



Revista argentina de cardiología

ISSN: 0034-7000

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

CHARASK, ADRIÁN; COHEN ARAZI, HERNÁN; RIVERO, MIRZA; ALLIN, JORGE;  
ÁLVAREZ, JOSÉ; CAMPISI, ROXANA; CASEY, MARCELO; COSTABEL, JUAN PABLO;  
DEVIGGIANO, ALEJANDRO; DURONTO, ERNESTO; FERNÁNDEZ, HORACIO; GARCÍA  
ZAMORA, SEBASTIÁN; GÓMEZ SANTA MARÍA, HÉCTOR; HIGA, CLAUDIO; LOWENSTEIN,  
JORGE; MASOLI, OSVALDO; PALACIOS, ALEJANDRO; PÉREZ DE ARENAZA, DIEGO;  
SAAD, ARIEL; VILLARREAL, RICARDO; BARRERO, CARLOS MANUEL; BELARDI,  
JORGE; NAVARRO ESTRADA, JOSÉ LUIS; SALVATI, ANA; TAJER, CARLOS DANIEL  
Consenso de MINOCA. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva  
Revista argentina de cardiología, vol. 89, núm. 6, 2021, Noviembre-Diciembre, pp. 558-579  
Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20466>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305372671015>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en [redalyc.org](https://www.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

# SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## Consenso de MINOCA

### Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva (Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC)

Consenso de MINOCA / Versión resumida  
(Versión completa ver área de consensos - SAC)

#### **Director**

Dr. Adrián Charask<sup>MTSAC</sup>

#### **Subdirector**

Dr. Hernán Cohen Arazi<sup>MTSAC</sup>

#### **Secretaria académica**

Dra. Mirza Rivero<sup>MTSAC</sup>

#### **Comité de Redacción**

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

#### **Comité Asesor**

Dr. Carlos Manuel Barrero<sup>MTSAC</sup>

Dr. Jorge Belardi<sup>MTSAC</sup>

Dr. José Luis Navarro Estrada<sup>MTSAC</sup>

Dra. Ana Salvati<sup>MTSAC</sup>

Dr. Carlos Daniel Tajer<sup>MTSAC</sup>

## Abreviaturas

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

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:558-579. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20466>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2021;89:491-493. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20455>

<b>1. Introducción</b>	561
1.1 Objetivo del consenso	561
1.2 Nomenclatura	561
1.3 Definición de infarto. “Revolución de las troponinas”	561
1.4 MINOCA	562
<b>2. Epidemiología del MINOCA: prevalencia, factores de riesgo y pronóstico</b>	563
<b>3. Estudios invasivos en MINOCA</b>	563
3.1 Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o la presencia de nódulos calcificados. OCT e IVUS.	563
3.2 Disección coronaria espontánea.	563
3.3 Embolia coronaria.	563
3.4 Espasmo de arterias coronarias	565
3.4.1 Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación.	565
3.4.2 Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario.	565
3.4.3 Contraindicaciones para realizar una prueba de espasmo	566
3.4.4 Interpretación de la prueba de espasmo coronario	566
3.4.5 Prueba de acetilcolina y ergonovina. Protocolo para su utilización.	566
3.4.6 Seguridad de las pruebas de vasoespasmo.	566
<b>4. Estudios no invasivos en MINOCA</b>	567
4.1 Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA.	567
4.1.1 Microcirculación coronaria evaluada por Doppler	567
4.1.2 El ecocardiograma en el estudio del espasmo vascular.	567
4.2 Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma	568
4.3 Diagnóstico de MINOCA con resonancia magnética y angiotomografía coronaria	568
4.3.1 Infarto agudo de miocardio	568
4.3.2 Miocarditis	569
4.3.3 Takotsubo.	569
4.3.4 Miocardiopatías.	569
<b>5. Trombosis coronaria espontánea en MINOCA</b>	570
5.1 Trombofilias y trombosis arteriales.	570
5.2 Tratamiento	570
<b>6. Tratamiento de los MINOCA</b>	571
6.1 Tratamiento de causas específicas	571
6.1.1 Infarto de causa aterosclerótica	571
6.1.2 Infarto de causas no ateroscleróticas	572
6.1.2.1 Angina vasoespástica.	572
6.1.2.2 Angina microvascular	572
6.1.2.3 Disección coronaria	572
6.1.3 Terapéuticas antianginosas de segunda línea o elección	572
<b>7. Perspectivas futuras</b>	575
<b>8. Limitaciones</b>	575
<b>9. Conclusiones</b>	575
<b>10. Referencias</b>	576

# Infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Objetivo del consenso

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

### 1.2 Nomenclatura

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

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

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

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

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

### 1.3 Definición de infarto. “Revolución de las troponinas”

La aparición de las troponinas (Tn) como biomarcadores cardíacos más sensibles y específicos determinó que la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) colaboraran para redefinir al IAM utilizando un enfoque clínico y bioquímico. Los pacientes que presentan elevación y descenso de Tn con al menos un valor por encima del límite superior normal en el contexto de isquemia miocárdica deben clasificarse como IAM. Sobre la base de estos nuevos conceptos y hallazgos, se creó la definición universal de infarto publicada por primera vez en 2000. Esta normativa engloba a todos los tipos de IAM, pero debió ser redefinida cuatro veces dada la falta de especificidad de los biomarcadores para poder diferenciar causa isquémica, lesión miocárdica no isquémica o causa no cardíaca.

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

- Síntomas (angina, equivalente anginoso).
  - Cambios electrocardiográficos (elevación o infradesnivel del segmento ST, cambios en la onda T o nuevas ondas Q).
  - Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad.
  - Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.
- Sobre la base de estas características, se ha clasificado el IAM en 5 tipos

**Tipo 1**

Rotura o erosión de placa con oclusión aterotrombótica (IAMCEST)

Rotura o erosión de placa sin oclusión aterotrombótica (IAMSEST)

**Tipo 2**

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

Enfermedad coronaria previa.

Espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación.

Diseccción coronaria no aterosclerótica.

Embolia coronaria.

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

**1.4 MINOCA**

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

**Tabla 1.** Criterios para la definición de MINOCA. 4.<sup>a</sup> definición universal de IAM

**Síndrome clínico angiográfico cuya fisiopatología es la isquemia miocárdica**

**1. Infarto agudo de miocardio**

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

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

**2. Arterias coronarias epicárdicas no obstructivas:**

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

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

**3. Diagnósticos alternativos de lesión miocárdica descartan MINOCA**

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

El MINOCA constituye un síndrome clínico angiográfico que, por definición, obedece a diferentes causas, pero cuya fisiopatología debe ser la isquemia miocárdica. Es necesario que exista el diagnóstico de infarto agudo de miocardio de acuerdo a la 4.<sup>a</sup> definición universal y enfermedad coronaria no obstructiva (<50% o coronarias normales). Con respecto a las causas, puede ser por infarto tipo I (rotura o erosión de placa) o tipo II (espasmo, disección coronaria o enfermedad microvascular); en este contexto, se debe diferenciar de los desajustes de oferta y demanda de oxígeno (crisis hipertensiva o taquiarritmias). Es muy importante también el diagnóstico diferencial con afecciones o daño directo del miocardio, como son las miocarditis o la enfermedad de Takotsubo, que pueden simular un MINOCA. En este sentido, el término MINOCA también puede ser pensado como una clasificación operativa que permite gatillar los algoritmos para confirmar el infarto o diferenciarlo de una enfermedad propia del miocardio (Figuras 1-3). Es así como en la literatura se ha incorporado la expresión *working diagnosis*, que indica un trabajo minucioso para el diagnóstico de MINOCA descartando oclusiones ocultas, disección coronaria o causas no cardíacas. (4)

Finalmente, las causas que pueden producir un MINOCA recorren todo el árbol coronario, desde las arterias coronarias epicárdicas hasta la microcirculación inclusive. Esta última tiene la particularidad de representar el

70% de la resistencia vascular miocárdica y no puede observarse en la coronariografía, dado que su calibre es menor que 0,5 mm. En forma resumida, podemos considerar las siguientes patologías que pueden causar MINOCA:

**a) Arterias coronarias epicárdicas**

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

**b) Microcirculación coronaria**

- Espasmo de la microcirculación
- Disfunción microvascular

La complicación de una placa aterosclerótica puede producir MINOCA como consecuencia de una obstrucción total que tuvo un proceso de lisis o embolización distal. En pacientes con coronarias normales, solo podremos saber si la causa es por espasmo si lo presenta en forma espontánea o inducida por las pruebas de vasorreactividad. Las trombosis, las embolias y la disección pueden presentarse con obstrucciones <50%, y deberá hacerse el diagnóstico diferencial con los accidentes de placa, o bien estas pueden pasar inadvertidas en la cinecoronariografía, dado que pueden ocluir ramas secundarias o distales. Ante la sospecha de esta situación, se debe revisar nuevamente la cinecoronariografía y tratar de identificar alteraciones de la motilidad parietal que nos permitan establecer cuál ha sido la rama comprometida, y es la resonancia magnética el estándar de oro para identificar la zona infartada (*working diagnosis*). Una alteración de la microcirculación puede ser la causa de MINOCA, tanto por espasmo como por vasodilatación inadecuada; para confirmar esta situación debemos recurrir también a diferentes pruebas invasivas o no invasivas. A lo largo de este consenso se desarrollan en profundidad cada uno de estos temas.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL MINOCA: prevalencia, factores de riesgo y pronóstico

En la década de 1980, De Wood informó que aproximadamente el 10% de los pacientes con infarto de miocardio no tenían enfermedad coronaria obstructiva de arterias epicárdicas que pudiera justificar el evento.<sup>(5)</sup> Una revisión sistemática de Pasupathy y col. indica una prevalencia de MINOCA del 6%, con un amplio margen que va del 1% al 15%.<sup>(6)</sup> Esto se debe, principalmente, a diferencias en las poblaciones de estudio y la heterogeneidad de su definición.

En cuanto a la etiología de los MINOCA, los trabajos realizados con resonancia cardíaca (RMC), tomografía de coherencia óptica (OCT) y pruebas de vasorreactividad, comienzan a sugerir las causas más frecuentes. Usando una combinación de resonancia cardíaca y evaluación intravascular con OCT se puede definir la etiología de la isquemia en el 57,5% al 85% de los casos; las causas más frecuentes son los accidentes de placa (rotura 35%, erosión 30% y nódulo cálcico 2,5%) y, en un porcentaje menor de pacientes, la disección coronaria espontánea y la trombosis aislada.<sup>(7,8)</sup> Además, en un estudio en el que se realizó prueba de vasorreactividad a los pacientes sin etiología evidente, el resultado fue positivo en el 46%; con un 65% atribuible a espasmo de arterias epicárdicas y un 35% a espasmo de la microvasculatura.<sup>(9)</sup>

El pronóstico de los pacientes que presentan MINOCA depende de la causa subyacente y, actualmente, se encuentra bajo una investigación muy activa. La revisión sistemática de Pasupathy y col. informó un mejor pronóstico en los pacientes de MINOCA en comparación con infarto con enfermedad coronaria aterosclerótica (IAM-ECE), con una mortalidad hospitalaria del 1,1% frente al 3,2% ( $p=0,001$ ) y una mortalidad a los 12 meses del 3,5% y del 6,7% ( $p = 0,003$ ), respectivamente.<sup>(6)</sup> El registro VIRGO, por su parte, mostró evoluciones similares entre los pacientes con y sin enfermedad epicárdica, con una mortalidad al mes del 1,1% y 1,7% ( $p=0,43$ ) y a 12 meses del 0,6% y 2,3% ( $p = 0,68$ ), respectivamente. Además, existe un riesgo sustancial de recurrencia de eventos durante el seguimiento de los pacientes con MINOCA, que es superior al que se observa en la población general sin enfermedad cardiovascular.<sup>(10)</sup> Aproximadamente el 25% de los pacientes con MINOCA experimentan angina en los siguientes 12 meses, frecuencia similar a la notificada en pacientes con IAM-ECE.<sup>(11)</sup>

### 3. ESTUDIOS INVASIVOS EN MINOCA (Tabla 2)

#### 3.1 Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o presencia de nódulos calcificados. OCT e IVUS

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

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

La RP es la lesión predominante, seguida por la EP, con incidencia variable según se trate de estudios histopatológicos o realizados *in vivo* con OCT. (12,13)

Las diferencias histopatológicas entre una placa rota y una placa erosionada se describen en la Tabla 1 del Material Suplementario.

La calcificación nodular es la protrusión del nódulo de calcio hacia la luz del vaso; en la angiografía, puede simular trombosis intraluminal; en ultrasonido y OCT, el aspecto es el de una masa convexa intravascular de superficie irregular. (14)

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

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

La OCT tiene mayor resolución espacial (10 a 20 micrones), pero menor penetración, y requiere del desplazamiento de sangre durante la adquisición. Su mayor resolución la hace el método de elección para la caracterización de placas vulnerables y complicadas en los SCA. La descripción completa comparativa de las características técnicas y la sensibilidad para detectar lesiones ateroscleróticas de la OCT y el IVUS se pueden ver en las Tablas 2 y 3 del Material Suplementario.

En el estudio International Women's Heart Attack Research Program (HARP) se evaluaron en forma prospectiva con RMC y OCT mujeres con IAM sin lesiones angiográficamente significativas. La OCT logró identificar una lesión posiblemente culpable en el 46% de los casos y la combinación de OCT y RMC identificó la causa probable del MINOCA en el 84,5% de los casos. (8)

En el estudio EROSION, los autores sugieren que cuando la causa del SCA es una EP diagnosticada por OCT, un tratamiento de doble antiagregación plaquetaria sin *stent* puede ser útil en aquellos en los que, inicialmente, la estenosis es menor del 70%. (15)

Evidencia más reciente sugiere una menor vulnerabilidad coronaria en pacientes con IAMCEST y lesión responsable con EP, lo que podría explicar, en parte, la mejor evolución alejada de estos pacientes con respecto a aquellos con lesión culpable por rotura de placa. (16)

#### 3.2 Disección coronaria espontánea

La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa poco frecuente de SCA, caracterizada por una separación no traumática ni iatrogénica de las capas de la pared arterial coronaria. Se presenta con una prevalencia calculada del 1,7% al 4%, aunque en mujeres menores de 50 años, podría representar un 25% o más de los casos. (17-19) Un porcentaje significativo de estas pacientes tiene estenosis moderadas con flujo TIMI 3.

El diagnóstico angiográfico no siempre es simple y, en algunos casos, las arterias pueden tener un aspecto pseudonormal. En una serie reciente, la presentación inicial como hematoma intramural fue la más frecuente (62%) y el flujo TIMI 3 estuvo presente en el 64% de los casos. (20)

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

#### 3.3 Embolia coronaria

La embolia coronaria (EC) puede ser causa de SCA. Una revisión de 12 años de coronariografías en pacientes con IAM sugiere que podría tener una prevalencia de hasta el 3% (21) y su prevalencia en pacientes con MINOCA es desconocida.

El diagnóstico diferencial con la trombosis sobre una disrupción de placa es difícil; se han propuesto **criterios mayores y menores** que sugieren la etiología embólica. (21) (Tabla 4 del Material Suplementario).

### 3.4 Espasmo de arterias coronarias

La definición de espasmo coronario ha sido estandarizada internacionalmente por el grupo COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group); conceptualmente, se puede definir como una intensa vasoconstricción de una arteria coronaria epicárdica (>90%) que compromete el flujo miocárdico, acompañada de angina de pecho y cambios isquémicos transitorios del ECG, que ceden con la utilización de nitratos. (22) (Tabla 5 del Material Suplementario)

El espasmo puede estar ocasionado por una hiperreactividad de la pared vascular ante estímulos endógenos, pero también exógenos (cocaína o metanfetaminas), y, actualmente, se considera de causa multifactorial. (23)

Un vasoespasmo prolongado en el tiempo puede ocasionar un MINOCA. En un estudio donde se realizó prueba de vasorreactividad a pacientes con MINOCA sin causa evidente, la prueba fue positiva en el 46% de los casos (65% espasmo de arterias epicárdicas y 35% de la microvasculatura), lo que sugiere que es un mecanismo muy prevalente en esta enfermedad. (9)

El diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con reiterados episodios de angina en reposo, con patrón específico (por lo común, nocturno), particularmente con elevación transitoria del segmento ST del electrocardiograma, que responden a nitratos. Lamentablemente, esto ocurre en la minoría de los casos y se debe recurrir a las pruebas de provocación de espasmo coronario para llegar al diagnóstico. Estas pruebas pueden realizarse de forma segura con inyección intracoronaria (IC) de acetilcolina (ACh) o ergonovina (Ergo), como se destaca en una revisión sistemática de 10 estudios que comprendieron 9444 pacientes, donde no se reportaron muertes y hubo una incidencia baja de complicaciones, tanto mayores (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) como menores (bradicardia transitoria, bloqueo auriculoventricular avanzado o fibrilación auricular paroxística). En comparación con la Ergo, la ACh mostró una tasa significativamente mayor de complicaciones mayores (1,09% vs. 0,15%;  $p < 0,001$ ) y menores (5,87% vs. 2,36%;  $p < 0,001$ ). (24)

#### 3.4.1 Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación

Los trastornos en la microcirculación, conocidos como disfunción microvascular (DMV), pueden ser causa de MINOCA, tanto por espasmo como por vasodilatación inadecuada, y se pueden poner en evidencia en el laboratorio de hemodinamia con una prueba endotelio-dependiente o endotelio-independiente, de acuerdo con la respuesta a la ACh (liberación de óxido nítrico del endotelio normal) o adenosina (estimulación de receptores A<sub>2</sub> del músculo liso de la pared vascular), respectivamente. (25) Se ha establecido una definición estandarizada de angina microvascular que incluye a pacientes con angina de pecho, arterias coronarias sin obstrucciones y una alteración en el flujo coronario. (26) (Tabla 6 del Material Suplementario).

El diagnóstico de espasmo microvascular es indirecto, dado que la microcirculación coronaria no puede ser visualizada debido a su pequeño diámetro (500  $\mu\text{m}$ ). Si al utilizar la prueba de ACh o Ergo se induce la aparición de cambios isquémicos en el electrocardiograma, angina o bien elevación de ácido láctico en el seno coronario, sin alteración visible del flujo en las arterias epicárdicas, se asume el diagnóstico de espasmo microvascular.

Los trastornos clínicos de disfunción microvascular coronaria se han descrito, en gran medida, en pacientes que presentan angina estable. (27) La alteración de la reserva de flujo coronario se determina con la respuesta hiperémica a estímulos vasodilatadores, como la inyección intracoronaria de adenosina.

Los trastornos de la microcirculación también pueden medirse por el flujo coronario lento, un fenómeno angiográfico que puede ocurrir espontáneamente y se caracteriza por un retraso en el pasaje de contraste angiográfico, de tal manera que para llenar un vaso coronario epicárdico en reposo deben pasar tres o más latidos cardíacos (>25 fotogramas para teñir completamente de contraste una arteria coronaria). (28)

En la práctica clínica, la evaluación de espasmo de arterias coronarias epicárdicas y de DMV podría ser más adecuada utilizando pruebas combinadas.

La disfunción microvascular coronaria se puede detectar en el 30% al 50% de los pacientes con angina crónica estable sin obstrucciones coronarias significativas en la angiografía coronaria; (27) sin embargo, su incidencia como causa de MINOCA es desconocida.

#### 3.4.2 Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario

La vasodilatación endotelio-dependiente puede ser estimulada de diferentes formas, pero la más común es la infusión de ACh, que, en condiciones normales y con un endotelio sano, produce vasodilatación por la liberación de óxido nítrico a través de receptores muscarínicos. Cuando hay daño endotelial o se bloquea el óxido nítrico sintetasa, la arteria responde a la ACh con vasoconstricción por estímulo de los receptores muscarínicos del músculo liso, sin antagonismo por la ausencia de óxido nítrico. La Ergo actúa a través de los receptores serotoninérgicos. Diferentes mediadores pueden tener el potencial de causar diferentes respuestas. Goto y col. demostraron similar

respuesta con ambos fármacos en los 134 vasos de 171 pacientes con estenosis <50%. La concordancia fue del 94% en todos los vasos. La tasa de no concordancia de la coronaria derecha fue significativamente más alta que la de la coronaria izquierda (10% vs. 4%;  $p < 0,01$ ). Sin embargo, la ACh provocó espasmos más difusos y distales y la Ergo provocó espasmos focales y proximales.

La sensibilidad de la inyección intracoronaria (IC) de ACh fue del 90% en la angina variante y la especificidad alcanzó el 99%. A menudo se observó espasmo coronario multivaso. (29) La prueba de provocación de espasmo de ACh reemplazó a la inyección endovenosa de Ergo como la prueba estándar para la inducción de espasmo de las arterias coronarias en los laboratorios de cateterismo en Japón. La inyección IC de ACh es el estándar de oro para diagnosticar la angina variante. Este método se emplea para documentar el espasmo de las arterias coronarias.

### 3.4.3 Contraindicaciones para realizar una prueba de espasmo

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

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

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

El estudio requiere la firma de consentimiento informado.

### 3.4.4 Interpretación de la prueba de espasmo coronario

Resultados posibles:

1. Prueba negativa con respuesta vasodilatadora: vasodilatación sin síntomas ni cambios en el electrocardiograma; endotelio normal.
2. Prueba negativa con respuesta vasoconstrictora: vasoconstricción sin síntomas ni cambios en el electrocardiograma; indicativa de disfunción endotelial, sobre todo con la dosis inicial.
3. Prueba positiva de espasmo epicárdico, requiere los siguientes tres criterios:
  - reproducción de los síntomas.
  - cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia, usualmente elevación o depresión de ST 0,1 mV. Se ha descrito también la aparición de onda U negativa.
  - espasmo  $\geq 90\%$  del diámetro del mismo segmento de la arteria respecto del basal (con administración previa de nitroglicerina); puede ser focal, multisegmentario o difuso.
4. Prueba positiva de espasmo microvascular: síntomas y cambios electrocardiográficos (igual que el anterior), pero sin visualización de espasmo coronario epicárdico.

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

Diámetro de la estenosis =  $100 - [(\text{vasoconstricción con ACh-Ergo}/\text{diámetro pos-NTG}) \times 100]$ . Resultado positivo  $\geq 90\%$ . (30)

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

### 3.4.5 Prueba de acetilcolina y ergonovina. Protocolo para su utilización (ver Material Suplementario)

#### 3.4.6 Seguridad de las pruebas de vasoespasmo

Realizadas por grupos con experiencia, las pruebas de acetilcolina y ergonovina son seguras, y, en grandes series con más de 2500 pacientes, no se registran complicaciones mayores. (31)

En un metaanálisis de varios estudios con más de 6000 procedimientos, los porcentajes de complicaciones mayores (arritmias ventriculares, necesidad de reanimación cardiopulmonar o infarto) y menores (bradicardia sintomática, bloqueo auriculoventricular transitorio, aparición de arritmias auriculares o embolia aérea) fueron del 1% y 6%, respectivamente, sin que se registrara la muerte de ningún paciente. (24) (Tabla 11 del Material Suplementario).

**Tabla 2.** Recomendaciones para la realización de estudios invasivos en MINOCA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Realizar ventriculografía en la cinecoronariografía inicial para evaluar motilidad parietal si no ha sido valorada por otro método y no hay contraindicaciones (insuficiencia cardíaca o renal).	I	B
– Realizar IVUS u OCT en pacientes con sospecha de MINOCA en el cateterismo diagnóstico inicial para identificar rotura, erosión de placa o trombosis. (15) (centro con disponibilidad).	Ila	B
– Realizar IVUS u OCT para identificar rotura o erosión de placa en pacientes en los que la RMC sugiere infarto por compromiso de vaso epicárdico. (14, 15)	Ila	B
– Por su mayor definición, la OCT es preferible al IVUS en la caracterización del endotelio coronario. (32)	Ilb	B
– Realizar prueba de vasorreactividad intracoronaria en pacientes con sospecha de vasoespasmismo coronario, descartando otras causas de MINOCA (DCE, trombosis o embolias) luego de 48 h del evento índice. (15)	Ila	B
– No realizar prueba de vasorreactividad con FE <35% o enfermedad coronaria significativa (TCI >50% o algún vaso principal >70%).	III	C

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

## 4. ESTUDIOS NO INVASIVOS EN MINOCA (Tabla 3)

### 4.1 Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA

Debido a su amplia disponibilidad, costo relativamente bajo y ausencia de contraindicaciones, la ecocardiografía transtorácica (ETT) puede emplearse en la valoración inicial del paciente con sospecha de SCA en los servicios de emergencia. (33) El objetivo principal del estudio está orientado a la detección de trastornos de motilidad miocárdica (tanto regional como global) de ambos ventrículos que sugieran la presencia de isquemia o necrosis para el diagnóstico diferencial con miocarditis, Takotsubo, cardioembolias y causas no coronarias, entre otras.

#### 4.1.1 Microcirculación coronaria evaluada por Doppler

En los pacientes con MINOCA, la evidencia de disfunción microvascular permite establecer la posible causa de la isquemia. Desde el punto de vista ecocardiográfico, puede evaluarse en forma integral la circulación coronaria a través de la medición de la reserva coronaria (RC). (26) Esta resulta del cociente entre la velocidad diastólica del flujo coronario durante el apremio en relación con el basal, y se considera normal un valor mayor o igual a 2. Se lleva a cabo con una elevada factibilidad (mayor del 95%) en la porción media/distal de la arteria descendente anterior (DA), dada su proximidad con la pared torácica, y puede realizarse también sobre la arteria descendente posterior (60%) y arteria obtusa marginal (rama de la circunfleja) en aproximadamente un 40% de los pacientes explorados. La inducción de hiperemia se realiza con adenosina o dipiridamol. Hay que tener en cuenta que esta evaluación no discrimina entre enfermedad macrovascular y microvascular. El diagnóstico de DMV se establece cuando hay reducción de la RC y se descarta una lesión coronaria epicárdica subvalorada. (34)

Una vez superado el cuadro agudo, los pacientes con disfunción microvascular suelen presentar un patrón de respuesta al eco estrés que consiste en angina, cambios electrocardiográficos, ausencia de alteraciones de la motilidad y eventual compromiso de la RC. La falta de trastornos de la motilidad miocárdica es consecuencia de la alteración del subendocardio de manera limitada y, posiblemente, parcheada, que no llega a alcanzar una masa crítica para producir hipocinesia. (35) Se ha postulado que la evaluación de la deformación longitudinal y circunferencial por *speckle tracking* (rastreo de marcas) por estratos del miocardio puede sugerir isquemia microvascular en pacientes con eco estrés con dipiridamol sin trastornos en la motilidad, pero con signos de isquemia en el electrocardiograma y síntomas. (36)

En la Tabla 12 del Material Suplementario se resumen las ventajas y limitaciones de la determinación de la reserva coronaria por ecocardiografía.

#### 4.1.2 El ecocardiograma en el estudio del espasmo vascular

En aquellos pacientes en los que se sospecha vasoespasmismo coronario como causa de MINOCA, es posible su estudio no invasivo mediante ecocardiografía utilizando diferentes apremios: hiperventilación, hiperventilación combinada con ejercicio e hiperventilación combinada con frío.

La prueba de eco estrés con Ergo intravenosa no está avalada en las principales guías de recomendaciones clínicas debido al riesgo de complicaciones, que eventualmente pueden ser graves, sobre todo el espasmo coronario refractario. (37)

## 4.2 Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma

Una sustancial proporción de pacientes sintomáticos en el contexto de enfermedad epicárdica no obstructiva presenta disfunción microvascular (DMV) como sustrato funcional, la cual no puede ser diagnosticada por estudios que brindan información anatómica. (38,39) Desde la cardiología nuclear, las guías europeas recomiendan la evaluación de la reserva coronaria por tomografía por emisión de positrones (PET), con una indicación clase IIb, nivel de evidencia B, como subrogante de la DMV. (40) Más recientemente, las guías de uso apropiado de la sociedad de medicina nuclear de Estados Unidos (SNMMI) consideran como apropiada la evaluación de la microcirculación por PET en pacientes con enfermedad no obstructiva y sintomáticos por dolor precordial. (41) La PET junto con los trazadores de perfusión (N-13 amonio y Rb-82) permite la evaluación de la perfusión miocárdica, la función ventricular y la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) en mililitros por gramo por minuto. Esta cuantificación absoluta de flujo se realiza en forma global, por territorio vascular coronario y por segmento del ventrículo izquierdo. (42) La evaluación del FSM durante el estrés farmacológico (adenosina, dipiridamol, regadenoson) y en reposo permite el cálculo de la RC ( $RC = \text{FSM hiperémico} / \text{FSM reposo}$ ). La RC es un parámetro que evalúa los efectos de la enfermedad coronaria epicárdica, de la enfermedad aterosclerótica difusa y de la disfunción microvascular sobre la perfusión del tejido miocárdico. Se considera RC preservada cuando el valor es mayor de 2,5; cuando es de 2-2,5 se considera como zona gris y cuando es menor de 2 se asume como patológica. (43) Demostrar una disminución de la RC es hoy una parte del diagnóstico integral de la angina microvascular en pacientes con dolor precordial. (26)

La estimulación simpática inducida por el test del frío nos indica, preferentemente, la vasodilatación de la microcirculación endotelio-dependiente. (42) La cuantificación absoluta del FSM en reposo y frío podría ser de utilidad para desenmascarar el espasmo microvascular como causa de dolor precordial en pacientes con EC no obstructiva. Un incremento del FSM mayor del 50% ante el frío nos refiere una función endotelial preservada. (42)

La técnica de perfusión miocárdica relativa convencional con SPECT en reposo, frío y dipiridamol brinda muy poco rédito diagnóstico en la mayoría de los pacientes con angina microvascular y no se recomienda. (42,44)

Ante la posibilidad de realizar un estudio de cuantificación del FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío, recomendamos realizar estos estudios a aquellos pacientes con sospecha de disfunción microvascular como causa de MINOCA, o que presenten dolor precordial persistente, a pesar del tratamiento médico óptimo. (45)

## 4.3 Diagnóstico de MINOCA con resonancia magnética y angiotomografía coronaria

En pacientes con diagnóstico presuntivo de MINOCA, la resonancia magnética cardíaca permite la aproximación diagnóstica en el 70% de los casos; el resto presenta estudios normales. Por otro lado, cabe destacar que el paciente con MINOCA que presenta una RMC normal tiene un buen pronóstico alejado. (46)

La RMC permite evaluar alteraciones de la motilidad en las secuencias cines, la presencia de edema miocárdico en las secuencias ponderadas en T2 y la presencia de inflamación y fibrosis a nivel miocárdico a través de la secuencia de tardío (RT). Las imágenes de T1 *mapping* permiten evaluar injuria y fibrosis difusa, y las imágenes de T2 *mapping* son más exactas para la cuantificación del edema que las secuencias tradicionales de T2. (47)

La secuencia ponderada en T2 es conveniente efectuarla de forma temprana, dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas, antes que la injuria miocárdica resuelva o revierta, a fin de aumentar la *performance* diagnóstica, fundamentalmente en la miocarditis y el síndrome de Takotsubo. (48) La presencia de realce tardío y sus distintos patrones de distribución a nivel miocárdico otorgan la mejor *performance* diagnóstica de la RMC. (1,48)

La angiotomografía coronaria tendría utilidad cuando existen dudas sobre la presencia de aterosclerosis o disección de las arterias coronarias, así como para valorar la extensión y caracterizar las lesiones coronarias en pacientes con MINOCA. (3) También es posible la evaluación de la reserva de flujo fraccional (FFR) de manera no invasiva por angiotomografía coronaria. (49) Los hallazgos de la angiotomografía podrían seleccionar a pacientes aptos para técnicas invasivas como la OCT o el IVUS y definir la naturaleza del MINOCA. (50)

### 4.3.1 Infarto agudo de miocardio

Las lesiones isquémicas son reconocidas por presencia de alteraciones de la motilidad parietal (hipocinesia, acinesia o discinesia), edema y realce tardío subendocárdico o transmural en segmentos relacionados con un territorio coronario. (51) Asimismo, ante la presencia de lesiones de características embólicas, se deberá excluir la presencia de fuentes embolígenas, como el foramen oval permeable, el fibroelastoma papilar y el mixoma. (52)

### 4.3.2 Miocarditis

La miocarditis representa un 27-33% de los pacientes con sospecha diagnóstica de MINOCA. (48,53) Los criterios de Lake Louise modificados para el diagnóstico de miocarditis con la incorporación de las secuencias de T1 y T2 *mapping* refuerzan el rol de la resonancia magnética, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%. (54,55)

En las secuencias ponderadas en T2 y T2 *mapping*, el edema puede ser localizado o difuso. El edema difuso puede no ser discernible visualmente, por lo que se recomienda realizar el análisis cuantitativo de la intensidad de señal del músculo cardíaco y el esquelético, considerando patológico un valor mayor de 1,9 de la razón entre ambos o mediante secuencia de T2 *mapping*. (56) Es recomendable realizar las secuencias de T2 edema de forma temprana, dentro de las 2 semanas, a fin de aumentar el rédito diagnóstico, dado que la presencia de edema es un fenómeno que desaparece con la resolución del cuadro. (48)

El realce tardío miocárdico se manifiesta con dos patrones comunes de presentación, intramiocárdico a predominio septal y epicárdico/intramiocárdico, generalmente parcheado a nivel de la pared lateral del ventrículo izquierdo. (54) Por regla general, el subendocardio no se halla comprometido en pacientes con miocarditis, hecho que lo diferencia claramente de la fibrosis característica del infarto de miocardio. (56) Las secuencias de T1 *mapping* muestran prolongación de la señal del miocardio en las áreas de injuria por miocarditis. (55)

### 4.3.3 Takotsubo

El síndrome de Takotsubo representa un 9-11% de los pacientes con diagnóstico inicial de MINOCA. (48,57) En las secuencias cine, es característica la hipocinesia o acinesia de los segmentos medios y apicales asociada a hiperdinamia de los segmentos basales. Otra característica distintiva del síndrome de Takotsubo es la ausencia de defectos de perfusión en reposo y realce tardío. (58-60)

### 4.3.4 Miocardiopatías

Ocasionalmente, las miocardiopatías se manifiestan como MINOCA, entre ellas se encuentran la miocardiopatía dilatada y la miocardiopatía hipertrófica. (52) La RMC colaboraría en el diagnóstico diferencial en estas entidades, principalmente a través de la evaluación morfológica y la presencia de realce tardío.

**Tabla 3.** Recomendaciones para la realización de estudios no invasivos en MINOCA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Realizar ecocardiograma transtorácico en pacientes con MINOCA, con el objetivo de valorar la presencia de trastornos de motilidad regional y global de ambos ventrículos y para valorar diagnósticos alternativos (cardioembolias, miocardiopatías, síndrome aórtico agudo, entre otros). (33)	I	B
– Realizar ecocardiograma transesofágico cuando se sospecha la etiología cardioembólica como causa del cuadro de MINOCA y el estudio transtorácico no es concluyente al respecto.	I	B
– En pacientes con MINOCA y sospecha de disfunción microvascular, la valoración de la reserva coronaria de manera no invasiva a través del ecocardiograma transtorácico es una opción razonable.	IIa	C
– En pacientes en los que se sospecha vasoespasmismo como causa de MINOCA, puede utilizarse un ecocardiograma estrés con hiperventilación y/o frío para confirmar este diagnóstico.	IIa	C
– En pacientes con MINOCA o que continúan con episodios de dolor precordial, a pesar del tratamiento médico óptimo, se recomienda la prueba de PET o SPECT-CZT (SPECT basado en cadmio-zinc-telluride) inducida por vasodilatadores intravenosos (dipiridamol, adenosina, regadenoson o benodenoson); esta constituye un método adecuado para cuantificar el FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío (disfunción endotelial).(61)	IIb	C
– No se recomienda SPECT dada su baja sensibilidad	III	B
– La RMC está indicada en todo paciente con MINOCA sin una causa subyacente evidente. (4,6,47,50,52)	I	B
– La angiogramografía coronaria no invasiva permite dilucidar causas de MINOCA ocultas en la CCG convencional (DCE, oclusiones ocultas) y valorar en forma no invasiva FFR.(50,51,62)	IIb	B

MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. PET: tomografía con emisión de positrones. SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único. RMC: resonancia magnética cardíaca. FSM: flujo sanguíneo miocárdico. RC: reserva coronaria. DCE: disección coronaria espontánea. FFR: reserva de flujo fraccional. CCG: cinecoronariografía

## 5. TROMBOSIS CORONARIA ESPONTÁNEA EN MINOCA

La trombosis aguda de una arteria coronaria puede estar asociada a un accidente de placa (rotura, erosión, ulceración, nódulo calcico), pero también puede ocurrir sin evidencia de enfermedad aterosclerótica subyacente; como desarrollaremos en este apartado. En ambos casos, la trombosis intracoronaria puede estar relacionada con estados de hipercoagulabilidad (hereditarios o adquiridos), que deben ser sospechados y estudiados, ya que pueden tener un tratamiento específico (Tabla 4).

**Tabla 4.** Sospecha de estados de hipercoagulabilidad

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

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

PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica. HIT: Trombocitopenia inducida por heparin. VITT: Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna

### 5.1 Trombofilias y trombosis arteriales

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

Las **trombofilias hereditarias** no son infrecuentes en la población general y son halladas en el 14% de los pacientes con MINOCA. (6) Son más frecuentes en mujeres jóvenes y tienen variaciones según la raza y las etnias. (63) Son algunos ejemplos el factor V de Leiden, la elevación del factor de Von Willebrand, la resistencia o la deficiencia de proteína C o de proteína S y el polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). (64) Este último ha demostrado incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, especialmente la variante homocigota 4G4G (la variante heterocigota es común en la población general). El resto de las trombofilias hereditarias se asocian, más que nada, a eventos venosos, por lo que no deberían estudiarse en fenómenos arteriales como el MINOCA. (65)

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

A partir de la pandemia por COVID-19, se están adquiriendo nuevos conocimientos sobre los efectos protrombóticos de la infección por coronavirus y de la trombocitopenia trombótica inducida por vacunas (VITT) en la prevalencia y la evolución de eventos cardiovasculares. (66,67) Sin embargo, aún no pueden sacarse conclusiones robustas como para comentar estos hallazgos. (68)

### 5.2 Tratamiento (Tabla 5)

En el caso de trombosis intracoronaria sospechada o probada, es razonable continuar con doble terapia antiplaquetaria por al menos un mes o hasta hacer el diagnóstico de trombofilia. El tratamiento con aspirina debe permanecer en forma indefinida.

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K está indicado solo en los pacientes con síndrome antifosfolipídico, sumado a aspirina (RIN entre 2 y 3). No está indicado el tratamiento con anticoagulantes orales directos (DOAC). (69)

**Tabla 5.** Recomendaciones para la realización de estudios y tratamiento en pacientes con sospecha o confirmación de estados de hipercoagulabilidad

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Ante la sospecha de un estado de hipercoagulabilidad, referir al paciente a un especialista en hematología para su estudio e indicación de tratamiento anticoagulante y otro específico, cuando corresponda.	I	C
– El estudio de los factores procoagulantes debe realizarse al menos 12 semanas luego del evento agudo y debe incluir al menos los 3 test asociados con el síndrome antifosfolípido y el polimorfismo del PAI. (70)	I	B
– En los pacientes con sospecha de trombosis coronaria espontánea, se debería indicar doble antiagregación plaquetaria (AAS + inhibidores P2Y12), desde la fase aguda hasta completar los estudios de trombofilias.	Ila	C
– En pacientes con síndrome antifosfolípido, debe iniciarse anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. (69)	I	B
– No está indicada la utilización de anticoagulantes directos. (69)	III	B

## 6. TRATAMIENTO DE LOS MINOCA

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

### 6.1 Tratamiento de causas específicas (Tabla 6)

#### 6.1.1 Infarto de causa aterosclerótica

Dado que un elevado porcentaje de los casos de MINOCA tienen la misma fisiopatología que los síndromes coronarios agudos con enfermedad obstructiva significativa, es razonable considerar y son de fundamental importancia las medidas estrictas y monitoreadas de control de los factores de riesgo coronario (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes) y el estímulo para favorecer la actividad física, el control de peso y una alimentación saludable, tal como lo establecen los consensos de prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. (71)

Respecto del tratamiento farmacológico, una de las drogas más recomendadas internacionalmente en los MINOCA es la aspirina, sobre todo cuando existen evidencias o alta sospecha de erosión o accidente de placa. (1,2,72-74).

La doble antiagregación plaquetaria (DAPT) es el tratamiento de elección en los SCA (75,76); en cambio, la evidencia en los MINOCA es contradictoria, limitada, sesgada y proviene de análisis retrospectivos de registros multicéntricos de países europeos (SWEDEHEART, Pro ACS) o de análisis *post hoc* de subgrupos de estudios aleatorizados con poblaciones como la del estudio CURRENT-OASIS 7, donde se evaluó el uso de DAPT en 1599 pacientes con MINOCA y se observó incluso que con altas dosis de clopidogrel aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares mayores sin un incremento del sangrado (HR 2,74;  $p=0,033$ ). (77-79)

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

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

En 2021, Nordenskjöld y col. presentaron el estudio MINOCA-BAT (79), un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto, que intentará evaluar en un diseño factorial 2 x 2 la utilidad de los betablo-

queantes y los IECA/ARA II para reducir el punto final compuesto de muerte de cualquier causa, reinternación por infarto, ACV o insuficiencia cardíaca en el seguimiento de pacientes sin disfunción ventricular izquierda ni insuficiencia cardíaca durante la internación.

### 6.1.2 Infarto de causas no ateroscleróticas

#### 6.1.2.1 Angina vasoespástica

En la angina vasoespástica debe recomendarse la suspensión del tabaco y mantener un adecuado control de la presión arterial, de la glucemia, de los lípidos y del peso corporal. (37)

Los nitratos son los fármacos de elección y los bloqueantes cálcicos, solos o combinados con nitratos, se emplean en caso de episodios refractarios a la monoterapia. Una dosis promedio de 240-360 mg/día de verapamilo o diltiazem, o de 40-60 mg/día de nifedipina, previene en un 90% el espasmo coronario.

Los betabloqueantes están desaconsejados en este tipo de angina, debido a que al bloquear el efecto  $\beta$  pueden dejar liberado el efecto  $\alpha$  vasoconstrictor. (80)

#### 6.1.2.2 Angina microvascular

La angina de causa microvascular posee mecanismos distintos. El estudio BHF CorMicA (*British Heart Foundation Coronary Microvascular Angina*) (45), analizó en una población de pacientes con isquemia con coronariopatía no obstructiva (INOCA), si un tratamiento estratificado de acuerdo a la fisiología coronaria estudiada de forma invasiva, mejora la calidad de vida *vs* un tratamiento estándar. A la población con alteración microvascular se los trató con betabloqueantes (nebivolol), cambios en el estilo de vida, estatinas e IECA y a los pacientes con angina vasoespástica se los trató estimulando el cese tabáquico y cambios del estilo de vida, el uso de bloqueantes cálcicos y nitratos de larga duración. La respuesta a 6 meses fue una reducción significativa en eventos anginosos y un incremento significativo en la calidad de vida, lo cual sugiere que la evaluación de la fisiología coronaria de forma invasiva y el entendimiento fisiopatológico de los síntomas permite un tratamiento personalizado (medicina de precisión) con mejoría de la calidad de vida.

El registro REACH (81) no encontró beneficios en la utilización prolongada de betabloqueantes, tanto en pacientes con infarto previo como pacientes con enfermedad coronaria sin infarto previo y pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Las estatinas podrían tener un mecanismo protector a través de su acción sobre el endotelio. Los bloqueantes cálcicos presentan una respuesta errática. En algunos estudios han demostrado beneficio, probablemente por el comportamiento mixto de vasoconstricción a nivel microvascular. Los nitratos, si bien pueden tener alguna utilidad en el momento anginoso, suelen ser poco tolerados en estos pacientes.

Mención aparte merecen los IECA/ARA II. Estudios de la década de los 90, como el de Kaski y col. (82), demostraron efectos beneficiosos de estos fármacos en reducción de eventos en los pacientes reconocidos en esa época como síndrome X. El mecanismo no está del todo claro. Una de las hipótesis sería que estos fármacos podrían mejorar la función microvascular al contrarrestar el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II.

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

#### 6.1.2.3 Disección coronaria

Una vez realizado el diagnóstico de DCE, se debe preferir el tratamiento conservador (basado en opiniones de expertos). (83-86) En el seguimiento, se debe evitar la angiografía coronaria recurrente de rutina, dado que el beneficio no supera los riesgos potenciales (disecciones iatrogénicas). Se recomienda obtener imágenes arteriales extracoronarias dada la asociación con las displasias fibromusculares en otros territorios.

No existen pautas con respecto al tratamiento médico óptimo de las DCE. Existe evidencia favorable para la utilización de betabloqueantes. (84)

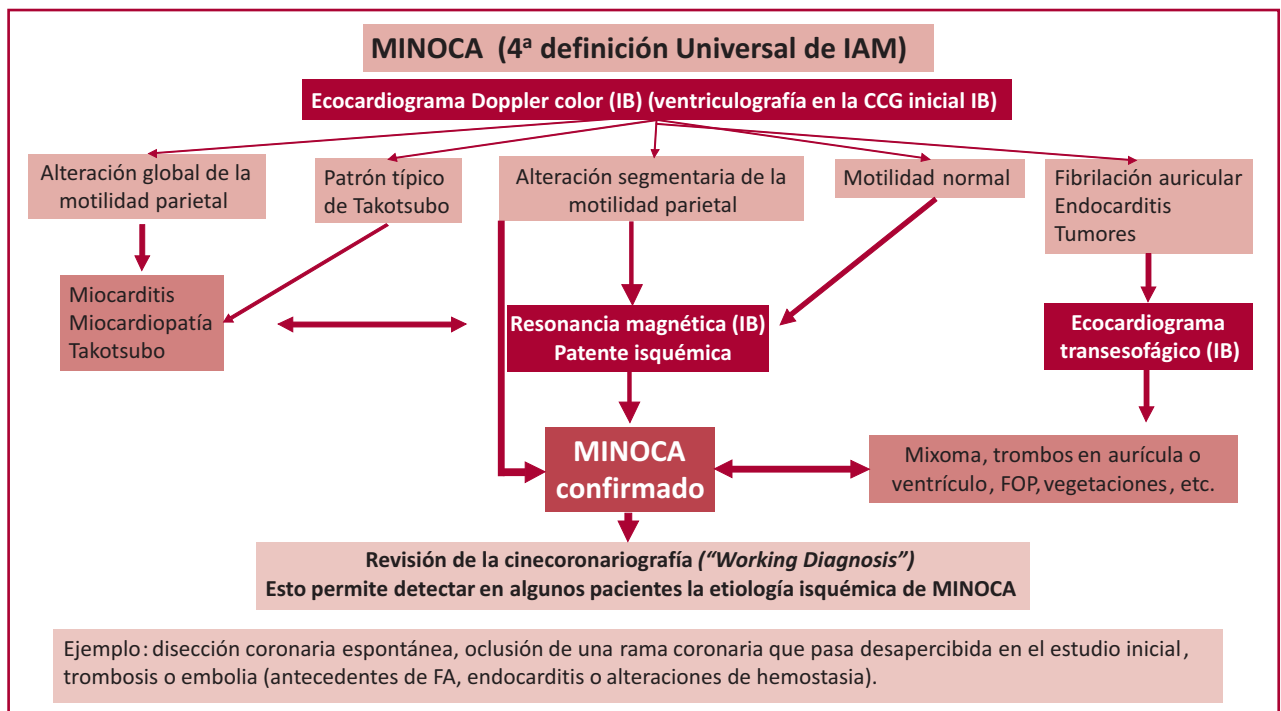
### 6.1.3 Terapéuticas antianginosas de segunda línea o elección

La trimetazidina, la ranolazina (ambas disponibles en el país) y el nicorandil (no disponible en el país) son drogas con menor evidencia sobre puntos finales duros en los MINOCA (87-91). El metaanálisis de Zhu y col. ha informado que la ranolazina y el nicorandil podrían tener efectos beneficiosos sobre el índice de reserva de perfusión miocárdica y el índice de resistencia microvascular en pacientes con disfunción microvascular. (92) En todo caso, constituyen alternativas que podrían indicarse en forma escalonada en los casos refractarios a los medicamentos de primera línea anteriormente mencionados. La evidencia es aún menos firme en el caso de otras drogas como la aminofilina o el dipiridamol, explorados con escasa evidencia en los cuadros coronarios estables y mínima en los MINOCA.

**Tabla 6.** Tratamiento de MINOCA (trombosis en apartado específico)

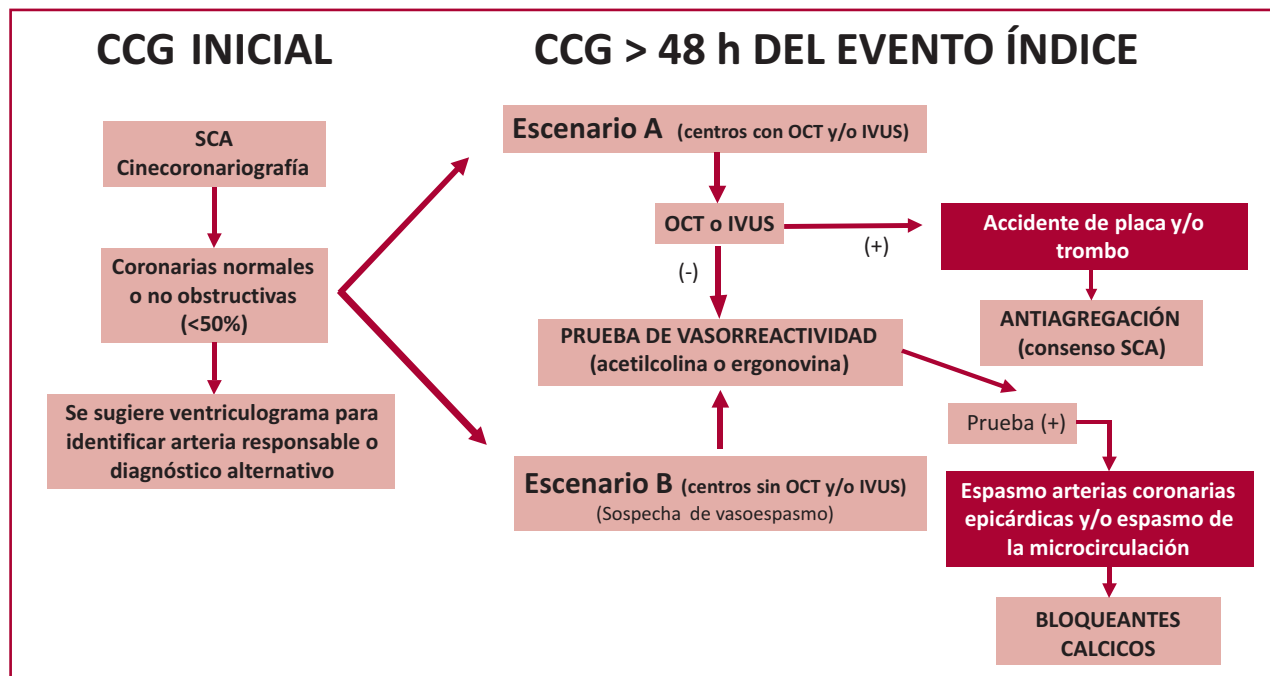
Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Sospecha o evidencia de accidentes de placa o erosión: comenzar con antiagregantes, de acuerdo con las guías nacionales de síndromes coronarios agudos. (75,76)	I	C
– Estatinas a dosis intensiva en todos los pacientes con MINOCA.(77)	I	B
– En los casos de evidencia o alta sospecha de vasoespasmismo de arterias coronarias epicárdicas o espasmo microvascular, se recomienda el uso de bloqueantes cálcicos (diltiazem, verapamilo) y nitratos (endovenosos y orales). (93-97)	I	B
– En los casos de evidencia o alta sospecha de disfunción microvascular, se recomienda el uso de betabloqueantes (nebivolol), bloqueantes cálcicos, estatinas y IECA y ARA II, salvo contraindicaciones o intolerancia.	IIa	C
– En pacientes con disfunción microvascular que no responden a las recomendaciones previas, se recomienda tratamiento con trimetazidina o ranolazina.	IIa	C
– En los casos de disección coronaria espontánea, se recomiendan los betabloqueantes, junto con la aspirina.	IIa	C

MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II



**Fig. 1.** Algoritmo para el diagnóstico de MINOCA

MINOCA: infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva, IAM: infarto agudo de miocardio, CCG: cinecoronariografía, FOP: foramen oval permeable, FA: fibrilación auricular.

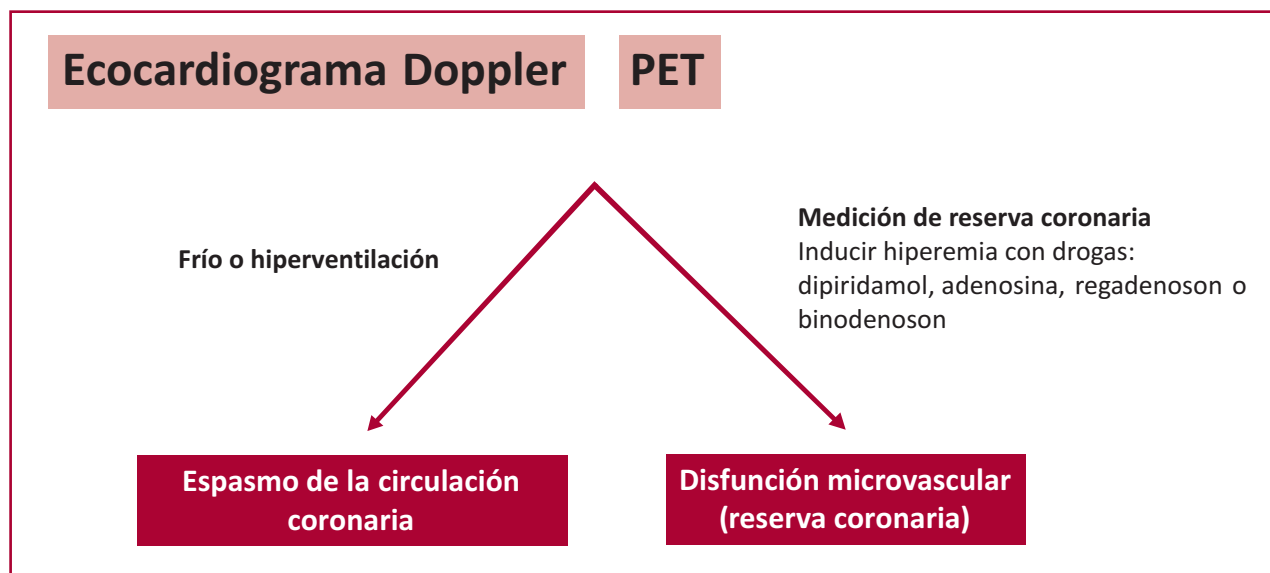


**Fig. 2.** Diagnóstico de la causa de MINOCA de acuerdo a las posibilidades del centro

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

**Escenario B:** centro sin posibilidad de realizar imágenes intracoronarias.

MINOCA: infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva, CCG: cinecoronariografía SCA: Síndrome coronario agudo, OCT: tomografía de coherencia óptica, IVUS: ultrasonido intravascular.



**Fig. 3.** Evaluación no invasiva

**Espasmo de la circulación coronaria o medición de la reserva coronaria**

PET: Tomografía por emisión de positrones.

## 7. PERSPECTIVAS FUTURAS

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

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

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

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

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

## 8. LIMITACIONES

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

## 9. CONCLUSIONES

El MINOCA (infarto sin enfermedad coronaria obstructiva con estenosis <50%) es un IAM cuya prevalencia es de alrededor del 6%; esta entidad es más frecuente en pacientes jóvenes y de sexo femenino comparada con los infartos con enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica. Esta categoría de IAM se ha incorporado a la 4.<sup>a</sup> definición universal de infarto. Se trata de un síndrome clínico-angiográfico, dado que el diagnóstico requiere *sine qua non* de una angiografía coronaria y establecer la causa isquémica. La elevación de troponinas no establece la causa isquémica y estas pueden aumentar por inflamación del miocardio (miocarditis) o causas extracardíacas, como la embolia de pulmón, por lo que la resonancia magnética es una herramienta fundamental cuando la causa subyacente no es evidente. El origen de la isquemia coronaria requiere de un proceso diagnóstico, “*working diagnosis*”, en el que se reevalúe la angiografía, buscando disección coronaria espontánea u obstrucciones totales de ramas coronarias que pasaron inadvertidas en una primera instancia. También puede requerir de estudios intracoronarios (OCT/IVUS) para saber si es de origen aterotrombótico, por trombos *in situ* o cardioembolias. En caso de coronarias normales o ausencia de trombo, el espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación requerirán pruebas de vasorreactividad en forma invasiva o no invasiva. Asimismo, puede aportar datos adicionales la valoración de la microcirculación con pruebas de hiperemia endotelio-independiente (adenosina) o endotelio-dependiente (ACh o test de frío), lo que puede ayudar a elegir la terapéutica apropiada.

El tratamiento se debe orientar a la causa que originó el MINOCA. Si hay causa aterotrombótica, se utiliza antiagregación según las guías correspondientes. Las estatinas parecen ser drogas que mejoran la evolución y se recomiendan en forma sistemática. En caso de que se diagnostique espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación, los bloqueantes cálcicos son las drogas de elección. Los IECA/ARA II y betabloqueantes (neбиволол) se recomiendan en pacientes que presentan disfunción de la microcirculación coronaria. Se sugiere el tratamiento conservador en los pacientes con disección coronaria espontánea. En pacientes con factores de riesgo protrombótico, está indicada la antiagregación o anticoagulación.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
2. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891-e908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>
3. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, Ten Berg JM, Jukema JW, de Winter RJ, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J* 2020;28:116-30. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6>
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
5. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902. <https://doi.org/10.1056/NEJM198010163031601>
6. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
7. Gerbaud E, Arabucki F, Nivet H, Barbey C, Cetran L, Chassaing S, et al. OCT and CMR for the Diagnosis of Patients Presenting With MINOCA and Suspected Epicardial Causes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2619-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.045>
8. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation* 2021;143:624-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008>
9. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
10. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;146:207-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.001>
11. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, et al. Angina Frequency After Acute Myocardial Infarction In Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015;1:92-9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcv014>
12. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411>
13. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.071>
14. Ijichi T, Nakazawa G, Torii S, Nakano M, Yoshikawa A, Morino Y, et al. Evaluation of coronary arterial calcification - Ex-vivo assessment by optical frequency domain imaging. *Atherosclerosis* 2015;243:242-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.002>
15. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:122-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.007>
16. Cao M, Zhao L, Ren X, Wu T, Yang G, Du Z, et al. Pancoronary Plaque Characteristics in STEMI Caused by Culprit Plaque Erosion Versus Rupture: 3-Vessel OCT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1235-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.047>
17. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297-312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.034>
18. Saw J, Aymong E, Mancini GB, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014;30:814-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.011>
19. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M et al. Trends of Incidence, Clinical Presentation, and In-Hospital Mortality Among Women With Acute Myocardial Infarction With or Without Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Population-Based Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:80-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.016>
20. Garcia-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, Roura G, Sanz R, Barahona Alvarado JC, et al. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.002>
21. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation* 2015;132:241-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134>
22. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
23. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74:1255-65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.6.1255>
24. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017;244:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.109>
25. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction- Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016;81:3-11. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1002>
26. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
27. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135:1075-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534>
28. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202. <https://doi.org/10.1159/000063121>
29. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74:955-63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.955>

30. Gutierrez E, Gómez-Lara J, Escaned J, Cruz I, Ojeda S, Romaguera R, Moreno R. Valoración de la función endotelial y provocación de vasoespasm coronario mediante infusión intracoronaria de acetilcolina. Documento técnico de la ACI-SEC. REC Interv Cardiol 2021;3:286-96. <https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000211>
31. Sueda S, Miyoshi T, Sasaki Y, Sakaue T, Habara H, Kohno H. Safety and optimal protocol of provocation test for diagnosis of multivessel coronary spasm. Heart Vessels 2016;31:137-42. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0591-7>
32. Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, et al. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1166-76. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.026>
33. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normas y Consensos. Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. Rev Argent Cardiol 2016;84:378-401.
34. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. Cardiovasc Ultrasound 2005;3:8. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-8>
35. Galiuto L, Picano E. Stress echo in microvascular disease. In: Picano E. Stress echocardiography. 6<sup>th</sup> - Berlín: Springer International Publishing, 2017
36. Mandoli GE, Cameli M, Minardi S, Crudele F, Lunghetti S, Mondillo S. Layer-specific strain in dipyridamole stress echo: A new tool for the diagnosis of microvascular angina. Echocardiography 2018;35:2005-13. <https://doi.org/10.1111/echo.14180>
37. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). Circ J 2014;78:2779-801. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0098>
38. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010;362:886-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>
39. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. Eur Heart J 2014;35:3180-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu427>
40. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
41. Schindler TH, Bateman TM, Berman DS, Chareonthaitawee P, De Blanche LE, Dilsizian V, et al. Appropriate Use Criteria for PET Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 2020;61:1221-65. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.246280>
42. Campisi R, Marengo FD. Coronary microvascular dysfunction in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. Cardiovasc Diagn Ther 2017;7:196-205. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.04.08>
43. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. J Am Coll Cardiol 2013;62:1639-53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.076>
44. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:2625-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
45. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). JACC Cardiovasc Interv 2020;13:33-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.001>
46. Chopard R, Jehl J, Duthel J, Genon VD, Seronde MF, Kastler B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. Archives of cardiovascular diseases 2011;104:509-17. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2011.05.004>
47. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
48. Dastidar AG, Rodrigues JC, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. JACC Cardiovasc Imaging 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.010>
49. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Botker HE, Parner E, et al. Coronary CT Angiographic and Flow Reserve-Guided Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2018;72:2123-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043>
50. Yoo SM, Jang S, Kim JA, Chun EJ. Troponin-Positive Non-Obstructive Coronary Arteries and Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Definition, Etiologies, and Role of CT and MR Imaging. Korean J Radiol 2020;21:1305-16. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0064>
51. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 1999;100:1992-2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.19.1992>
52. Dastidar AG, Rodrigues JC, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac MRI in Patients with Troponin-Positive Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2015;8:28. <https://doi.org/10.1007/s12410-015-9345-x>
53. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghela, Chopard R, Collste O, Larauzdogoitia E, et al. Myocarditis or "true" infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. Atherosclerosis 2015;241:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816>
54. Doltra A, Stawowy P, Dietrich T, Schneeweis C, Fleck E, Kelle S. Magnetic resonance imaging of cardiovascular fibrosis and inflammation: from clinical practice to animal studies and back. Biomed Res Inter 2013;2013:676489. <https://doi.org/10.1155/2013/676489>
55. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72:3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
56. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol 2009;53:1475-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
57. Larauzdogoitia Zaldumbide E, Perez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, Rumoroso Cuevas JR, Onaindia JJ, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. Rev Esp Cardiol 2009;62:976-83. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)73263-3](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)73263-3)
58. Fernandez-Perez GC, Aguilar-Arjona JA, de la Fuente GT, Samartin M, Ghioldi A, Arias JC, et al. Takotsubo cardiomyopathy: assessment with cardiac MRI. AJR Am J Roentgenol. 2010;195:W139-45. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3369>
59. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J 2015;36:475-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>

60. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007;100:296-301. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.091>
61. Maltseva A, Mochula A, Vorobyeva D, Gulya M, Ryabov V, Zavadovsky K. The usage CZT SPECT to assess myocardial blood flow and flow reserve in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22 (Suppl. 1):jeaa356.338 <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.338>
62. Gard A, Lindahl B, Batra G, Hadziosmanovic N, Hjort M, Szummer KE, et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart* 2018;104:1284-91. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312409>
63. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1877-82. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04443.x>
64. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2097-107.
65. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:1-9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>
66. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020;324:799-801. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
67. Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;384:2254-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315>
68. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
69. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res* 2021;198:213-21. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.010>
70. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020;29:1571-93. <https://doi.org/10.1177/0961203320950461>
71. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(Supl. 2):1-17
72. 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:e009174. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174>
73. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017;135:1490-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666>
74. Cohen Arazi H, Iglesias R, Duronto E, Lescano A, Campisi R, Deviggiano A, et al. [Myocardial ischemia without coronary obstructions: MINOCA-INOCA. Review for decision making]. *Medicina (B Aires)* 2020;80:253-270.
75. Trivi M, Costabel JP, Spennatto M, Duronto E, Caccavo A, Mauro V y col. Consenso Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST-2019 (versión resumida). *Rev Argent Cardiol* 2020;88(supl. 6):1-13.
76. Tajer C, Charask A, Castillo Costa Y, Allín J, Antonietti L, Berrocal D y col. Consenso de síndrome coronario agudo con elevación ST. Actualización focalizada. *Rev Argent Cardiol* 2020;88 (Supl. 3):1-18.
77. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;135:1481-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336>
78. Montenegro Sa F, Carvalho R, Santos L, Ruivo C, Antunes A, Belo A, et al. Dual antiplatelet therapy in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease - insights from a nationwide registry. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2020;39:679-84. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.008>
79. Nordenskjold AM, Agewall S, Atar D, Baron T, Beltrame J, Bergstrom O, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. *Am Heart J* 2021;231:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.059>
80. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041-59. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
81. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12559>
82. Kaski JC, Rosano G, Gavielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:652-7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90750-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90750-1)
83. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jimenez-Quevedo P, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.014>
84. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659>
85. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Ertori F, Leonzi O, et al. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol* 2015;116:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.039>
86. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Writing C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>
87. Santoro A, Schiano Lomoriello V, Santoro C, Muscariello R, Galderisi M. Resolution of angina pectoris and improvement of the coronary flow reserve after ranolazine treatment in a woman with isolated impaired coronary microcirculation. *Case Rep Cardiol* 2013;2013:343027. <https://doi.org/10.1155/2013/343027>
88. Ahmed B, Mondragon J, Sheldon M, Clegg S. Impact of ranolazine on coronary microvascular dysfunction (MICRO) study. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:431-5. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.04.012>

89. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M et al. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:755-61. <https://doi.org/10.1007/BF00879868>
90. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.038>
91. Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, Astarita C, Coppola A, Romano C, et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Beyond the Heart Rate. *Adv Ther* 2015;32:757-67. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0237-x>
92. Zhu H, Xu X, Fang X, Zheng J, Zhao Q, Chen T, et al. Effects of the Antianginal Drugs Ranolazine, Nicorandil, and Ivabradine on Coronary Microvascular Function in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther* 2019;41:2137-52 e12. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.08.008>
93. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: a randomized double-blind trial. *Am Heart J* 1981;101:719-25. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90606-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90606-2)
94. Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, DeMaria AN, Kinney EL, et al. Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982;72:227-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90814-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90814-2)
95. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982;103:44-9. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90527-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90527-0)
96. Rosenthal SJ, Lamb IH, Schroeder JS, Ginsburg R. *Circ Res* 1983;52:I153-7.
97. Chahine RA, Feldman RL, Giles Long-term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary artery spasm TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90310-W](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90310-W)