
Dislipidemia	30	18.4
Enfermedad renal crónica	23	14.1
Fibrilación auricular	15	9.2
EPOC	17	10.4
Trastorno psiquiátrico	6	3.7
Historia cardiopatía isquémica		
Presente	28	17.2
Ausente	135	82.8
Intervención coronaria previa en cardiopatía		
Percutánea	15	9.2
Quirúrgica	2	1.2
Ambas	6	3.7
Ninguna	5	3.1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

mediana de la variación (delta) en los valores seriados de troponina T (ascenso o descenso) fue de 49.5% (RIC 22.5-164.1). Respecto al tratamiento farmacológico indicado al momento del egreso hospitalario, el 82.8% de los pacientes fueron dados de alta con algún antiagregante. Otras características terapéuticas al egreso se describen en la Tabla 4.

No se obtuvo datos de seguimiento de 18 pacientes (11%) debido a ausencia de registro posterior en la historia clínica e imposibilidad para el contacto telefónico. El desenlace más frecuente tanto a seis meses como a un año fue la hospitalización por angina (Tabla 5).

En el análisis bivariado los factores asociados con desenlaces fueron los siguientes: a seis meses: la edad, sexo, insuficiencia o estenosis aórtica moderada a severa, BRDHH, valor de troponina T inicial, HTA, DM2, dislipidemia e historia previa de cardiopatía isquémica. A 1 año: la edad, sexo, procedencia, consumo de alcohol, puntuación en escala CRUSADE, valor de troponina T inicial, días de hospitalización, insuficiencia aórtica moderada a severa, HTA, DM2, dislipidemia, historia previa de cardiopatía isquémica y BRDHH.

La presencia de FA se comportó como un factor protector en el análisis bivariado para presentar un desenlace a seis meses, ya que ningún paciente que tuviera dicho antecedente presentó algún desenlace a seis meses, comparado con 28 pacientes que sí presentaron el desenlace (OR 0.79 IC 95% 0.72-0.86; $p=0.012$).

Tabla 3. Características clínicas.

Característica	Frecuencia (n = 163)	%
Escala de riesgo GRACE - media $\pm$ DE	110.1 $\pm$ 32.2	
Riesgo bajo	67	41.1
Riesgo intermedio	60	36.8
Riesgo alto	36	22.1
Escala de riesgo TIMI - mediana (RIC)	3 (2-4)	
Riesgo bajo	84	51.5
Riesgo intermedio	60	36.8
Riesgo alto	19	11.7
Clasificación Killip		
Killip I	129	79.1
Killip II	23	14.1
Killip III	7	4.3
Killip IV	4	2.5
Escala de riesgo CRUSADE- mediana (RIC)	32.5 (22-39)	
Muy bajo riesgo	32	19.6
Bajo riesgo	39	23.9
Moderado riesgo	52	31.9
Alto riesgo	21	12.8
Muy alto riesgo	16	9.8
No estadificado	3	2
Signos vitales		
Frecuencia cardíaca (lpm) - mediana (RIC)	82 (71-98)	
Frecuencia respiratoria (rpm) - mediana (RIC)	19 (18-20)	
TAS (mmHg) - media $\pm$ DE	128.8 $\pm$ 29.3	
TAD (mmHg) - - mediana (RIC)	74 (68-84)	
Días de hospitalización- mediana (RIC)	8 (4-12)	

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartílico, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, lpm: latidos por minuto, rpm: respiraciones por minuto.

En cuanto a los componentes individuales del desenlace a seis meses, se encontró que los pacientes quienes presentaron mortalidad por causa no cardiovascular en dicho tiempo estuvieron casi el doble de días hospitalizados comparado con los que no presentaron el desenlace: 17 días [(Rango intercuartílico (RIC) 15-26)] y ocho días (RIC 4-11) respectivamente, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.013$). También se encontró diferencia con la presencia de muerte no cardiovascular a un año y los días de hospitalización, debido a que quienes presentaron el evento tuvieron una mediana de 16 días (RIC 9-30.5) hospitalizados comparado con quienes no presentaron dicho evento con una mediana de ocho días (RIC 4-11) hospitalizados ($p=0.042$).

Tabla 4. Características terapéuticas.

Característica	Frecuencia (n = 163)*	%
Trombolisis		
Se realizó trombolisis	11	6.7
No se realizó trombolisis	152	93.3
Antiagregantes plaquetarios		
ASA	129	79.1
Clopidogrel	101	62
Ticagrelor	7	4.3
Prasugrel	1	0.6
Ninguno	28	17.2
Betabloqueadores		
Carvedilol	79	48.5
Metoprolol	52	31.9
Bisoprolol	3	1.8
Ninguno	26	15.9
IECA/ARAII		
Enalapril	55	33.7
Captopril	3	1.8
Losartan	45	27.6
Otro ARAII	12	7.4
Ninguno	45	27.6
Estatinas		
Atorvastatina	140	85.9
Rosuvastatina	5	3
Lovastatina	2	1.2
Ninguno	13	8
Anticoagulantes		
Warfarina	6	3.7
Rivaroxabán	3	1.8
Apixabán	5	3.1
Dabigatrán	1	0.6

* tres datos perdidos
 ASA: Ácido acetil salicílico, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

De acuerdo al tratamiento farmacológico indicado al momento del egreso, en el análisis bivariado se encontró que el uso de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) diferente a losartan se asoció con reducción de los desenlaces a seis meses (OR 0.78 IC 95% 0.71-0.86; $p=0.019$). Se encontró una diferencia a favor del enalapril en términos de hospitalización por angina a seis meses y muerte no cardiovascular a un año pero sin alcanzar la significancia estadística ($p=0.084$ y $p=0.123$, respectivamente).

Se realizó un análisis multivariado usando modelos de regresión de Cox teniendo como variable desenlaces a seis meses (Tabla 6) y a un año (Tabla 7). Se encontró que las variables que se asocian con la presencia de desenlace a seis meses fueron la insuficiencia aórtica moderada a severa, valor de troponina T inicial y BRDHH y a un año la

Tabla 5. Desenlaces a seis meses y un año.

Característica	Frecuencia (n = 145)	%
Desenlace a seis meses	28	19.3
Hospitalización por angina	16	11
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	2	1.4
Terapia de reperfusión	3	2
Muerte por causa cardiovascular	7	4.8
Muerte por causa no cardiovascular	3	2
Desenlace a un año	37	25.5
Hospitalización por angina	21	14.5
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	4	2.8
Terapia de reperfusión	4	2.8
Muerte por causa cardiovascular	8	5.5
Muerte por causa no cardiovascular	4	2.8

Tabla 6. Análisis multivariado por regresión de Cox a seis meses.

Característica	HR	IC 95%	Valor de p
Insuficiencia aórtica moderada-severa	8.4	2.29 – 30.79	0.001
Bloqueo de rama derecha	4.15	1.15 – 14.92	0.029
Troponina T inicial	15.19	3.33 – 69.36	0.001

Tabla 7. Análisis multivariado por regresión de Cox a un año.

Característica	HR	IC 95%	Valor de p
Insuficiencia aórtica moderada-severa	6.11	1.85 – 20.15	0.003
Troponina T inicial	6.15	1.17 – 32.26	0.032

insuficiencia aórtica moderada a severa y valor de troponina T inicial.

Discusión

En diferentes estudios se ha descrito una predominancia del género femenino en MINOCA (13-16). Una de las revisiones sistemáticas más grande de MINOCA fue publicada por Sivabaskari *et al.* (7) en la revista *Circulation* en el año 2015, describió una prevalencia más alta en las mujeres con una edad de presentación más joven (edad promedio 55 años) cuando se compara con el IAM ateroesclerótico obstructivo cuya incidencia es mayor en hombres y de mediana edad (5). En el presente estudio se encontró una proporción similar de hombres y mujeres con una ligera preponderancia en el género masculino notando una diferencia en la distribución del género; sin embargo, este hallazgo fue consistente con lo descrito en el Subanálisis del Registro CONAREC XVII de Argentina por Cristian Rossler *et al.* (2021) (10), cuya población es más parecida

a la encontrada en nuestro estudio, donde también hallaron más varones (69.7%) que mujeres.

En Colombia ha sido publicado sólo un estudio de caracterización de pacientes con IAM sin enfermedad coronaria obstructiva, realizado en Bogotá y publicado por Rojas *et al.* (2017) (11), donde también encontraron una predominancia significativa de hombres (relación hombre a mujer de 4:1). La mediana de la edad en el presente estudio fue 64 años y aunque es mayor a la reportada en la revisión sistemática de Sivabaskari *et al.* (7) y en el registro bogotano (promedio 58 años) (11), es similar a la descrita en el registro argentino CONAREC XVII (10) en el que encontraron una edad promedio de 64.5 años. Éstas similitudes en cuanto a la distribución del género y la edad de presentación, comparando el estudio latinoamericano con el nuestro, plantean la hipótesis de si existen diferencias en la población latinoamericana en comparación con países de los otros continentes en la presentación de MINOCA.

Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales que a menudo se observan en el IAM ateroesclerótico obstructivo se han descrito con menor frecuencia en MINOCA en algunos estudios (17, 18); dentro de ellos, se encuentran el estado del arte en MINOCA publicado por Bertil Lindahl *et al.* (2021) (6) y en el estudio Virgo (16). En contraposición a lo descrito, en el presente estudio se encontró una mayor frecuencia de éstos factores de riesgo, este fenotipo también se ha descrito en algunas publicaciones que relatan su similar prevalencia tanto en MINOCA como en IAM obstructivo. Es así como se identificó la HTA en más de la mitad de los pacientes (62% también tenían HTA en el registro bogotano (11)), DM2 en 19.6% pero una baja prevalencia de dislipidemia (18.4%), hallazgos muy similares a lo descrito en la revisión sistemática de 2015 (7) donde la prevalencia fue 44, 13 y 21% para HTA, DM2 y dislipidemia respectivamente.

Curiosamente, el presente estudio ha sido el único que ha encontrado la presencia de antecedente de FA como un factor protector en MINOCA. Al tratarse de historia previa de FA y no como diagnóstico *de novo* en el contexto de MINOCA (es decir, hallazgo de nuevo en el ECG de ingreso), genera la hipótesis de si la presencia de anticoagulación en los pacientes con antecedente de FA pueda producir un efecto protector en quienes desarrollan MINOCA.

La mediana de la duración de la hospitalización es el doble de lo descrito en Latinoamérica (10), Corea (19), Portugal (20) y en el estudio COAPT (21). Éste resultado preocupa por tres motivos: en primer lugar, quienes fallecieron por causa no cardiovascular a seis meses estuvieron más del doble de días internados comparado con los que no presentaron el desenlace; segundo, en los desenlaces individuales se encontró que los pacientes con hospitalización por falla cardíaca a un año estuvieron más días hospitalizados en el evento de MINOCA comparado con aquellos que no presentaron el desenlace; y tercero, se encontró diferencia con la muerte no cardiovascular a un año y los días de hospitalización. No existen estudios que investiguen la duración

de la estancia hospitalaria en MINOCA y su comparación con desenlaces; sin embargo, estos hallazgos del análisis bivariado resaltan la necesidad de propender por una duración de estancia hospitalaria más corta en los pacientes con MINOCA.

La presentación electrocardiográfica más común en MINOCA es el IAMSEST y en casi todas las series representa a más de la mitad de los pacientes (22). Una revisión sistemática y metarregresión publicada en 2020 por Francesco Pelliccia *et al.* (23) incluyó 44 y encontró que el IAMSEST se presentó en 57% de los casos, en la revisión sistemática del 2015 en 67% (7), en el estudio Virgo 79% (16) y en el de Eggers *et al.* 76.2% (24), hallazgos consistentes con lo evidenciado en el presente trabajo donde el 86.5% (n=141) de los pacientes presentaron IAMSEST. Un solo estudio reportó el IAMCEST como manifestación predominante de MINOCA (10).

El valor de troponina T inicial (al momento del ingreso hospitalario) se relacionó de manera significativa con la probabilidad de presentar desenlaces a seis meses y a un año principalmente por un riesgo significativamente mayor de mortalidad cardiovascular. Esto se asemeja a lo reportado en el estudio de Ciliberti *et al.* (2018) (25) en el cual los autores encontraron que el valor máximo de troponina fue significativo para predecir MACE ($p=0.09$); sin embargo, en dicho estudio el nivel de significancia estadística utilizado fue $p<0.10$.

Tras realizar el ajuste multivariado por posibles variables confusoras, el valor de troponina T inicial continúa comportándose como factor de riesgo para presentar desenlaces a seis meses y a un año. El valor de troponina en MINOCA como marcador pronóstico importante ya había sido informado previamente como lo hizo un estudio de cohortes basado en registros publicado por Hjort *et al.* (2018) (26). Los autores utilizaron datos de 1639 pacientes con MINOCA entre 2009 y 2013 en hospitales suecos y en sus análisis ajustados, el nivel de troponina T (ensayo de alta sensibilidad Elecsys® Troponin T, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) en pacientes con MINOCA predijo mortalidad por todas las causas (HR 1.32; IC 95% 1.11-1.56), mortalidad cardiovascular (HR 2.11; IC 95% 1.51-2.96) y MACE (HR 1.44; IC 95% 1.20-1.72).

En nuestro estudio fue más común encontrar la FEVI preservada ($\geq 50\%$), la cual se presentó en 81.6% (n=133) de los registros, hallazgo similar con lo descrito en las diferentes series donde se reporta una FEVI preservada que varía desde 72.4% hasta 91.8% (20, 24).

Se documentaron dos valvulopatías relacionadas con algunos componentes de los desenlaces a seis meses y a un año, siendo este estudio el primero en reportar estas diferencias estadísticamente significativas, en especial por una mayor mortalidad de causa cardiovascular a seis meses y a un año para la insuficiencia aórtica moderada a severa y sólo a seis meses para la insuficiencia mitral moderada a severa. Tras realizar el ajuste en el análisis multivariado, la insuficiencia aórtica continuó comportándose como factor de

riesgo para la presencia de desenlaces a seis meses, hallazgo no reportado en estudios previos.

El estudio publicado por Vijay S. Ramanath *et al.* (2010) realizado en la Universidad de Michigan con 123 pacientes con MINOCA (27) fue uno de los primeros en describir que los pacientes con IAM sin obstrucción significativa tenían menos probabilidades que se les formularan medicamentos para prevención secundaria, al encontrar una menor prescripción cuando se comparaba con IAM obstructivo. Hallazgos muy similares a lo encontrado en el presente estudio excepto por una mayor prescripción de terapia antiplaquetaria dual (TAPD) a expensas de mayor formulación de inhibidores de la P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) y de estatinas.

El único grupo farmacológico que demostró una diferencia significativa en el análisis bivariado de este estudio fue el uso de un ARA II (diferente a losartan) que demostró una reducción de los desenlaces a seis meses pero no así con los desenlaces a un año, siendo el primer estudio que arroja este resultado en comparación con los registros previos, hallazgo que sugiere la necesidad de evaluar distintos ARA II en el contexto de MINOCA en futuros estudios.

El análisis multivariado no encontró relación entre los desenlaces y el tratamiento farmacológico. La evidencia del tratamiento en MINOCA ha sido muy controversial. El beneficio de los IECA/ARA II y de las estatinas se ha demostrado previamente (28-30) como en el estudio de Choo EH *et al.* (2019) (31). Sus autores, en un modelo multivariable encontraron que el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina (HR, 2.63; IC 95%, 1.08-6.25; P=0.033) y de estatinas (HR, 2.17; IC 95%, 1.04-4.54; P=0.039) se asoció con una menor mortalidad en pacientes con MINOCA. En nuestro estudio encontramos una tendencia al beneficio con enalapril en hospitalización por angina a seis meses y muerte no cardiovascular a un año pero sin ser significativa estadísticamente.

Para los betabloqueadores los datos han sido más heterogéneos, la mayoría de estudios observacionales no apoyan un beneficio contundente en MINOCA (25, 32). En el estudio de Pelliccia *et al.* (23) se encontró una relación directa entre una mayor mortalidad y el uso de betabloqueadores en el seguimiento de los pacientes (p=0.010; coeficiente: 0.000; IC 95%: -0.000 - 0.001). Sin embargo, recientemente Ciliberti *et al.* (2021) (33) publicó un estudio que promueve el uso de los betabloqueadores en MINOCA puesto que en su análisis multivariado se encontró beneficio en el uso de estos medicamentos (HR 0.49, IC 95%, 0.31-0.79, p=0.02).

Ningún estudio observacional ha encontrado un beneficio de la terapia antiplaquetaria dual posterior a MINOCA y la mayoría de los resultados han demostrado un efecto neutro (6, 18, 23, 28). Por el contrario, un análisis *post hoc* del ensayo clínico CURRENT-OASIS (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organisation to Assess Strategies in Ischaemic Symptoms*) publicado en 2021 por Matthias Bossard *et al.* (34) comparó dosis altas (día 1: 600 mg, días 2-7: 150 mg, luego 75 mg

día) *versus* dosis estándar (día 1: 300 mg, luego 75 mg/día) de clopidogrel y reportó que la doble terapia antiplaquetaria basada en clopidogrel incluso en dosis estándar parece no ofrecer ningún beneficio adicional, hasta puede generar daño en pacientes con MINOCA. Incluso se ha descrito mayor riesgo de desenlaces adversos en quienes reciben aspirina en monoterapia (HR 2.47, IC 95%, 1.05-5.78, p=0.04) (33).

La fisiopatología del MINOCA y en especial la ausencia de lesiones coronarias obstructivas inicialmente plantearon la hipótesis que MINOCA era una condición benigna. Sin embargo, en los últimos años los diferentes estudios publicados han refutado esta hipótesis y han comprobado que sus resultados no son buenos al compararlos con sujetos sin MINOCA (5). En diferentes registros se ha informado una tasa de mortalidad por cualquier causa a 12 meses de 4.7% (2.6-6.9%) (7), de 5.3% en el estudio COAPT (2018) (21) y de 5.5% en el registro Portugués (20), hallazgos semejantes a los documentados en el presente estudio con una mortalidad al año por causa cardiovascular de 4.8% (n=7).

Al evaluar los demás desenlaces, Bugiardini *et al.* (2006) (35) reportó la presencia del desenlace primario (compuesto de muerte, IAM, revascularización, angina inestable o enfermedad cerebrovascular) en 12.1% en comparación con 25.5% de pacientes en nuestro estudio que presentaron el desenlace a un año, siendo en ambos estudios la angina inestable (10.1%) y la hospitalización por angina en nuestro estudio (14.5%, n=21) el desenlace más frecuente, con un mayor número de pacientes sometidos a revascularización en nuestro registro (0.8 y 2% respectivamente).

Se ha reportado una alta prevalencia de angina posterior a MINOCA como lo reveló el estudio publicado por Lichtlen P *et al.* (36) en el cual el dolor torácico persistió en el 81% de los pacientes con MINOCA después de un promedio de 10.3 años. En nuestro estudio el desenlace más frecuente tanto a seis meses como a un año también fue la angina de pecho pero evaluada en términos de hospitalización, la cual se presentó en un total de 21 pacientes (14.5%); por lo tanto, son necesarios estudios con un seguimiento mayor para caracterizar el dolor torácico persistente en pacientes con MINOCA y con ello establecer estrategias diagnósticas, terapéuticas y preventivas en esta población.

En el análisis multivariado del estudio actual no se documentó relación entre los desenlaces y la fracción de eyección como sí se ha descrito en estudios previos (37); por ejemplo, en la metarregresión de Pelliccia *et al.* (23) donde hubo una relación inversa entre la mortalidad a largo plazo y la fracción de eyección (p ≤ 0.0001; coeficiente: -0.001; IC 95%: 0.000-0.001). En este análisis multivariado encontramos que el BRDHH fue un factor de riesgo para desarrollar un desenlace a seis meses, siendo el primer estudio en reportar este hallazgo. Es posible que a éste hallazgo hubiese contribuido el hecho que se incluyeran algunos pacientes con antecedente de IAM previo e historia de cardiopatía isquémica, situaciones que condicionan alteraciones estructurales que pueden predisponer al BRDHH. La prevalencia de IAM

previo en otras series varía según la fuente consultada y oscila entre 1.8% (35) hasta 14% (5). En el presente estudio se encontraron 28 pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica (17.2%), situación que ha sido excluida en algunos estudios pero que se decidió incluir *a priori* en esta publicación puesto que la presencia de *stent* y/o puentes permeables en la arteriografía coronaria no excluye el diagnóstico de MINOCA. Uno de los estudios que incluyó el antecedente de intervención coronaria fue el Registro de IAM de Corea (KAMIR) (19), en el cual 16.2 y 2.3% de los pacientes tenían historia de revascularización quirúrgica y percutánea, respectivamente, con una prevalencia de IAM previo (20.5%) que incluso es mayor a la reportada en el estudio actual (17.2%).

Una de las fortalezas de éste estudio se trata del hallazgo, en más de la mitad de los pacientes, de arterias coronarias sanas (estenosis 0%) (n=108; 66.3%) en contraposición con lo descrito en la revisión realizada por Francesco Pelliccia *et al.* (2020) (23), la cohorte de Portugal (20) y el registro argentino (10) en las cuales describen coronarias sin lesiones en 46, 41,1 y 26.7%, respectivamente. En nuestro estudio, menos pacientes tuvieron estenosis <30% (n=3; 1.8%) y de 30-50% (n=52; 31.9%). Otra fortaleza del estudio es que fue realizado después que fueran publicados los últimos lineamientos para el diagnóstico de MINOCA según la cuarta definición universal de infarto (2018) (12) y por lo tanto hubo exclusión de síndrome de Takotsubo, miopericarditis y embolia pulmonar como parte de MINOCA, siendo el primer estudio que caracteriza la población a nivel regional según las últimas definiciones.

La inclusión de pacientes con obstrucción coronaria ≤50% podría ser considerada una limitante del estudio actual. Las razones por las cuales se decidió incluir las estenosis de 50% (y no sólo hasta 49%) se exponen a continuación. Primero, se describe que la estenosis <50%, que tradicionalmente ha sido el umbral consistente con las guías angiográficas (38), ha sido elegida de manera arbitraria y es reconocida la amplia variabilidad intra y entre observadores que existe en la estimación visual de las estenosis durante la angiografía (5), por lo tanto un valor reportado como obstrucción del 50% podría ser menor (del 49% o menos) y tratarse de MINOCA. Y en segundo lugar, al considerar la fisiopatología dinámica del IAM es posible documentar cambios angiográficos significativos en un mismo paciente debido a la presencia de una masa trombótica cambiante o a una hemorragia de una placa coronaria inestable o por fluctuaciones en el tono vasomotor coronario (39) que puede llevar a lecturas visuales poco precisas de las estenosis coronarias.

La no disponibilidad en el medio de resonancia magnética cardíaca, test funcionales, pruebas de vasoespasmo coronario y de imágenes intravasculares coronarias es la segunda limitante en nuestro estudio. Sin embargo, lo primero a tener en cuenta es que existe un amplio porcentaje de pacientes (8-73%) que permanecen sin diagnóstico etiológico aún

después de realizar dichos estudios e incluso la resonancia magnética cardíaca puede no demostrar un área localizada de infarto a través del realce tardío de gadolinio (5, 6, 40). Las imágenes intravasculares coronarias mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) o ecografía intravascular (IVUS) tienen un papel fundamental en MINOCA al esclarecer la etiología con mejor precisión diagnóstica y en una mayor cantidad de pacientes (6, 41) puesto que la angiografía coronaria tiene limitaciones para dilucidar la etiología y evaluar la pared arterial. Es prudente además declarar que puede existir preservación del área transversal de un vaso a pesar de la presencia de una placa grande, situación que puede no ser documentada durante la angiografía y que se conoce como la teoría de Glagov descrita por el Dr. Glagov *et al.* en 1987 (42).

Otra de las limitaciones del estudio es la presencia de sesgos de información y de memoria. En lo posible se intentó minimizar éstos sesgos mediante la confirmación de los datos otorgados por el paciente a través de su historia clínica.

Conclusión

Se presentó el estudio con población más grande en Colombia sobre las características demográficas, clínicas, paraclínicas, ecocardiográficas, angiográficas y de tratamiento en una cohorte de pacientes con MINOCA.

Referencias

1. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-64.
2. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022;327(7):662-75.
3. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36(8):475-81.
4. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):741-55.
5. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53.
6. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17(11):e875-e87.
7. 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):e861-70.
8. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891-e908.
9. Silva GHdMd, Magalhães LA. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE PACIENTES COM Diagnóstico De Minoca: Uma Revisão Sistemática (Tesis De Postgrado). Centro Universitário Unifacig Faculdade De Medicina. 2019.
10. Cristian Rossler JM, María Eugenia Santillán, Alan Sigal, Rodrigo Ocampos, Juan Pablo Cattaneo, Belén Barrionuevo, Ignacio Cigalini, Sebastián García-Zamora, Ricardo M. Iglesias. Infarto De Miocardio Sin Lesiones Coronarias. Subanálisis Del Registro Conarec XVII. 2021;81:375-81.
11. Rojas LM, Rodríguez, D.A., Diazzagle, J.J. y Sprockel, J.J. 2017. Caracterización de pacientes con infarto agudo del miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. 26, 1 (mar. 2017), 22-26.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305-38.
13. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al.

- Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;**117**(14):1787-801.
14. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;**302**(8):874-82.
 15. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;**47**(3 Suppl):S21-9.
 16. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;**7**(13).
 17. Alderete Martínez JF, Centurión OA. Ethioopathogenesis and prognostic implication in myocardial infarction without obstruction of the epicardial coronary arteries (MINOCA). *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*. 2020;**7**(1):86-95.
 18. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;**135**(16):1481-9.
 19. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol*. 2011;**146**(2):207-12.
 20. Carvalho P, Caçolo M, Afreixo V, Bastos JM, Ferraz L, Vieira M, et al. Acute Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries – Stratifying the Risk of a “new” Clinical Entity using an “Old” Tool. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2021.
 21. Bainey KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018;**264**:12-7.
 22. Matsudo M, Aladio, José M, Swieszkowski, Sandra P, & Pérez De La Hoz, Ricardo A. Minoca, infarto con coronarias normales ¿La caída del paradigma?. *Medicina* (Buenos Aires). 2019;**79**:201-4.
 23. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med*. 2020;**133**(1):73-83 e4.
 24. Eggers KM, Hjort M, Baron T, Jernberg T, Nordenskjöld AM, Tornvall P, et al. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Intern Med*. 2019;**285**(4):419-28.
 25. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol*. 2018;**267**:41-5.
 26. Hjort M, Lindahl B, Baron T, Jernberg T, Tornvall P, Eggers KM. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *Am Heart J*. 2018;**200**:60-6.
 27. Ramanath VS, Armstrong DE, Grzybowski M, Rahnama-Mohagdam S, Tamhane UU, Gordon K, et al. Receipt of cardiac medications upon discharge among men and women with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010;**33**(1):36-41.
 28. Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, D'Angelo EC, Magnani I, Toniolo S, et al. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Front Pharmacol*. 2019;**10**:1606.
 29. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, Xu B, Yin G, Xu S, et al. Effect of Secondary Prevention Medication on the Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;**76**(6):678-83.
 30. Kovach CP, Hebbe A, O'Donnell CI, Plomondon ME, Hess PL, Rahman A, et al. Comparison of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease With Versus Without Myocardial Infarction (from the VA Clinical Assessment Reporting and Tracking [CART] Program). *Am J Cardiol*. 2021;**146**:1-7.
 31. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc*. 2019;**8**(14):e011990.
 32. Hassan S, Prakash R, Starovoytov A, Saw J. Natural History of Spontaneous Coronary Artery Dissection With Spontaneous Angiographic Healing. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;**12**(6):518-27.
 33. Ciliberti G, Verdoia M, Merlo M, Zilio F, Vatrano M, Bianco F, et al. Pharmacological therapy for the prevention of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries (MINOCA): Insights from a multicentre national registry. *Int J Cardiol*. 2021;**327**:9-14.
 34. Bossard M, Gao P, Boden W, Steg G, Tanguay JF, Joyner C, et al. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart*. 2021;**107**(21):1739-47.
 35. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;**166**(13):1391-5.
 36. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;**25**(5):1013-8.
 37. Da Costa A, Isaacs K, Faure E, Mourrot 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):1459-65.
 38. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography 11“ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography” was approved by the American College of Cardiology Board of Trustees in October 1998 and by the American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee in December 1998.22When citing this document, the American College of Cardiology and the American Heart Association request that the following format be used: Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SD, Pepine CJ, Watson RM. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1756–82433This document is available on the websites of the ACC (www.acc.org) and the AHA (www.americanheart.org). Reprints of this document (the complete guidelines) are available for \$5 each by calling 800-253-4636 (US only) or writing the American College of Cardiology, Educational Services, 9111 Old Georgetown Road, Bethesda, MD 20814-1699. Ask for reprint No. 71-0164. To obtain a reprint of the shorter version (executive summary and summary of recommendations) published in the May 4, 1999, issue of *Circulation*, ask for reprint No. 71-0163. To purchase additional reprints (specify version and reprint number): up to 999 copies, call 800-611-6083 (US only) or fax 413-665-2671; 1000 or more copies, call 214-706-1466, fax 214-691-6342, or e-mail pubauth@heart.org. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;**33**(6):1756-824.
 39. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;**7**(6):751-9.
 40. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;**12**(10):1973-82.
 41. Johnson TW, Raber L, Di Mario C, Bourantas CV, Jia H, Mattesini A, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2019;**15**(5):434-51.
 42. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettsis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;**316**(22):1371-5.

