

Infarto de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales: predictores y pronóstico

Alejandro Cortell, Juan Sanchis, Vicente Bodí, Julio Núñez, Luis Mainar, Mauricio Pellicer, Gema Miñana, Enrique Santas, Eloy Domínguez, Patricia Palau y Ángel Llácer

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. El manejo invasivo del infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) detecta en ocasiones arterias coronarias sin estenosis significativas. Nuestro objetivo fue evaluar los factores asociados y el pronóstico de esta población.

Métodos. Estudiamos a 504 pacientes ingresados por IAMSEST y sometidos a cateterismo cardiaco. El objetivo primario fue el hallazgo de coronarias sin estenosis significativas y el secundario, la mortalidad o el infarto a una mediana de 3 años. Para evaluar el objetivo secundario, se utilizó un grupo control de 160 pacientes ingresados por dolor torácico durante el mismo periodo con troponina normal y coronarias sin estenosis significativas.

Resultados. Encontramos coronarias sin lesiones significativas en 64 (13%) pacientes. Los predictores fueron: ser mujer (*odds ratio* [OR] = 6,6; $p = 0,0001$), edad < 55 años (OR = 3,0; $p = 0,001$) y ausencia de diabetes (OR = 2,4; $p = 0,02$), tratamiento antiagregante previo (OR = 3,9; $p = 0,007$) o descenso del ST (OR = 2,4; $p = 0,008$). La variable ser mujer con al menos dos variables adicionales identificó una coronariografía sin estenosis significativas con especificidad del 85% y sensibilidad del 53%. La ausencia de estenosis coronarias significativas disminuyó la probabilidad de muerte o infarto durante el seguimiento (*hazard ratio* = 0,3; intervalo de confianza del 95%, 0,2-0,9; $p = 0,03$). En el total de pacientes sin estenosis coronarias significativas ($n = 224$), no hubo diferencias en la tasa de sucesos entre los pacientes con troponina elevada y normal.

Conclusiones. El sexo femenino, la edad < 55 años y la ausencia de diabetes, tratamiento antiagregante previo o descenso del ST se asociaron a una coronariografía sin estenosis significativas en el IAMSEST. El pronóstico a largo plazo de esta población fue bueno.

Este trabajo ha sido subvencionado mediante una beca de la Red de Investigación Cardiovascular HERACLES (RD06/0009 Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España). Los Dres. Juan Sanchis, Vicente Bodí, Julio Núñez, Luis Mainar y Ángel Llácer también han recibido financiación de una beca FIS PI070640 (Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España).

Correspondencia: Dr. J. Sanchis.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: Sanchis_juafor@gva.es

Recibido el 28 de noviembre de 2008.
Aceptado para su publicación el 7 de julio de 2009.

Palabras clave: Infarto de miocardio. Coronariografía sin estenosis significativas. Predictores. Pronóstico.

Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction With Normal Coronary Arteries: Predictors and Prognosis

Introduction and objectives. Occasionally, coronary arteries without significant stenosis are observed during invasive treatment of acute non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). The aim was to investigate predictive factors and prognosis in these patients.

Methods. The study involved 504 patients admitted for NSTEMI who underwent cardiac catheterization. The primary end-point was the observation of coronary arteries without significant stenosis, and the secondary end-point was death or myocardial infarction within a median of 3 years. In evaluating the secondary end-point, a control group of 160 patients with a normal troponin level and no significant coronary artery stenosis who were admitted for chest pain during the same period was included.

Results. Overall, 64 patients (13%) had coronary arteries without significant lesions. The predictors were: female sex (*odds ratio* [OR]=6.6; $P=.0001$), age <55 years (OR=3.0; $P=.001$), and the absence of diabetes (OR=2.4, $P=.02$), previous antiplatelet treatment (OR=3.9, $P=.007$) or ST-segment depression (OR=2.4, $P=.008$). The composite variable of female sex plus at least two additional predictive factors had a specificity of 85% and a sensitivity of 53% for coronary angiography showing no significant stenosis. The absence of coronary artery stenosis decreased the probability of death or myocardial infarction during follow-up (*hazard ratio*=0.3, 95% confidence interval, 0.2-0.9; $P=.03$). Among all patients without significant stenosis ($n=224$), there was no difference in the event rate between those with elevated and normal troponin levels.

Conclusions. In NSTEMI, female sex, age <55 years and the absence of diabetes, previous antiplatelet treatment or ST-segment depression were all associated with coronary angiography showing no significant stenosis. The long-term prognosis in these patients was good.

Key words: Myocardial infarction. No significant stenosis on coronary angiography. Predictors. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURASHR: *hazard ratio*.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IC: intervalo de confianza.

OR: *odds ratio*.**INTRODUCCIÓN**

En el origen del síndrome coronario agudo subyace la rotura de una placa de ateroma junto con un grado variable de trombosis, en relación con un proceso inflamatorio local¹⁻³. Hay cierta diversidad en el grado de las lesiones coronarias, así como en la magnitud de la respuesta trombogénica⁴. Aunque en general el infarto agudo de miocardio se asocia a enfermedad coronaria obstructiva, la frecuencia de coronarias normales oscila entre un 8 y un 12%⁵⁻¹². Las diferencias en la prevalencia entre las series publicadas dependen, en parte, de las características de la población incluida, tales como el tipo de infarto (con o sin elevación del ST), que se utilicen o no las troponinas para la definición de infarto o que se incluya o no la angina inestable con troponina normal. En cuanto a su pronóstico, hay cierta heterogeneidad en los resultados. Aunque se habla de un mejor pronóstico respecto a los pacientes con coronariopatía obstructiva, no hay acuerdo sobre la benignidad de la enfermedad^{8,10-15}. Probablemente, la falta de un grupo control con el cual comparar la historia natural favorece esta controversia.

El objetivo de nuestro estudio es analizar las características relacionadas con una coronariografía sin estenosis significativas en una serie consecutiva de pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), a los que se realizó un cateterismo cardiaco durante el ingreso. Asimismo, se efectuó un seguimiento a largo plazo y se analizaron los factores relacionados con el pronóstico. Finalmente, su historia natural se comparó con la de un grupo control de pacientes ingresados por dolor torácico de posible origen coronario con troponina normal y coronarias normales.

MÉTODOS**Grupo de estudio**

Se incluyó a 504 pacientes consecutivos que acudieron a nuestro hospital por dolor torácico e ingresaron con el diagnóstico de IAMSEST desde el 20 de enero de 2001 hasta el 1 de abril de 2008. Se exigieron los siguientes criterios para su inclusión en el estudio: *a*) ausencia de elevación persistente

del segmento ST en el electrocardiograma inicial; *b*) aumento de la troponina I tras determinación seriada (a la llegada al hospital y a las 8-12 h del comienzo del dolor); *c*) ausencia de antecedentes de estenosis coronaria significativa documentada mediante coronariografía, y *d*) cateterismo cardiaco y coronariografía durante el ingreso. La población supuso el 62% de todos los pacientes ingresados con IAMSEST sin estenosis coronarias significativas previas documentadas durante el periodo del estudio; al 38% restante no se practicó cateterismo.

En nuestra institución se utilizaron dos reactivos de troponina I diferentes durante el tiempo del estudio: Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, Estados Unidos; límite superior de la normalidad, 0,5 ng/ml) hasta octubre de 2003 y Dimension (Dade Behring, Newark, Delaware, Estados Unidos; límite superior de la normalidad, 0,2 ng/ml) tras esa fecha. El manejo del paciente y la indicación del cateterismo fueron a criterio del cardiólogo responsable del enfermo.

Variables recogidas

De cada paciente se recogieron diferentes variables clínicas, como los factores de riesgo coronario (edad, hábito de fumar, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, historia familiar), antecedentes de infarto de miocardio, arteriopatía periférica, ictus y tratamiento previo con fármacos antiagregantes. Del electrocardiograma se consideró la presencia de descenso del segmento ST > 1 mm en el ECG inicial. En todos los pacientes se determinó la creatinina al ingreso y se definió la insuficiencia renal si su valor superaba 1,3 mg/dl. En la coronariografía se consideró significativa la estenosis coronaria si era > 50% en alguno de los tres vasos epicárdicos principales o en el tronco coronario izquierdo.

Objetivos

El objetivo primario es el análisis de los factores predictivos de coronarias sin estenosis significativas (ausencia de estenosis coronaria > 50%). El objetivo secundario es la mortalidad total o infarto agudo de miocardio durante el seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 3 años [intervalo intercuartílico, 64-184 semanas]. El seguimiento fue superior a 6 meses en el 97% de los pacientes y superior a 1 año en el 91%.

Grupo control

El pronóstico de los pacientes con IAMSEST y coronarias normales se comparó con el de un grupo control de 160 pacientes ingresados

TABLA 1. Características basales de los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y pronóstico en función de la presencia o ausencia de estenosis coronarias significativas

Variable	Sin estenosis coronaria (n = 64)	Con estenosis coronaria (n = 440)	p
Edad	60 ± 12,5	66 ± 11,3	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	3 (4,7)	49 (11,1)	0,128
Varón	27 (42,2)	325 (73,9)	< 0,001
Tabaquismo	17 (26,6)	142 (32,3)	0,391
Hipertensión arterial	33 (51,6)	264 (60)	0,222
Hipercolesterolemia	23 (35,9)	205 (46,6)	0,139
Diabetes mellitus	13 (20,3)	167 (38)	0,005
Arteriopatía periférica	0	35 (8)	0,015
Creatinina al ingreso	0,98 ± 0,34	1,13 ± 0,40	0,007
Descenso del ST	17 (26,6)	199 (45,2)	0,005
Uso previo de antiagregantes	5 (7,8)	148 (33,6)	< 0,001
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	4 (6,3)	39 (8,9)	0,634
Antecedentes de infarto de miocardio	2 (3,1)	65 (14,8)	0,009
Antecedentes de insuficiencia cardiaca	2 (3,1)	9 (2)	0,638
Antecedentes de ictus	2 (3,1)	30 (6,8)	0,408
Infarto de miocardio durante el seguimiento	2 (3,1)	78 (17,7)	0,001
Mortalidad durante el seguimiento	2 (3,1)	63 (14,3)	0,009

Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

consecutivamente durante el mismo periodo por dolor torácico de posible origen coronario, a criterio del cardiólogo de guardia, que tenían tropoina I normal y en cuya coronariografía realizada durante el ingreso se evidenciara ausencia de estenosis coronarias significativas. En total, 37 pacientes mostraron descenso del ST (> 1 mm) en el ECG inicial; 13, onda T negativa (> 1 mm) y 10, bloqueo de rama izquierda del haz de His. En 94 pacientes se hizo directamente la coronariografía. De los restantes, antes del cateterismo se practicó una prueba de esfuerzo en 59 pacientes (28 con resultado positivo y 31 no concluyente) y resonancia magnética nuclear con dipiridamol en 15. El diagnóstico final al alta fue, en todos ellos, dolor torácico de origen incierto.

Análisis estadístico

Las variables asociadas con el objetivo primario se analizaron mediante el test de la χ^2 . Con el fin de transformar la edad en variable cualitativa se analizó su asociación con el objetivo primario mediante cuartiles y se eligió el punto de corte correspondiente al límite superior del primer cuartil (55 años), por ser el de mayor valor discriminativo. Después se realizó un análisis multivariable de regresión logística múltiple con las variables que en el estudio univariable se asociaron al objetivo principal con $p \leq 0,1$. El criterio de mantenimiento en el modelo fue $p < 0,05$. Se calcularon las *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para el objetivo secundario, se efectuó un análisis univariable mediante el test de la χ^2 y una regresión

múltiple de Cox (método *backward conditional*) con las variables de valor pronóstico en el análisis univariable. Se calcularon las *hazard ratio* (HR) y los correspondientes IC del 95%.

Se consideró significación estadística con valores de $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características de la población

En la tabla 1 se presentan las características de la población. Se observaron coronarias normales en 64 pacientes (13%; IC del 95%, 15,6%-9,7%). Durante el seguimiento fallecieron 65 (13%) pacientes, 80 (16%) tuvieron un infarto agudo de miocardio y 122 (24%), infarto agudo de miocardio o muerte.

Factores relacionados con una coronariografía normal

En la tabla 1 se presentan las diferencias en las características basales entre los pacientes con y sin estenosis coronarias significativas y en la tabla 2, los resultados del análisis multivariable. El sexo femenino fue la variable asociada de forma más potente con la ausencia de estenosis coronarias significativas (OR = 6,6; IC del 95%, 3,5-12,5; $p = 0,0001$). Otras variables fueron la edad < 55 años (OR = 3,0; IC del 95%, 1,5-5,8; $p = 0,001$), la ausencia de diabetes (OR = 2,4; IC del 95%, 1,2-4,8; $p = 0,02$) y de tratamiento previo con antiagregantes (OR = 3,9; IC del

TABLA 2. Variables asociadas con arterias coronarias sin estenosis significativas

Variable	OR (IC del 95%)	p
Sexo femenino	6,6 (3,5-12,5)	0,0001
Edad < 55 años	3,0 (1,5-5,8)	0,001
No tener diabetes mellitus	2,4 (1,2-4,8)	0,02
No haber tenido tratamiento previo con antiagregantes	3,9 (1,5-10,2)	0,007
Sin descenso del ST en el ECG	2,4 (1,2-4,4)	0,008

ECG: electrocardiograma; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

95%, 1,5-10,2; $p = 0,007$), y la presentación sin descenso del ST en el electrocardiograma (OR = 2,4; IC del 95%, 1,2-4,4; $p = 0,008$). El estadístico C del modelo con las cinco variables fue de 0,80, lo que indica una óptima capacidad predictiva.

Con el fin de evaluar qué proporción de pacientes se clasificaba bien con el modelo, se creó una variable indicativa de alta probabilidad de arterias coronarias sin estenosis significativas, consistente en ser mujer (por tener la mayor OR) y al menos otras dos de las cuatro variables restantes. Esta variable identificó una coronariografía sin estenosis significativas con una especificidad del 85% y sensibilidad del 53%.

Pronóstico del infarto agudo de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales

En la población con IAMSEST, la ausencia de estenosis coronarias significativas se asoció a una menor frecuencia de muerte o infarto durante el seguimiento (el 6 frente al 27%; $p = 0,0001$) tras

ajustar por otras variables de valor pronóstico (HR = 0,3; IC del 95%, 0,2-0,9; $p = 0,03$) (fig. 1). Las otras variables asociadas fueron la insuficiencia cardiaca al ingreso (HR = 2,6; IC del 95%, 1,7-4,0; $p = 0,0001$), la edad (por año, HR = 1,02; IC del 95%, 1,0-1,04; $p = 0,05$), la diabetes mellitus (HR = 1,5; IC del 95%, 1,0-2,2; $p = 0,04$), el infarto de miocardio previo (HR = 1,6; IC del 95%, 1,1-2,4; $p = 0,03$) y la insuficiencia renal (HR = 1,7; IC del 95%, 1,1-2,6; $p = 0,02$).

Se comparó la evolución de los pacientes con IAMSEST y coronarias normales con la del grupo control. La tabla 3 muestra las diferencias basales entre ambos grupos. El grupo control era de mayor edad y tenía mayor frecuencia de hipercolesterolemia y tratamiento previo con fármacos antiagregantes. Asimismo hubo tendencia a una mayor proporción de varones e hipertensión arterial. Durante el seguimiento, en el total de esta población de pacientes con coronarias normales ($n = 224$), 23 (10%) pacientes sufrieron muerte o infarto. Las frecuencias de muerte o infarto en el subgrupo con troponina elevada y troponina normal fueron 4 (6%) y 19 (12%) (HR = 0,7; IC del 95%, 0,2-2,2; $p = 0,6$).

DISCUSIÓN

En nuestra serie encontramos que un 13% de los pacientes con IAMSEST carecieron de estenosis coronarias significativas en el cateterismo cardiaco realizado durante la fase de hospitalización inicial. El sexo femenino, la edad más joven, la ausencia de diabetes y de tratamiento antiagregante previo al infarto y la presentación sin descenso del ST en el electrocardiograma

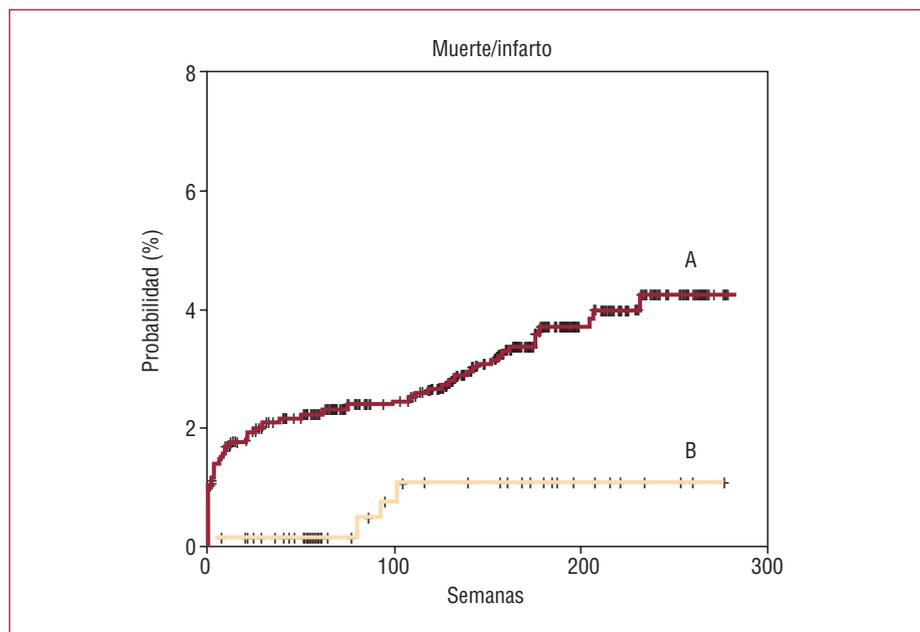


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier para muerte o infarto de miocardio en función de la presencia de coronarias normales o estenosis significativas. A: estenosis coronarias; B: coronarias sin estenosis significativas

TABLA 3. Diferencias basales entre los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y coronarias normales y los pacientes del grupo control

Variable	IAMSEST (n = 64)	Grupo control (n = 160)	p
Edad (años)	59,5 ± 12,5	63,4 ± 11	0,022
Insuficiencia cardiaca	3 (4,5)	4 (2,5)	0,41
Varones	29 (43,9)	92 (57,5)	0,078
Tabaquismo	17 (25,8)	34 (21,3)	0,48
Hipertensión arterial	33 (50)	102 (63,8)	0,073
Hipercolesterolemia	24 (36,4)	92 (57,5)	0,005
Diabetes mellitus	13 (19,7)	48 (30)	0,14
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	4 (6,1)	18 (11,3)	0,33
Antecedentes de infarto de miocardio	4 (6,1)	16 (10)	0,45
Uso previo de antiagregantes	7 (10,6)	56 (35)	< 0,0001
Antecedentes de insuficiencia cardiaca	2 (3)	3 (1,9)	0,63
Arteriopatía periférica	0	5 (3,1)	0,32
Antecedentes de ictus	2 (3)	11 (6,9)	0,35
Descenso del ST	17 (25,8)	37 (23,1)	0,73
Creatinina basal (mg/dl)	0,98 ± 0,3	1,05 ± 0,4	0,2

ECG: electrocardiograma; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST. Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%).

fueron las variables asociadas a una coronariografía sin lesiones significativas. El pronóstico a largo plazo de esta población fue bueno.

Prevalencia de IAMSEST y coronarias normales

La frecuencia de infarto de miocardio y coronarias normales descrita en la literatura oscila entre un 8 y un 12%^{8,11,12,16,17}. Las diferencias en la prevalencia entre los estudios podrían depender de las diferentes características de las poblaciones estudiadas. Así, en algunas series no se utiliza la troponina como marcador de necrosis, mientras que en otras se incluye también a pacientes con electrocardiograma compatible con síndrome coronario agudo en ausencia de elevación de los biomarcadores de necrosis. Por otra parte, todos los estudios representan el subgrupo de pacientes con IAMSEST seleccionado para cateterismo, y el criterio utilizado para esta selección, más o amplio o más restrictivo, también puede influir en los resultados angiográficos obtenidos. En el presente estudio, el diagnóstico de infarto se hizo con la troponina y la indicación de cateterismo fue en el 62% de los pacientes con IAMSEST; esta tasa de cateterismo se corresponde con la práctica habitual en nuestro país para el IAMSEST¹⁸.

Factores predictivos del infarto agudo de miocardio sin elevación del ST y coronarias normales

El sexo femenino fue la variable asociada de forma más potente con la ausencia de estenosis

coronarias significativas. Otros factores asociados fueron la edad < 55 años, la ausencia de diabetes, la falta de tratamiento previo con antiagregantes y la presentación sin descenso del ST en el electrocardiograma. El modelo predictivo con estas cinco variables mostró una óptima capacidad de discriminación (estadístico C = 0,80). Además, elaboramos un modelo simple consistente en una variable obligatoria (sexo femenino) y al menos dos de las cuatro variables restantes. Este modelo simple permitió identificar una coronariografía sin estenosis con buena especificidad (85%), aunque la sensibilidad fue baja (53%).

La edad y el sexo femenino son variables predictoras detectadas en otros estudios^{8,11,17,19}. En el estudio PURSUIT se desarrolló un modelo para predecir la coronariografía normal que incluyó las variables sexo femenino, edad más joven y ausencia de elevación de marcadores de necrosis, angina previa, diabetes o descenso del ST¹¹. En ese estudio, a diferencia del nuestro, se incluyó a pacientes sin elevación de marcadores de necrosis.

Pronóstico

La ausencia de estenosis coronarias significativas se asoció a un mejor pronóstico dentro de la población de IAMSEST. Si bien hay unanimidad sobre el menor riesgo de los pacientes con IAMSEST que presentan coronarias normales¹⁵, su pronóstico a largo plazo es motivo de controversia^{8,10-13,16,17,19,20}. Así, algunas series cuestionan el buen pronóstico de estos enfermos^{10,13,16}. En nuestra serie, el pronóstico a largo plazo fue mejor que el de los restantes pacientes con IAMSEST y similar al de los pacientes

con dolor torácico, sin elevación de troponinas y con una coronariografía sin estenosis significativas. Estos datos refuerzan el buen pronóstico de esta entidad.

Mecanismos

Varios mecanismos podrían explicar la existencia de una coronariografía sin estenosis significativas en el seno del IAMSEST, como el espasmo coronario, una trombosis ya resuelta en el momento del cateterismo, la disfunción microvascular o la embolización coronaria^{19,21-24}. También podría subyacer una arteriopatía importante que produzca una expansión excéntrica de la placa aterosclerótica no detectable por coronariografía⁵⁻⁷. No obstante, sólo se puede encontrar factores etiológicos relacionados con el infarto de miocardio y coronarias normales en una minoría de pacientes. Así, se ha detectado un test de vasospasmo con ergonovina positivo en un 15% de los casos y un trastorno de la coagulación en el 12%¹³.

CONCLUSIONES

Las guías de práctica clínica recomiendan una estrategia invasiva precoz en el IAMSEST²⁵. En nuestro estudio hemos encontrado arterias coronarias sin estenosis significativas en el 13% de los pacientes con IAMSEST y se han identificado los factores asociados. Asimismo se ha elaborado un modelo predictivo. Aunque esta información podría ser relevante para valorar la estrategia de cateterismo cardíaco sistemático en algunos pacientes con alta probabilidad de coronariografía normal, el modelo predictivo no ha sido contrastado en ninguna cohorte externa, motivo por el que falta por dilucidar su verdadera utilidad.

Limitaciones

Como el objetivo principal era el análisis de las variables predictivas de coronarias sin estenosis significativas, se excluyó a los pacientes con historia previa documentada de estenosis coronaria. Por otra parte, el cateterismo se indicó a criterio del cardiólogo responsable. Todos estos factores podrían haber influido en la proporción de pacientes encontrados con coronariografía sin estenosis significativas. Finalmente, el pequeño número de pacientes que componen el grupo sin estenosis coronarias significativas (n = 224), donde se comparan el subgrupo con IAMSEST y el control con troponina normal, hace que las conclusiones en relación con el valor pronóstico de la troponina deban ser valoradas con cautela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Arch Intern Med.* 1994;154:265-9.
2. Salem BI, Haikal M, Zambrano A, Bollis A, Gowda S. Acute myocardial infarction with "normal" coronary arteries: clinical and angiographic profiles, with ergonovine testing. *Texas Heart Inst J.* 1985;12:1-7.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104:365-72.
4. Dacanay S, Kennedy HL, Uretz E. Morphologic and quantitative angiographic analysis of progression of coronary stenoses: a comparison of Q wave and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:1739-46.
5. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, Walter OR, Castagna MT, Canos D, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:904-10.
6. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995;92:2333-42.
7. Sharifi M, Frohlich TG, Silverman IM. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Chest.* 1995;107:36-40.
8. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:1101-6.
9. Papanicolaou MN, Califf RM, Hlatky MA, McKinnis RA, Harrell FE Jr, Mark DB, et al. Prognostic implications of angiographically normal and insignificantly narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1986;58:1181-7.
10. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, 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;74:531-7.
11. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV, Brindis RG, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J.* 2006;152:641-7.
12. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with "normal" coronary arteries: Sex differences in outcomes. *Am Heart J.* 2008;155:375-81.
13. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram. A 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22:1459-65.
14. Larsen A, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2005;95:261-3.
15. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:654-61.
16. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions in management of acute coronary syndrome. *Arch Intern Med.* 2006;166:1391-5.
17. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ. The TIMI risk score for unstable angina / non-ST elevation MI: a method for pronostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284:835-42.
18. Ferreira González I, Permanyer Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo

- del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:803-16.
19. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:22-4.
 20. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, DiBattiste PM, Schweiger MJ, Lotfi A, et al. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease. A TACTICS-TIMI-18 Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:19-24.
 21. Isner JM, Estes NAM, Thompson PD. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1986;315:1438-43.
 22. Klein LW, Nathan S. Coronary artery disease in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:529-31.
 23. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;144:275-81.
 24. Alpert JS. Fascination with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Eur Heart J.* 2001;22:1364-6.
 25. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:e1-e80.