

Artículo de Revisión

Angina microvascular, INOCA, MINOCA: no tan inocentes como parecen

Microvascular angina, INOCA, MINOCA: not as innocent as they seem

Stella M. Macín¹, Hugo R. Ramos², María L. Atencio³.

En representación del Comité de Cardiopatía Isquémica. FAC. 1 Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes. Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes. Argentina. 2 Instituto Modelo de Cardiología Privado S.R.L., Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Córdoba, Argentina. 3 Instituto del Corazón San Rafael. Hospital Español del Sur Mendocino. Mendoza, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de Septiembre de 2019

Aceptado después de revisión

el 18 de Octubre de 2019

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

MINOCA. INOCA.

Angina microvascular.

Pronóstico.

RESUMEN

MINOCA es un síndrome caracterizado por síntomas sugestivos de isquemia y arterias coronarias normales o con estenosis menor o igual a 50%, e **INOCA** a la presencia de isquemia sin enfermedad arterial coronaria obstructiva. Afecta más frecuentemente mujeres, con una prevalencia de 3.5 a 40%. Es multifactorial y puede corresponder a a) alteraciones coronarias epicárdicas (rotura de la placa aterosclerótica, ulceración, fisuras, erosión o disección coronaria con enfermedad arterial coronaria no obstructiva o sin enfermedad coronaria): infarto tipo 1; b) Desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno (como espasmo y embolia coronaria, infarto tipo 2); c) Disfunción endotelial coronaria (espasmo coronario epicárdico o disfunción microvascular, infarto tipo 2), y d) Secundario a trastornos miocárdicos sin implicación de las arterias coronarias (miocarditis, miocardiopatías, miocardiopatía de Tako-tsubo). El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los hallazgos del ECG y valores elevados de troponinas. Las imágenes tienen un rol determinante, así, es necesaria una angiografía para iniciar el diagnóstico de precisión y establecer la causa, y realizar una evaluación de la pared coronaria con IVUS u OCT, y cuando las lesiones son moderadas en muchas ocasiones es necesario utilizar FFR. El PET proporciona una evaluación altamente confiable de la microcirculación coronaria, la perfusión miocárdica, el flujo sanguíneo coronario y la función ventricular izquierda, su costo elevado hace que no sea posible su uso rutinario en nuestro medio. El tratamiento debe ser dirigido a corregir la causa, si hay obstrucción $\leq 50\%$ con evidencia de accidente o erosión de placa aterosclerótica, el tratamiento será el de un SCA.

Microvascular angina, INOCA, MINOCA: not as innocent as they seem

ABSTRACT

MINOCA is a syndrome characterized by symptoms suggesting normal ischemia and coronary arteries or with stenosis less than or equal to 50%, and **INOCA** by the presence of ischemia without obstructive coronary artery disease. It affects women more frequently, with a prevalence of 3.5 to 40%. It is multifactorial and may correspond to a) epicardial coronary abnormalities (atherosclerotic plaque rupture, ulceration, fissures, erosion or coronary dissection with non-obstructive coronary artery disease or without coronary heart disease): type 1 infarction; b) Imbalance between oxygen supply and demand (such as spasm and coronary embolism, type 2 infarction); c) Coronary endothelial dysfunction (epicardial coronary spasm or microvascular dysfunction, type 2 infarction), and d) Secondary to myocardial disorders without involvement of coronary arteries (myocarditis, cardiomyopathy, Takotsubo cardiomyopathy). Diagnosis is based on the clinical and ECG findings and elevated troponin values. Imaging has a determining role; thus, an angiography is necessary to start the diagnosis of accuracy and establish the cause, and to perform an evaluation of the coronary wall with IVUS or OCT, and when the lesions are moderate in many cases an FFR is necessary. PET provides a highly reliable evaluation of coronary microcirculation, myocardial perfusion, coronary blood flow and left ventricular function; but its high cost makes it not possible to use it routinely in our environment. Treatment should be aimed at correcting the cause; if there is $\leq 50\%$ obstruction with evidence of atherosclerotic plaque rupture or erosion, the treatment will be that of an ACS.

Keywords:

MINOCA. INOCA.

Microvascular angina.

Prognosis.

Por mucho tiempo se ha centrado el análisis de la enfermedad coronaria en la presencia o ausencia de lesiones obstructivas a nivel epicárdico, incurriendo en un preconcepto estrictamente anatómico del problema.

En los últimos años han surgido preguntas que obligaron a plantear hipótesis diferentes, en las cuales se impone un cambio de paradigma, debiendo considerar una fisiopatología múltiple y una dinámica variable en la isquemia miocárdica, y no limitarla solo a la obstrucción por placa de ateroma.

El infarto de miocardio (IM) sin aterosclerosis coronaria obstructiva (en inglés *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries* o **MINOCA**), es un síndrome caracterizado por un cuadro clínico con síntomas sugestivos de isquemia y arterias coronarias normales o con estenosis por angiografía <50%^{1,2}.

Asimismo la presencia de isquemia sin enfermedad arterial coronaria obstructiva corresponde a **INOCA**, (en inglés *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*)^{3,4}.

Generalmente, la ausencia de signos o síntomas característicos hacen difícil su diagnóstico ya que el dolor de pecho a menudo no se distingue entre el causado por la enfermedad coronaria obstructiva^{5,6}. Hombres y mujeres son afectados, pero las mujeres con este tipo de presentación se asocian con angina inestable, con una década mayor que la de los hombres^{3,7-12}. Otros factores incluyen la duración de la exposición a los factores de riesgo, la inflamación y las enfermedades autoinmunes, así como las posibles diferencias genéticas que contribuyen a la expresión de genes relacionados con el sexo y sus efectos sobre la función cardiovascular^{12,13}. La disfunción microvascular coronaria es un trastorno predominante en mujeres, a menudo perimenopáusicas o posmenopáusicas con un inicio de los síntomas entre los 40 a 50 años^{6,13-15}.

Los criterios clínicos para diagnóstico de **INOCA/MINOCA** son:^{9,10,13,16,17}

- Síntomas de isquemia miocárdica.
- Evidencia objetiva de isquemia (**INOCA**) / infarto (**MINOCA**); por ejemplo prueba de esfuerzo anormal o evidencia de IM de acuerdo a la cuarta definición universal de infarto.
- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o estenosis luminal epicárdica <50% en la angiografía coronaria invasiva^{6,10}.
- Sin un diagnóstico específico alterno (por ejemplo: sepsis, embolia pulmonar, miocarditis, etc.).

En los pacientes que cumplen estos criterios, las pruebas adicionales incluyen tests cardíacos no invasivos especializados o pruebas de reactividad coronaria invasiva para confirmar el diagnóstico^{13,18}.

PREVALENCIA

MINOCA fue descrito como necrosis miocárdica en ausencia de aterosclerosis coronaria significativa en autopsias^{3,4}. DeWood y col encontraron por angiografía enfermedad coronaria no obstructiva en 5% de los pacientes con IM¹⁹. DeWood, Miller y col detectaron por autopsias ausencia de enfermedad coronaria obstructiva en 6% de los infartos²⁰.

Existe una gran variabilidad, con un rango de 3,5% a 15%, atribuible a diferencias poblacionales y heterogeneidad en la definición¹². Un estudio encontró que 40% de las mujeres y 8% de los hombres tenían enfermedad arterial coronaria no obstructiva y hallazgos similares fueron observados en el registro CASS⁷.

Estudios retrospectivos de SCA observaron entre 10% y 25% de mujeres con angiogramas coronarios normales versus 6% a 10% en varones^{8,9,14}.

Una cohorte contemporánea informó una prevalencia de 8,8% y entre 10 y 25% en mujeres y 6 a 10% entre hombres que se presentaron con infarto sin elevación del ST (IAM-noST)^{22,23}.

En consecuencia, **MINOCA** no es una presentación rara de infarto, observándose con más frecuencia en mujeres jóvenes, de raza no caucásica, con menos factores de riesgo tradicionales, y usualmente se presenta con IAM-noST⁵. Los pacientes con **MINOCA** pueden tener IM de tipo 1 o tipo 2, según la definición universal y notablemente no es un síndrome benigno, con una tasa de mortalidad anual de 3,5%^{13,22}, y su evolución puede ser comparable al IM con lesiones coronarias ateroscleróticas^{1,10,23-26}.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos que contribuyen a **MINOCA** son multifactoriales y pueden operar solos o en combinación^{9,10,25}.

Los pacientes son más propensos a tener las comorbilidades habituales comunes a la enfermedad obstructiva, tales como diabetes, hipertensión, tabaquismo e insuficiencia cardíaca²⁵.

CAUSAS

Sus posibles etiologías pueden agruparse en:

a) Secundarias a alteraciones coronarias epicárdicas (rotura de la placa aterosclerótica, ulceración, fisuras, erosión o disección coronaria con enfermedad arterial coronaria no obstructiva o sin enfermedad coronaria): infarto tipo 1;

b) Desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno (como espasmo y embolia coronaria, infarto tipo 2);

c) Disfunción endotelial coronaria (espasmo coronario epicárdico o disfunción microvascular, infarto tipo 2),

d) Secundario a trastornos miocárdicos sin implicación de las arterias coronarias (miocarditis, miocardiopatías, miocardiopatía de Tako-tsubo)²⁷.

Enfermedad de la placa aterosclerótica coronaria.

MINOCA comprende 5-20% de todos los infartos de tipo 1, y estudios con IVUS identificaron ruptura y erosión de la placa en más de 40% de pacientes^{22,27-29}.

Con imágenes intracoronarias de OCT es posible observar mionecrosis con ruptura y erosión de placas con trombosis y espasmo, o una combinación de estos procesos³⁰. La RNMc puede mostrar grandes áreas de edema miocárdico con o sin pequeñas áreas de necrosis, o un área más pequeña y bien definida de gadolinio con realce tardío que mejora, sugiriendo el compromiso de un vaso más pequeño por embolización aterotrombótica^{30,31}.

Disección coronaria. Suele causar infarto por obstrucción luminal y puede presentarse con un hematoma intramural coronario sin desgarro de la íntima, y en la mayoría de los casos está presente la displasia vascular, con cambios en la composición íntima-media debida a hormonas^{12,28,32}.

Espasmo coronario. Refleja una hiperreactividad del músculo liso vascular a sustancias vasoespásticas endógenas o agentes exógenos como cocaína o metanfetaminas. MINOCA puede ser la presentación de novo para pacientes con angina vasoespástica, o un evento interino en formas crónicas del trastorno^{8,9,12,14}. En un ensayo reciente, las pruebas de provocación fueron positivas en 46% de pacientes con MINOCA³³. La prueba de vasorreatividad con resultado positivo augura un peor pronóstico^{12,25,33}.

Otras causas frecuentes.

Miocarditis, miocardiopatías, Tako-tsubo, constituyen alrededor de 50% de todos los casos de MINOCA. Actualmente, no es infrecuente el uso de sustancias simpaticomiméticas como cocaína o metanfetaminas que pueden provocar MINOCA³⁴⁻³⁶.

En la FIGURA 1 se muestra un algoritmo de las causas de MINOCA y test que investigan las etiologías.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico, ECG y troponina establecen el diagnóstico de SCA, después del cual los estudios por imágenes tienen un rol determinante.

Angiografía coronaria invasiva.

Por definición MINOCA requiere de arterias coronarias sin enfermedad aterosclerótica o con una obstrucción <50%, por lo tanto es necesaria una angiografía coronaria invasiva (ACI) para iniciar el trabajo diagnóstico de precisión y establecer la causa^{16,17}. Un metaanálisis reunió datos de la Angiografía Coronaria por Tomografía Computada (ACTC) pero las recomendaciones actuales se basan en la ACI por lo que ésta sigue siendo el método de elección^{17,37,38}.

Debido a que las arterias con una estenosis <50% pueden haber tenido un accidente de placa o erosión con trombosis o disección, en los centros que cuenten con la tecnología apropiada y experiencia, es recomendable realizar una eva-

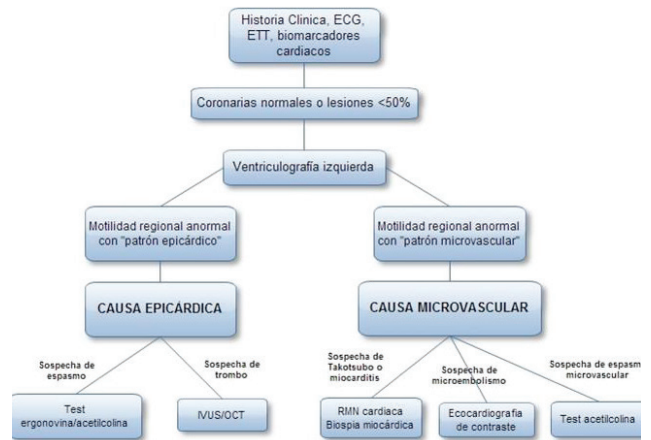


FIGURA 1.

Algoritmo de las causas y test que investigan las etiologías de MINOCA.

luación de la pared coronaria con IVUS, OCT o ACTC como se discutirá más adelante¹⁶. En las lesiones con estenosis cercanas a 50% o dudosas, se recomienda utilizar FFR para estimar si la lesión es hemodinámicamente significativa o no; si FFR es <0.80 no se considera que sea MINOCA sino enfermedad coronaria obstructiva; si el valor medido es normal (>0.80), se considera diagnóstico positivo para MINOCA³³.

La evaluación del ventriculograma izquierdo también es importante, ya que si la disfunción ventricular es segmentaria y se limita a territorios coronarios específicos lo más probable es que se trate de una lesión coronaria obstructiva aterosclerótica, espasmo o embolia coronaria; en cambio si las alteraciones de la motilidad son más difusas y no respetan una distribución segmentaria, es probable que se trate de enfermedad microvascular. En el primer caso será de utilidad la evaluación angiográfica para detectar la presencia de trombos o anomalías por IVUS, OCT o ACTC, o por las pruebas para detectar espasmo coronario³³. En el segundo, la RNMc con gadolinio, el ecocardiograma de contraste, los test para medir la reserva de flujo coronario con adenosina o dipiridamol intravenoso, o la inyección intracoronaria de acetilcolina o ergonovina¹⁶.

Ultrasonido Intravascular y Tomografía por Coherencia Óptica.

El IVUS es útil al posicionarlo en las porciones proximales de vasos epicárdicos en busca de ruptura de la placa o ulceración, presencia de trombo, o disección espontánea de la arteria coronaria. Mediante IVUS se identificaron alteraciones de la placa en 38% de pacientes y ulceración en 10%^{5,34,38,39}.

La OCT tiene una resolución diez veces mayor que IVUS, y puede identificar con precisión placas con una gran contenido lipídico y capa fibrosa delgada^{34,40}. En Argentina, es más probable contar con IVUS que con OCT.

TABLA 1.

Guía de pruebas de reactividad coronaria.

(Basado con modificaciones en: Borja Ibáñez et al. *Eur Heart J* 2018; 39: 119-177).

	Disfunción coronaria microvascular	Disfunción coronaria macrovascular
Disfunción endotelio dependiente	Vasodilatación intracoronaria anormal a acetilcolina	Flujo sanguíneo coronario reducido en respuesta a la acetilcolina intracoronaria
Disfunción no endotelio dependiente	Vasorreactividad anormal a nitroglicerina intracoronaria	Flujo sanguíneo coronario reducido en respuesta a la acetilcolina intracoronaria

Tests de vasorreactividad coronaria.

Las pruebas para espasmo coronario o enfermedad microvascular se realizan de manera invasiva con la angiografía coronaria. En ausencia de anomalías evidentes como disección, accidente de placa, erosión, embolia coronaria, Tako-tsubo, miocarditis, miocardiopatía, IM tipo 2 por causa extracardíaca, etc, se recomiendan los tests de Acetilcolina o Ergonovina. Estos han mostrado ser seguros en manos experimentadas y contribuyen al diagnóstico final. El test de vasorreactividad invasivo consiste en administrar durante la angiografía coronaria de Acetilcolina o Ergonovina en dosis escalonadas, y un minuto después de la inyección se realiza una nueva angiografía coronaria, o cuando el paciente presenta dolor de pecho o cambios en el ECG. Se considera un test positivo para espasmo cuando se produce una reducción del diámetro coronario focal o difuso >90% comparado con el estado basal, que se relaja después de la administración de nitroglicerina y reproduce los síntomas o los cambios isquémicos en el ECG. Por el contrario, se considera que hay espasmo microvascular cuando aparecen angina y cambios isquémicos del ST sin que se detecte espasmo >90% en arterias epicárdicas³³. **TABLA 1.**

Resonancia Nuclear Magnética cardíaca.

Las imágenes de RNMc son útiles para detectar miocarditis y cardiomiopatías o confirmar el diagnóstico de IM o evaluar funcionalmente el flujo coronario; esto tiene importancia porque un número significativo de MINOCA son producidos por las dos primeras y no necesitarán prevención secundaria o drogas antiplaquetarias como cuando se diagnostica IM con enfermedad aterosclerótica^{41,42}.

Dastidar y col mostraron en un grupo de 388 pacientes, que en 74% fue posible llegar a un diagnóstico con las imágenes de RNMc: el 25% tuvo diagnóstico de cardiomiopatía, miocarditis 25% e infarto 25%, mientras que el resto fueron normales⁴³. Otro estudio mostró que en 87% de los pacientes se llegó a un diagnóstico y la causa más frecuente fue miocarditis (37%), seguida por cardiomiopatía de

Takotsubo (27%), IM (21%) y otras etiologías (3%)⁴⁴. En la mayor parte de los reportes la RNMc fue realizada 2 a 37 días después de la ACI, y permitió precisar el diagnóstico etiológico en 50-87% de los casos. Se debe seguir un protocolo que permita una evaluación completa, y actualmente está en evaluación uno cuya hipótesis permitiría diagnosticar al menos 70% de los casos. En general, sería recomendable realizarla 2-4 días después de la ACI cuando con ésta no fue posible llegar al diagnóstico⁴³⁻⁴⁶.

Tomografía por Emisión de Positrones.

El PET proporciona una evaluación altamente confiable de la microcirculación coronaria, de la perfusión miocárdica, flujo sanguíneo coronario y de la función ventricular izquierda^{37,46}. Pero debido a su elevado costo y poca disponibilidad, en nuestro país como en otros, aun esta técnica no es ampliamente utilizada¹⁵.

Angiografía Coronaria por Tomografía Computada.

La ACTC permite evaluar la presencia de obstrucciones y además la pared vascular coronaria. Sin embargo, el diagnóstico de precisión todavía corresponde a la angiografía coronaria invasiva [16]. Estaría indicada para evaluar la pared coronaria en obstrucciones <50%, aunque como en la mayoría de las otras técnicas todavía falta evidencia para hacer recomendaciones y éstas están bajo estudio. Debido a que se utiliza contraste yodado como en la angiografía coronaria, sería recomendable realizar la ACTC unos 30 días después para prevenir la nefropatía por contraste^{12,42,47}.

Tests de trombofilia.

En una revisión sistemática se encontró que hasta en 14% de los pacientes se detectaron pruebas anormales con factor V de Leiden, déficit de proteína C y S, y déficit de factor XII, por lo que sería recomendable en algunos pacientes realizar pruebas de screening⁵.

- Algoritmo diagnóstico de infarto sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva. **FIGURA 1.** (Con modificaciones, basado en: Nicolli G, et al. *Eur Heart J* 2015;36(8): 475-81). **ECG:** electrocardiograma, **ETT:** ecocardiograma transtorácico, **IVUS:** untrasonido intravascular, **OCT:** tomografía de coherencia óptica.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con MINOCA depende de la causa subyacente y se encuentra actualmente bajo activa investigación. **TABLA 2.**

La mayoría de los estudios han demostrado que los pacientes con MINOCA tienen mejores resultados que los que tienen infarto con lesiones coronarias obstructivas. Sin embargo este hallazgo no es consistente en todos los informes. En el estudio **VIRGO** los pacientes con MINOCA tenían similares tasas de mortalidad a 1 mes y 1 año que aquellos con lesiones obstructivas^{12,32,48}.

TABLA 2.

Etiología de MINOCA.

(Basado con modificaciones en: Jacqueline E. Tamis-Holland et al. *Circulation* 2019; 139: 00-00).

Mecanismos	Desórdenes clínicos	Evaluación diagnóstica
Causas no cardíacas		
Clearance de troponina reducido	Insuficiencia renal	Creatinina sérica
Incremento de las presiones derechas	Tromboembolismo pulmonar	AngioTAC de arterias pulmonares. Angioresonancia de vasos pulmonares
Causas cardíacas		
Disfunción miocárdica estructural	Cardiomiopatía	Eco doppler cardíaco RNM cardíaca
Inflamación	Miocarditis	PCR, RNM cardíaca Ecocardiografía Doppler color
Espasmo arterial coronario	Angina vasoespástica	Test de provocación con acetilcolina. Screening de drogas: cocaína, metanfetaminas
Disfunción microvascular	Angina microvascular Espasmo coronario Flujo coronario lento	Reserva de flujo coronario Test de provocación de acetilcolina Flujo TMI
Trombofilia	Factor V de Leiden Déficit de proteína C o S Déficit de factor XII	Trombofilia Screening diagnóstico

En el registro **SWEDHEART**, con un seguimiento medio de 4,1 años, la mortalidad fue del 13,4%, 7,1% sufrió otro infarto de miocardio, 4,3% tuvo accidente cerebrovascular isquémico, 6,4% fue hospitalizado por insuficiencia cardíaca, y 3,6% tuvo sangrado^{5,28,34}.

Recientemente, un estudio con RNMc mostró que los pacientes con peor pronóstico son los que tienen miocardiopatía como enfermedad causante de **MINOCA** y los que se presentan con IM con elevación del ST en el ECG⁴³.

Predictores de resultados adversos.

INOCA. La edad avanzada, hipertensión, diabetes y tabaquismo fueron asociados con mayor mortalidad, mientras que el sexo, hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, o la probabilidad de enfermedad coronaria previa no lo fueron³⁴.

MINOCA. El sexo femenino y una edad más joven (edad mediana=59 vs 64 años) fueron los únicos predictores independientes^{5,7,9,34,37}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de **MINOCA** permite una adecuada estratificación de riesgo para futuros eventos cardiovasculares, así como la caracterización para dirigir la terapia y mejorar la probabilidad de éxito terapéutico^{9,32,34}.

- En **FIGURA 2.** Algoritmo diagnóstico para **MINOCA** (Con modificaciones, basado en: Agewall S et al. *Eur Heart J* 2016).

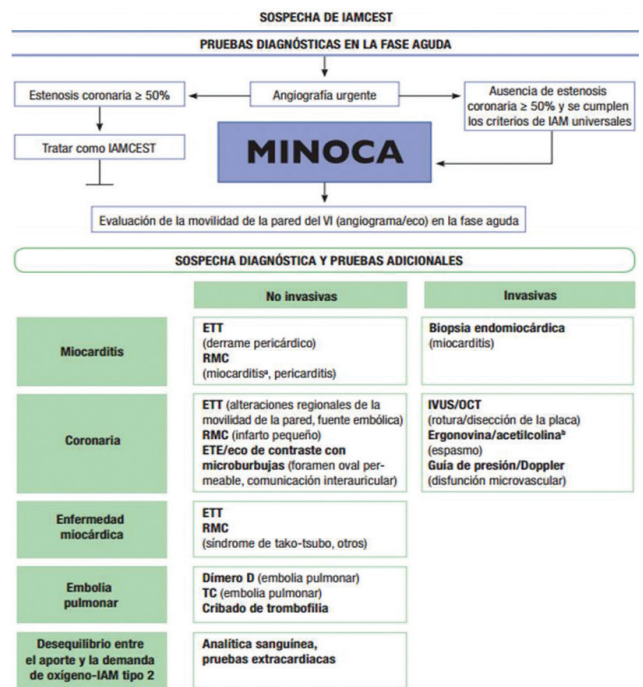


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico para **MINOCA**. **ETT:** Eco transtorácico; **RMC:** resonancia magnética cardíaca. **ETE:** Eco transesofágico. **IVUS:** intravascular ultrasound; **OCT:** tomografía de coherencia óptica.

TABLA 2.

Tratamiento de pacientes con angina, evidencia de isquemia y lesiones coronarias no obstructivas^{11,34}.

Disfunción coronaria microvascular
Anormalidades en la función endotelial
• Inhibidores de la enzima de conversión
• Estatinas
• Suplementos de L-Arginina
• Ejercicio aeróbico
• Contrapulsación externa mejorada
Anormalidades en la función no endotelial
• β -bloqueantes y alfa y β -bloqueantes
• Nitratos
Antianginosos.
• Ranolazina
• Ivabradina
• Xantinas
Optimización de mecanismos de ahorro de energía en el cardiomiocito (bloqueo de la beta-oxidación, favoreciendo el consumo de glucosa por encima de los ácidos grasos).
• Trimetazidina
Anormalidades en la función del músculo (angina de Prinzmetal)
• Bloqueantes cálcicos
• Nitratos
Anormalidades en la nocicepción
• Medicación con bajas dosis de antidepresivos tricíclicos
• Estimulación de la médula espinal
• Terapia cognitiva conductual

TRATAMIENTO. TABLA 3.

Como en toda patología en **INOCA** o **MINOCA**, se debe tratar la causa, es decir que si hay obstrucción <50% pero evidencia de accidente o erosión de placa aterosclerótica, el tratamiento será como el de un SCA (aspirina, antiagregantes plaquetarios y estatinas) y podrían beneficiarse de inhibidores de la enzima convertidora (IECA)^{49,50}.

Los ensayos previos de estatinas con IVUS han documentado que la prevención secundaria incidió de manera favorable en la progresión, o incluso regresión de la aterosclerosis en las arterias coronarias, así como en el músculo liso endotelial^{10,16,34}.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) mejoran la tolerancia al ejercicio y los síntomas de angina. En un ensayo auxiliar de WISE, las mujeres que utilizaban quinapril mejoraron los síntomas de angina^{28,29,51}.

Los pacientes con hipertensión esencial tuvieron marcada mejoría después de 12 meses de tratamiento con perindopril, con regresión de fibrosis periarteriolar observada en la biopsia^{52,46}.

En disección coronaria se prefiere un enfoque conservador, porque la intervención coronaria y colocación de stents tienden a propagar la disección, mientras que los resultados son aceptables con tratamiento médico. La supervivencia hospitalaria y a largo plazo es muy buena pero hay 27% de recurrencia de eventos a 5 años. En la actualidad, no existe un tratamiento efectivo para reducir el riesgo a largo plazo. A pesar de la falta de evidencia, los beta bloqueantes y la terapia antiplaquetaria única son considerados en el tratamiento médico^{27,29}.

En los trastornos con espasmo coronario epicárdico las drogas de elección son los bloqueantes de los canales de calcio, pero otras drogas alternativas se pueden considerar como nitratos, nicorandil, cilostazol y estatinas.

En los trastornos de la microcirculación, los beta bloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio son hasta el momento las drogas de elección a pesar de que cuando no son efectivas, se ha sugerido un esquema basado numerosas drogas alternativas como L-arginina, ranolazina, nitratos, ivabradina, IECA, estatinas, xantinas, dipiridamol, alfa bloqueantes, imipramina, o estrógenos para pacientes seleccionadas^{15,17}.

Estudios mostraron mejoría de los síntomas y de isquemia con trimetazidina, un modulador metabólico intracelular miocárdico, pero es necesaria más investigación en este campo⁵³⁻⁵⁶.

Los pacientes con reserva vasodilatadora anormal mejoran sus síntomas con verapamilo o nifedipina, con menor requerimiento de nitratos y mejor tolerancia al ejercicio. El uso de nitratos puede mejorar los síntomas^{26,46}.

En los pacientes cuyo diagnóstico por RNMc sea miocarditis, la biopsia endomiocárdica estaría indicada y el tratamiento correspondiente de acuerdo al resultado. Igualmente, cuando el diagnóstico es cardiomiopatía dilatada, hipertrófica o Tako-tsubo se tratará en consecuencia^{16,17}.

En trombosis o embolismo coronario están indicados los antiagregantes plaquetarios o los anticoagulantes o terapias específicas para los trastornos de la coagulación ya referidos más arriba^{16,17}.

La ranolazina, aminofilina, imipramina, estimulación de la médula espinal, terapia conductual y rehabilitación cardíaca requieren de estudios controlados para establecer su eficacia y seguridad^{7,26,31,52,57}.

Además, toda terapia debe incluir control de los factores de riesgo y modificaciones en el estilo de vida, optimización del peso corporal, supresión del tabaquismo, consumo fibras, frutas y verduras y actividad física regular²⁵.

CONCLUSIONES

La prevalencia de enfermedad arterial coronaria no obstructiva está aumentando y al diagnóstico de angina

microvascular se han agregado los conceptos de **INOCA** y **MINOCA** y, en la actualidad, la estrategia diagnóstica integral y la estratificación del riesgo incluyen estudios con imágenes y eventualmente la valoración de vaso reactividad y flujo coronario por métodos invasivos y no invasivos.

Las pruebas de reserva coronaria pueden ser útiles en angina microvascular y la resonancia nuclear magnética cardíaca tiene un rol central para el diagnóstico preciso en más de 2/3 de los casos de **INOCA** y **MINOCA**.

Varios estudios han sugerido beneficio con algunas drogas, y nuevos ensayos clínicos aportarán datos basados en evidencia. Clínicamente se debería considerar el diagnóstico de **MINOCA** sólo en aquellos pacientes en los que la presentación sugiera un verdadero infarto (que cumpla con las premisas convencionales: ECG positivo, Dolor característico y biomarcadores elevados) en los cuales se pueda documentar la ausencia de lesiones coronarias obstructivas o anatómicamente significativa.

BIBLIOGRAFIA

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* **2019**; 40 (3): 237-69.
- Benjamin EJ, Smith SC Jr, Cooper RS, et al. Task force magnitude of the prevention problem: opportunities and challenges. 33rd Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40: 588-603.
- Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries a changing philosophy. *JAMA* **2005**; 293 (4): 477-84.
- Cannon RO 3rd. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 54 (10): 877-85.
- Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation* **2015**; 131 (10): 861-70.
- Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* **2004**; 109 (6): 722-25.
- Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* **2013**; 111: 643-48.
- Williams MJA, Barr PR, Lee M, et al. Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart* **2019**; 105 (7): 524-30.
- Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med* **2013**; 273 (2): 182-85.
- Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality. *J Am Heart Assoc* **2018**; 7 (13): pii: e009635.
- Samim A, Nugent L, Mehta PK, et al. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* **2010**; 12 (4): 355-64.
- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Ischemic heart disease in women: Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part I: Sex Differences in Traditional and Novel Risk Factors, Symptom Evaluation and Gender-Optimized Diagnostic Strategies. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 47 (3 Suppl): S4-S20.
- Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* **2015**; 36 (8): 475-81.
- Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?. *Int J Cardiol* **2011**; 146 (2): 207-12.
- Wei J, Cheng S, Merz CNB. Coronary Microvascular Dysfunction Causing Cardiac Ischemia in Women. *JAMA* **2019**; Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.15736 - [Epub ahead of print]
- Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* **2019**; 139 (18): e891-e908.
- Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* **2014**; 312 (17): 1754-63.
- Mehta PK, Wei J, Wenger NK. Ischemic heart disease in women: A focus on risk factors. *Trends in Cardiovascular Med* **2015**; 25: 152-53.
- DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* **1980**; 303 (16): 897-902.
- Miller RD, Burchell HB, Edwards JE. Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion: a pathologic study. *AMA Arch Inter Med* **1951**; 88 (5): 597-604.
- Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol* **2017**; 70 (12): 1082.
- Patel MR, Chen AY, Peterson ED, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-STsegment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the CRUSADE initiative. *Am Heart J* **2016**; 152 (4): 641-47.
- Dean J, Cruz SD, Mehta PK, et al. Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy. *Nature Reviews Cardiol* **2015**; 12 (7): 406-14.
- Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* **2017**; 135 (16): 1481-89.
- Dokainish H. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 45: 19-24.
- Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* **2017**; 135 (11): 1075-92.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* **2017**; 38 (3): 143-53.
- Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv* **2014**; 7 (3): 285-93.
- Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2017**; 10 (12): e003443.
- Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angiol* **2012**; 61 (1): 20-26.
- Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* **1994**; 74 (6): 531-37.
- Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* **2004**; 109 (24): 2993-99.
- Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* **2018**; 39 (2): 91-98.
- Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA / INOCA (myocardial infarction / ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol* **2018**; 41 (2): 185-93.