



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ACTUALIZACIÓN EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA SIN LESIONES EPICÁRDICAS OBSTRUCTIVAS

Patricia García Gómez

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2022-23

ACTUALIZACIÓN EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA SIN LESIONES EPICÁRDICAS OBSTRUCTIVAS

Patricia García Gómez

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo:

Cardiopatía isquémica, lesiones obstructivas, enfermedad coronaria no obstructiva, INOCA/ANOCA, MINOCA, síndrome coronario agudo, síndrome coronario crónico, angina, disfunción microvascular, disfunción endotelial, vasoespasma, factores de riesgo cardiovascular, mujeres, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento, pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas.

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo: José María Gámez Martínez

Nombre del Cotutor / la Cotutora (si procede)

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------------------------	--------------------------	--	-------------------------------------	--------------------------

Resumen

La cardiopatía isquémica sin lesiones obstructivas es una entidad clínica caracterizada por la presencia de síntomas anginosos u otros síntomas atípicos de isquemia, pero sin evidencia angiográfica de obstrucción significativa en las arterias coronarias que se da con una frecuencia notablemente elevada en el sexo femenino. Esta entidad incluye los síndromes coronarios crónicos de isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas (INOCA) y la angina sin lesiones coronarias no obstructivas, así como, el infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA). INOCA es una entidad en la cual se revela una disminución de la perfusión miocárdica por dos mecanismos fisiopatológicos principales que explican los dos tipos de angina que forman esta entidad: la disfunción microvascular y el vasoespasma epicárdico. Por su parte, MINOCA hace referencia a la presencia de daño miocárdico en ausencia de lesiones obstructivas en la coronariografía y engloba múltiples afecciones y mecanismos fisiopatológicos (disfunción microvascular, vasoespasma, trombosis, tromboembolismo, disección espontánea de las arterias coronarias...). El diagnóstico de INOCA y MINOCA se basa en la exclusión de otras causas de dolor torácico y la evaluación mediante diferentes técnicas de imagen, como la coronariografía, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética nuclear (RMN) de la isquemia y/o la necrosis miocárdica. El tratamiento de INOCA y MINOCA se centra en el alivio de los síntomas y la prevención de eventos cardiovasculares futuros, mediante la administración de fármacos antianginosos y otros tratamientos ligeramente más específicos, dependiendo de la causa subyacente.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. OBJETIVOS	7
2. METODOLOGÍA	8
3. RESULTADOS	8
3.1. EPIDEMIOLOGÍA	8
3.1.1. SITUACIÓN ACTUAL DE INOCA/ANOCA.....	9
3.1.2. SITUACIÓN ACTUAL DE MINOCA	12
3.2. FISIOPATOLOGÍA	15
3.2.1. CAUSAS ARTERIOESCLERÓTICAS DE ISQUEMIA SIN LESIONES OBSTRUCTIVAS.....	15
3.2.2. CAUSAS NO ARTERIOESCLERÓTICAS DE ISQUEMIA SIN LESIONES OBSTRUCTIVAS	16
3.2.3. CAUSAS NO ISQUÉMICAS MICROVASCULARES	24
3.3. FACTORES DE RIESGO	26
3.4. DIAGNÓSTICO	35
3.4.1. DIGNÓSTICO DE INOCA/ANOCA	35
3.4.2. DIAGNÓSTICO DE MINOCA.....	39
3.5. MANEJO TERAPÉUTICO	41
3.5.1. MANEJO DE INOCA	41
3.5.1.1. Tratamiento de la angina microvascular	42
3.5.1.2. Tratamiento de la angina vasoespástica.....	43
3.5.2. MANEJO DE MINOCA.....	44
4. CONCLUSIONES	46
5. BIBLIOGRAFÍA	46

1. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en el mundo occidental y contribuye a una morbilidad significativa(1), llegando a ser la principal causa de años de vida perdidos en adulto, sobre todo en mujeres jóvenes (<55 años)(2). Se puede presentar tanto en forma de síndrome coronario agudo (SCA) como de síndrome coronario crónico (SCC). La angina de pecho es una manifestación clínica común de esta entidad. Fue descrita por la NICE como aquel dolor centrotorácico, constrictivo, que se irradia hacia el cuello, mandíbula, hombro o brazo predominantemente del lado izquierdo, que típicamente se precipita tras el esfuerzo físico y, que se alivia con el reposo o con la administración de nitroglicerina. Añadir que, además, dicho dolor a menudo se presenta acompañado de disnea. Cuando dicho dolor torácico únicamente presenta dos de las características anteriormente descritas hablamos de angina atípica(2). La angina de pecho afecta aproximadamente a 112-117 millones de personas en todo el mundo(3).

Hasta la fecha, el mecanismo fisiopatológico subyacente principal de la cardiopatía isquémica, ampliamente reconocido y tratado por las guías, era la EACO secundaria a arterioesclerosis. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que solo un tercio de los pacientes con angina tienen en realidad enfermedad obstructiva coronaria evidenciada en la angiografía invasiva. De hecho, el último documento de consenso de expertos de la EAPCI sobre isquemia con arterias coronarias no obstructivas, que se realizó en colaboración con diversos grupos de trabajo en investigación sobre el tema, evidencia este hecho determinando que hasta un 70% de los pacientes sometidos a angiografía invasiva no tienen EACO(3). Además, se ha visto que las mujeres son el grupo principalmente afectado, llegando a presentar el doble de probabilidad de tener arterias coronarias normales o DAC de causa no obstructiva (4). Desde hace años, se ha visto que existen otros mecanismos fisiopatológicos implicados en la cardiopatía isquémica a parte de la arterioesclerosis, que pueden llegar a explicar estos hallazgos. Estos mecanismos actuarán sobre la microvasculatura, los vasos epicárdicos o ambos y darán lugar a diferentes endotipos cuya comprensión será clave a la hora de manejar a los pacientes afectados, ya que presentan un diagnóstico y tratamiento distinto como veremos en la siguiente revisión bibliográfica.

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica centrado en la EACO, tanto a través de una estrategia anatómica (mediante AngioTAC coronario o coronariografía) como de una estrategia funcional (mediante pruebas de inducibilidad isquémica), ha propiciado el surgimiento de nuevos términos que nos permiten hacer referencia a aquellos pacientes que comúnmente se encuentran en la práctica clínica, en los cuales se evidencia isquemia o daño miocárdico agudo por diferentes métodos no invasivos y una estenosis no significativa de la luz de las arterias coronarias en las pruebas anatómicas: isquemia sin lesiones coronarias obstructivas (INOCA del inglés, *Ischaemia with Non-Obstructive Coronary*

Arteries) angina sin lesiones coronarias obstructivas (ANOCA del inglés, *Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries* respectivamente) e infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA, del inglés myocardial infarction with nonobstructive coronary). INOCA y ANOCA hacen referencia a la isquemia sin lesiones obstructivas o significativas de las arterias coronarias en un contexto no agudo, de un paciente con angina y, en cambio, MINOCA hace referencia a aquellos pacientes con daño miocárdico agudo secundario a isquemia en los cuales no se observan lesiones obstructivas o significativas de las arterias coronarias.

MINOCA es un síndrome multicausal definido por la presencia de IAM con arterias coronarias no obstructivas (estableciendo dicha obstrucción como una estenosis de $\geq 50\%$ en un vaso epicárdico principal)(5) evidenciadas por coronariografía, en ausencia de una causa clínica evidente como el fallo cardíaco, las taquiarritmias, el trauma cardíaco, la enfermedad renal o el TEP, entre otras causas. La importancia del reconocimiento de dicha entidad se encuentra en la búsqueda de etiologías subyacentes ya que estas determinan el pronóstico y el tratamiento más adecuado a seguir. Estas etiologías se dividen en dos grandes grupos según la localización de la lesión: causa epicárdica o microvascular (6–8). Además, es importante destacar que algunas formas de SCA sin lesiones obstructivas como, la disección espontánea de arterias coronarias o la enfermedad de Takotsubo, al igual que ocurre en INOCA/ANOCA, han demostrado ser más frecuentes en mujeres, evidenciando que los métodos diagnósticos tradicionales son insuficientes, sobre todo si se utilizan para el estudio del dolor torácico en la mujer(9).

Los pacientes con SCC y SCA sin lesiones obstructivas comparten factores de riesgo y características clínicas con la EACO sobre las cuales deberemos incidir para evitar la progresión de la enfermedad. Como veremos, no son dos condiciones benignas, sino al contrario, se asocian a un empeoramiento notable de la calidad de vida por sintomatología persistente, un mayor número de hospitalizaciones, realización de coronariografías innecesarias y, por ende, mayores costes sanitarios. Además, también se asocian con un mayor número de eventos cardiovasculares mayores adversos (MACES del inglés, Major Adverse Cardiovascular Events), como revascularización inapropiada e incluso el infarto de miocardio o la muerte(3,4). Esto es debido a que rara vez estas condiciones se diagnostican de forma correcta y, por ende, rara vez reciben tratamiento. Por ello, actualmente, el último documento de consenso ha propuesto una guía que pretende servir como aproximación diagnóstica y terapéutica en este grupo de pacientes.

1.1. OBJETIVOS

Objetivo principal: Con este trabajo se pretende revisar la literatura actualizada existente sobre cardiopatía isquémica sin lesiones obstructivas, identificando los principales avances, desafíos, limitaciones en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

Objetivos específicos: Evaluar los criterios diagnósticos en cuanto a efectividad y analizar las limitaciones de las pruebas diagnósticas disponibles. Estimar la situación actual de dicha entidad, evaluando la prevalencia, el impacto en salud y calidad de vida en las diferentes poblaciones. Identificar los principales factores de riesgo implicados. Describir los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Evaluar el manejo clínico y los tratamientos disponibles hasta la fecha e identificar nuevas estrategias terapéuticas si es posible.

2. METODOLOGÍA

Para su desarrollo, se llevará a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura existente sobre el tema en pubmed, diversas revistas científicas como Circulation o la Journal of the American Heart Association, publicaciones de la ESC (European Society of Cardiology), la AHA (American Heart Association) y, en otras bases de datos específicas y motores de búsqueda con el fin de obtener la información más actualizada y relevante.

Tras dicha revisión, seleccionaré los estudios y la bibliografía pertinente para intentar abordar los objetivos planteados realizando una selección crítica para determinar su calidad y relevancia.

Posteriormente, procederé a analizar los datos extraídos de los diferentes artículos, revisiones sistemáticas, documentos consenso, etc, con el fin de sintetizar la información encontrada, identificando principalmente la situación actual del problema, los factores de riesgo, los mecanismos fisiopatológicos y estableciendo el manejo clínico y terapéutico, con el fin de observar si existen limitaciones o no e identificar posibles problemas o limitaciones que requieran atención y estudio.

3. RESULTADOS

3.1. EPIDEMIOLOGÍA.

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte del mundo tanto en hombres como en mujeres, encontrándose por delante del cáncer y del COVID. Según la última actualización estadística de la AHA, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular desde el 2017 hasta el 2020 en adultos mayores de 19 años fue del 48.6% en general. Además, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular aumenta con la edad en ambos sexos. En 2020, se estimaron 19,05 millones de muertes en todo el mundo por dicha enfermedad, lo cual ha supuesto un aumento de un 18.71% desde el 2010. De estos 19,05 millones de muertes por ECV, el 41.2% es atribuible a enfermedades de las arterias coronarias en Estados Unidos. Desde el 2017 hasta marzo de 2020, se objetivó una prevalencia de EAC del 7.1 % (IC 95%, 6.1-8.3%), siendo mayor en hombres que en mujeres (8.7% vs 5.8% respectivamente) (10).

En España, según el INE durante el 2021 el 26.4% de las muertes fueron secundarias a enfermedades que afectaban al sistema circulatorio. Durante ese

mismo año, hubo 28.852 muertes por enfermedades isquémicas del corazón, 17.747 de ellas tuvieron lugar en hombres y 11.105 en mujeres.

3.1.1. SITUACIÓN ACTUAL DE INOCA/ANOCA

La prevalencia de INOCA se encuentra en aumento durante esta última década como resultado de un mayor conocimiento y reconocimiento de esta patología. Según el ACC National Cardiovascular Data Registry, se ha estimado que, anualmente, entre 3-4 millones de personas remitidas para realizarse una coronariografía por presentar signos y síntomas de isquemia, no presentan EACO(11). Además, el 50 % de los pacientes con angina estable presentan dicha afección(12), de hecho, existe evidencia como la presentada en el estudio WISE (del inglés, Women's Ischaemia Syndrome Evaluation) que pone de manifiesto que más de dos tercios de las mujeres con angina de pecho no presentan EACO(2). Por otro lado, cabe destacar que a menudo estos pacientes presentan un amplio espectro de síntomas y signos que pueden llegar a diagnosticarse como de origen no cardíaco debido a la falta de investigación y tratamiento existente en dicha entidad. Entre estos síntomas destacan disnea, dolor entre los omoplatos, fatiga extrema, debilidad, náuseas, vómitos y/o alteraciones del sueño. En las mujeres, sobre todo en las más jóvenes, es más frecuente la ausencia de síntomas anginosos clásicos(3). Además, cabe añadir que no es raro que dicha entidad se presente de forma completamente asintomática y sin cambios en el ECG(13).

En 2018, la ESC guidelines on myocardial revascularisation definió la EACO como aquella enfermedad coronaria epicárdica limitante del flujo en la que se demuestre: una estenosis de más de un 90% en un vaso coronario principal, un flujo de reserva fraccional (FFR del inglés, *Fractional Flow Reserve*) ≤ 0.8 o un cociente de presión no hiperémico (NHPR del inglés, *Non-Hypereamic pressure*) < 0.90 (como por ejemplo, la relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas (iFR del inglés, *instantaneous wave-free ratio*), (14,15), aunque existen otros menos utilizados como son la relación del ciclo completo en reposo (RFR del inglés, *resting full-cycle ratio*) o el cociente de presión diastólica (dPR del inglés, *diastolic pressure ratio*); o una estenosis coronaria intermedia ($>50\%$) en un único vaso principal con isquemia documentada(2).

El flujo de reserva fraccional (FFR, del inglés *Fractional Flow Reserve*) y la relación de la presión instantánea en el periodo libre de ondas (iFR) son índices fisiológicos utilizado para medir cuando una lesión coronaria es relevante desde el punto de vista hemodinámico(2,16). El FFR es un parámetro de presión que puede ser obtenido de forma invasiva (mediante coronariografía) o no invasiva (por angio-TC), mide la relación que existe entre la presión media distal a la lesión y la presión aórtica media bajo estimulación hiperémica farmacológica con adenosina y, permite conocer el porcentaje de flujo sanguíneo normal esperado que pasa a través del vaso coronario, siendo 0.8 (es decir el 80% del flujo sanguíneo) el punto de corte aceptado ya que cuanto más bajo sea dicho valor,

más severa es la isquemia. Por su parte, el iFR es un parámetro de presión invasivo que nos indica la relación entre la presión intracoronaria media distal y la presión aórtica media medida durante el periodo diastólico (se inicia tras pasar el 25% de la diástole y termina 5 milisegundos antes de finalizar ésta), también conocido como periodo libre de ondas, lo que permite determinar esta relación sin necesidad de administrar agentes hiperémicos y, por ende, evitando los efectos secundarios de su administración; su punto de corte se encuentra en valores ≤ 0.89 (con un IC del 95% entre 0.88-0.9, $p > 0,001$) por debajo del mismo, las lesiones coronarias se consideran hemodinámicamente significativas(2,16).

Solo un tercio de los pacientes con clínica anginosa sometidos a angiografía coronaria cumplen estos criterios por lo que, los dos tercios restantes presentan INOCA/ANOCA. A pesar de todo, la gran variedad de síntomas y signos que asocia esta patología pueden llevar a errores diagnósticos y, por ende, conducir a una falta de tratamiento(3).

Por otro lado, diversos estudios multicéntricos han demostrado que dicha patología se produce con mayor frecuencia en mujeres(17–19). El estudio "CIAO-ISCHEMIA" fue un estudio de cohortes internacional que se realizó entre el 2014 y el 2017. Este incluyó evaluaciones de la angina (Seattle Angina Questionnaire) y ecocardiogramas de estrés con un año de diferencia, se realizó sobre pacientes con antecedentes de angina que no fueron asignados aleatoriamente en el ensayo ISCHEMIA. En los resultados del estudio, se demostró que un 66% de los 208 participantes del estudio con INOCA eran mujeres frente a un 26% de 865 participantes del ensayo ISCHAEMIA asignados aleatoriamente con EACO en Angio-TAC coronario ($P < 0,001$). Además, no solo se objetivó que es más frecuente en mujeres, sino que la gravedad de la isquemia era muy similar a la producida por la EACO(17). Por su parte, la investigación de la ESC se realizó mediante un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes del este de Dinamarca a los que se le realizó angiografía coronaria. En dicho estudio, se objetivó que un 65% de mujeres frente a un 32% de hombres con angina de pecho estable no presentaban EACO(18). Además, generalmente, las mujeres que presentaban EAC no obstructiva son ligeramente más jóvenes que las que presentaban EACO. Este hecho se demostró en el estudio CIAO-ISCHAEMIA (los participantes con INOCA eran ligeramente más jóvenes con una mediana de 63 años [IQR, 56-70] frente a 66 años de los pacientes con EACO [IQR, 59-72], ($P=0,001$))(17).

Esta fuerte preponderancia femenina puede explicarse tanto por las diferencias innatas genéticas, celulares, bioquímicas y fisiológicas (como presentar vasos sanguíneos de menor tamaño, menos flujo colateral, mayor rigidez vascular o mayor disfunción microvascular concomitante(20,21)) que nos otorga nuestra dotación cromosómica y las hormonas sexuales, como por las diferencias de género en el entorno sociocultural.

La desigualdad de género en cuanto a posición socioeconómica, apoyo social, cultura, estilo de educación, riesgo de estrés psicosocial y de eventos vitales adversos; o las diferencias objetivadas en el acceso al sistema sanitario, las actitudes hacia el tratamiento y la prevención son determinantes sociales modificables que incrementan el riesgo cardiovascular (22,23). Se ha visto que las mujeres presentan un riesgo aumentado de ser apartadas de la atención sanitaria con tasas más bajas de terapia (24). Análisis como el de la NIS (National Inpatient Sample) destaca que las mujeres, en comparación con los hombres, presentan menor probabilidad de someterse a angiografía coronaria (OR ajustada 0.92) y menores tasas de intervención percutánea (OR ajustada 0.82) (10).

Existe evidencia científica de que existe un mayor riesgo de inactividad física y sedentarismo en niñas y adolescentes frente a niños y adolescentes chicos de su misma edad; se postula que esto puede ser secundario a una educación más centrada en la actividad física en niños que en niñas(23). Además, se ha visto que los comportamientos en salud entre mujeres y hombres son distintos, de hecho, la mujer presenta una mayor tendencia a expresar sus síntomas más detalladamente y con frecuencia con una connotación emocional que, generalmente, los hombres no presentan(22). Este fenómeno, conocido como lenguaje de género, puede ocasionar diferencias a la hora explicar síntomas que se han de tener en cuenta cuando se valora la clínica anginosa en el género femenino.

En cuanto al pronóstico, hay datos que demuestran que los pacientes que sufren dicho SCC sin lesiones obstructivas o significativas de las arterias coronarias presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores(25) (muerte, infarto, insuficiencia cardíaca e ictus), siendo el riesgo aun mayor en el sexo femenino(10,20,24). También se han descrito que los pacientes con INOCA presentan una elevada morbilidad independientemente del mecanismo fisiopatológico subyacente, además, se ha descrito que cuando presentan de forma concomitante factores de riesgo como la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión y el tabaquismo, presentan peores resultados, incluido un aumento de la mortalidad por cualquier causa (24,26). En esta población se ha demostrado que existe una peor calidad de vida, más morbilidad y necesidad de atención sanitaria, mayores costes en salud(3,4,22). Además, hay más ansiedad relacionada con el corazón (miedo cardíaco, atención centrada en el corazón y evitación) que en otras poblaciones de pacientes cardiópatas (post-infartados, y pacientes con IAM), mayor riesgo de sintomatología persistente, mayor riesgo de hospitalizaciones, de ser sometidos a pruebas invasivas innecesarias de forma recurrente y, por ende, supone mayores costes sanitarios(3,4,24,26).

Cabe destacar, además, que los pacientes INOCA se dividen en dos endotipos según el mecanismo fisiopatológico subyacente: angina microvascular (secundaria a disfunción de la microvasculatura) o angina vasoespástica

(secundaria a vasoespasmo epicárdico). Este hecho es importante porque, cuando ambos mecanismos coexisten, el pronóstico empeora(3).

La disfunción microvascular es un mecanismo fisiopatológico que se presenta tres veces más en mujeres que en hombres demostrado por tomografía por emisión de positrones (PET) y por tomografía computarizada (TC)(12). Además, el último documento de la EAPCI ha demostrado que la edad, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia se asocian dicha entidad(3). Otra revisión de la ESC ha demostrado la implicación de: la diabetes y la obesidad, la hipertensión, la dislipemia, el sexo femenino, la inflamación, la activación plaquetaria y la disfunción autonómica con dicha entidad(25).

Por último, de forma curiosa, comentar que la angina vasoespástica se da con mayor frecuencia en hombres, de entre 40-70 años(27). Además, estudios asiáticos han demostrado el 50% de los pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva presentan angina vasoespástica(3), ya que esta patología se ha visto que es más común en pacientes asiáticos(28).

Los pacientes con angina vasoespástica, pueden presentar un ECG aparentemente anodino (sobre todo al principio o cuando el espasmo es leve)(29)), asociar arritmias en ECG o producir cambios isquémicos en el ECG sobre las derivaciones del territorio irrigado por la arteria epicárdica afecta, como elevaciones transitorias del segmento ST durante los ataques, aparición de una onda T simétrica (si el espasmo es proximal), negativización de la onda T o en forma de descenso del segmento ST, siendo esta última forma más frecuente ya que, generalmente, el vasoespasmo epicárdico es distal y difuso(2,3,29).

3.1.2. SITUACIÓN ACTUAL DE MINOCA

Los SCA, constituyen un espectro clínico muy amplio de problemas cardíacos dentro de los cuales se encuentra MINOCA. Este término que se empezó a emplear inicialmente en el proceso diagnóstico de infarto de miocardio cuando en la coronariografía no se objetivaba obstrucción mientras se realizaban pruebas adicionales para descartar otras causas no cardíacas responsables de elevación de los biomarcadores de daño miocárdico(30). MINOCA abarca un grupo heterogéneo de afecciones que incluyen patologías de origen arterioesclerótico y no arterioesclerótico(31) que resultan en daño miocárdico no secundario a EACO.

En la mayoría de los artículos y según la ESC, MINOCA engloba afecciones isquémicas y no isquémicas, como el síndrome de Takotsubo y la miocarditis dentro de su etiología. Sin embargo, la última declaración científica de la AHA publicada en la revista *Circulation* en 2018, donde se establece la cuarta definición universal del IAM, excluye estos mecanismos no isquémicos del diagnóstico final de MINOCA(5,30) etiquetándolos como simuladores MINOCA (o MINOCA MIMICKERS en inglés)(32). A pesar de esto, algunos autores si consideran la miocardiopatía de Takotsubo como una causa isquémica(30,33).

Según las últimas guías la definición de MINOCA más actual se establecenc cuando se cumplen los siguientes ítems(5,7,30):

- 1) Constatación analítica de una elevación o descenso de las troponinas cardíacas con al menos un valor por encima del percentil 99 y evidencia clínica de infarto a través de la presencia de alguno de los siguientes cambios: síntomas de isquemia, aparición de nuevos cambios isquémicos en el ECG, desarrollo de ondas q patológicas, evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía regional del movimiento de la pared que siga un patrón compatible con causa isquémica (patrón epicárdico o microvascular) y/o identificación de un trombo coronario por coronariografía o autopsia.
- 2) Constatación de ausencia de arterias coronarias obstructivas por coronariografía, lo cual se define como una estenosis de las arterias coronarias <50% de la luz arterial. Se incluye la ausencia de obstrucción, irregularidades luminales leves (obstrucción <30%) y lesiones arterioescleróticas moderadas (obstrucción >30% pero <50%).
- 3) Ausencia de otros diagnósticos alternativos: síndrome de Takotsubo, miocarditis, sepsis, embolia pulmonar, contusiones cardíacas....

Una publicación del año 2016 estimó que en España cada año 100000 personas presentan IAM y un 33% fallece antes de llegar a un centro sanitario(34). De los pacientes con IAM, se estima que entre el 6-8% presentan MINOCA(5) aunque, artículos de investigación publicados recientemente, estiman una prevalencia de entre un 3 y un 15% en esta población(32). Según otros artículos de revisión, diversos estudios han demostrado que la prevalencia de MINOCA en pacientes con IAM es variable, se encuentra entre el 5-25%(35) y la incidencia según el Registro ACTION-GWTG fue del 5.9%, obteniéndose cifras similares en otros registros (8). Otra publicación realizada en Colombia estimó, revisando algunos estudios, que la prevalencia de esta enfermedad oscila entre un 10 al 25% en mujeres y del 6 al 10% en hombres con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST(6). La mayoría de las publicaciones afirman que mayoritariamente afecta al sexo femenino(5,25,32,36), sobre todo en mujeres jóvenes(6,24,28,33,35,37-39), de entorno unos 55 años (IC del 95%, 51-59)(38).

Además, a pesar de que no hay demasiados datos sobre el papel del sexo en los diferentes subtipos de MINOCA, un artículo de investigación publicado en 2022 demuestra que, tanto la disección coronaria como la miocardiopatía de Takotsubo, afectan desproporcionadamente a mujeres. En dicho artículo, se evidencia como la disección coronaria se asocia fuertemente tanto al tratamiento con anticonceptivos como al embarazo, siendo la causa más común de IAM durante este periodo, sobre todo en el tercer trimestre y en el postparto. Además, también pone de manifiesto que la miocardiopatía de Takotsubo afecta

mayoritariamente a mujeres postmenopáusicas con factores estresantes de carácter emocional(32).

Electrocardiográficamente, es una afección que puede cursar con elevación del ST o con descenso del mismo en el ECG (8,28), siendo más frecuente que se asocie a un descenso del ST(5,32,33,35,38), sobre todo en el sexo femenino(25,35). A pesar de esto, es una afección que tiene menos probabilidades de presentar desviaciones del segmento ST y, generalmente, presentan elevaciones más discretas de troponinas cardíacas en comparación con el IAM por EACO(28).

Según el estudio RECALCAR, la tasa bruta de mortalidad por IAMCEST durante el 2020, un año atípico marcado por la pandemia, fue de un 8.9% por cada 1000 habitantes al año y, la tasa bruta de mortalidad por IAMSEST fue de un 5.7% por cada 1000 habitantes al año(40).

En cuanto al riesgo cardiovascular, algunos artículos de investigación y el estudio VIRGO han demostrado que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, diabetes, antecedentes familiares de IAM y tabaquismo) en esta población es más baja(28,31,32,35,41) en comparación con los pacientes con EACO, pero más alta que en la población no afecta por dicha patología (30,33,39,42). La diferencia principal se encuentra en la prevalencia de dislipemia, donde se ha observado que, en comparación con pacientes que presentan EACO, los pacientes MINOCA con menor frecuencia asocian dislipemia (6,28,33,38).

Se postula que factores de riesgo como la resistencia a la insulina, desórdenes plaquetarios, enfermedades inflamatorias y factores psicosociales, como el estrés psicológico, son importantes para el desarrollo de esta patología(24,30). Se ha visto que la población MINOCA asocia con mayor frecuencia trombofilia(33) o estados de hipercoagulabilidad(35) en comparación con la población general(41). Por otro lado, se han observado que patologías como la ansiedad y la depresión son más frecuentes en esta población y se asocian a mal pronóstico(8). Otros factores de riesgo cardiovascular no clásicos como el cáncer, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia (como las antraciclinas o el trastuzumab) o algunas infecciones (como la infección por SARS-COV2) se han relacionado también con un aumento del riesgo de desarrollo de MINOCA(41).

Además, otros factores específicos asociados al sexo femenino, como el síndrome del ovario poliquístico (SOP) o complicaciones asociadas al embarazo, aumentan por 2-3 veces el riesgo de padecer MINOCA en comparación con el resto de población(33).

Esta población de pacientes parece tener mejor pronóstico a corto y largo plazo en comparación con la EACO(33,35,38,42). Aún así, el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 12 meses en estos pacientes es del 4.7% (IC del 95%, 2.6-6.9%)(38), un riesgo nada despreciable que objetiva que no se trata de una

entidad con una evolución favorable(36). Cabe destacar, que la elevación del segmento ST en la presentación de MINOCA es un predictor de mortalidad por todas las causas(32). Cabe destacar que el 25% de los pacientes MINOCA presentaran angina persistente, por lo que, podemos observar que es una patología que genera una elevada morbilidad(36).

Por último, esta entidad también asocia un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores adversos: parada cardíaca, fracción de eyección reducida e insuficiencia cardíaca(32,33). De hecho, existe evidencia reciente que muestra que los pacientes MINOCA presentan más riesgo de tener mayores tasas de mortalidad en comparación con los SCA que presentan obstrucción de un único vaso, pero presentan tasas menores que los SCA obstructivos con afectación multivaso(35).

3.2. FISIOPATOLOGÍA

3.2.1. CAUSAS ARTERIOESCLERÓTICAS DE ISQUEMIA SIN LESIONES OBSTRUCTIVAS

Alteración o disrupción de la placa coronaria:

La acumulación de lípidos en los vasos coronarios, en particular en el interior de las células endoteliales disfuncionales que conforman la íntima; el aumento de la inflamación, sobre todo a expensas de macrófagos; la transformación de dichas células hacia células espumosas, con el consecuente engrosamiento de la capa íntima; la apoptosis celular, la necrosis de los núcleos de las células espumosas, por la invasión lipídica y macrofágica, y la fibrosis secundaria a dicho proceso, con la consecuente formación de la lesión conocida como fibroateroma, así como la calcificación de la capa íntima; conducen al endurecimiento y engrosamiento de estas arterias a través de la formación de una placa ateromatosa. Esta placa puede progresar y complicarse rompiéndose, erosionándose o formando nódulos calcificados (28,32,35,43).

La ruptura de la placa ateromatosa consiste en una lesión secundaria a mecanismos inflamatorios (28) que tienen lugar en el interior de la placa de ateroma en zonas donde la cubierta fibrosa es más fina y presenta una mayor infiltración por células espumosas (43). Al romperse dicha cápsula fibrosa, se expone un núcleo necrótico trombogénico interno preformado desde la placa hacia la luz del vaso(35,44). Cuando dicho núcleo contacta con las plaquetas que viajan por el torrente sanguíneo, se desarrolla una trombosis intraluminal que puede embolizar(32,44) y obstruir la arteria coronaria epicárdica. Esta ruptura puede producirse de forma espontánea, o bien asociarse de forma temporal a un estrés emocional o físico como: la actividad física, sexual, la ira, la ansiedad, el estrés laboral, los cambios de temperatura, las infecciones o el consumo de cocaína(43).

La erosión de la placa, por su parte, resulta de la formación de trombos subyacentes a la superficie luminal sin que exista una ruptura ni se exponga el núcleo necrótico del vaso (44), tras la apoptosis de las células endoteliales con el consecuente reclutamiento de neutrófilos y formación del trombo (32). En diversas publicaciones sobre la fisiopatología de la placa arterioesclerótica, se ha postulado la implicación del vasoespasmo en la fisiopatología de la erosión como mecanismo de daño endotelial y su consecuente trombosis asociada(43,44).

El nódulo calcificado, se trata de una lesión poco frecuente, secundaria a la formación de nódulos óseos en forma de placas calcificadas recubiertas de fibrosis en presencia o ausencia de un núcleo necrótico. Estas lesiones, aparecen sobre zonas desprovistas de células endoteliales y zonas discontinuas de la capa fibrosa que recubren la placa de ateroma(44). Cuando la tapa fibrosa se rompe, estos nódulos acaban invadiendo la luz del vaso coronario(35). La calcificación arterial, es frecuente en las lesiones arterioescleróticas progresivas y aumenta con la edad(43).

Estas alteraciones conducen a un deterioro del endotelio vascular, provocando trombosis y pudiendo ocasionar una obstrucción parcial o completa de la luz de la arteria coronaria, con un grado de estenosis <50% a la hora del diagnóstico (35,45). Esto es posible, porque la trombosis que se ocasiona es transitoria y parcial, ya que se sigue de una fibrinólisis posterior del coágulo(35).

Este mecanismo fisiopatológico, se encuentra aproximadamente en un tercio de los pacientes con MINOCA.

3.2.2. CAUSAS NO ARTERIOESCLERÓTICAS DE ISQUEMIA SIN LESIONES OBSTRUCTIVAS

Disfunción microvascular:

En la circulación coronaria sana, la microcirculación presenta un papel fundamental en la regulación del flujo sanguíneo miocárdico(46), de hecho, la resistencia de estos componentes vasculares resulta de la modulación del tono vascular de la microcirculación por diferentes mecanismos reguladores. Estos mecanismos, se encargan de producir cambios en la relación perfusión-flujo según las necesidades de oxígeno del tejido. Dado que la extracción de oxígeno miocárdico es máxima en reposo, los aumentos en la demanda de oxígeno solo pueden satisfacerse mediante aumentos en el flujo sanguíneo coronario(46).

Las grandes arterias coronarias epicárdicas, así como los capilares y vénulas, actúan principalmente como vasos de conductancia y ofrecen muy poca resistencia, por lo que el flujo sanguíneo coronario está controlado principalmente por las prearteriolas y arteriolas(46,47). Las prearteriolas epicárdicas (200-500 µm de diámetro) son las responsables de aproximadamente el 25% de la resistencia total de las arterias coronarias(46). Estos vasos, se encargan de mantener la presión dentro de unos límites estrechos en el origen de las arteriolas

y responden a estímulos relacionados con el flujo mediante vasorreactividad dependiente del endotelio a través de sustancias vasoactivas, de forma que, un aumento de la velocidad del flujo induce vasodilatación, mientras que una reducción induce vasoconstricción(46,47). Por su parte, las arteriolas intramiocárdicas (<200 μm de diámetro) son el componente de la microcirculación coronaria que otorga mayor resistencia, representando más del 50% de la resistencia arterial coronaria(46). Estos vasos están regulados por diferentes mecanismos en función del diámetro del vaso, de forma que, las arteriolas grandes (100-200 μm de diámetro), al igual que las prearteriolas, están reguladas por vasorreactividad dependiente de endotelio(46). Sobre las arteriolas de tamaño medio (40-100 μm de diámetro) prevalece el control miogénico a través de receptores de estiramiento que se encuentran en las células musculares lisas del vaso, cuando estos receptores captan un aumento de la presión intraluminal la arteriola se contrae y viceversa(46,47). Por su parte, las arteriolas de pequeño calibre (<40 μm) están reguladas por la actividad metabólica miocárdica de tal forma que, cuando aumenta la actividad metabólica del miocárdico, se produce vasodilatación de las mismas(46,47). A través de este mecanismo, la vasodilatación de las arteriolas de pequeño calibre produce una disminución de la presión intraluminal en las arteriolas de mediano calibre por dilatación miogénica y, estas a su vez, aumentan el flujo ascendente en las arteriolas grandes a través de vasodilatación dependiente de endotelio.

Por otro lado, existe evidencia de que la perfusión local del miocardio es muy heterogénea, existiendo áreas más oxigenadas que otras en el corazón sano, este hecho puede explicar la mayor vulnerabilidad a la isquemia del subendocardio en comparación con el subepicardio(46). Además, esta heterogeneidad también es resultado de la adaptación de la microcirculación a diversas circunstancias tanto fisiológicas, como la remodelación vascular que ocurre durante y tras el embarazo, como patológicas (21). Cabe añadir que, al igual que ocurre en otras zonas del organismo, las arterias coronarias también presentan vasos colaterales que, a pesar de no poder proporcionar más allá de un 40% del flujo sanguíneo, ayudan a evitar o reducir la isquemia miocárdica cuando un vaso coronario se obstruye.

La disfunción microvascular coronaria es un término que abarca un amplio espectro de situaciones clínicas en las que se ven afectadas la estructura y/o el funcionamiento de la microcirculación coronaria(25). Cuando lo que se afecta es la estructura vascular, se produce un fenómeno conocido como remodelación estructural que ocasiona cambios establecidos a nivel de la vasculatura. Por otro lado, cuando se afecta el funcionamiento de la microcirculación coronaria, se produce un fenómeno dinámico conocido como disfunción vasomotora o disregulación arteriolar. Estos cambios, ocasionan una distribución anómala del flujo sanguíneo y una disfunción de la modulación de la resistencia vascular periférica que imposibilita cubrir las demandas metabólicas del miocardio(47).

La remodelación estructural consiste en la producción de cambios establecidos a nivel de las arteriolas en forma de engrosamiento de la capa íntima, proliferación de células musculares lisas, fibrosis perivascular o rarefacción capilar, que conllevan a un incremento del radio pared-lumen, una pérdida de densidad capilar o ambos(4,48). Esta modificación de la estructura de las arteriolas puede ser secundaria al efecto que producen los factores de riesgo cardiovascular, la arterioesclerosis, la hipertrofia ventricular izquierda o las cardiomiopatías(4,20) sobre la microcirculación. A nivel hemodinámico, estos cambios conllevan una alteración de la fisiología y del flujo sanguíneo coronario que se traducen en una disminución del flujo de reserva coronario (CFR, del inglés *Coronary Flow Reserve*)(35) que se acompaña de un aumento de la resistencia de la microcirculación (IMR, del inglés *Index of microcirculatory resistance*)(20).

El flujo de reserva coronario es un marcador de disfunción coronaria que cuantifica la contribución hemodinámica de los vasos coronarios grandes y pequeños a la perfusión del tejido miocárdico(49). Se encarga de calcular la tasa de flujo sanguíneo coronario en hiperemia en comparación con el valor basal(47). Este parámetro permite medir la isquemia miocárdica independientemente de si se observan alteraciones en el movimiento de la pared del corazón y/o defectos en la perfusión(49). Por lo que, cuando se encuentra alterado, evidencia que existe una disminución del flujo coronario hacia el miocardio, siendo el punto de corte para considerarse alterado <2 . Por su parte, el índice de resistencia microvascular (IMR) es otro parámetro que se utiliza para medir la función de la microcirculación dependiente del endotelio (47). Este parámetro se calcula obteniendo el producto de multiplicar la presión coronaria distal en hiperemia máxima por el tiempo de tránsito medio hiperémico(3) mediante termodilución coronaria o técnicas Doppler. Valores >25 , reflejan anomalías en la función y/o estructura de los microvasos coronarios.

En cuanto a la disfunción vasomotora, generalmente se produce como consecuencia de anomalías vasodilatadoras y/o una mayor constricción de los vasos coronarios por una mayor reactividad a estímulos vasoconstrictores (espasmo microvascular)(35). Estas alteraciones, a su vez, pueden ser secundarias a mecanismos dependientes del endotelio o no (13,46,48).

La disfunción endotelial se define como un desequilibrio entre la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico, prostaciclina o factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (por una producción reducida o una degradación aumentada); y la liberación de sustancias vasoconstrictoras patológicas, como la endotelina, superóxido peróxido de hidrógeno y tromboxanos(25). En las grandes arterias coronarias, la vasodilatación se controla mayoritariamente por óxido nítrico, en cambio, en los vasos de pequeño calibre, el papel de los factores hiperpolarizantes derivados del endotelio prevalece(47). El óxido nítrico es una molécula ampliamente estudiada que

presenta un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis vascular, se trata de un potente vasodilatador con funciones antiinflamatorias, antioxidantes y angiogénicas(50). La presencia de factores de riesgo cardiovascular, la inflamación y el estrés oxidativo con sobreproducción de especies reactivas de oxígeno inducen disfunción endotelial(48) debido a que transforman el óxido nítrico biodisponible en otras especies moleculares(50).

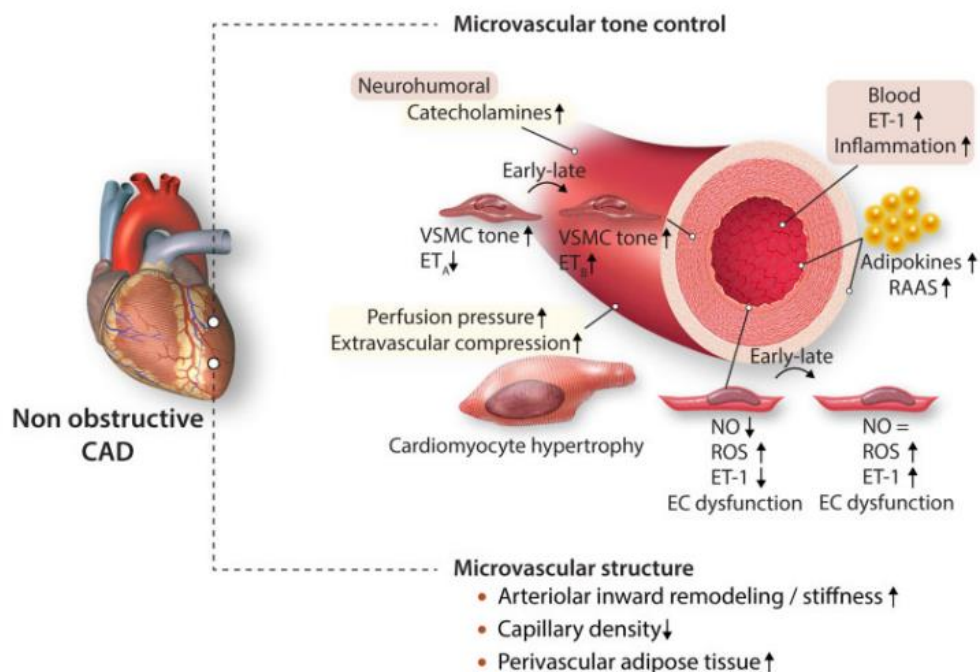


Imagen 1: Microvascular tone control: control del tono microvascular; Neurohumoral: neurohumoral; Catecholamines: catecolaminas; Early-late: precoz-tardío; VSMC tone: tono de las células musculares vasculares, Perfusion pressure: presión de perfusión, Extravascular compression: compresión extravascular; Cardiomyocyte hypertrophy: cardiomiocito hipertrófico; NO: óxido nítrico, ROS: especies reactivas de oxígeno; ET-1: endotelina 1; EC dysfunction: disfunción endotelial; Adipokines: adipocinas; RAAS:sistema renina-angiotensina-aldosterona; Microvascular structure: estructura microvascular; Arteriolar inward remodelling/ Stiffness: remodelación arteriolar/ rigidez; Capillary density: densidad capilar; Perivascular adipose tissue: tejido adiposo perivascular.

Imagen extraída de: Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on "coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease." Vol. 116, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2020. p. 741–55.

Por su parte, los mecanismos independientes del endotelio son menos conocidos(48), de hecho, se piensan que pueden ser secundarias a alteraciones en la relajación de los miocitos de las células musculares vasculares(46,48) por un aumento de la liberación de agonistas vasoconstrictores, una mayor susceptibilidad de dichas células a los estímulos vasoconstrictores normales y/o por un aumento anormal de la actividad simpática(48). Cabe añadir que la respuesta funcional de la microcirculación también puede verse influenciada por variables extracoronarias como: la frecuencia cardíaca, el tiempo diastólico, la presión arterial o el inotropismo ventricular izquierdo(47,48).

Este es el mecanismo principal que ocasiona la angina microvascular. Cuando en dicha entidad coexisten tanto la remodelación estructural como los desórdenes vasomotores, se asocia a peor pronóstico(3).

Por otro lado, la disfunción microvascular y endotelial, se ha visto implicada en el desarrollo de MINOCA(25), sobre todo en determinados subtipos como: la alteración o disrupción de la placa coronaria o el vasoespasma microvascular(32,43,44).

Vasoespasma:

El vasoespasma epicárdico es aquella alteración dinámica de la vasoconstricción coronaria que se produce sobre un segmento hiperreactivo de un vaso epicárdico cuando se expone a estímulos vasoconstrictores: tabaquismo, medicamentos, picos de presión arterial, exposición al frío, estrés emocional, reacciones alérgicas..(3).El principal factor de riesgo implicado y conocido en su desarrollo es el tabaquismo(32,35), aunque también se han visto otros posibles inductores como: medicaciones que contienen epinefrina, sumatriptan, cocaína, marihuana, alcohol, anfetaminas, cateterismo coronario percutáneo, botulismo y el déficit de magnesio(35).

Parece ser que la hiperreactividad del músculo liso vascular a diferentes estímulos es el mecanismo fisiopatológico central(32) y, en su modulación, tienen una cierta importancia la capa endotelial y adventicial(28). En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos implicados en su desarrollo se incluyen:

- El sistema nervioso autónomo. Existen disfunciones de dicho sistema que conllevan una reducción del tono vagal y aumento de la actividad adrenérgica por un desbalance entre el sistema nervioso simpático y parasimpático(25), se ha visto que este desbalance forma parte de la patogénesis multifactorial del espasmo coronario(51).
- La disfunción endotelial. Una disfunción de la óxido nítrico sintasa endotelial (molécula que se encarga de sintetizar el óxido nítrico a dicho nivel mediante una gran variedad de vías diferentes de proteínas cinasas(50)) puede ocasionar respuestas vasoconstrictoras anómalas mediadas por sustancias vasodilatadoras dependientes o no del endotelio.
- La inflamación crónica y el estrés oxidativo. Por el mayor consumo de óxido nítrico al reaccionar con las especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species) y formar un agente oxidante y nitrante que, a su vez, puede reaccionar con otras moléculas biológicas o potenciar alteraciones a nivel de la óxido nítrico sintasa, perdiéndose así su efectos beneficiosos sobre la circulación coronaria(50).
- La hiperreactividad contráctil del músculo liso vascular. La contracción del músculo liso vascular está regulada por la fosforilación y desfosforilación de la cadena ligera de miosina. La Rho-quinasa es una molécula que desempeña un papel clave, inhibe la fosfatasa que la cadena ligera de mioglobina,

provocando un aumento de la fosforilación de dicha molécula y aumentando su sensibilización al calcio en respuesta a estímulos vasoconstrictores (aumentando los niveles de calcio intracelular y desencadenando la hipercontracción del músculo liso vascular). Además, potencial la producción de especies reactivas de oxígeno(29).

- La aterosclerosis y la trombosis. A pesar de ser entidades fisiopatológicas distintas, a menudo pueden coexistir e influenciarse mutuamente, de hecho, el vasoespasmo prolongado puede desencadenar la formación de trombos por secreción de sustancias como el fibrinopéptido A(27).
- La predisposición genética. Existen polimorfismos genéticos que afectan a diversas moléculas (enzima convertidora de angiotensina, paraoxanasa I, receptores adrenérgicos, óxido nítrico sintasa y los receptores adrenérgicos(27)) pudiendo ocasionar o intervenir en la patogénesis del vasoespasmo(29).
- La disfunción microvascular. Esta entidad también interviene en la patogénesis del vasoespasmo, de hecho, los principales predictores de su presencia son: sexo femenino, un índice de masa corporal bajo, un CFR medido bajo tras administración de adenosina, una relación diastólica-sistólica limítrofe y cambios isquémicos menores en el ECG en reposo(27). En dicha entidad, se producen anomalías en la vasodilatación o un exceso de vasoconstricción.

Esta reacción constrictora vascular, puede darse tanto a nivel epicárdico como microvascular, generando habitualmente una obstrucción dinámica del flujo coronario cuando aumenta la demanda de oxígeno por el miocardio. Los pacientes con vasoespasmo epicárdico, generalmente no tienen el CFR y el IMR alterados, pero sí presentan un aumento de la resistencia vascular en respuesta a acetilcolina que se objetiva al visualizar más de un 90% de reducción del diámetro arterial por coronariografía, clínica anginosa y cambios isquémicos en el ECG. En caso del espasmo microvascular, pueden no mostrar reducción o una reducción no tan significativa (<90%) de los vasos epicárdicos en respuesta a acetilcolina o ergonovina, pero sí clínica y cambios electrocardiográficos (3,4).

Por otro lado, si dicho episodio vasoespástico se mantiene el tiempo suficiente como para ocasionar un daño miocárdico agudo, puede producir MINOCA(28). En dicho contexto, el vasoespasmo puede darse sobre vasos epicárdicos y/o sobre la microcirculación(7,28,32). A nivel microvascular, se ha llegado a considerar la forma inestable de la angina microvascular(7). El vasoespasmo epicárdico es el responsable del 46% de los casos de MINOCA(7,28). En alguna publicación explican que el 25% de los casos de MINOCA son secundarios a vasoespasmo microvascular(7), otros estiman una prevalencia de entre el 43-54%(45).

Trombosis/tromboembolismo coronario:

La trombosis y, con menor frecuencia, el embolismo coronario pueden provocar MINOCA si se afecta la microcirculación o si la ruptura parcial del trombo formado en la arteria coronaria epicárdica da lugar a enfermedad coronaria no obstructiva(28). El embolismo coronario y la trombosis pueden ir o no asociados a trastornos trombóticos hereditarios (incluyendo factor V Leiden, deficiencias de la proteína S o de la C, elevación del factor VIII de von Willebrand) o adquiridos (síndrome antifosfolípido, púrpura trombótica trombocitopénica, trombocitopenia inducida por heparina y desórdenes mieloproliferativos), de hecho, los émbolos pueden provenir tanto de trombos formados tanto en arterias coronarias como de arterias sistémicas(7,28,35,41). Estas afecciones aumentan notablemente el riesgo de tromboembolismo coronario, esto ha sido demostrado en un metaanálisis de ocho estudios de MINOCA donde se ha podido observar trombofilia hereditaria en un 14% de los casos, siendo el factor V de Leiden el trastorno más frecuente(32). La isquemia miocárdica asociada a este mecanismo fisiopatológico es más frecuente en mujeres jóvenes y su prevalencia varía en función de la etnia y de la asociación con dichos trastornos de la coagulación(35).

Diseción espontánea de las arterias coronarias:

La disección espontánea de las arterias coronarias (DEAC) es un trastorno poco frecuente que implica la separación de las capas de la pared arterial lo cual resulta en una obstrucción del flujo sanguíneo coronario y en una posible isquemia miocárdica(35,36,52). Afecta con una muy elevada frecuencia a mujeres jóvenes(7,28,36,45) con pocos o prácticamente ningún factor de riesgo cardiovascular convencional(36,53), sobre todo durante el embarazo o en el periodo postparto(6,51,54), siendo más frecuente en múltiparas(55). Además, es la causa de entre el 22 y el 43% de los SCA en mujeres jóvenes(54). Se trata de la causa más frecuente de infarto de miocardio en mujeres jóvenes menores de 50 años(56).

La fisiopatología de la DEAC no está completamente comprendida, pero se cree que es multifactorial y puede involucrar una combinación de factores predisponentes, desencadenantes y mecánicos.

En cuanto al mecanismo exacto por el cual se produce dicha entidad tampoco es bien conocido, de hecho, se han postulado dos teorías nombradas por diversos artículos. La primera propone que, en la interfaz íntima-luminal, se crea un punto de entrada para la acumulación de hematomas intramurales en el interior de una luz falsa, lo cual provoca la separación de la pared arterial y, consecuentemente, la creación de un falso lumen(52,54) que puede trombosarse o no y obstruir la luz arterial verdadera(53). Se piensa, que este punto de entrada puede ser secundario a la ruptura de las fibras elásticas y/o colágenas de la capa media de la pared arterial(52). También se postula que la tensión de cizallamiento, la viscosidad de la sangre, la activación de la vía de la coagulación o los efectos de

las citocinas proinflamatorias pueden intervenir en dicho mecanismo hipotético(53). La segunda hipótesis, establece que se produce una hemorragia en el interior de la pared arterial por ruptura de los vasa vasorum que se encuentran en su interior(52–54).

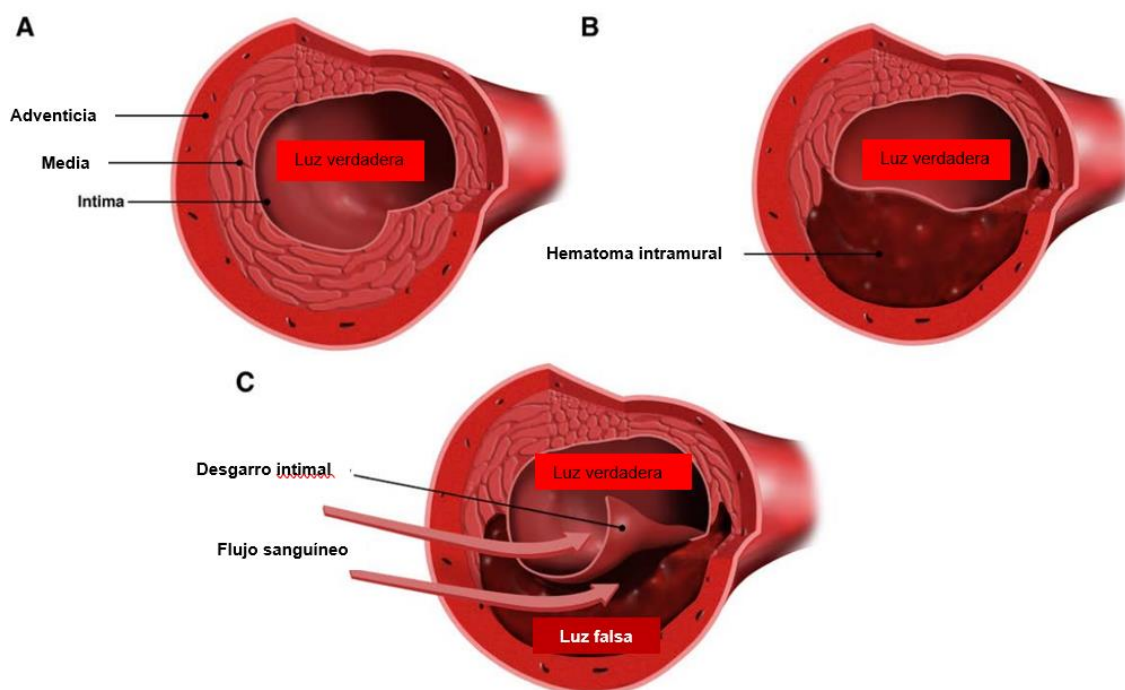


Imagen 2.

Imagen copiada y obtenida de: Hayes SN, Kim CESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Current state of the science: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523–57

Se piensa que algunos factores predisponentes de la DEAC incluyen la presencia de enfermedades del tejido conectivo, como el síndrome de Marfan, la displasia fibromuscular, la arteritis de células gigantes, periodo postparto, las alteraciones hormonales (antes y después de la menopausia), la hipertensión arterial, la dislipemia o la inflamación arterial crónica que pueden debilitar las arterias coronarias(28,36,52–54).

Además, entre los desencadenantes conocidos se incluyen el embarazo, la lactancia, el estrés físico o emocional, el uso de anticonceptivos orales, consumo de drogas recreativas, alcohol, tabaquismo, quimioterapia o tratamiento con esteroides(28,52–54). Estos desencadenantes podrían aumentar la tensión de cizallamiento en la pared de la arteria coronaria o aumentar la presión en su interior(53). La obstrucción desencadenada por este mecanismo fisiopatológico puede verse agravada por factores mecánicos como como el espasmo arterial,

la compresión extrínseca de la arteria por tejidos adyacentes, la arterioesclerosis o la trombosis secundaria(52).

Destacar que el perfil clínico de estos pacientes puede asemejarse a los afectos por miocardiopatía de Takotsubo ya que comparten mecanismos comunes como la sobrecarga de catecolaminas(53).

Puente miocárdico:

Se trata de una variante congénita en la que las arterias coronarias epicárdicas penetran en el miocardio y sufren compresión dinámica durante la sístole(35,57). Se han sugerido varios mecanismos subyacentes a la isquemia inducida por dicho mecanismo como la frecuencia cardíaca y el tiempo de perfusión diastólica, los gradientes de perfusión transmural, enfermedad coronaria difusa y focal, vasoconstricción coronaria localizada y el efecto Venturi (57). El efecto prolongado de la compresión-relajación que se produce sobre dicha variante congénita puede inducir disfunción endotelial y una mayor reactividad vascular local a estímulos vasoconstrictores sistémicos(57). Además, también se ha visto que aumenta el riesgo de aterosclerosis(58). Se trata de un predictor independiente de MINOCA y una afección que asocia una mayor tasa de eventos cardíacos adversos y angina de pecho recurrente (35).

Alteraciones de la oferta y la demanda miocárdica:

Este mecanismo es el que produce el mecanismo de daño miocárdico conocido como infarto de miocárdico tipo 2(5). Se trata de una categoría que incluye diversos mecanismos fisiopatológicos mencionados anteriormente como son el espasmo coronario, la trombosis, la DEAC o el puente miocárdico(35); además, de otras afecciones sistémicas que implican un desbalance entre la oferta y la demanda como taquiarritmias, anemia, hipotensión, tirotoxicosis, etc(28). Esta entidad se identifica cuando se objetiva una causa plausible del infarto en ausencia de clínica, coronariografía o modalidades de imagen invasivas que apoyen otro diagnóstico diferente(28).

3.2.3. CAUSAS NO ISQUÉMICAS MICROVASCULARES

Síndrome de Takotsubo:

También conocido como discinesia apical transitoria o síndrome del corazón roto, se trata de una entidad descrita inicialmente sobre la década de los 90 en Japón por Sato et. al.(59,60). Recibió el nombre de Tako-Tsubo ya que la imagen que se observaba mediante ventriculografía se asemejaba a un recipiente de antaño utilizado en Japón para pescar pulpos (en japonés, tako significa pulpo y tsubo, recipiente)(60).

Se trata de una entidad que puede confundirse o imitar un infarto de miocardio, de hecho, aparece entre un 1 y un 2% de los pacientes en los que se sospecha

infarto de miocardio con elevación del ST(5,45). Aproximadamente, el 90% de los pacientes afectados son mujeres postmenopáusicas(5,7).

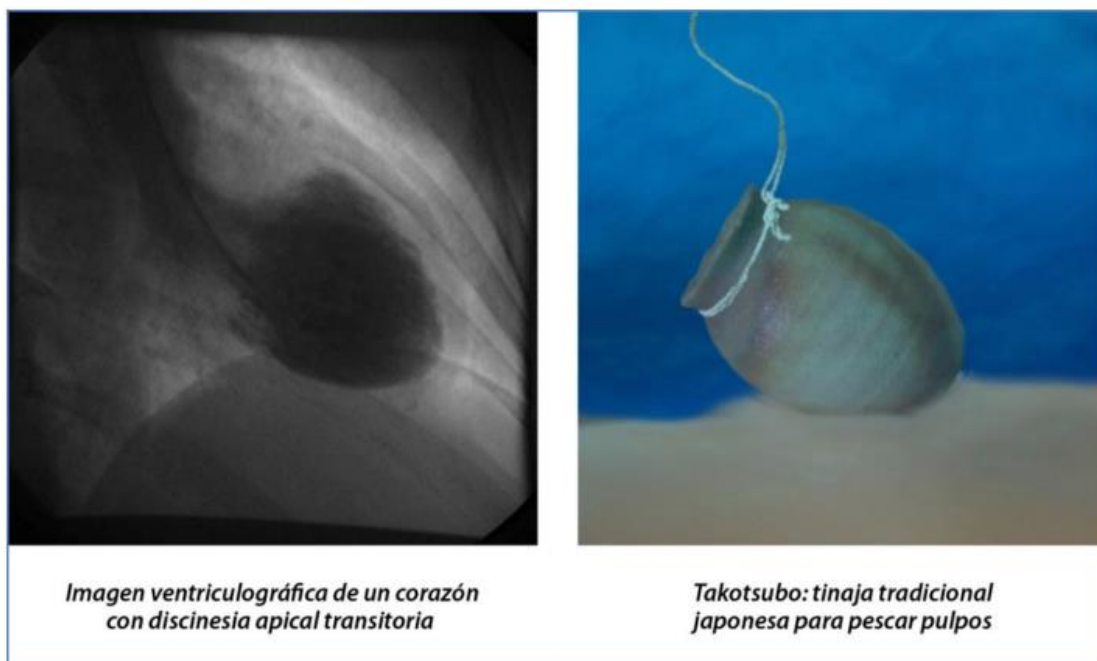


Imagen 3

Navarro FA. Amplatzer. Rev Esp Cardiol. 2017;70:69

Se caracteriza por generar una disfunción temporal, aguda y reversible, en forma de hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos medios del ventrículo izquierdo con o sin afectación del ápex del ventrículo izquierdo(7,59,60). Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son complejos y pueden variar de un paciente a otro, de hecho, se han propuesto varios mecanismos como el espasmo epicárdico, aturdimiento miocárdico inducido por catecolaminas, lisis espontánea de trombos coronarios o el espasmo microvascular agudo (7,45,59), aunque su causa exacta sigue siendo objeto de debate. Al haberse demostrado relación con el estrés emocional o físico, se cree que una liberación aguda catecolaminérgica puede ser el mecanismo fisiopatológico principal. La liberación aguda de estas hormonas en el corazón puede provocar una contracción excesiva de las células musculares cardíacas por sobrecarga de calcio celular, llevando a una disfunción temporal del corazón y a la liberación de enzimas de daño miocárdico en la sangre(59,60). Además, también se ha sugerido un posible papel de la disfunción endotelial en su desarrollo ya que esta entidad genera una disminución del flujo sanguíneo miocárdico, lo que puede agravar la disfunción(59).

Esta entidad, se manifiesta como dolor retroesternal acompañado en ocasiones de disnea y cambios ECG en forma de elevación del segmento ST y/o una

inversión de la onda T(7,45,59). Dicha entidad es más frecuente en mujeres postmenopáusicas(5,59) con estrés emocional o físico(45).

Hasta el 2019, se incluía dentro de la definición de MINOCA, pero, recientemente, se ha retirado de dicha definición (5) ya que con frecuencia la elevación de troponinas que se genera en dicha entidad presenta unos valores de troponinas máximos bajos que contrastan con el amplio territorio afecto observado en el ECG o en la disfunción ventricular izquierda asociada(5,7).

Miocarditis

La miocarditis se trata de una inflamación del tejido miocardio secundaria generalmente a infecciones víricas (por el virus Coxsackie, adenovirus, parvovirus B19, herpes virus 6, virus de la gripe y el virus de EB), pero también a infecciones bacterianas, sustancias tóxicas, medicamentos, enfermedades endocrinas o trastornos autoinmunes entre otros(7,32,45). Anteriormente, cuando se encontraba dentro de la definición de MINOCA, era la etiología presente en un 1/3 de los pacientes(7). Esta entidad, al igual que ocurre con el síndrome de Takotsubo, puede confundirse con el infarto agudo de miocardio con obstrucción coronaria. Estos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas de dolor torácico, elevación de biomarcadores miocárdicos de necrosis, cambios en el segmento ST en el ECG sin que exista estenosis coronaria significativa(7,45).

3.3. FACTORES DE RIESGO

En cuanto a los factores de riesgos implicados muchos son factores de riesgo que también intervienen en el desarrollo de la enfermedad coronaria, sin embargo, existen algunas diferencias y, además, cobran importancia algunos factores propios del sexo femenino. Entre estos factores, me gustaría destacar:

Edad:

La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de vasculopatía, disfunción microvascular(13) y de cardiopatía isquémica sin lesiones obstructivas. De hecho, el envejecimiento aumenta la rigidez de las paredes arteriales, produce un engrosamiento de la capa media y un ensanchamiento de la luz de los vasos, lo cual aumenta la presión de pulso e hipertrofia las arterias, pudiendo generar disfunción endotelial e hipoperfusión subendocárdica, entre otras cosas, contribuyendo así al desarrollo de disfunción microvascular(61). Además, y sobre todo en mujeres postmenopáusicas, aumenta la frecuencia de otros factores de riesgo como son la hipertensión, la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, etc, si, además, añadimos otros factores de riesgo del sexo femenino, se puede generar una resistencia anormal que limite el flujo miocárdico(21).

Sexo:

El sexo femenino también es considerado un factor de riesgo, no solo porque se objeive una mayor prevalencia de otros factores de riesgo en esta población y comorbilidades incluso tras ajustar el riesgo por edad(25), sino porque, además, comporta diferencias en cuanto a los factores de riesgo clásicos y presenta factores de riesgo propios (22,36) como: la menopausia, la diabetes gestacional, el síndrome del ovario poliquístico, la preeclampsia, etc(22,25,36). Además, en esta población el control de los factores de riesgo es más refractario a tratamiento(23).

Factores establecidos como la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión, afectan y presentan más impacto en esta población en comparación con los hombres (22). Por ejemplo, se ha visto que las mujeres con hipertensión parecen tener una mayor prevalencia de IAM asociada a este factor de riesgo que los hombres, mayor rigidez arterial y, además, una mayor tasa de efectos secundarios asociada a los antihipertensivos entre otras cosas(36).

Por otro lado, la diabetes tipo 2, es más probable que se asocie a disfunción endotelial y microvascular en las mujeres que en los hombres (25) y, además, parece ser que las mujeres diabéticas presentan peor pronóstico y asocian peor control lipídico, más sobrepeso y obesidad, más hipertensión, dislipemia y peor control de las cifras tensionales y la hiperlipidemia(62).

El tabaquismo, por su parte, es un factor de riesgo establecido que aumenta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares sobre todo en mujeres menores de 60 años que combinan el hábito tabáquico con la toma de anticonceptivos orales(25).

Además, las mujeres asocian con mayor frecuencia entidades menos reconocidas que también aumentan el riesgo cardiovascular e inducen disfunción microvascular, como la artritis reumatoide o el lupus sistémico entre otras enfermedades autoinmunes(25), mayores tasas de trastornos de la coagulación, sobre todo de trastornos adquiridos, como el síndrome antifosfolipídico(28). También, presentan un riesgo aumentado de exposición de las arterias coronarias a la radiación y a quimioterapia (como a las antraciclinas o el trastuzumab, por la elevada prevalencia de cáncer de mama en esta población, asociándose con un mayor riesgo cardiovascular(22) .

Por otro lado, se ha evidenciado por tomografía por emisión de positrones PET y tomografía computerizada (TC) que el sexo femenino presenta tres veces más disfunción microvascular que los hombres(12). También se ha visto que las mujeres jóvenes, sobre todo fumadoras, asocian un riesgo más elevado de erosión de la placa en comparación con la ruptura de la misma(28). Han demostrado presentar peores tasas de revascularización coronaria efectiva con un mayor riesgo de revascularización incompleta, complicaciones hemorrágicas, angina residual y mayor mortalidad a largo plazo, probablemente por la presencia

de cambios arterioescleróticos más difusos y más disfunción microvascular asociada(22).

Cuando las mujeres jóvenes presentan infarto de miocardio, sobre todo sin elevación del ST, asocian con mayor frecuencia síntomas atípicos y no de dolor torácico, como disnea, dolor interescapular, náuseas, vómitos, fatiga extrema, alteraciones del sueño...(3,22,63), lo cual puede dificultar el diagnóstico de estas patologías en esta población de pacientes. También presentan tasas de mortalidad mayores tras un infarto de miocardio sin elevación del ST, esto puede explicarse por la anatomía de sus coronarias ya que son de menor tamaño, presentan menor flujo colateral, mayor rigidez vascular y más disfunción microvascular concomitante(25).

Por último, añadir que generalmente asocian peor tolerancia y más reacciones adversas medicamentosas (un mayor riesgo hemorrágico secundario a fármacos antiplaquetarios, más alteraciones musculares asociadas a estatinas, peor respuesta y control con fármacos antiherptensivos, diabéticos...)(22).

Género femenino:

El artículo publicado en la revista CIRCULATION, sobre los determinantes sociales de riesgo cardiovascular según el sexo/género y la revisión realizada por la clínica mayo sobre síndromes coronarios crónicos en mujeres, demuestran que el género presenta influencia sobre la salud cardiovascular y la progresión de enfermedades cardiovasculares, siendo este un factor de riesgo modificable. Se ha visto que el género femenino presenta un menor acceso a la atención sanitaria, presentando más dificultades a la hora de recibir atención médica preventiva y tratamiento temprano de las enfermedades cardíacas, lo cual aumenta la probabilidad de padecerlas (22,23). Un ejemplo sería a la hora de recibir terapias como la rehabilitación cardíaca, donde se ha visto que las mujeres con menor frecuencia son derivadas a estos programas de prevención secundaria(52).

También se ha evidenciado que existen diferencias en la respuesta a tratamientos, no solo por la falta de representación femenina en la mayoría de los estudios de los principales fármacos utilizados en cardiología, sino también por la mayor probabilidad de no recibir terapia de reperfusión tras un IAM (22,23).

Además, existen diferencias en la exposición a factores de riesgo por causas sociales, culturales y educativas, como ocurre con el sedentarismo, la obesidad o el hábito tabáquico, por ejemplo, es más frecuente en el género femenino el consumo de tabáquico como método anorexigénico. Este hecho, está asociado a la presión por la imagen corporal que se vuelve de suma importancia en la adolescencia. Aun así, esta población no únicamente utiliza este hábito como método anoxigénico, sino también para calmar la ansiedad y como método de relajación. Dicho estudio, además, evidenció que esta población presenta mayor riesgo de estrés psicológico debido a factores como la discriminación de género,

la violencia de género, la carga de responsabilidades familiares y laborales, lo cual puede suponer por ende un aumento de su riesgo cardiovascular(22,23).

Hipertensión (HTA):

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular verdaderamente importante ya que se considera el principal factor de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y la carga sanitaria más importante y desatendida en la mujer(36). De hecho, este aumento de la presión sanguínea presenta mayor impacto en esta población(22). Además, el sexo femenino presenta trastornos hipertensivos propios asociados al embarazo que aumentan ocho veces el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, siendo la forma más grave la preeclampsia, entidad que aparece en el 3-5% de todos los embarazos, aunque tan bien existen otras disfunciones maternas asociadas a la combinación de factores maternos y placentarios (47).

La hipertensión contribuye a la aparición de INOCA(61), de hecho, intensifica la disfunción microvascular a través de alteraciones funcionales y estructurales. Se ha demostrado que este factor de riesgo induce remodelación interna de las arteriolas, rarefacción microvascular, vasoconstricción y disminución de la densidad de los microvasos coronarios(25,61).

Además, también contribuye al desarrollo de entidades que se asocian con la disfunción microvascular coronaria, como la enfermedad renal crónica. Esta entidad no solo contribuye de forma bidireccional al desarrollo de la hipertensión, sino que, además, el aumento de urea en sangre por un déficit de aclaramiento renal se ha visto que se asocia a rarefacción capilar, aumento del estrés oxidativo e inflamación, contribuyendo a la patogénesis de las cardiopatías isquémicas estudiadas en cuestión(47).

Por otra parte, se trata de un factor de riesgo ampliamente asociado a hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y rigidez arterial (36), estando algunas de estas entidades relacionadas con la disfunción microvascular, como la miocardiopatía hipertrófica(47) y la rigidez vascular. A pesar de esto, la hipertensión per se, se trata de un factor de riesgo que encontramos con menor frecuencia en pacientes afectados por MINOCA, aunque si se ha visto asociación con la recurrencia de disección espontánea de arterias coronarias(53) y con la miocardiopatía de Takotsubo(59).

Dislipemia:

La dislipemia se trata de un factor de riesgo cardiovascular ampliamente reconocido y de vital importancia no solo en el desarrollo de la arterioesclerosis, sino también de disfunción microvascular. Esto es debido a que la hipercolesterolemia aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno, induce inflamación y se asocia con estados protrombóticos (25).

Se ha visto que los pacientes con colesterol elevado presentan CFR reducida desde etapas precoces de arterioesclerosis y previamente a la objetivación de estenosis en la coronariografía u otras alteraciones isquémicas (infartos de miocardio que afecten a un territorio mayor o alteraciones de la remodelación postinfarto en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST). Además, se ha evidenciado una relación inversa entre los niveles de colesterol LDL y la FFR y el IMR, disminuyendo estos dos parámetros ante los incrementos de este subtipo de colesterol(25). Por otro lado, hay estudios que evidencian que niveles pobres de colesterol LDL, se asocian con una rápida progresión de la neuropatía autonómica cardíaca(64), entidad que interviene en la fisiopatología del vasoespasmio coronario.

Por otro lado, la dislipemia se ha relacionado con la miocardiopatía de Takotsubo(59) pero, no de forma clara con la angina vasoespástica(3) ni con MINOCA.

Diabetes:

La diabetes se trata de un factor de riesgo cardiovascular reconocido que empeora el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica, además, es un predictor independiente de eventos adversos(62).

Su prevalencia ha aumentado en todo el mundo debido al incremento de pacientes con un elevado índice de masa corporal causado por dietas poco saludables, el sedentarismo y la creciente urbanización(36). Se ha visto que esta patología se presenta con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas(21). Además, hay datos publicados que evidencian un mayor riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres diabéticas en comparación con hombres diabéticos(36).

Las mujeres que durante el embarazo desarrollan diabetes gestacional tienen un riesgo elevado de acabar desarrollando diabetes tipo 2, motivo por el cual se ha de prestar especial atención a este grupo de pacientes(36). Añadir que, al ser una patología que afecta a múltiples órganos, puede contribuir a incrementar la prevalencia de otros factores de riesgo, de hecho, el estudio SIRENA demostró una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y angina de pecho en mujeres con diabetes(62).

Por otro lado, existe evidencia de que dicho factor de riesgo se asocia con la disfunción microvascular(12,13,25,28). Se ha demostrado que la hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina reducen la capacidad vasodilatadora coronaria dependiente e independiente del endotelio(61), generando una disminución de la actividad del óxido nítrico e incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno(25,47). Además, tanto este aumento de la glucosa en sangre como la resistencia a insulina inducen un estado proinflamatorio y una activación del endotelio, con mayor expresión de moléculas de adhesión, liberación de citoquinas proinflamatorias, migración y proliferación de células musculares lisas vasculares, y una mayor síntesis de endotelina, contribuyendo

a que se desarrolle una rigidez arterial progresiva y un estado protrombótico que puede asociarse al desarrollo de disfunción microvascular y enfermedad isquémica del corazón(47).

Por otro lado, se ha demostrado que la disfunción microvascular contribuye a la patogénesis de la diabetes mellitus(61), sobre todo la tipo 2, estableciéndose entre estas entidades una relación de doble filo. Además, también se relaciona con la reducción de la función renal y la enfermedad renal crónica (ERC) (25).

La diabetes también puede producir neuropatía autonómica cardiovascular (64). Esta entidad genera un desbalance entre el sistema nervioso simpático y parasimpático que puede producir alteraciones a nivel de la vasoconstricción arteriolar(25). La neuropatía autonómica cardiovascular afecta al 60% de los pacientes tipo 2 a los 15 años de inicio de la enfermedad y se ha visto que puede afectar a pacientes jóvenes, sobre todo mujeres, con tasas elevadas de hemoglobina glicosilada(65). Esta disfunción del sistema nervioso se ha documentado en pacientes INOCA(61) y se ha postulado su implicación en la disfunción microvascular(25).

Por último, añadir que se ha visto que cada incremento de un 1% de los valores de hemoglobina glicosilada, incrementan un 18% el riesgo de infarto de miocardio(36). Sin embargo, se ha visto que este factor de riesgo se encuentra con menor frecuencia en pacientes MINOCA.

Sedentarismo y obesidad:

La obesidad definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m² es un factor de riesgo cardiovascular conocido. Tanto el sobrepeso como la obesidad se caracterizan por contribuir al desarrollo de disfunción microvascular(21), la reducción del CFR y de INOCA, siendo uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo(47).

Esto es debido a que, el incremento de la grasa corporal, especialmente la abdominal, aumenta el acúmulo de tejido adiposo perivascular y epicárdico, acumulándose este alrededor de la vasculatura coronaria y aumentando la inflamación(25), también interfiere en la reparación normal del endotelio, induciendo disfunción(21).

Además, la obesidad se relaciona con otras entidades como la hipertensión, la hipertrofia de los cardiomiocitos y con el deterioro de la adaptación vascular cardíaca a las necesidades metabólicas(25,61). Esta población de pacientes presenta un riesgo aumentado de desarrollo de diabetes tipo 2, con su consecuente resistencia a la insulina e hiperglucemia si no se controla de forma adecuada (25,66).

También está documentado que un estilo de vida sedentario se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo este estilo de vida más frecuente en mujeres y niñas que en hombres(36).

Por último, al igual que ocurre con la diabetes, el estudio VIRGO demostró que la obesidad es menos frecuente en pacientes MINOCA en comparación con el IAM secundario a EACO(33,41).

Tabaquismo:

El tabaquismo ha demostrado ser un factor de riesgo clave en la patogénesis de la angina vasoespástica(3,4,35,51), además, este hábito tóxico, junto con el consumo de cigarrillos electrónicos, ha demostrado que incrementa el riesgo de desarrollar disfunción microvascular(12,25,28) (sobre todo cuando es debido a un mal funcionamiento del endotelio) ya que el tabaco aumenta la inflamación y la creación de especies reactivas de oxígeno (67). También, se ha visto que el consumo de tabaco presenta relación con la miocardiopatía de Takotsubo(59) y, además, promueve la trombosis coronaria(43,68). En INOCA, dicho factor de riesgo incrementa la mortalidad, siendo un predictor importante de efectos adversos(61).

Este factor de riesgo cardiovascular ampliamente reconocido está en aumento en la población femenina, de hecho, la publicación de "The lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030" ha evidenciado un aumento de consumo de tabaco y cigarrillos electrónicos en mujeres a nivel global, sobre todo en pacientes jóvenes menores de 25 años(36).

Como hemos visto con anterioridad, parte de este aumento de consumo puede ser debido al uso por parte de adolescentes como método para adelgazar, aunque, por otro lado, también se ha demostrado que el consumo de tabaco está ampliamente asociado a presentar modelos familiares, sobre todo del mismo sexo, que presenten dicho hábito(23). Por otro lado, cabe añadir que, al igual que ocurre con la diabetes o la hipertensión, el impacto del tabaco en la mujer es mayor que en el hombre(22).

Embarazo y la terapia hormonal:

El embarazo es una entidad que comporta consigo varios desórdenes que pueden aumentar el riesgo cardiovascular como: la hipertensión gestacional, la preeclampsia, la eclampsia, el síndrome de HELLP, la diabetes gestacional o el nacimiento pretérmino (36,47,69).

Un artículo publicado en la Journal of the American College of Cardiology sobre un estudio observacional prospectivo realizado en mujeres de inglesas de entre 40-69 años con uno o más partos con al menos un nacimiento vivo, objetivó que los trastornos hipertensivos del embarazo afectan a más del 10% de las embarazadas. Además, estos trastornos están asociados a un envejecimiento

cardiovascular acelerado. Se ha visto mayor rigidez arterial 10 años después del embarazo y mayor riesgo de entidades como hipertensión crónica o trombosis venosa (69).

Un trabajo realizado por la ESC ha objetivado que los desórdenes hipertensivos ocasionados durante el embarazo pueden ocasionar disfunción endotelial, estableciéndose una posible relación bidireccional entre estas entidades. Además, este trabajo, ha objetivado que la disfunción endotelial sistémica puede persistir tras el parto (47). Por otro lado, se ha visto que la preeclampsia aumenta el riesgo de espasmo coronario aumentando la reactividad de los vasos coronarios a algunas hormonas como a la angiotensina II y a la noradrenalina(41).

Por último, el aumento de estrógenos y progesterona a nivel sanguíneo puede conllevar consigo cambios estructurales sobre la capa íntima y muscular de los vasos sanguíneos e incluso inducir displasia fibromuscular, motivo por el cual esta población asocia un mayor riesgo de DEAC(41,52,55). Por otro lado, el tratamiento con anticonceptivos en mujeres jóvenes o con estrógenos en pacientes postmenopáusicas, también se ha asociado con este deterioro de la capa íntima-media y con un mayor riesgo de desarrollar este subtipo de MINOCA(41).

Enfermedades autoinmunes:

En los últimos años, las enfermedades autoinmunes y los trastornos inflamatorios se han asociado a un aumento del riesgo cardiovascular(36,66), sobre todo en pacientes con artritis reumatoide en comparación con la población sana(13,66). También se han objetivado resultados similares en pacientes con artritis psoriásica o espondilitis anquilopoyética(66). Además, se ha visto que estas entidades afectan mayoritariamente a mujeres(36).

Estas enfermedades autoinmunes han demostrado ocasionar inflamación sistémica crónica, disfunción endotelial y rigidez arterial(36,66). Además, con frecuencia precisan tratamiento corticoideo, lo cual, puede ocasionar un empeoramiento de las posibles comorbilidades que también pueden presentar estos pacientes, como la diabetes o la dislipemia(36).

Trastornos psicológicos:

La ansiedad, el estrés crónico, la depresión y otros estresores sociales intervienen en la salud cardiovascular, especialmente en mujeres jóvenes (70), debido a que en esta población ha evidenciado presentar peor salud mental(51). Se ha visto que la ansiedad y la depresión aumentan la morbimortalidad cardiovascular(36). La revisión realizada por Roos ET van der Meer¹ y Angela HEM Maas, demuestra que el estrés mental puede inducir disfunción microvascular e isquemia en pacientes con disfunción endotelial y con trastornos vasomotores coronarios asociados, al producir cambios sobre el tono vascular a

través de la activación del sistema nervioso autónomo y la liberación de hormonas de estrés(70).

En una mini revisión publicada por la editorial Frontiers, también postuló la probable implicación de la ansiedad y la depresión en la patogénesis de MINOCA, pudiendo ser entidades que actúan como desencadenantes del vasoespasmo y de la disfunción endotelial a través de la liberación de catecolaminas sobre pacientes predispuestos, además, esta revisión evidenció que los trastornos psicológicos son más frecuentes en la población MINOCA que en los pacientes con IAM por EACO(41).

Por otro lado, tanto la cardiopatía isquémica como el estrés psicológico han demostrado presentar una relación bidireccional(70). Estos pacientes suelen tardar en ser diagnosticados de cardiopatía isquémica y la ausencia de un diagnóstico claro puede inducir ansiedad y empeorar la calidad de vida(46).

Además, y especialmente en mujeres, el estrés emocional predispone al desarrollo de la miocardiopatía de Takotsubo (59,70). Esto puede deberse a una posible liberación importante de catecolaminas que, además de provocar vasoconstricción y aumentar la tensión arterial, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria a nivel cardíaco contribuyendo al desarrollo de esta entidad. Además, también puede desencadenar una activación del sistema nervioso simpático, aumentando la actividad cardíaca y la demanda de oxígeno miocárdica y, por ende, contribuyendo a ocasionar la debilidad repentina del corazón y el aturdimiento miocárdico que se produce en esta patología(59).

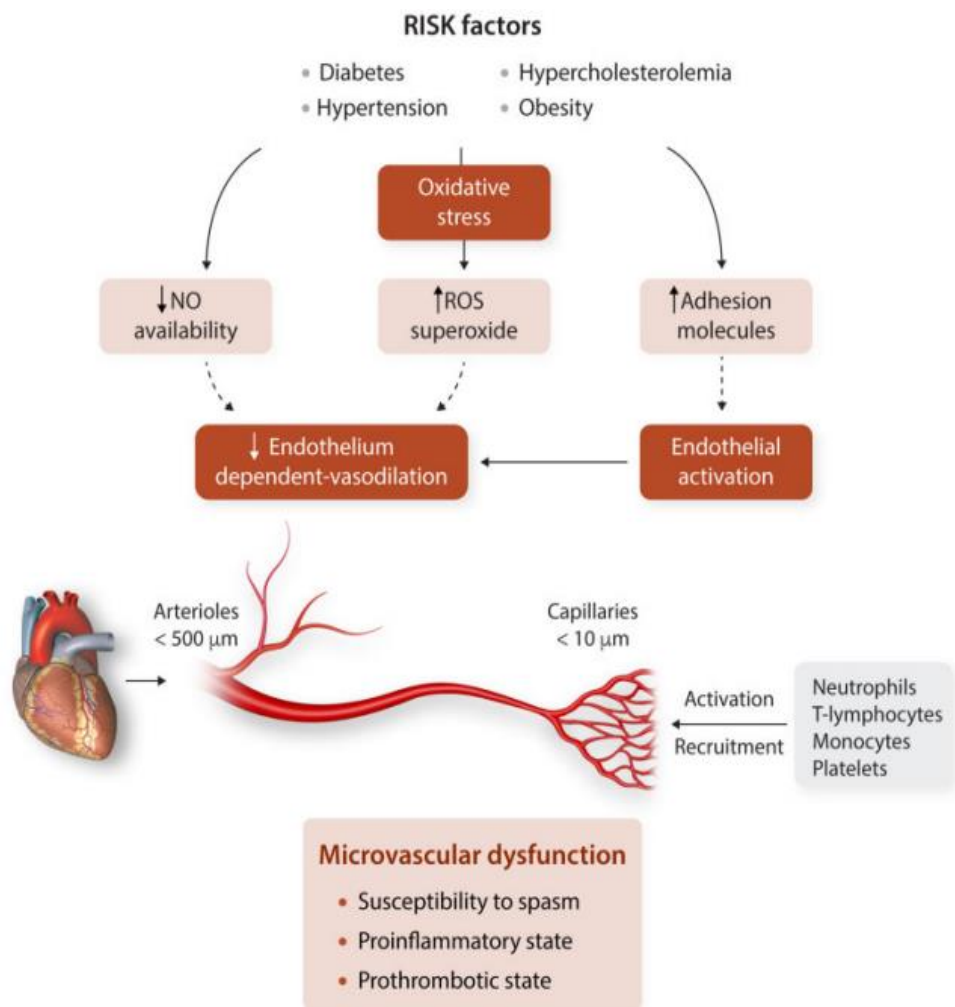


Imagen 4. Risk factors: factores de riesgo; Hypertension: hipertensión; Hypercholesterolemia: hipercolesterolemia; Obesity: obesidad; Oxidative stress: estrés oxidativo; Adhesion molecules: moléculas de adhesión; Endothelial activation: activación endotelial; ROS superoxide: especies reactivas de oxígeno; NO availability: disponibilidad del óxido nítrico; Endothelium dependent-vasodilation: vasodilatación dependiente del endotelio; Arterioles: arteriolas; Capillaries: capilares; Neutrophils: neutrófilos, T-Lymphocytes: linfocitos T; Monocytes: monocitos, Platelets: plaquetas, Microvascular dysfunction: disfunción microvascular; Susceptibility to spasm: susceptibilidad al espasmo; Proinflammatory state: estado proinflamatorio; Prothrombotic state: estado protrombótico.

Imagen extraída de: Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on "coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease." Vol. 116, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2020. p. 741–55.

3.4. DIAGNÓSTICO

3.4.1. DIGNÓSTICO DE INOCA/ANOCA

El diagnóstico de INOCA/ANOCA se puede realizar mediante técnicas invasivas y no invasivas. Los métodos no invasivos son útiles y fáciles de implantar y podrían utilizarse como métodos de cribado a llevar a cabo sobre una población de riesgo (13), además, presentan un nivel de evidencia científica favorable (IIA) según la última publicación de la AHA(63).

La última guía del 2021 de la AHA recomienda la realización de técnicas no invasivas ante pacientes con dolor torácico estable, preferiblemente angio-TAC coronario en pacientes menores de 65 años que no siguen un tratamiento óptimo preventivo y, ergometría en pacientes de más de 65 años ya que, con mayor frecuencia esta población asociará isquemia por EACO obstructiva. Además, esta guía recomienda considerar INOCA en pacientes con clínica anginosa estable persistente sin evidencia de obstrucción coronaria funcionalmente significativa(63). Por su parte, las guías publicadas por la ESC sobre SCC y la NICE también optan y recomienda iniciar el diagnóstico mediante técnicas no invasivas, en particular con el angio-TAC coronario como test diagnóstico principal de enfermedad coronaria(2,71).

Por otro lado, en pacientes con sospecha de angina vasoespástica (aparición repentina de clínica anginosa, en reposo, autolimitada y, con frecuencia, siguiendo un patrón circadiano(72)) se recomienda o bien realizar un ECG durante el ataque anginoso o colocar un Holter que nos permita visualizar si aparecen cambios isquémicos en el ECG cuando aparece la clínica (mayoritariamente descensos del segmento ST en las derivaciones que registran el territorio del vaso epicárdico afecto)(71).

El angio-TAC coronario es una técnica que nos permite visualizar el estado de las arterias coronarias epicárdicas tanto a nivel anatómico como funcional(46), ayudándonos a establecer la gravedad de la estenosis de los vasos coronarios y observar si existe deterioro de la conductancia(48,71). Presenta un valor predictivo negativo elevado motivo por el cual es una técnica útil para descartar EACO(9). Además, es una técnica que nos permite valorar la funcionalidad del endotelio, mediante el cálculo del flujo de reserva miocárdico (MPR, Myocardial Perfusion Reserve) (48), es decir el resultado de la diferencia entre el flujo sanguíneo miocárdico durante inducción hiperémica vía farmacológica con vasodilatadores y el flujo sanguíneo miocárdico en reposo, niveles $MPR < 2$ son indicativos de disfunción microvascular(24,48). Sin embargo, presenta algunas limitaciones como no permitir descartar la posibilidad de placas arterioescleróticas no calcificadas(9) aumentando la necesidad de realizar coronariografía para su diagnóstico(2). Además, aumenta el riesgo de exposición a contraste y radiación(46), no proporcionada evidencia directa de espasmo microvascular aumenta el riesgo de arritmias y su uso depende de la disponibilidad(48).

Otros métodos no invasivos de segunda línea que también pueden ser útiles a la hora de evaluar estos pacientes y que permiten observar la funcionalidad de las arterias coronarias y la isquemia son: la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), la ecocardiografía con onda Doppler sobre todo a nivel transesofágico, la ecocardiografía de estrés y la RMN cardíaca(3,13,46,48,63,71). Según la ESC, algunos de estos métodos como la PET, ecocardiograma transesofágico o la

RMN cardíaca, pueden utilizarse para calcular de forma no invasiva el CFR, pero, sin embargo, su eficacia no está bien establecida por la evidencia científica(71) porque en algunos casos donde la isquemia es difusa y generalizada (como ocurre en la disfunción microvascular), estas pruebas pueden ser normales(46).

La PET es considerada por algunos artículos la herramienta diagnóstica no invasiva de estrés mejor validada(22,46,48) y la que ha demostrado mayor exactitud diagnóstica(63). La ecocardiografía de estrés, por su parte, ha demostrado tener un importante valor pronóstico en estos pacientes (63), a pesar de que presente limitaciones, como por ejemplo en la evaluación la isquemia, debido a que únicamente es útil a la hora de valorar alteraciones segmentarias y no alteraciones más difusas como ocurre en la disfunción microvascular(3,48). Este hecho también ocurre con el SPECT, que no solo ha demostrado ser poco útil a la hora de valorar la isquemia difusa(3), sino que también ha demostrado tasas de angiografía innecesaria secundarias a la misma. También se han objetivado tasas de angiografía innecesarias similares con la RMN cardíaca(63). Además, tanto la PET como la RMN cardíaca son herramientas diagnósticas costosas que no se encuentran en todos los hospitales y, en el caso del PET, se añade que aumenta el riesgo de exposición a radiaciones ionizantes(2,46,48).

Se ha evidenciado que los estudios no invasivos no permiten evaluar parámetros como el IMR ni la disregulación arteriolar(71). Es por esto que, para el correcto diagnóstico y manejo de INOCA, de sus endotipos y para la detección de la disfunción microvascular, la técnica de referencia es la coronariografía(2,3,46) con un nivel de evidencia favorable tanto por la AHA como por la ESC que recomienda que deba ser considerado(63,71). Además, su realización ha demostrado que conllevan una mejoría sostenida de la angina y una mayor calidad de vida sobre todo cuando se realiza asociada a un estudio funcional coronario. Los estudios funcionales permiten dirigir el tratamiento en función del mecanismo fisiopatológico subyacente(24,46).

Por tanto, la coronariografía nos permitirá descartar por un lado estenosis relevantes desde el punto de vista estructural y funcional(71), observar por otro lado el fenómeno de flujo coronario lento ("*coronary slow phenomenon*" o retraso de la opacificación de la vasculatura coronaria distal, que es indicativo de disfunción microvascular(46,48)) y llevar a cabo los siguientes pruebas funcionales:

- Test de función microvascular. Se realiza un estudio a través de una guía de presión mediante técnicas de termodilución y/o velocidad de flujo Doppler. A través de esta guía calculamos el CFR, el IMR y el HMR, obteniendo las diferentes cifras de presión tras la inyección de vasodilatadores intravenosos (como la adenosina o regadenosón) y sin su instilación. Valores del IMR ≥ 25 , HMR ≥ 1.9 y del CFR < 2 son indicativos de una función microvascular anómala, diagnosticándose **angina microvascular**(2,3,24,46,48,71).

- **Test de acetilcolina.** Se realiza mediante la administración de dosis crecientes de acetilcolina y, en algunos casos de ergonovina. En esta prueba se valora el ECG, la aparición de síntomas y la cinecoronariografía(3). Cuando el tejido está sano la acetilcolina produce una vasodilatación neta porque estimula la producción de óxido nítrico y otros vasodilatadores, superando el efecto de las moléculas vasoconstrictoras(46,73). Cuando existe disfunción microvascular, al administrar este fármaco se desencadenará un espasmo vasoconstrictor que puede objetivarse mediante la aparición de síntomas anginosos, producirá cambios isquémicos en el ECG o una disminución de la velocidad del flujo coronario si se realizan mediciones Doppler concomitantes. Esta herramienta diagnóstica es útil a la hora de valorar la disregulación arteriolar que puede estar presente también en la angina microvascular, siendo frecuente encontrarnos durante la realización de la prueba a pacientes únicamente con clínica anginosa; no obstante, también pueden asociar una disminución del lumen vascular no relevante, por debajo del 90% de la luz vascular, y/o cambios isquémicos en el ECG. También nos permite documentar la presencia de espasmo epicárdico si se produce alguno de los siguientes: clínica anginosa, cambios isquémicos en el ECG y/o se objetiva espasmo epicárdico grave con >90% de obstrucción); permitiéndonos diagnosticar así la angina vasoespástica(3,24,48,71).

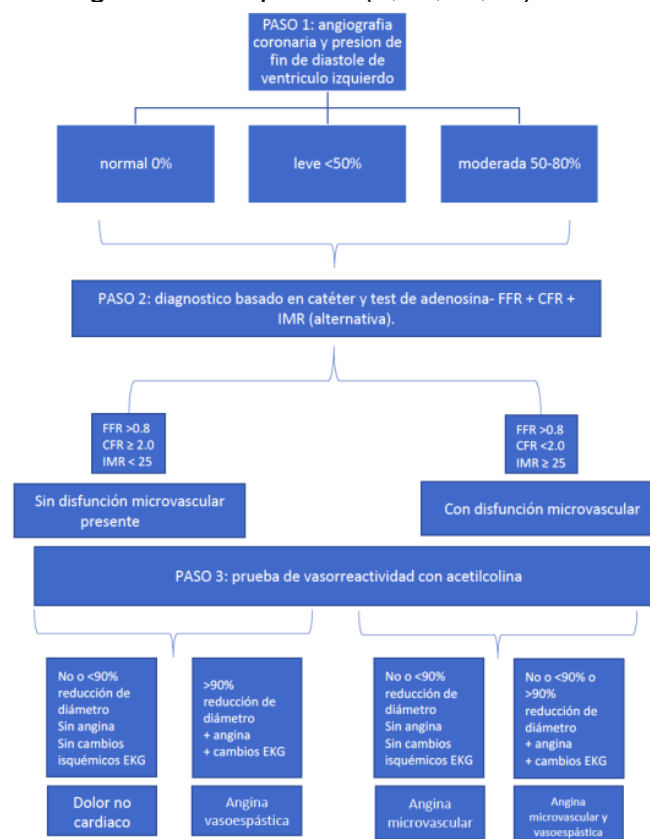


Imagen 5.

Traducido y adaptado: Eur Heart J. 2020;ehaa503. doi:10.1093/eurheartj/ehaa503

3.4.2. DIAGNÓSTICO DE MINOCA

El primer paso dentro del diagnóstico de MINOCA es confirmar la presencia de isquemia o infarto de miocardio siguiendo los criterios establecidos por la cuarta definición universal del infarto de miocardio que han sido explicados con anterioridad (inicio repentino de síntomas isquémicos, cambios isquémicos de nueva aparición en el ECG, ondas Q patológicas, con elevación y/o descenso de troponinas con al menos un valor de estas por encima del percentil 99...) (5,7,30). Además, dentro de esta primera línea diagnóstica se precisará objetivar la ausencia de obstrucción por coronariografía y, en segundo lugar, establecer, la causa concomitante de la isquemia aguda o de la elevación de marcadores de daño miocárdico(32,35,72). Es por ello que, durante el diagnóstico se recomienda descartar otras causas potenciales no isquémicas que puedan ocasionar una elevación de las troponinas (tromboembolismo pulmonar, sepsis, taquiarritmias...)(30,32,35). Destacar que un 8.25% de los pacientes no presentarán una causa subyacente clara lo cual puede suponer un dilema terapéutico(30).

Además, dentro del diagnóstico inicial se recomienda realizar una valoración funcional de la motilidad del ventrículo izquierdo por ventriculografía(30) o ecocardiografía(72), permitiéndonos orientar el diagnóstico hacia causas epicárdicas o microvasculares en función del patrón observado. Si se objetivan alteraciones de la contractilidad localizadas en un único territorio vascular orientan más hacia un patrón epicárdico, en cambio, si no se respeta un territorio vascular único y se objetivan trastornos de la motilidad difusos que afectan a diferentes segmentos, orienta más hacia un patrón microvascular (7). Dentro de las alteraciones que pueden ocasionar un patrón epicárdico se incluyen: disrupción de la placa arterioesclerótica, la DEAC y el vasoespasmo epicárdico. Por su parte, dentro de las causas que otorgan un patrón microvascular encontramos: el vasoespasmo microvascular, el síndrome de Takotsubo, miocarditis y el tromboembolismo coronario(7,45).

La RMN cardíaca, por su parte, es una herramienta clave en el diagnóstico de MINOCA(72). Esta técnica de imagen que nos permite identificar la causa subyacente entre aproximadamente el 62%-87%y se encuentra altamente recomendada en casos MINOCA de origen incierto(30,32,35,74). Esta técnica de imagen realizada una semana después del infarto, ha demostrado que puede objetivar presencia de cambios asociados a la disrupción de la placa de ateroma(35). Además, también nos permite establecer el diagnóstico diferencial con patologías que pueden tener un curso similar como la miocardiopatía e de Takotsubo, miocarditis o el IAM por EACO, entre otras(30,35). Se trata de una herramienta diagnóstica basada en la detección de áreas edematosas y fibrosas sobre la anatomía cardíaca y la observación de patrones con o sin realce de gadolinio. Aquellas imágenes de RMN cardíaca que presenten realce tardío con gadolinio con patrón subendocárdico o, en ausencia del mismo, un patrón vascular con detección de áreas de fibrosis y edema es sugestivo de patología

isquémica; en cambio, un realce con patrón epicárdico, es sugestivo de daño miocárdico agudo no isquémico(30,32,72). Por último, añadir que es la única técnica de imagen que nos permite establecer el diagnóstico diferencial con la miocarditis con una elevada fiabilidad(7,32).

Por otro lado, en pacientes en los que se sospeche disrupción de la placa de ateroma, DEAC o tromboembolismo coronario tal vez se beneficien de técnicas de imagen vascular intracoronaria concomitantes a la coronariografía, como la tomográfica de coherencia óptica (TCO) o la ultrasonografía intravascular (IVUS) que permitirán reconocer estas entidades como causas del infarto, siendo la TCO el gold estándar dentro de estas técnicas(6,30,32,35,45,72). Sin embargo, estas técnicas no están tan disponibles como la coronariografía, son costosas y tampoco están exentas de riesgos, pudiendo llegar a ocasionar iatrogenia ya sea empeorando la propagación de la disección intimal o provocando la ruptura de la placa de ateroma; por lo que en general se recomienda su uso si su detección puede cambiar el curso terapéutico del paciente (35). Se deben realizar más estudios con el fin de valorar realmente el beneficio del uso rutinario de estas técnicas de imagen durante la coronariografía en estos pacientes(72).

Por su parte, el Angio-TAC puede ser una alternativa útil(72) ya que es no invasiva y permite establecer el diagnóstico de algunas de estas entidades, esta técnica ha demostrado presentar una sensibilidad en torno al 70-90% y especificidad del 80-90% para la detección de la disección coronaria(74) aunque en muchas ocasiones no es útil a la hora de la identificación de la ruptura o erosión de la placa de ateroma(72).

Al igual que ocurre en INOCA, los estudios invasivos funcionales también pueden ser útiles ya que nos permitan discernir algunas de las causas subyacentes de MINOCA y así establecer un tratamiento lo más dirigido posible. Los pacientes en los que se sospeche vasoespasma se pueden beneficiar de la realización del test de acetilcolina(30) siendo esta una técnica por lo general segura si se inicia dentro de las primeras 48 horas de ingreso(35). En un 6,8% de los pacientes produce arritmias y, de forma excepcional esta herramienta diagnóstica puede complicarse con un DEAC, espasmo coronario refractario a nitratos e incluso con shock cardiogénico(35).

Por otro lado, los pacientes en los que se sospeche disfunción microvascular se beneficiarán de la realización tanto de un estudio mediante el test de acetilcolina como del estudio invasivo de la función microvascular, sin embargo, este último según una(35). En algunos casos, el estudio de la disfunción microvascular también puede llevarse a cabo con técnicas no invasivas como hemos visto en pacientes INOCA.



Imagen 6. Abreviaturas:cTn: Troponina; Ach: Acetilcolina; IVUS:Ultrasonografía intravascular; OCT: Tomografía de coherencia óptica; TAC: Tomografía axial computerizada; CMR: Resonancia magnética cardíaca; ETE: ecocardiograma transesofágico

Zuluaga-Quintero M, Cano-Granda CC. Acute myocardial infarction without obstructive atherosclerotic coronary disease. *latreia*. 2018 Oct 1;31(4):371–9.

Es importante destacar que la elección de los métodos diagnósticos dependerá en gran medida de la sospecha clínica y de la disponibilidad de los recursos. Además, es posible que se requiera el uso de varios métodos diagnósticos para lograr un diagnóstico preciso de MINOCA que nos ayude a individualizar el tratamiento en función de la causa subyacente(74).

3.5. MANEJO TERAPÉUTICO

3.5.1. MANEJO DE INOCA

En cuanto al manejo terapéutico de estas entidades existen factores comunes que se deben abordar independientemente del endotipo, como son la rectificación del estilo de vida de los pacientes mediante educación sanitaria, la pérdida de peso o el tratamiento en prevención secundaria estricto de los factores de riesgo cardiovascular concomitantes(2,3,24,46,48,71,73). La prevención secundaria adquirirá una importancia notable tras demostrar no solo disminuir la sintomatología, si no también mejorar la calidad de vida y el pronóstico al evitar la progresión de las lesiones y reducir la frecuencia e intensidad de los síntomas(3). Además, se ha postulado el uso de la rehabilitación cardíaca tras el diagnóstico de angina como herramienta útil no solo para ayudar a adquirir hábitos de vida saludables, sino también para disminuir la frecuencia de los síntomas, mejorar la clase funcional y, por ende, mejorar la calidad de vida(2,24).

Por contraposición, destacar que no existe una terapia propia basada en la evidencia para el tratamiento de INOCA ni de la disfunción microvascular(46,48), de hecho, a pesar de la utilidad de algunos medicamentos antianginosos en la reducción de síntomas, un 25% de los pacientes no responden al mismo y, en

algunas ocasiones se opta por administrar tratamiento con dosis bajas de antidepressivos tricíclicos con el fin de reducir los síntomas(3).

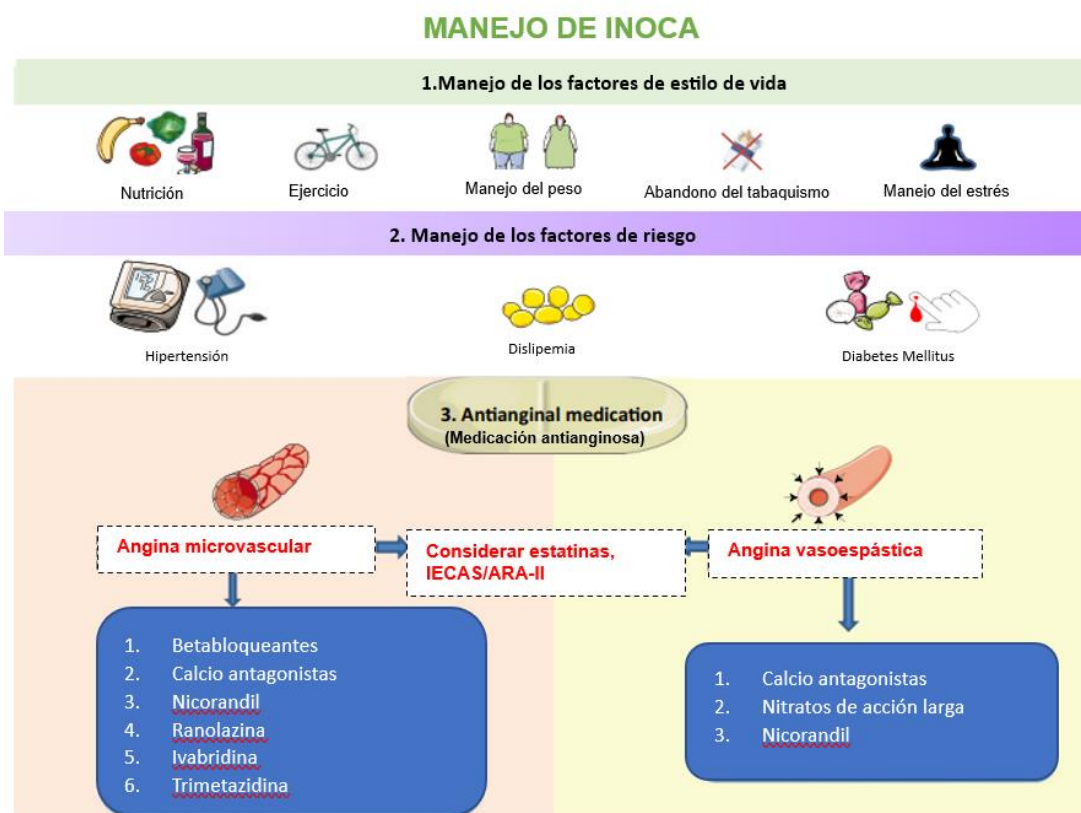


Imagen 9.

Foto extraída y traducida de: Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020 Oct 1;41(37):3504–20.

3.5.1.1. Tratamiento de la angina microvascular

En pacientes con disfunción microvascular el esquema terapéutico de primera línea que ha demostrado eficacia incluye el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), estatinas, betabloqueantes cardioselectivos (como el nebulolol, bisoprolol) y con calcio-antagonistas (como el amlodipino)(3,24,46,48,71).

El tratamiento con IECAS, en particular con enalapril y quinapril, ha demostrado mejorar el flujo sanguíneo y el CFR en pacientes con angina microvascular(48,73), sobre todo en pacientes hipertensos y mujeres con disfunción endotelial(3,46) e incluso, el quinalapril ha demostrado ser útil en la reducción de los síntomas anginosos(48). Además, tanto las estatinas como los IECAS han demostrado reducir el estrés oxidativo y, en particular, la estatinas mejoran, además, la biodisponibilidad del óxido nítrico(73).

Por otro lado, fármacos que disminuyen la necesidad y el consumo de oxígeno miocárdico, como los betabloqueantes, también han demostrado eficacia, sobre todo en la reducción de la clínica anginosa(2,73). Otros fármacos que reducen el consumo de oxígeno miocárdico como la ivabridina, también pueden ser útiles ya que han demostrado beneficio sintomático (2,46,48) sobre todo en pacientes con angina microvascular y clínica persistente(3), este fármaco se encuentra dentro de la terapia de segunda línea junto con la trimetazidina, el nicorandil o la ranolazina(24,71).

Cabe destacar, que se han evidenciado efectos positivos del sildenafil sobre la disfunción microvascular(48), pero se precisan más estudios ya que las últimas guías y consensos de expertos a nivel mundial no hablan sobre el uso de este fármaco y, además, presenta diversas contraindicaciones en patologías cardíacas asociadas con frecuencia a la disfunción microvascular (cardiomiopatía hipertrófica, estenosis aórtica...)(71). Tratamientos como los inhibidores de la SGLT2 en pacientes diabéticos han demostrado efectos beneficiosos sobre la función endotelial y la reducción de eventos cardiovasculares, pero no se ha establecido aún si mejoran la isquemia y los resultados en esta población de pacientes. Otro caso similar es el de la colchicina en pacientes con artritis reumatoide que ha demostrado mejorar la CFR, la contractilidad y la relajación miocárdica, pero se desconoce si su efecto se mantiene a lo largo del tiempo(46).

Los pacientes con alteraciones en el test de acetilcolina, que evidencian disregulación endotelial y vasoespasmo microvascular pueden tratarse de forma similar a los pacientes con angina vasoespástica(71). Sin embargo, cabe mencionar algunas diferencias como la ineffectividad de los nitratos de acción larga en esta población de pacientes(2,3,48) y su mayor inducción de disfunción endotelial y estrés oxidativo(2). El tratamiento por su parte, con calcio antagonistas, como el amlodipino, o con nicorandil si ha demostrado utilidad y es de primera elección en el tratamiento del vasoespasmo(2,3), también pueden ser útiles los nitratos de acción corta a la hora de tratar los ataques anginosos(48). Por otro lado, en esta población de pacientes con angina microvascular mixta el tratamiento con ranolazina de primera línea ha demostrado también producir efectos beneficiosos(3).

Actualmente, se están haciendo estudios y existen ensayos clínicos en curso sobre los efectos de los inhibidores de la SGLT2 sobre la función microvascular (el EMPEROR-PRESERVED (NCT03057951) y el DELIVER (NCT03619213) y el tratamiento con terapia intensiva con estatinas e IECA/ARA-II y el zibotentan, un potente inhibidor del receptor de la endotelina(3,48).

3.5.1.2. Tratamiento de la angina vasoespástica

A diferencia de lo que ocurre en la angina microvascular, los betabloqueantes se encuentran contraindicados en el tratamiento de esta entidad, de hecho, el tratamiento con nitratos de acción corta y calcio antagonistas, tanto no

dihidropiridínicos como dihidropiridínicos, es el esquema terapéutico de elección y el que ha demostrado utilidad(2,71). En general todos los calcio antagonistas han demostrado eficacia en la mayoría de los pacientes (más del 90%), tanto en monoterapia como combinados entre si (dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos)(2), de hecho, la combinación se suele utilizar en casos de angina vasoespástica grave(3). Sin embargo, son fármacos que generan bastante mala tolerancia por la frecuente asociación a efectos secundarios como el estreñimiento, edema maleolar (2)... En estos casos, el uso prolongado de nitratos puede tener eficacia, aunque no reducir el riesgo de MACES (2). Una alternativa útil al tratamiento con nitratos, de segunda línea, es el uso de nicorandil(2,3).

En casos de angina vasoespástica refractaria puede ser útil el tratamiento con bloqueantes alfa (por ejemplo, la clonidina) e incluso, en pacientes seleccionados, se puede considerar la angioplastia coronaria como opción de rescate(2,46). Si, además, se asocia tratamiento con nifedipino a este tratamiento de rescate se reduce el vasoespasmo epicárdico asociado a la angioplastia(71).

Destacar que se ha planteado una nueva estrategia con inhibidores de la Rho quinasa para el tratamiento de la angina vasoespástica y la disfunción microvascular(73), de hecho, el fármaco conocido como Fusidil ha demostrado elevada efectividad en la prevención del espasmo coronario inducido por acetilcolina y la consecuente isquemia miocárdica en ambas poblaciones de pacientes(48).

3.5.2. MANEJO DE MINOCA

El manejo de MINOCA se asemeja en cierta medida al del IAM por EACO, pero presenta algunas diferencias a destacar ya que existen pocos estudios y evidencia científica sobre el efecto beneficioso de la terapia farmacológica en la reducción de eventos cardiovasculares a largo plazo isquémico(7) y no existen prácticamente ensayos que nos permitan dirigir el tratamiento(35).

El manejo inicial irá dirigido a disminuir el dolor y la sintomatología, para ello se utilizará de primera línea nitratos, betabloqueantes o calcio antagonistas si existe intolerancia hacia los betabloqueantes, y administración de oxígeno suplementario También se puede considerar el tratamiento con mórficos para reducir el dolor y la ansiedad asociada al episodio, ayudando también a disminuir la precarga. La terapia con ácido acetil salicílico al igual que ocurre en el infarto de miocardio por EACO, debe de iniciarse de inmediato ya que ayudará a estabilizar la placa y limitar el infarto. También de primera línea debe iniciarse tratamiento con estatinas a dosis altas y anticoagulantes, generalmente heparina, como terapia puente hasta la realización de la coronariografía (35).

Por norma general, estos pacientes no precisarán angioplastia ni colocación de stent coronario porque, además de no objetivarse obstrucción, se ha visto que está más recomendado el manejo conservador ya que reduce el riesgo de

complicaciones asociadas a la intervención coronaria(7,35). En algunas poblaciones específicas, como en la DEAC se opta por la revascularización coronaria como tratamiento definitivo, sobre todo cuando el paciente presenta alto riesgo (con isquemia activa o en curso) o se encuentra inestable hemodinámicamente(28,53). En pacientes con vasoespasmo, puede ser una opción en casos refractarios(7).

No existen demasiados ensayos que hayan valorado los efectos de tratamientos secundarios preventivos, motivo por el cual en la práctica clínica actual no existen directrices claramente establecidas de tratamiento al alta(75). Además, en entidades como el DEAC, falta evidencia científica como para establecer recomendaciones terapéuticas médicas al alta, es por ello que, en general el enfoque posterior se basa en gran medida en opiniones de expertos basadas en su experiencia clínica(52).

Cabe destacar que, a diferencia que ocurre en el IAM por EACO, la carga de enfermedad arteriosclerótica es bastante más baja en esta población, motivo por el cual se pone en duda su uso sistemático de tratamientos de prevención secundaria antitrombóticos(28,75). Existe evidencia científica del beneficio en cuanto a descenso de eventos cardiovasculares futuros con tratamientos cardioprotectores como las estatinas, los betabloqueantes y los IECAS, sin embargo, no se ha demostrado una disminución del riesgo de eventos futuros en pacientes con doble antiagregación plaquetaria(28,75).

El tratamiento antiagregante y con estatinas estará altamente recomendado en pacientes cuya causa de MINOCA sea la disrupción de la placa arteriosclerótica(28). Además, también se recomienda su uso al alta en pacientes diagnosticados de vasoespasmo coronario (7,35). Por otro lado, en la DEAC, las estatinas han demostrado una utilidad controvertida y únicamente se recomienda en pacientes con dislipemia preexistente(35).

En la DEAC, en particular y a pesar de no presentar elevada evidencia, se suele recomendar tratamiento posterior con betabloqueantes y tratamiento antiagregante simple con aspirina (7,28), de hecho, durante el embarazo se recomienda tratamiento con labetalol y aspirina a dosis bajas, y durante la lactancia puede considerarse de forma individualizada el tratamiento con clopidogrel, aunque no hay ensayos que hayan demostrado la seguridad de este fármaco en dicha población(52). Además, se ha evidenciado que esta población se beneficia de la rehabilitación cardíaca(52).

En los pacientes con vasoespasmo coronario se recomienda tratamiento al alta con calcio antagonistas(32) porque realmente es el único tratamiento que ha demostrado eficacia en la reducción de futuros eventos de angina vasospástica(72) y, en su defecto, recomiendan tratamiento con nitratos de acción larga u otros agentes que hayan demostrado utilidad en el vasoespasmo, sumados al tratamiento con antiagregantes y estatinas(7,35).

Por otro lado, en casos de que el mecanismo fisiopatológico subyacente sea la disfunción microvascular, se beneficiarán de tratamientos que han demostrado eficacia en esta entidad como IECAS, betabloqueantes, calcio antagonistas e incluso, probablemente, se beneficien tan bien del fasudil, como hemos visto con anterioridad.

En caso de que el mecanismo subyacente sea el tromboembolismo coronario, probablemente el tratamiento con anticoagulante prevenga de nuevos eventos en pacientes seleccionados(7). En esta población, se requiere más investigación para justificar el tratamiento de por vida con antiagregantes o anticoagulantes(28).

4. CONCLUSIONES

La cardiopatía isquémica sin lesiones obstructivas se trata de una entidad clínica que requiere especial atención, sobre todo en mujeres jóvenes. A pesar de darse a conocer y empezar a aparecer en las principales guías clínicas, continúa siendo una entidad clínica compleja y desafiante que engloba múltiples formas, tanto agudas como crónicas, cuya fisiopatología aún requiere más estudio para mejorar su comprensión y buscar tratamientos más específicos y dirigidos.

Los avances en técnicas de imagen y biomarcadores han mejorado nuestra capacidad para detectar y diagnosticar esta condición, lo que ha llevado a una mejor comprensión de su epidemiología y su relación con otros trastornos cardiovasculares, permitiéndonos objetivar que se trata de un problema de salud pública importante que se ha infraestimado.

La mujer presenta factores de riesgo cardiovasculares propios y diferencias en los factores de riesgo clásicos asociados no solo a su sexo, sino también al género femenino, que se trata de un determinante social considerado un factor de riesgo cardiovascular más. Estos factores de riesgo no clásicos se han de empezar a tener en cuenta, recogidos en las historias clínicas con el fin de promover una mayor vigilancia de los mismos.

La identificación temprana y la estratificación adecuada de estos pacientes es crucial para un manejo individualizado y para reducir el riesgo cardiovascular a largo plazo. Sin embargo, son entidades que precisan más investigación con el fin de promover que se establezca un enfoque óptimo, con tratamientos específicos para conseguir no solo mejorar el manejo, sino también los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectos.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Foster TMbcBm (Hons); SJMbcXPMMBcMDSMMLBs (Hons), MNDBBs (Hons), PBDDsMFFmFF. Lo esencial en cardiología [Internet]. 5th ed. Elsevier, S.L.U., editors. España; 2020 [cited 2022 Dec 20]. 121–136 p. Available from: <https://0-www-clinicalkey-com.llull.uib.es/student/content/book/3-s2.0-B9788491136491000130>

2. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. Vol. 106, *Heart (British Cardiac Society)*. NLM (Medline); 2020. p. 387–98.
3. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020 Oct 1;41(37):3504–20.
4. Abouelnour A, Gori T. Vasomotor dysfunction in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease: Current diagnostic and therapeutic strategies. Vol. 9, *Biomedicines*. 2021.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618–51.
6. Zuluaga-Quintero M, Cano-Granda CC. Acute myocardial infarction without obstructive atherosclerotic coronary disease. *Iatreia*. 2018 Oct 1;31(4):371–9.
7. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. Vol. 8, *European heart journal. Acute cardiovascular care*. NLM (Medline); 2019. p. 54–62.
8. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. Vol. 145, *Cardiology (Switzerland)*. S. Karger AG; 2020. p. 543–52.
9. Jaramillo-Jaramillo M, Zambrano-Chaves JM. Diagnosis and treatment of ischemic cardiomyopathy in women. *Revista Colombiana de Cardiologia*. 2018 Jan 1;25:84–90.
10. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation [Internet]*. 2023 Jan 25; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001123>
11. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, Khan N, Kaur G, Varma B, et al. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management. Vol. 48, *Current Problems in Cardiology*. Elsevier Inc.; 2023.
12. Thakker RA, Rodriguez Lozano J, Rodriguez Lozano P, Motiwala A, Rangasetty U, Khalife W, et al. Coronary Microvascular Disease. Vol. 11, *Cardiology and Therapy*. Adis; 2022. p. 23–31.
13. Smith L, Salifu M, McFarlane I. Non-Obstructive Coronary Artery Disease in Women: Current Evidence and Future Directions. *Int J Clin Res Trials*. 2020 Nov 24;5(2).
14. Kern MJ. Age and the cascade impact on coronary flow reserve (CFR) and discordance of fractional flow reserve and non-hyperemic pressure ratios

- (NHPR). Vol. 100, Catheterization and Cardiovascular Interventions. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1206–7.
15. Comella A, Chan J, Thakkar H V., Kim J, Michail M, Nicholls SJ, et al. Agreement Between iFR and Other Non-Hyperaemic Pressure Ratios in Severe Aortic Stenosis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2022 Aug 1;41:47–52.
 16. Cabrales J, del Portillo JH, Echeverri D. Fractional flow reserve, ratio of the instantaneous pressure in the wave free period and the coronary computed tomographic angiography. *Revista Colombiana de Cardiologia*. 2019 Jul 1;26:190–7.
 17. Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, Peteiro J, Lopez Sendon JL, Senior R, et al. Natural History of Patients with Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation*. 2021;1008–23.
 18. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(6):734–44.
 19. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: Findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J*. 2013 Jul 1;166(1):134–41.
 20. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020 Oct 1;41(37):3504–20.
 21. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, Von Mering GO, Sopko G, et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. Vol. 47, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2006. p. S30–5.
 22. Meyer MR. Chronic Coronary Syndromes in Women: Challenges in Diagnosis and Management. Vol. 96, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2021. p. 1058–70.
 23. O’Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/sex as a social determinant of cardiovascular risk. *Circulation*. 2018;137(8):854–64.
 24. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, Khan N, Kaur G, Varma B, et al. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management. Vol. 48, *Current Problems in Cardiology*. Elsevier Inc.; 2023.

25. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on “coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease.” Vol. 116, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2020. p. 741–55.
26. Schumann CL, Mathew RC, Dean JHL, Yang Y, Balfour PC, Shaw PW, et al. Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul 1;14(7):1369–79.
27. Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrié D, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. Vol. 2020, *Journal of Interventional Cardiology*. Hindawi Limited; 2020.
28. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Apr 30;139(18):E891–908.
29. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. Vol. 112, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 44–55.
30. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 1289–367.
31. Occhipinti G, Bucciarelli-Ducci C, Capodanno D. Diagnostic pathways in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Oct 1;10(7):813–22.
32. Yildiz M, Ashokprabhu N, Shewale A, Pico M, Henry TD, Quesada O. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 15;9.
33. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 1;7(13).
34. Ruiz-Nodar JM. Dual Antiplatelet Therapy beyond 1 Year Postinfarction: The Time Has Come and We’re Beginning to Know Who Will Benefit. *Rev Esp Cardiol*. 2016 May 1;69(5):471–3.
35. Chow E, Diep B, Getman T, Kilani A, Khiatah B, Jazayeri S, et al. Clinical presentation and management of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): A literature review. Vol. 7, *Heliyon*. Elsevier Ltd; 2021.
36. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing

- the global burden by 2030. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 2385–438.
37. Comments on the 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Jun 1;74(6):482–7.
 38. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Vol. 131, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 861–70.
 39. Jędrychowska M, Siudak Z, Malinowski KP, Zandecki Ł, Zabojszcz M, Kameczura T, et al. ST-segment elevation myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Score derivation for prediction based on a large national registry. *PLoS One*. 2021 Aug 1;16(8 August).
 40. Javier Elola Somoza Director F, Andaluza de Cardiología S, Dolores Mesa Rubio Sociedad Aragonesa de Cardiología D, Antonela Lukic Otanovic Sociedad Asturiana de Cardiología D, Manuel García Ruiz Sociedad Balear de Cardiología J, Torres Marqués J. Dirección institucional, técnica y científica Dr. Julián Pérez Villacastín Presidente de la Sociedad Española de Cardiología. Ángel Cequier Fillat. Coordinador del proyecto SEC-Calidad. Sociedad española de Cardiología. Comité Ejecutivo de la Sociedad Española de Cardiología Presidentes Sociedades Filiales.
 41. Merlo AC, Troccolo A, Piredda E, Porto I, Gil Ad V. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries: Risk Factors and Associated Comorbidities. Vol. 9, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2022.
 42. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017 Apr 18;135(16):1481–9.
 43. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 19;114(12):1852–66.
 44. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. Vol. 47, *Journal of the American College of Cardiology*. 2006.
 45. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. Vol. 145, *Cardiology (Switzerland)*. S. Karger AG; 2020. p. 543–52.
 46. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary microvascular dysfunction. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–38.
 47. Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. Vol. 116, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2020. p. 817–28.

48. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 78, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2021. p. 1352–71.
49. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Vol. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. p. 1582–93.
50. Cyr AR, Huckaby L V., Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Vol. 36, Critical Care Clinics. W.B. Saunders; 2020. p. 307–21.
51. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 133, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 916–47.
52. Hayes SN, Kim CESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: Current state of the science: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(19):e523–57.
53. Krittanawong C, Saw J, Olin JW. Updates in Spontaneous Coronary Artery Dissection. Vol. 22, Current Cardiology Reports. Springer; 2020.
54. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. THE PRESENT AND FUTURE STATE-OF-THE-ART REVIEW Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. 2016.
55. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. Circulation. 2014;130(21):1915–20.
56. Minissian MB, Mehta PK, Hayes SN, Park K, Wei J, Bairey Merz CN, et al. Ischemic Heart Disease in Young Women: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2022 Sep 6;80(10):1014–22.
57. Montone RA, Gurgoglione FL, Del Buono MG, Rinaldi R, Meucci MC, Iannaccone G, et al. Interplay between myocardial bridging and coronary spasm in patients with myocardial ischemia and non-obstructive coronary arteries: Pathogenic and prognostic implications. J Am Heart Assoc. 2021 Jul 20;10(14).
58. Roberts W, Charles SM, Ang C, Holda MK, Walocha J, Lachman N, et al. Myocardial bridges: A meta-analysis. Vol. 34, Clinical Anatomy. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 685–709.
59. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. Vol. 135, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 2426–41.
60. Pérez Pérez FM, Sánchez Salado J. Síndrome de Tako-Tsubo. Discinesia transitoria del ventrículo izquierdo. Semergen. 2014;40(2):73–9.

61. Noel Bairey Merz C, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1075–92.
62. Gámez JM, Masmiquel L, Ripoll T, Barrios V, Anguita M. Diabetes mellitus and cardiovascular clinical characteristics of Spanish women with stable ischaemic heart disease: Data from the SIRENA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jan 1;123:82–6.
63. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022 Jan 1;16(1):54–122.
64. Yun JS, Park YM, Cha SA, Ahn YB, Ko SH. Progression of cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 2;17(1).
65. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(1):136–54.
66. Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. Vol. 116, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2020. p. 817–28.
67. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4057–70.
68. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. Vol. 43, *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. p. 1731–7.
69. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 3;74(22):2743–54.
70. van der Meer RET, Maas AHEM. The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders. *European Cardiology Review* . 2021;16.
71. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 407–77.
72. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Vol. 38, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2017. p. 143–53.

73. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on “coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease.” Vol. 116, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2020. p. 741–55.
74. Occhipinti G, Bucciarelli-Ducci C, Capodanno D. Diagnostic pathways in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Oct 1;10(7):813–22.
75. Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D, Baron T, Beltrame J, Bergström O, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design: MINOCA-BAT: Rationale and design. *Am Heart J*. 2021 Jan 1;231:96–104.