

Artículo original

Pronóstico a largo plazo de pacientes con IAMSEST y coronarias sin lesiones obstructivas según los distintos subtipos angiográficos

Sergio García-Blas^{a,b,c,*}, Jessika González D'Gregorio^{a,b,c}, Clara Bonanad^{a,b,d}, Agustín Fernández-Cisnal^{a,b,c}, Ernesto Valero^{a,b,c}, Gema Miñana^{a,b,c,d}, Anna Mollar^{b,c}, Julio Núñez^{a,b,c,d} y Juan Sanchis^{a,b,c,d}^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España^b Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^d Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Historia del artículo:

Recibido el 11 de septiembre de 2020

Aceptado el 29 de octubre de 2020

On-line el 3 de febrero de 2021

Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA)
 Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
 Enfermedad coronaria

RESUMEN

Introducción y objetivos: Hay evidencia discordante sobre el pronóstico del infarto sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA). Además, existen pocos datos del impacto de sus subtipos angiográficos. Los objetivos del estudio son evaluar el impacto pronóstico del MINOCA y sus subtipos angiográficos en el seguimiento a largo plazo.

Métodos: Se incluyó a 591 pacientes consecutivos con IAMSEST a los que se realizó una coronariografía. Los pacientes con MINOCA se clasificaron según la angiografía en: coronarias lisas, irregularidades leves (estenosis < 30%) y aterosclerosis moderada (estenosis del 30-49%). El objetivo primario fue un combinado de mortalidad, infarto de miocardio y revascularización (MACE) en una mediana de seguimiento de 5 años.

Resultados: En total, 121 pacientes (20,5%) no tenían lesiones obstructivas. El MINOCA se asoció con una menor ocurrencia de MACE ($p = 0,014$; HR = 0,63; IC95%, 0,44-0,91) y fue un factor independiente en el análisis multivariado ($p = 0,018$; HR = 0,63; IC95%, 0,43-0,92). Al analizar los componentes individuales, el MINOCA se asoció significativamente con menores tasas de infarto de miocardio y revascularización, pero no con la mortalidad. El análisis de los subtipos angiográficos mostró que las arterias coronarias lisas eran un factor protector significativo tanto en el análisis univariante como en el multivariado, mientras que las irregularidades leves y las estenosis del 30-49% se asociaron con mayor riesgo de MACE.

Conclusiones: El diagnóstico de MINOCA se asocia con una tasa de MACE más baja debida a un menor número de reinfarctos y revascularizaciones. De los subtipos angiográficos, las arterias lisas se asociaron de manera independiente con un menor número de MACE.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Long-term outcome of patients with NSTEMI and nonobstructive coronary arteries by different angiographic subtypes

ABSTRACT

Introduction and objectives: Discordant data have been reported on the prognosis of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). Moreover, few data are available on the impact of angiographic subtypes. The objectives of this study were to assess the prognostic impact on the long-term follow-up of the diagnosis of MINOCA and its angiographic subtypes.

Methods: We included 591 consecutive patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) who underwent coronary angiography. MINOCA was classified according to angiographic findings as smooth coronary arteries, mild irregularities (< 30% stenosis), and moderate atherosclerosis (30%-49% stenosis). The primary endpoint was a composite of mortality, nonfatal myocardial infarction, and revascularization (MACE) at a median of 5 years of follow-up.

Results: A total of 121 patients (20.5%) showed no obstructive lesions. MINOCA was associated with a lower occurrence of MACE ($P = .014$; HR, 0.63; 95%CI, 0.44-0.91) and was confirmed as an independent factor in the multivariate analysis ($P = .018$; HR, 0.63; 95%CI, 0.43-0.92). On analysis of the separate components of the main endpoint, MINOCA was significantly associated with a lower rate of myocardial infarction and revascularization, but not with mortality. Analysis of angiographic subtypes among MINOCA patients showed that smooth coronary arteries were a statistically significant protective factor

Keywords:

Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA)
 Non-ST-segment elevation myocardial infarction
 Coronary artery disease

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.05.003>, Rev Esp Cardiol. xxxx;xx:xx-xx

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avenida Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.
 Correo electrónico: sergiogarciablas@gmail.com (S. García-Blas).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.10.021>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

on both univariate and multivariate analysis, while mild irregularities and 30% to 49% plaques were associated with a higher risk of MACE.

Conclusions: MINOCA is associated with a lower rate of MACE, driven by fewer reinfarctions and revascularizations. Within the angiographic subtypes of MINOCA, smooth arteries were independently associated with a lower number of MACE.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AC: arterias coronarias

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

MACE: eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio no mortal y revascularización)

MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas

Tn: troponina

INTRODUCCIÓN

Entre un 5 y un 25% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) no muestran una estenosis coronaria significativa en la coronariografía (infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas, MINOCA)^{1–11}. Los datos obtenidos respecto al pronóstico de los pacientes con MINOCA han sido discordantes, y se ha descrito una evolución mejor^{1,4,9,10,12}, similar^{2,7,8} o incluso peor^{2,13} que la de los pacientes en los que se encuentran lesiones coronarias obstructivas. La mayor parte de los estudios aportan datos a 1 año, algunos se centran en los eventos aparecidos durante la hospitalización, pero el seguimiento a largo plazo es excepcional. No puede considerarse una entidad «benigna», dado que los estudios en los que se ha comparado a estos pacientes con la población general de iguales edad y sexo han confirmado un peor pronóstico del MINOCA y la literatura médica ha mostrado de manera uniforme una tasa de mortalidad anual total del 4–5%^{2,4}.

Los criterios diagnósticos actuales para el MINOCA incluyen un diagnóstico de IAM según lo establecido en la definición universal, ausencia de lesiones coronarias obstructivas (es decir, ausencia de lesiones que afecten al 50% o más de un vaso epicárdico principal) y ausencia de otras causas alternativas^{14,15}. Sin embargo, recientemente la *American Heart Association* (AHA) ha recomendado clasificar el MINOCA en los subgrupos de arterias coronarias angiográficamente normales, irregularidades leves (estenosis < 30%) y aterosclerosis coronaria moderada (estenosis del 30–49%)¹⁵. Hay pocos datos sobre las diferentes repercusiones de estos subtipos angiográficos en el pronóstico de los pacientes con un MINOCA^{16,17}.

En este estudio se analiza una cohorte de pacientes con diagnóstico de MINOCA clasificados según los subtipos angiográficos. Se siguió a los pacientes durante 5 años. Los objetivos son evaluar la repercusión pronóstica del diagnóstico de MINOCA y sus subtipos angiográficos en el seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte unicéntrico observacional de pacientes consecutivos (entre el 1 de noviembre de 2010 y el 28 de febrero de 2014) hospitalizados por un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) de quienes se obtuvo una coronariografía. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de miocardiopatía, lesión miocárdica no isquémica (miocarditis, síndrome de *tako-tsubo*) u origen no cardíaco del cuadro clínico y cirugía

de revascularización coronaria previa. Este proyecto se enmarca en el «registro de pacientes ingresados en la sala de cardiología por dolor torácico», que ha sido aprobado por el comité de ética de investigación clínica local. Se trató a los pacientes según el criterio del médico encargado, siguiendo las guías de práctica clínica¹⁸.

Se recogieron sistemáticamente los datos de presentación y del ingreso mediante una base de datos específica (tabla 1, tabla 2 y tabla 3). Por lo que respecta a la determinación de troponina (Tn), se utilizó el análisis de Tn cardíaca T de alta sensibilidad Elecsys (Roche Diagnostics, Suiza); 14 ng/l corresponden al valor de corte del percentil 99 para una población de referencia sana. Se llevó a cabo una primera determinación de la Tn al ingreso y se programó una segunda determinación en las primeras 6 h, según lo recomendado por la guía clínica en vigor al inicio del periodo de estudio¹⁹. Se analizó también la concentración máxima de Tn durante el ingreso y el incremento de Tn (calculado como cambio absoluto o relativo entre la primera y la segunda determinación de Tn).

Definiciones y objetivos

El MINOCA se subdividió según los resultados de la coronariografía en los siguientes grupos: arterias coronarias (AC) normales (lisas), irregularidades leves (estenosis < 30%) y aterosclerosis coronaria moderada (estenosis del 30–49%)¹⁵.

El objetivo principal fue la combinación de los eventos de muerte, infarto de miocardio no mortal y revascularización (MACE) con una mediana de seguimiento de 5,1 años. Los objetivos secundarios fueron cada uno de los componentes individuales del objetivo principal. La información de seguimiento se obtuvo en la consulta ambulatoria o mediante la revisión de la historia clínica electrónica.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], mientras que las variables cualitativas se expresan en forma de valores absolutos y porcentajes.

Para el objetivo principal, se llevó a cabo un análisis univariante, en el que se consideraron las variables clínicas presentadas en las tabla 1, tabla 2 y tabla 3. A continuación, todas las variables con una asociación significativa ($p < 0,05$) se incluyeron en un análisis de regresión de Cox multivariante con el método de regresión escalonada retrógrada. Después, el modelo resultante se verificó con un método escalonado anterógrado (Wald). Los resultados se expresan mediante la *hazard ratio* (HR) de cada variable con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) y la significación estadística (p) y el estadístico c de los modelos. Tras ello, se aplicó el mismo método para los objetivos secundarios. En el caso de los eventos de reinfarto y revascularización, se realizó también un análisis tomando la muerte como evento competitivo, utilizando el método de Fine y Gray para modificar el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en el subgrupo de pacientes con MINOCA. Siguiendo la misma metodología indicada en el párrafo anterior, se realizaron análisis univariante y multivariantes utilizando la regresión de Cox para identificar las variables asociadas con el evento, y se expresó su significación

Tabla 1
Características basales: antecedentes patológicos

	Muestra total (n = 591)	Pacientes con lesiones coronarias obstructivas (n = 470)	Pacientes sin lesiones coronarias obstructivas (n = 121)	p
Varones	405 (68,5)	341 (72,6)	64 (52,9)	< 0,001
Edad (años)	68,8 ± 13,0	68,9 ± 13,0	68,3 ± 13,2	0,61
Hipertensión	427 (72,3)	342 (72,8)	85 (70,2)	0,519
Dislipemia	346 (58,5)	279 (59,4)	67 (55,4)	0,281
Diabetes	215 (36,4)	181 (38,5)	34 (28,1)	0,016
Tabaquismo	143 (24,2)	124 (26,4)	19 (15,7)	0,013
Antecedentes familiares	27 (4,6)	24 (5,1)	3 (2,5)	0,316
Algún factor de riesgo cardiovascular	550 (93,1)	443 (94,3)	107 (88,4)	0,015
IAM	104 (17,6)	97 (20,6)	7 (5,8)	< 0,001
ICP	87 (14,7)	83 (17,7)	4 (3,3)	< 0,001
Enfermedad arterial periférica	32 (5,4)	27 (5,7)	5 (4,1)	0,371
Ictus	38 (6,4)	33 (7,0)	5 (4,1)	0,303
Insuficiencia cardiaca	23 (3,9)	19 (4,0)	4 (3,3)	0,584
Tratamiento previo				
Antiagregantes plaquetarios	222 (37,6)	193 (41,1)	29 (24,0)	< 0,001
Bloqueadores beta	160 (27,1)	133 (28,3)	27 (22,3)	0,137
IECA	276 (46,7)	227 (48,3)	49 (40,5)	0,157
Estatinas	260 (44,0)	215 (45,7)	45 (37,2)	0,048

IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 2
Características basales en la presentación clínica y durante el ingreso

	Muestra total (n = 591)	Pacientes con lesiones coronarias obstructivas (n = 470)	Pacientes sin lesiones coronarias obstructivas (n = 121)	p
Dolor torácico en reposo	374 (63,3)	285 (60,6)	89 (73,6)	0,004
Episodio único de dolor torácico	324 (54,8)	242 (51,5)	82 (67,8)	0,001
Electrocardiograma				
Descenso del segmento ST	136 (23,0)	125 (26,6)	11 (9,1)	< 0,001
Onda T negativa	65 (11,0)	53 (11,3)	12 (9,9)	0,460
↓ segmento ST u onda T negativa	201 (34,0)	178 (37,9)	23 (19,0)	< 0,001
BRI	39 (6,6)	23 (4,9)	16 (13,2)	0,002
MP	11 (1,9)	4 (0,9)	7 (5,8)	0,001
BRI o MP	49 (8,3)	27 (5,7)	22 (18,2)	< 0,001
FA	54 (9,1)	36 (7,7)	18 (14,9)	0,021
PA sistólica (mmHg) ^a	144,6 ± 30,2	144,5 ± 30,7	144,8 ± 28,3	0,89
PA diastólica (mmHg) ^a	78,3 ± 15,9	78,0 ± 16,1	79,4 ± 15,5	0,48
Frecuencia cardiaca (lpm) ^a	79,6 ± 16,6	79,4 ± 16,6	80,3 ± 16,6	0,58
KILLIP ≥ 2	53 (9,0)	48 (10,2)	5 (4,1)	0,048
Hemoglobina (g/dl) ^a	13,47 ± 1,88	13,47 ± 1,94	13,48 ± 1,65	0,947
Recuento leucocitario (× 10 ⁶ /l) ^b	8.350 [6.840-10.460]	8.500 [6.907-10.502]	7.980 [6.520-10.260]	0,499
Creatinina (mg/dl) ^b	0,94 [0,8-1,21]	0,95 [0,8-1,22]	0,91 [0,8-1,18]	0,148
FG (ml/min/m ²) ^b	63,30 ± 21,54	63,1 ± 20,8	64,01 ± 23,88	0,677
TFG < 30 ml/min/m ²	32 (5,4)	20 (4,3)	12 (9,9)	0,034
Troponina (ng/l)				
Basal ^b	40,7 [19,7-116,8]	44,7 [20,8-126,1]	31,0 [16,8-63,0]	0,001
Segunda determinación ^b	82,2 [31,7-233,6]	92,5 [36,0-276,0]	44,48 [20,4-118,9]	0,001
Máximo ^b	83,0 [32,4-238,3]	96,5 [37,3-283,6]	44,99 [22,3-125,3]	0,001
ΔTn (n = 472) ^b	19,45 [0,8-70,3]	28,4 [1,7-84,12]	7,35 [-0,7-33,7]	0,078
ΔTn < 20 ng/l	243 (50,4)	165 (45,1)	71 (67,2)	< 0,001
ΔTn relativa ^b	0,33 [0,02-1,5]	0,36 [0,05-1,6]	0,22 [-0,02-0,12]	0,380
ΔTn relativa < 20%	193 (40,0)	138 (37,7)	51 (47,0)	0,064

Tabla 2 (Continuación)

Características basales en la presentación clínica y durante el ingreso

	Muestra total (n = 591)	Pacientes con lesiones coronarias obstructivas (n = 470)	Pacientes sin lesiones coronarias obstructivas (n = 121)	p
FEVI (%)	58,08 ± 10,1	57,5 ± 10,0	60,14 ± 9,82	0,008
FEVI > 55%	433 (73,3)	334 (71,1)	99 (81,8)	0,008
Hipertrofia ventricular izquierda	247 (41,8)	196 (41,7)	51 (42,1)	0,943
Anomalía del movimiento de la pared	208 (35,2)	182 (38,7)	26 (21,5)	< 0,001
Número de vasos afectados				
0	121 (20,5)	—		
1	215 (36,4)	215 (45,7)		
2	161 (27,2)	161 (34,3)		
3	94 (15,9)	94 (20)		
Tronco común izquierdo	36 (6,1)	36 (7,7)		

BRI: bloqueo de rama izquierda; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; MP: marcapasos; PA: presión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular; Tn: troponina.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 3

Revascularización y tratamiento al alta

	Muestra total (n = 591)	Pacientes con lesiones coronarias obstructivas (n = 470)	Pacientes sin lesiones coronarias obstructivas (n = 121)	p
ICP	313 (53)	313 (66,6)	—	
CABG	58 (9,8)	58 (12,3)	—	
Ácido acetilsalicílico	541 (91,5)	452 (96,2)	89 (73,6)	< 0,001
TAPD	423 (71,6)	388 (83,3)	35 (28,9)	< 0,001
Clopidogrel	414 (70,1)	376 (80,0)	38 (31,4)	< 0,001
Ticagrelor	14 (2,4)	14 (3,0)	—	0,048
Prasugrel	9 (1,5)	9 (1,9)	—	0,219
Estatinas	535 (90,5)	439 (94,2)	96 (79,3)	< 0,001
Bloqueadores beta	509 (86,1)	412 (88,4)	97 (80,2)	0,001
IECA	470 (79,5)	383 (82,2)	87 (71,9)	0,004
Anticoagulación	58 (9,8)	41 (8,8)	17 (14,0)	0,020

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los valores expresan n (%).

estadística y la magnitud del efecto. Se clasificó a los pacientes según los resultados angiográficos en los grupos de AC lisas, irregularidades de la pared vascular y estenosis coronaria no significativa.

Para el cálculo del tamaño muestral, se estimó una prevalencia del MINOCA del 20%²⁰. El objetivo propuesto fue alcanzar un mínimo de 100 MINOCA, por lo que se planificó reclutar a un mínimo de 500 pacientes. La duración del seguimiento fue de un mínimo de 5 años para evaluar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes y alcanzar un número de eventos significativo que permitiera realizar un ajuste multivariante.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, hubo un total de 603 pacientes ingresados por un IAMSEST a los que se realizó una coronariografía, y 133 de ellos presentaron AC sin lesiones obstructivas. Se tomaron imágenes intracoronarias de 3 pacientes y se evaluó la reserva fraccional de flujo de 2 pacientes del grupo con AC sin lesiones obstructivas, y los resultados descartaron la rotura de placas coronarias o una estenosis coronaria funcional significativa. Tras un estudio diagnóstico completo, que incluyó cardiorensonancia magnética en un 40,6% de los casos de AC sin lesiones obstructivas, se excluyó a 12 pacientes debido a un diagnóstico alternativo: 5 miocarditis,

1 síndrome de *tako-tsubo*, 4 miocardiopatías hipertróficas y 2 casos de causas extracardiacas de daño miocárdico. En [figura 1 del material adicional](#) se muestra el diagrama de flujo del estudio.

Se incluyó en el análisis a 591 pacientes (el 68% varones; media de edad, 69 años); 121 pacientes (20,5%) no mostraron lesiones obstructivas en la coronariografía; de ellos, el 61,9% estaba angiográficamente normal, el 22,3% tenía irregularidades leves (estenosis < 30%) y el 15,7%, una aterosclerosis coronaria moderada (estenosis del 30–49%). En las [tabla 1](#), [tabla 2](#) y [tabla 3](#) se muestran las características basales al ingreso y el tratamiento utilizado en el conjunto de la muestra y en los subgrupos con AC con lesiones obstructivas y sin ellas. De manera resumida, los pacientes con AC sin lesiones obstructivas eran con más frecuencia mujeres y mostraron una menor prevalencia de diabetes, tabaquismo, IAM previo e intervención coronaria percutánea, así como menos tratamientos con antiagregantes plaquetarios y estatinas. Por lo que respecta a las características del evento, los pacientes con un MINOCA presentaron con más frecuencia dolor torácico en reposo y un único episodio y una menor frecuencia de descenso del segmento ST, pero con una mayor prevalencia de bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos y fibrilación auricular (FA). Todas las concentraciones de Tn fueron inferiores en el grupo de MINOCA, y hubo un mayor porcentaje de pacientes con un incremento de Tn < 20 ng/l, sin diferencias significativas en los cambios relativos. Todos los tratamientos registrados se utilizaron con menos

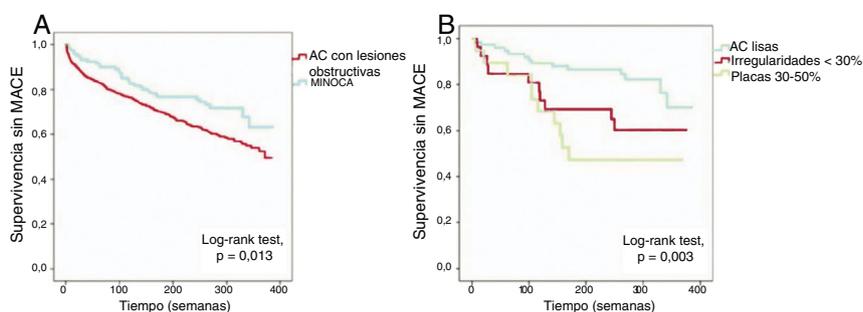


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier. A: MACE en el seguimiento según el diagnóstico de MINOCA o AC con lesiones obstructivas. B: MACE en el grupo de MINOCA según los subtipos angiográficos del MINOCA. AC: arterias coronarias; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte, reinfarto y revascularización); MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas.

frecuencia en el grupo de MINOCA, excepto por un mayor empleo del tratamiento anticoagulante.

Repercusión pronóstica del MINOCA

Tras una mediana de seguimiento de 5,1 años (máximo de 91 meses), se produjeron MACE en el 38,9% (230) de los pacientes; las tasas de los diversos objetivos fueron: mortalidad del 27,9% (n = 165); reinfartos, el 16,6% (n = 98), y revascularizaciones, el 9,3% (n = 55). El MINOCA mostró una asociación significativa con una menor frecuencia de MACE (p = 0,014; HR = 0,63; IC95%, 0,44-0,91) (tabla 4, figura 1A). En consecuencia, se elaboró un modelo multivariante para los MACE, en el que se incluyó el diagnóstico de MINOCA junto con todas las variables que mostraron una asociación significativa en el análisis univariante. El MINOCA se mantuvo en el modelo como predictor independiente de MACE (p = 0,018; HR = 0,63; IC95%, 0,43-0,92) junto con la edad, la intervención coronaria percutánea previa, los antecedentes de insuficiencia cardíaca, las concentraciones de creatinina y hemoglobina, la FA y la enfermedad arterial periférica (tabla 5). El área bajo la curva (AUC) del modelo fue 0,783.

El análisis univariante de cada uno de los componentes del objetivo principal mostró que el MINOCA se asociaba de manera significativa con menores tasas de IAM (p = 0,009; HR = 0,41; IC95%, 0,21-0,80) y revascularización (p = 0,008; HR = 0,20; IC95%, 0,06-0,67) en el seguimiento (tabla 4). Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariante. Sin embargo, la asociación estadística entre el MINOCA y la mortalidad no fue significativa.

Por último, se realizó un análisis en los pacientes con MINOCA (n = 121). Se observaron MACE en el 28,1% de ellos. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron que, de entre los diferentes subtipos angiográficos, la presencia de AC lisas se asociaba significativamente con una menor frecuencia de MACE (log-rank test, p = 0,003) (figura 1B). De hecho, en el análisis de regresión de Cox univariante, tanto las irregularidades de la pared vascular (p = 0,03; HR = 2,45; IC95%, 1,09-5,53) como la estenosis no significativa (p = 0,002; HR = 3,64; IC95%, 1,61-8,23) mostraron un riesgo de MACE significativamente superior en comparación con las AC lisas (tabla 6). El análisis multivariante mostró que las AC lisas (p = 0,015; HR = 0,40; IC95%, 0,19-0,84), el tratamiento con ácido acetilsalicílico al alta (p = 0,019; HR = 0,42; IC95%, 0,21-0,87) y la edad (p = 0,046; HR = 1,04; IC95%, 1,01-1,09) eran las únicas variables asociadas de manera independiente con los MACE.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican una prevalencia de AC sin lesiones obstructivas del 20% en una serie no seleccionada de pacientes con IAMSEST. A diferencia de otros estudios en este campo, este se centra en el seguimiento a largo plazo, así como en el valor pronóstico de los subtipos angiográficos. El diagnóstico de MINOCA se asoció con una menor frecuencia de MACE (combinación de muerte, reinfarto y

Tabla 4

Regresión de Cox univariante. Repercusión del MINOCA y los subtipos angiográficos en la ocurrencia de MACE y cada uno de sus componentes (muerte, reinfarto y revascularización) durante el seguimiento (n = 591)

	Eventos, %	HR	IC95%	p
MACE (n = 230)				
AC obstructivas (n = 470)	41,5%			
MINOCA (n = 121)	28,9%	0,63	0,44 (0,91)	0,014
Muerte (n = 165)				
AC obstructivas (n = 470)	28,5%			
MINOCA (n = 121)	25,6%	0,87	0,59/1,36	0,503
Reinfarto (n = 98)				
AC obstructivas (n = 470)	18,7%			
MINOCA (n = 121)	8,3%	0,41	0,21/0,80	0,009
Revascularización (n = 55)				
AC obstructivas (n = 470)	11,1%			
MINOCA (n = 121)	2,5%	0,20	0,06/0,67	0,008

AC: arterias coronarias; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto y revascularización); MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas.

Tabla 5

Regresión de Cox. Modelo predictivo de MACE en el seguimiento (n = 591)

	p	HR	IC95%
Edad	< 0,001	1,05	1,03-1,06
ICP previa	< 0,001	1,81	1,30-2,53
IC previa	0,001	2,31	1,40-3,82
Creatinina	0,002	1,22	1,08-1,39
Hemoglobina	0,005	0,89	0,83-0,97
MINOCA	0,018	0,63	0,43-0,92
Fibrilación auricular	0,017	1,60	1,09-2,35
Enfermedad arterial periférica	0,010	1,79	1,15-2,80

HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto y revascularización); MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas.

revascularización) en un seguimiento de 5 años, debido principalmente a un menor número de reinfartos y revascularizaciones. Además, el subgrupo de AC lisas fue el que tuvo el mejor pronóstico dentro de los pacientes con MINOCA, mientras que los que tenían placas con obstrucción de un 30-49% mostraron una mayor frecuencia de MACE.

Epidemiología del MINOCA

La prevalencia de las AC sin lesiones obstructivas en nuestra serie de pacientes con IAMSEST fue del 20,5%. Este valor es elevado en

Tabla 6

Regresión de Cox univariante. Repercusión de los subtipos angiográficos de MINOCA en la ocurrencia de MACE en el grupo de MINOCA durante el seguimiento (n = 121)

	MACE (n = 34), %	HR	IC95%	p
AC lisas (n = 75)	18,7	ref.		
Irregularidades leves < 30% (n = 27)	37,0	2,45	1,09-5,53	0,03
Placas de un 30-50% (n = 19)	52,6	3,64	1,61-8,23	0,002

AC: arterias coronarias; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarcto y revascularización); MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas.

comparación con otros datos publicados. Pasupathy et al. observaron una prevalencia de MINOCA del 6% en un metanálisis¹⁰. Sin embargo, hay una variabilidad significativa (de entre el 5 y el 25%) en las series publicadas¹⁻¹¹. Esta variabilidad puede atribuirse a diversos factores: diferencias en los criterios de inclusión (todo el espectro de los IAM frente a solo los IAMCEST o los IAMSEST), falta de homogeneidad en el diagnóstico de MINOCA, reciente uso generalizado de la Tn de alta sensibilidad, variabilidad intraobservador e interobservadores en la interpretación visual de la coronariografía, porcentaje variable de indicación de coronariografía en el contexto del IAM de tipo 2 y realización de exploraciones complementarias para establecer un diagnóstico específico (cardiorresonancia magnética, exploraciones de imagen o técnicas de fisiología intracoronaria)^{3,14,15,21-26}. En resumen, la heterogeneidad de los datos refleja el conocimiento incompleto sobre esta entidad. En la práctica clínica tiene especial importancia disponer de una definición estricta del MINOCA (siguiendo la definición estandarizada que se da en las recomendaciones de la ESC y la AHA) y realizar un estudio exhaustivo para identificar la causa subyacente en el mayor número de pacientes posible^{14,15}. Nuestra serie puede verse influida también por estas limitaciones, especialmente la escasa realización de exploraciones complementarias. Sin embargo, la práctica clínica actual en nuestro contexto se refleja en las determinaciones de Tn de alta sensibilidad, el seguimiento de las guías clínicas vigentes y servirse de los criterios recomendados para el diagnóstico de MINOCA en los consensos recientes.

Pronóstico del MINOCA

En términos generales, la literatura médica que aborda esta cuestión se basa en estudios observacionales que son heterogéneos en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, las variables de valoración (generalmente la mortalidad total) y el seguimiento (la mayoría de las publicaciones presentan datos a 1 año). Decidimos atenernos a las recomendaciones más recientes para el diagnóstico del MINOCA, evaluar la aparición de MACE y planificar un seguimiento a largo plazo, dado que los datos de la literatura son escasos a este respecto. Concretamente, se excluyó a los pacientes con un diagnóstico no isquémico al alta (es decir, miocardiopatía, lesión miocárdica no isquémica o enfermedad no cardíaca), ya que se trata de entidades independientes con tratamiento y pronóstico diferentes.

En general, nuestros resultados indican que, en un seguimiento a largo plazo, el MINOCA en los pacientes con un IAMSEST se asocia de manera independiente con un número significativamente inferior de MACE (muerte, reinfarcto y nueva revascularización) respecto a los pacientes con AC y lesiones obstructivas. Los datos publicados sobre esta cuestión son contradictorios. La mayor parte de los estudios muestran un mejor pronóstico de mortalidad del MINOCA^{1,4,9,10,12}. En un metanálisis, Pasupathy et al. observaron una mortalidad del 4,7% a los 12 meses (similar al 4,5% de nuestro estudio); 6 de los estudios incluidos compararon los eventos con los pacientes con AC sin lesiones obstructivas y hallaron una mortalidad significativamente inferior en el grupo de MINOCA (el 3,5 frente al 6,7%; *odds ratio* = 0,59; intervalo de confianza del 95%, 0,41-0,83; *p* = 0,003)¹⁰. En el estudio con un seguimiento más largo,

se observaron menores tasas de mortalidad y reinfarcto a los 2 años en esos pacientes⁴. En cambio, en algunos estudios no se observó un mejor pronóstico del MINOCA. Un análisis mediante emparejamiento por propensión del ensayo clínico ACUTY observó más mortalidad a los 12 meses en los pacientes con IAMSEST y MINOCA que en aquellos con AC y lesiones obstructivas (el 5,2 frente al 1,6%), debido principalmente a la mortalidad no cardiovascular; sin embargo, en este último grupo se observaron tasas superiores de reinfarctos y revascularizaciones¹³. Andersson et al.² no observaron diferencias de mortalidad total en el IAMCEST, aunque los pacientes con MINOCA presentaron una menor mortalidad cardiovascular. La mortalidad a 1 año descrita también fue similar en los pacientes jóvenes de ambos grupos y en la comparación del MINOCA con la enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos^{8,27}.

Subtipos angiográficos de MINOCA

La definición angiográfica recomendada de los AC sin lesiones obstructivas (estenosis < 50%) incluye un grado variable de enfermedad coronaria. Por esta razón, los documentos de consenso sobre el MINOCA recomiendan una clasificación angiográfica que distinga las arterias coronarias con ausencia total de aterosclerosis de las que presentan una aterosclerosis no obstructiva, ya que pueden traducirse en entidades diferentes y tener consecuencias para el diagnóstico y el pronóstico^{14,15}. Sin embargo, la evidencia existente hasta la fecha sobre la repercusión que tienen estos subtipos angiográficos del MINOCA en el pronóstico es muy escasa.

Se ha observado que las AC lisas (sin signos de aterosclerosis en la angiografía) se asocian de manera significativa con un número de MACE inferior al observado con los demás subtipos angiográficos (es decir, el de irregularidades leves < 30% y el de placas con obstrucción de un 30-50%). Estas observaciones respaldan la hipótesis de que los subgrupos angiográficos son entidades independientes dentro del MINOCA, posiblemente con mecanismos fisiopatológicos diferentes y con consecuencias diagnósticas y terapéuticas. Serán necesarios más estudios sobre este tema para confirmar esta hipótesis. En una revisión no sistemática, Di Fiore et al.²⁸ examinaron una serie de estudios del MINOCA que presentaron datos diferentes para la enfermedad con AC lisas y la enfermedad con AC sin lesiones significativas; se señaló que hay menos mortalidad total entre los pacientes con AC lisas, aunque no se presentó un análisis que proporcionara significación estadística. Bugiardini et al.¹⁶ realizaron un metanálisis de pacientes con IAMSEST de 3 ensayos clínicos de grupo TIMI, y observaron que los pacientes con AC lisas tenían menos eventos durante el seguimiento en comparación con los pacientes con una aterosclerosis no significativa, pero solo la revascularización fue significativa al analizarla por separado. En cambio, Bailey et al.¹⁷ no observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad o reinfarcto a 1 año en función del tipo angiográfico, y Andersson et al.² observaron una mortalidad superior (principalmente por las muertes de causa no cardiovascular) en el grupo con AC lisas en comparación con el de AC con lesiones obstructivas en pacientes con IAMCEST.

El peor pronóstico del MINOCA con aterosclerosis no significativa podría explicarse por haberse subestimado la estenosis coronaria o su repercusión fisiológica en la coronariografía, porque el tratamiento médico para la prevención secundaria se aplica en menor medida a este tipo de pacientes o porque estas observaciones sean un indicador del riesgo y traduzcan una enfermedad aterosclerótica subclínica pero relacionada con los eventos aparecidos en el seguimiento. En cualquiera de estos casos, esta situación podría implicar un riesgo de eventos aterotrombóticos durante el seguimiento. Hay varias observaciones que respaldan estas hipótesis. En primer lugar, la coronariografía muestra una elevada variabilidad interobservadores en la estimación de la gravedad de la lesión²³. En segundo lugar, la evidencia de placas inestables no visibles en la coronariografía: en series de casos pequeñas se ha observado que alrededor de una tercera parte de los pacientes con MINOCA presentan rotura o erosión de placas ateroscleróticas en la ecografía intracoronaria, y es posible que esto sea aún mayor si se explora con tomografía de coherencia óptica (OCT)^{29–31}. En tercer lugar, la correlación inexacta entre el grado de estenosis y la repercusión funcional de una lesión coronaria: un documento de consenso apunta el posible papel de la evaluación funcional intracoronaria en casos seleccionados, aunque ello no está respaldado por la evidencia¹⁵. En cuarto lugar, la evidencia de progresión de la aterosclerosis en los pacientes con MINOCA: en un análisis de 9.092 pacientes con MINOCA del registro sueco SWEDEHEART, se observaron AC con lesiones obstructivas en casi la mitad de los pacientes con IAM recurrente en los que se realizó una coronariografía de seguimiento³². Por último, el beneficio del tratamiento médico para los pacientes con MINOCA: aunque son escasos, algunos datos observacionales indican un beneficio de las medicaciones que tienen un papel bien establecido en la enfermedad coronaria con MINOCA, como son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores beta³³. Todos estos resultados resaltan tanto la necesidad de nuevas investigaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento del MINOCA como la importancia de un diagnóstico etiológico completo en cada uno de estos pacientes.

En el análisis multivariante realizado en nuestro estudio, se confirmó la asociación independiente con una menor frecuencia de MACE de las AC lisas, junto con el tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico y la edad. El bajo número de pacientes incluidos para este fin limita las conclusiones. Sin embargo, estos resultados refuerzan el posible papel del subtipo angiográfico de AC lisas en el pronóstico de estos pacientes. Nordenskjöld et al.³⁴ evaluaron los factores independientes predictivos de MACE en los pacientes con MINOCA en el registro SWEDEHEART, y observaron un perfil de riesgo clínico alto (edad, hipertensión, tabaquismo, ictus, enfermedad arterial periférica y FEVI baja, entre otros factores) relacionado con los eventos, pero no se incluyeron las características del episodio de MINOCA.

Limitaciones

En este trabajo hay que reconocer diversas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico y los resultados pueden verse influidos por peculiaridades locales en el tratamiento de los pacientes. El número de pacientes puede limitar las conclusiones, en especial por lo que respecta al análisis de subgrupos, que debe considerarse solo generador de hipótesis. La clasificación angiográfica de las AC sin lesiones obstructivas se realizó mediante estimación visual subjetiva, lo cual puede limitar su reproducibilidad. Por último, no se llevó a cabo un estudio etiológico sistemático (es decir, exploraciones por imagen intracoronaria, evaluación de la función microvascular, cardiorensonancia magnética, etc.) y, por consiguiente, no pueden extraerse conclusiones respecto a la influencia de los procesos

fisiopatológicos subyacentes en el pronóstico y su posible relación con los subtipos angiográficos, y la falta de un estudio etiológico sistemático puede producir una sobrestimación de la tasa de MINOCA en la cohorte.

CONCLUSIONES

En una cohorte no seleccionada de pacientes con IAMSEST sometidos a coronariografía, el diagnóstico de MINOCA se asoció con una mayor tasa de MACE (muerte, reinfarcto y revascularización) durante el seguimiento a largo plazo inferior a la observada en las AC con lesiones obstructivas. Ello se debió principalmente a la menor frecuencia de reinfarctos y revascularizaciones. De entre los diversos subtipos angiográficos de MINOCA, solo la presencia de AC lisas se asoció de manera significativa e independiente con un menor número de MACE y de sus componentes.

FINANCIACIÓN

Ministerio de Economía y Competitividad de España a través del Instituto de Salud Carlos III: CIBER-CV 16/11/00420, Madrid, España.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El MINOCA es una entidad frecuente, que supone un 5–25% del total de infartos de miocardio.
- Los datos obtenidos respecto al pronóstico de los pacientes con MINOCA han sido discordantes. Aunque en la mayoría de los estudios se ha observado un mejor pronóstico que con lesiones coronarias obstructivas, otros estudios han descrito un pronóstico similar o incluso peor. Además, el pronóstico a largo plazo no está tan bien documentado.
- Recientemente se ha recomendado subdividir los MINOCA en diversos subtipos angiográficos.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El MINOCA se asoció con menor frecuencia de MACE en el seguimiento a largo plazo (mediana, 61,6 meses) en comparación con las AC con lesiones obstructivas, principalmente por un menor número de reinfarctos y revascularizaciones, sin diferencias significativas en cuanto a la mortalidad.
- Las AC lisas (sin signos angiográficos de aterosclerosis) se asociaron de manera independiente con una menor frecuencia de MACE.
- De los pacientes con MINOCA, los que presentaban irregularidades leves (estenosis < 30%) o una aterosclerosis coronaria moderada (30–49%) presentaron una mayor tasa de MACE.
- Los únicos factores pronósticos independientes en la población con MINOCA fueron las AC lisas, el tratamiento con ácido acetilsalicílico y la edad.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.10.021>

BIBLIOGRAFÍA

- 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). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443>.
- Andersson HB, Pedersen F, Engström T, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:102–110.
- Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2016;129:398–406.
- Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QJ 10). *Heart Lung Circ*. 2018;27:165–174.
- Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Internal Med*. 2013;273:189–196.
- Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive 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) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2009;158:688–694.
- Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2015;1:92–99.
- 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;146:207–212.
- Larsen AI, 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;95:261–263.
- 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;131:861–870.
- Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36:475–481.
- Patel MR, Chen AY, Peterson ED, 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;152:641–647.
- Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovasc Interv*. 2014;7:285–293.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143–153.
- Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e891–e908.
- Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166:1391–1395.
- Bainey KR, Welsh RC, Alemayehu W, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018;264:12–17.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
- Sanchis J, Abellán L, García-Blas S, et al. Usefulness of delta troponin for diagnosis and prognosis assessment of non-ST-segment elevation acute chest pain. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:399–406.
- Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:1846–1860.
- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32:404–411.
- Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*. 2013;127:1793–1800.
- Ambrose JA, Loures-Vale A, Javed U, Buhari CF, Aftab W. Angiographic correlates in type 1 and 2 MI by the universal definition. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:463–464.
- Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126:789–797.
- Landes U, Bental T, Orvin K, et al. Type 2 myocardial infarction: A descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol*. 2016;67:51–56.
- Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *JAMA*. 2018;7:e009174.
- Fiore DPD, Beltrame JF. Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac? *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2013;11:56–68.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425.
- Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61:20–26.
- Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.022>.
- Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. 2019;132:335–346.
- 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;135:1481–1489.
- Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol*. 2018;261:18–23.