



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
IGNACIO CHÁVEZ

TÍTULO DE TESIS:

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO CON ARTERIAS  
CORONARIAS NO OBSTRUCTIVAS (MINOCA): IMPACTO A MEDIANO PLAZO EN LOS  
EVENTOS CARDIOVASCULARES Y LA SUPERVIVENCIA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DR. MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ LIZÁRRAGA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RODRIGO GOPAR NIETO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	3
I.- INTRODUCCIÓN.....	4
II.- MARCO TEÓRICO. ....	5
III.- JUSTIFICACIÓN. ....	11
IV.- HIPÓTESIS:.....	13
V.- OBJETIVOS:.....	14
Objetivo general: .....	14
Objetivos específicos:.....	14
VI.- MATERIAL Y MÉTODOS: .....	15
Diseño del estudio: .....	15
Población:.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
Seguimiento:.....	18
Análisis estadístico: .....	18
VII.- RESULTADOS: .....	19
VIII.- DISCUSIÓN.....	24
IX.- CONCLUSIÓN .....	25
X.- REFERENCIAS: .....	26

## **ABREVIATURAS**

MINOCA: Infarto Agudo de Miocardio con Arterias Coronarias no Obstructivas.

IM: Infarto de Miocardio.

IAMCEST: Infarto de Miocardio con Elevación del Segmento ST.

IAMSEST: Infarto de Miocardio sin Elevación del Segmento ST.

DMC: Disfunción Microvascular Coronaria.

DAPT: Doble Antiagregación Plaquetaria.

SCAD: Disección Coronaria Espontánea.

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

ARA2: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II.

ECG: Electrocardiograma.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

IVUS: Ultrasonido Intravascular.

## **I.- INTRODUCCIÓN.**

El Infarto Agudo de Miocardio con Arterias Coronarias no Obstructivas (MINOCA) representa un desafío clínico y terapéutico significativo en el campo de la cardiología. Aunque la obstrucción coronaria es la causa principal de los infartos, un porcentaje minoritario pero no despreciable de pacientes experimenta síntomas de infarto agudo de miocardio sin evidencia de obstrucciones significativas en las arterias coronarias. Esta entidad, que ha recibido creciente atención en la comunidad médica en las últimas décadas, plantea interrogantes tanto en su diagnóstico como en su manejo óptimo.

Desde las primeras descripciones de casos en el siglo pasado, la comprensión del MINOCA ha evolucionado, pero aún persisten numerosas incógnitas. A pesar de su aparente benignidad inicial, estudios a largo plazo han revelado que los pacientes con MINOCA enfrentan un riesgo sustancialmente mayor de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad en comparación con aquellos con obstrucción coronaria. Este hallazgo subraya la importancia de identificar y abordar adecuadamente esta población de pacientes.

El diagnóstico del MINOCA es complejo y requiere una evaluación exhaustiva para descartar otras causas de elevación de troponina, como el síndrome de Takotsubo o la miocarditis, además de confirmar la ausencia de lesiones obstructivas en la angiografía coronaria. Además, la heterogeneidad de los mecanismos subyacentes del MINOCA, que van desde espasmos coronarios hasta disfunción microvascular, plantea desafíos adicionales en su manejo clínico.

En cuanto al tratamiento, las recomendaciones actuales se basan en gran medida en la extrapolación de datos de estudios observacionales y opiniones de expertos, ya que la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados es limitada. Esto deja espacio para la exploración de terapias más efectivas y la identificación de estrategias óptimas de prevención secundaria para esta población de pacientes.

En este contexto, la presente investigación se propone explorar los efectos del tratamiento de prevención secundaria en pacientes con MINOCA sobre los resultados a mediano plazo, con un enfoque particular en la mortalidad por todas las causas y la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE). A

través de un diseño de estudio retrospectivo observacional y un análisis estadístico riguroso, buscamos aportar evidencia adicional para informar las decisiones clínicas y mejorar la atención de estos pacientes.

## **II.- MARCO TEÓRICO.**

El *Infarto Agudo de Miocardio con Arterias Coronarias no Obstructivas* (MINOCA) es una entidad que se caracteriza por manifestaciones clínicas de infarto agudo de miocardio en ausencia de obstrucciones significativas en las arterias coronarias. Aunque la obstrucción coronaria es la causa más común de los infartos, aproximadamente el 5-10% de los pacientes que sufren un infarto presentan angiografías coronarias normales o con obstrucciones mínimas.<sup>(1)</sup> Esta condición clínica ha despertado un creciente interés en la comunidad médica, ya que su diagnóstico y manejo adecuados son aún un desafío.

Las primeras publicaciones en referencia a esta entidad datan del siglo pasado, una de ellas incluyó una serie de casos de 37 pacientes menores de 40 años con infarto agudo de miocardio, donde se reportó que un total del 21 de ellos tenían ausencia de enfermedad coronaria obstructiva <sup>(2-4)</sup>

Para el diagnóstico de MINOCA, la cuarta definición universal de infarto de miocardio (IM) requiere que se cumplan los criterios habituales para IM y, además, no se demuestre estenosis  $\geq 50\%$  en una arteria epicárdica en la angiografía coronaria <sup>(5)</sup>, la definición más reciente también obliga a descartar la lesión miocárdica de causas no isquémicas, por ejemplo, el síndrome de Takotsubo y la miocarditis. Esto último preferentemente mediante el uso de imagen por resonancia magnética cardiaca.

Debido a su definición tan específica las sociedades internacionales recomiendan que, durante el abordaje de los pacientes con MINOCA, este sea contemplado como un diagnóstico de trabajo desde el momento que se establece presencia de arterias coronarias no obstructivas.

Las características demográficas de los pacientes con MINOCA difieren de manera sustancial con la de los pacientes con infartos obstructivos, ya que es más frecuente la presentación en el sexo femenino hasta en el 55% sobre todo

en el periodo menopaúsico, la edad media de presentación es de 55 a 65 años<sup>(6)</sup>

En cuanto a las comorbilidades los porcentajes de hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo activo, infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y aquellos con antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria (EAC) son menos frecuentes en pacientes MINOCA<sup>(7)</sup>

Inicialmente se consideró que los pacientes con MINOCA tenían un pronóstico benigno. Sin embargo, estudios a largo plazo más exhaustivos han demostrado que esto no es del todo cierto, ya que presentan un mayor riesgo de mortalidad y nuevos eventos cardiovasculares. Recientemente, Pelliccia y colaboradores realizaron un metaanálisis que incluyó 44 estudios con una población total de 36,932 pacientes. En dicho análisis, se compararon los pacientes que experimentaron un infarto MINOCA con aquellos cuya causa fue una obstrucción coronaria, revelando una tasa de mortalidad anual del 2,0% en el primer grupo y del 5,0% en el segundo.<sup>(8)</sup>

En el momento inicial de su presentación, los hallazgos en el ECG pueden variar desde la elevación o depresión del segmento ST hasta la inversión de la onda T, o incluso puede no haber cambios patológicos en el ECG. Por lo tanto, los pacientes con MINOCA pueden clasificarse como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), y pueden cumplir con las definiciones de un infarto de miocardio de tipo 1 o tipo 2.<sup>(9)</sup>

En cuanto al diagnóstico, se sugieren pasos escalonados. En primer lugar, se debe considerar el contexto clínico y descartar los principales diagnósticos alternativos, como la tromboembolia pulmonar o la sepsis. En caso de que no se cumpla esta condición, el segundo paso implica una reevaluación para detectar una obstrucción coronaria que pueda haber pasado desapercibida durante la angiografía inicial, o identificar alguna rama coronaria distal afectada. Además, se recomienda realizar imágenes avanzadas, como resonancia magnética, con el objetivo de descartar el daño miocárdico debido al síndrome de Takotsubo o la miocarditis. Se ha descrito en publicaciones que hasta el 30-60% de los

pacientes inicialmente diagnosticados con MINOCA realmente padecían alguna de estas dos entidades (7).

Como se mencionó anteriormente, el abordaje del MINOCA implica un diagnóstico complejo en el cual, en el mejor de los casos, se puede llegar a identificar una etiología específica que condujo al desarrollo del infarto. Las etiologías más comunes se han clasificado como procesos coronarios epicárdicos, desajuste entre oferta y demanda, disfunción microvascular coronaria y mecanismo desconocido. <sup>(10)</sup>

Las causas epicárdicas del MINOCA incluyen el espasmo de la arteria coronaria, una condición en la que se produce un flujo sanguíneo coronario insuficiente hacia el corazón. Este mecanismo representa hasta el 46% de los casos de MINOCA en los que se realizaron pruebas de inducción de espasmo coronario en laboratorios de hemodinámica. La explicación fisiopatológica implica la presencia de hiperreactividad del músculo liso vascular ante estímulos endógenos o exógenos, como los espasmos inducidos por la cocaína. También se observa un desequilibrio en el tono vagal y simpático, así como disfunción endotelial. Otro mecanismo epicárdico importante es la disección coronaria espontánea (SCAD) el mecanismo lo explica la formación de un hematoma intramural y a la ruptura de la íntima, lo que conduce a una obstrucción de la arteria coronaria afectada. Las causas de la aún no están claras, pero probablemente incluyan estrés emocional o físico, uso de estimulantes o drogas ilícitas y cambios en la composición íntima-media debido a las hormonas y el embarazo Otras asociaciones de SCAD menos frecuentes son los trastornos vasculares del colágeno (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Alport <sup>(10)</sup>

Otro mecanismo conocido es la ruptura de la placa y la disrupción (por ruptura o erosión). La ruptura de la placa es la ruptura de la cubierta fibrosa que da como resultado la comunicación entre la luz coronaria y la cavidad de la placa. Por el contrario, la erosión de la placa es la formación de un trombo intraluminal con una íntima intacta sin signos de ruptura. En estos casos el desencadenante del MINOCA en pacientes con ruptura de la placa son la formación de trombos, que pueden causar IAM por embolización distal, oclusión transitoria completa de vasos coronarios con trombólisis espontánea subsiguiente y espasmo coronario.



Un diagnóstico definitivo sólo se puede realizar mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y ultrasonido intravascular (IVUS), esta etiología se ha informado hasta en el 38% de las mujeres con diagnóstico de MINOCA. <sup>(9)</sup>

La disfunción microvascular coronaria (DMC) es una causa común de MINOCA, que se caracteriza por angina y cambios isquémicos en el electrocardiograma sin obstrucción de las arterias coronarias ni espasmo epicárdico. Esta condición afecta principalmente a arterias coronarias de menor diámetro (menos de 500 micrómetros) y se observa con mayor frecuencia en mujeres, fumadores, diabéticos y pacientes hipertensos. En la fisiopatología de MINOCA asociado a DMC, se encuentra una alteración en la vasodilatación debido a la disfunción del endotelio y del músculo liso, lo que dificulta la adecuada regulación del flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno al miocardio. Se estima que la DMC se presenta en aproximadamente el 30-50% de los pacientes con dolor torácico isquémico estable y arterias coronarias no obstruidas.

En una proporción importante de los casos la causa subyacente sigue siendo desconocida incluso después de un estudio exhaustivo.

El apartado más complejo en la temática del MINOCA es respecto a su tratamiento ya que recomendaciones de tratamiento en las guías actuales se basan principalmente en opiniones de expertos. Un factor de complicación obvio es que MINOCA es una condición heterogénea y, en la rutina clínica, el mecanismo subyacente exacto se desconoce con frecuencia. <sup>(9)</sup>

Por ejemplo, el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAPT) es controvertido ya que no hay evidencia convincente en los estudios observacionales de que estos disminuyan el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares. Un análisis post hoc de pacientes con diagnóstico de MINOCA del ensayo aleatorizado CURRENT-OASIS 7 que comparó dosis altas versus dosis estándar de clopidogrel en el momento de la presentación para someterse a una intervención temprana, indicó posibles daños de dosis altas de clopidogrel con una incidencia de eventos adversos del 2,1 % en comparación al 0.6% en el grupo que recibió dosis estándar. <sup>(11)</sup>

Otro estudio observacional de pacientes inscritos en el registro SWEDEHEART, que reclutó a 9466 pacientes con MINOCA, para investigar las asociaciones

entre el tratamiento con estatinas, bloqueadores del sistema renina-angiotensina, bloqueadores  $\beta$ , terapia antiplaquetaria dual y eventos cardiovasculares a largo plazo; el uso de agentes antiplaquetarios y bloqueadores beta no resultó en una reducción significativa de eventos cardíacos mayores. Sin embargo, si existió una mejoría significativa con el uso de estatinas (HR 0,77, IC del 95 % 0,68–0,87) y los inhibidores de la ECA/ARA (HR 0,82, IC del 95 % 0,73–0,93).<sup>(9)</sup>

Otro estudio del autor coreano E.H. Choo y cols. Con 396 pacientes con MINOCA concluyeron que los pacientes que no usaron bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA/ARA2) presentaron mayor riesgo de mortalidad (HR, 2,63; IC 95%, 1,08-6,25; P=0,033) lo mismo sucedió con las estatinas (HR, 2,17; IC 95 %, 1,04-4,54; P=0,039).<sup>(12)</sup>

Existen ensayos clínicos en curso como el MINOCA-BAT que están estudiando el efecto a largo plazo del tratamiento con bloqueadores beta e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ACEI/ARB) en pacientes con MINOCA y como objetivo principal el criterio de valoración compuesto de muerte por cualquier causa, reingreso por IAM, ictus isquémico o insuficiencia cardíaca en pacientes dados de alta tras MINOCA sin clínica de insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 40\%$ , se esperan resultados para el 2025.<sup>(13)</sup>

En general, parece ser que los datos publicados hasta la actualidad han concluido que el tratamiento de prevención secundaria para los pacientes con MINOCA se inclina a recomendar el uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona y hasta cierto punto estatinas y sin una evidencia sólida parecer ser que se desaconseja el uso sistemático de beta bloqueadores y hasta el momento la terapia con antiagregantes no ha demostrado ningún beneficio. Con respecto a los bloqueadores de los canales de calcio el grupo que obtuvo un mayor beneficio es casi limitado al espasmo coronario.<sup>(14–16)</sup>

La evidencia comentada hasta aquí se obtiene base a estudios de predominio retrospectivo y por completo observacionales que pase a su limitación metodológica obvia se agrega también algunos sesgos en común, como lo son que la mayor parte de ellos provienen de registros de pacientes donde el

diagnóstico no se llevó tomando en cuenta la exclusión de las causas no isquémicas como lo son el síndrome de Takotsubo y la miocarditis, ya que esta recomendación en el abordaje diagnóstico se emitió hasta el 2019. <sup>(17)</sup>

Tomando en cuenta lo anterior existe un estudio publicado en el 2020 por Pascual Paolisso y cols. que evaluó el tratamiento farmacológico del MINOCA en pacientes quienes se les había descartado causas no isquémicas mediante resonancia magnética, los resultados replicaron lo conocido en otros estudios; los IECA/ARA2 tuvieron efectos beneficiosos a mediano plazo sobre los resultados en pacientes con MINOCA; por el contrario, la terapia dual antiplaquetaria,  $\beta$ -bloqueante y estatinas no tuvo efectos sobre la mortalidad y eventos cardiovasculares. <sup>(18)</sup>

### **III.- JUSTIFICACIÓN.**

El tema central de esta tesis se basa en el tratamiento de prevención secundaria en el infarto agudo de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA). Se sabe de antemano que el tratamiento de estos pacientes es controvertido y los resultados no son contundentes. Además, no existen estudios aleatorizados en ensayos clínicos que respaldan las recomendaciones de tratamiento actuales. Se ha observado que el tratamiento adecuado parece ser con base en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA2), atorvastatina, mientras que se desaconseja el uso de beta bloqueadores y antiagregantes como aspirina o clopidogrel.

La fortaleza de este proyecto radica en la inclusión de pacientes que se sometieron a resonancia magnética, lo cual permitió descartar causas no isquémicas que forman parte de la recomendación actual en el diagnóstico del MINOCA. La resonancia magnética cardíaca proporciona una definición específica y precisa, lo cual es respaldado por las sociedades internacionales en el abordaje de los pacientes con MINOCA.

El MINOCA es una entidad clínica que ha despertado un creciente interés en la comunidad médica debido a la dificultad en su diagnóstico y manejo adecuados. Los pacientes con MINOCA presentan características demográficas diferentes a los pacientes con infartos obstructivos, siendo más frecuente en mujeres, especialmente durante el periodo menopáusico, y con una edad media de presentación entre 55 y 65 años. Además, las comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo activo, infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria (EAC) son menos frecuentes en pacientes con MINOCA.

Aunque inicialmente se consideraba que los pacientes con MINOCA tenían un pronóstico benigno, estudios a largo plazo han demostrado que presentan un mayor riesgo de mortalidad y nuevos eventos cardiovasculares en comparación con aquellos con obstrucción coronaria. Es fundamental mejorar el diagnóstico y

el manejo de estos pacientes para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

En cuanto al tratamiento, las recomendaciones actuales se basan principalmente en opiniones de expertos debido a la falta de evidencia convincente. Por ejemplo, el uso de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) es controvertido, ya que no hay evidencia sólida que respalde su efectividad en la reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares. Asimismo, existen discrepancias en el uso de diferentes medicamentos, como los bloqueadores beta y los antiagregantes plaquetarios.

Con base en la revisión de la literatura existente y las limitaciones en las recomendaciones actuales, es necesario llevar a cabo una investigación más profunda y rigurosa para evaluar el tratamiento de prevención secundaria en pacientes con MINOCA. Este proyecto propone analizar el efecto de los fármacos de uso común en enfermedades cardiovasculares y su efecto a mediano plazo en los pacientes con dicho diagnóstico en una unidad de salud de tercer nivel que se dedica a la atención de enfermedades cardiovasculares.

#### **IV.- HIPÓTESIS:**

En pacientes con infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA), la terapia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al alta proporcionará beneficios significativos a mediano plazo en términos de mortalidad por todas las causas y reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE), en comparación con la terapia dual antiplaquetaria (DAPT), bloqueadores beta y estatinas

Por lo tanto, se declaran las siguientes hipótesis de investigación:

**Hipótesis nula H0:** No hay diferencia significativa en los resultados a mediano plazo en pacientes con MINOCA tratados con diferentes terapias de prevención secundaria al alta.

**Hipótesis alternativa H1:** Existe una diferencia significativa en los resultados a mediano plazo en pacientes con MINOCA tratados con diferentes terapias de prevención secundaria al alta.

## **V.- OBJETIVOS:**

### **Objetivo general:**

Investigar los efectos del tratamiento de prevención secundaria al alta en pacientes con infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA) sobre los resultados a mediano plazo, centrándose en la mortalidad por todas las causas y la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE).

### **Objetivos específicos:**

- Evaluar la asociación entre la terapia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la mortalidad por todas las causas en pacientes con MINOCA.
- Investigar la relación entre la terapia dual antiplaquetaria (DAPT) y la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con MINOCA.
- Analizar la influencia de los bloqueadores beta en la supervivencia a mediano plazo en pacientes con MINOCA.
- Examinar el impacto de la terapia con estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con MINOCA.
- Comparar las tasas de hospitalización por infarto de miocardio (IM) entre los diferentes tratamientos de prevención secundaria en pacientes con MINOCA.
- Evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos de prevención secundaria en términos de la ocurrencia de complicaciones adicionales, como accidente cerebrovascular isquémico, en pacientes con MINOCA.
- Realizar un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y modelos de regresión de Cox para examinar la relación entre los tratamientos de prevención secundaria y los resultados a mediano plazo en pacientes con MINOCA.

- Comparar la proporción de pacientes que reciben tratamientos de prevención secundaria entre los grupos de MINOCA y los pacientes con infarto de miocardio por enfermedad arterial coronaria obstructiva (EAC).
- Seguir y evaluar a los pacientes con MINOCA confirmados en consultas externas para obtener datos a largo plazo sobre los resultados y la adherencia a la terapia.
- Analizar y resumir los hallazgos del estudio para proporcionar recomendaciones preliminares sobre la mejor terapia médica para la prevención secundaria en pacientes con MINOCA, y justificar la realización de estudios más amplios para confirmar estos resultados.

## **VI.- MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño del estudio:**

Estudio retrospectivo observacional que busca investigar los efectos del tratamiento de prevención secundaria al alta en pacientes con infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA) sobre los resultados a mediano plazo.

### **Población:**

Se extrajo la información de una base de datos clínica que contenía pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) sometidos a angiografía coronaria temprana entre 2006 y 2022 que no presentaban lesiones coronarias obstructivas, así como el expediente clínico impreso y electrónico.

Se incluyeron aquellos pacientes que cumplían con los criterios de diagnóstico de MINOCA según el consenso científico de la American Heart Association publicada en el 2019. Que incluyó la realización de resonancia magnética cardíaca para excluir causas de elevación de troponina no isquémica. Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieron con los criterios de MINOCA o que presentaron causas no isquémicas de elevación de troponina.



- **Población objetivo:** pacientes con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva.
- **Población elegible:** pacientes ingresados en la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 2005 al 2022 con el diagnóstico final de infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva. Se clasificarán en dos cohortes, una cohorte de pacientes que cuenten con la realización de una resonancia magnética cardíaca, y una cohorte de pacientes sin la realización de una resonancia magnética cardíaca.

## **Criterios de inclusión**

1. Personas de ambos sexos, sin límite de edad, que fueron egresados de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con el diagnóstico de infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva.
2. Los criterios para definir al infarto del miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva fueron los siguientes:
  - Detección de la caída o la elevación del nivel de troponina sérica con al menos un valor superior a la percentila 99 del límite superior de referencia y evidencia clínica corroborativa de infarto evidenciado por al menos uno de los siguientes:
    - Síntomas de isquemia miocárdica
    - Nuevos cambios electrocardiográficos de isquemia
    - Desarrollo de ondas Q patológicas
    - Evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas alteraciones de la movilidad regional parietal con un patrón consistente con una zona isquémica
    - Identificación de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia

- Ausencia de enfermedad obstructiva en el estudio angiográfico, definido como la ausencia de lesiones estenóticas =>50% en las arterias epicárdicas mayores.
  - Ausencia de un diagnóstico alternativo para la presentación clínica (causas no isquémicas como embolismo pulmonar, sepsis o miocarditis) mediante estudio de imagen.
3. Los pacientes con MINOCA clasificados en el grupo de aquellos con identificación de un sustrato isquémico mediante la realización de resonancia magnética cardiaca deberán cumplir los siguientes criterios:
- Evidencia de la realización de una resonancia magnética en los siguientes 12 meses de haber ocurrido el egreso hospitalario.
  - Realización de una resonancia magnética simple y contrastada con secuencias dinámicas de perfusión, con secuencias para la búsqueda de reforzamiento tardío y búsqueda de edema con secuencias ponderadas en T2 pesado.
  - Obtención de uno de los siguientes reportes en la resonancia magnética realizada:
    - Infarto agudo de miocardio: presencia de reforzamiento tardío de distribución subendocárdica o transmural, acompañado o no de edema miocárdico.
    - Resonancia magnética normal: sin evidencia de necrosis miocárdica, pero sin evidencia de alguna otra causa no isquémica de elevación de troponina sérica.

## **Criterios de exclusión**

1. Presencia de infarto previo
2. Diagnóstico final diferente a infarto del miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva.
3. Presencia de angioplastia coronaria percutánea previa.
4. Presencia de ectasia o aneurismas coronarios.

5. Presencia de nacimiento anómalo u otras anomalías congénitas de las arterias coronarias.
6. Hallazgos en la resonancia magnética que descarten la presencia de MINOCA con un sustrato isquémico.
7. Disección coronaria espontánea con obstrucción >50%

## **Seguimiento:**

Se registraron los tratamientos de prevención secundaria que se les administraron a los pacientes con MINOCA al momento del alta. Estos tratamientos incluyeron la terapia antiplaquetaria dual (DAPT), los bloqueadores  $\beta$ , los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y las estatinas. Todos los pacientes con MINOCA confirmados fueron seguidos en consultas externas para obtener datos a largo plazo sobre los resultados y la adherencia a la terapia.

Criterios de valoración:

Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la mortalidad por todas las causas, la Re hospitalización por infarto de miocardio (IM), Enfermedad vascular cerebral y un resultado compuesto que incluyó la mortalidad por todas las causas, la hospitalización por IM y el accidente cerebrovascular isquémico (MACE). Durante un seguimiento medio de  $48 \pm 10,65$  meses, se registraron los eventos adversos y los resultados en los pacientes.

## **Análisis estadístico:**

Las características de los pacientes se resumieron utilizando la media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas y frecuencias absolutas y porcentuales para las variables categóricas. Los subgrupos de pacientes se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$ . Se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para evaluar la relación entre los tratamientos de prevención secundaria y los resultados a mediano plazo. Además, se realizaron modelos de regresión de Cox para analizar la asociación entre los tratamientos y los criterios de valoración, controlando posibles variables de confusión. Se calcularon las tasas de mortalidad, Re hospitalización por IM y MACE en los pacientes tratados

con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y estatinas en comparación con los tratados con bloqueadores  $\beta$  y terapia antiplaquetaria dual.

## **VII.- RESULTADOS:**

En la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, durante el periodo del 2005 al 2022, se atendieron a un total de 12777 pacientes con el diagnóstico final de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, de los cuales a 10652 pacientes se les realizó una angiografía coronaria durante su hospitalización, de los cuales 441 pacientes (4.1%) presentaron lesiones no significativas en la angiografía coronaria.

Se excluyeron 7 pacientes por haber presentado un infarto de miocardio previo; 42 pacientes por presentar un diagnóstico final diferente a MINOCA; 34 pacientes por contar con una angioplastia coronaria percutánea previa; 30 pacientes por presentar ectasia o aneurisma coronario o alguna anomalía coronaria congénita; y 3 pacientes por disección arterial coronaria espontánea >50%; obteniendo un final de 325 pacientes. De los cuales, a 82 pacientes (25.2%) se les realizó una resonancia magnética cardíaca, y a 243 pacientes (74.7%) no se les realizó. La tabla 1 describe las características basales.

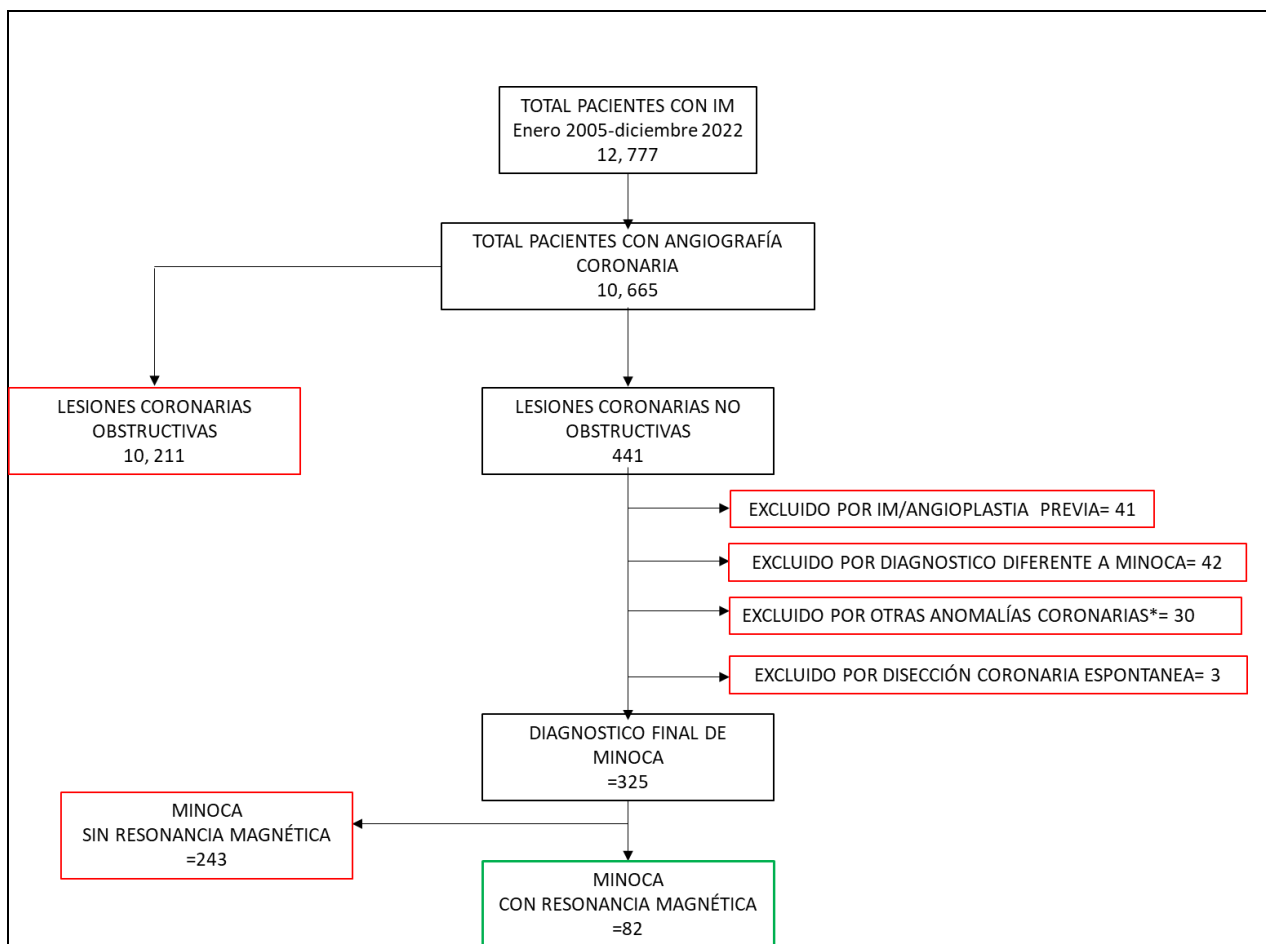


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

IM: infarto de miocardio; MINOCA, infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas.

\* Anomalías congénitas, ectasia/aneurisma.

<b>Tabla 1: Características basales de los pacientes</b>	
<b>Variable</b>	<b>Resultado</b>
Total	N = 82
Edad	Mediana: 52.0
Hombres	42 (51.22%)
IMC	N = 82
	Mediana: 27.05
Tabaquismo activo	19 (22.4%)
Tabaquismo previo	24 (28.2%)
Alcoholismo	12 (14.1%)
Consumo de cocaína	0 (0.0%)
Dislipidemia	20 (23.5%)
HAS conocida	38 (44.7%)
Insuficiencia cardiaca	6 (7.1%)
DM conocida	17 (20.0%)
Antecedentes familiares de IAM	5 (5.9%)
Enfermedad vascular cerebral	4 (4.7%)
Fibrilación auricular	6 (7.1%)

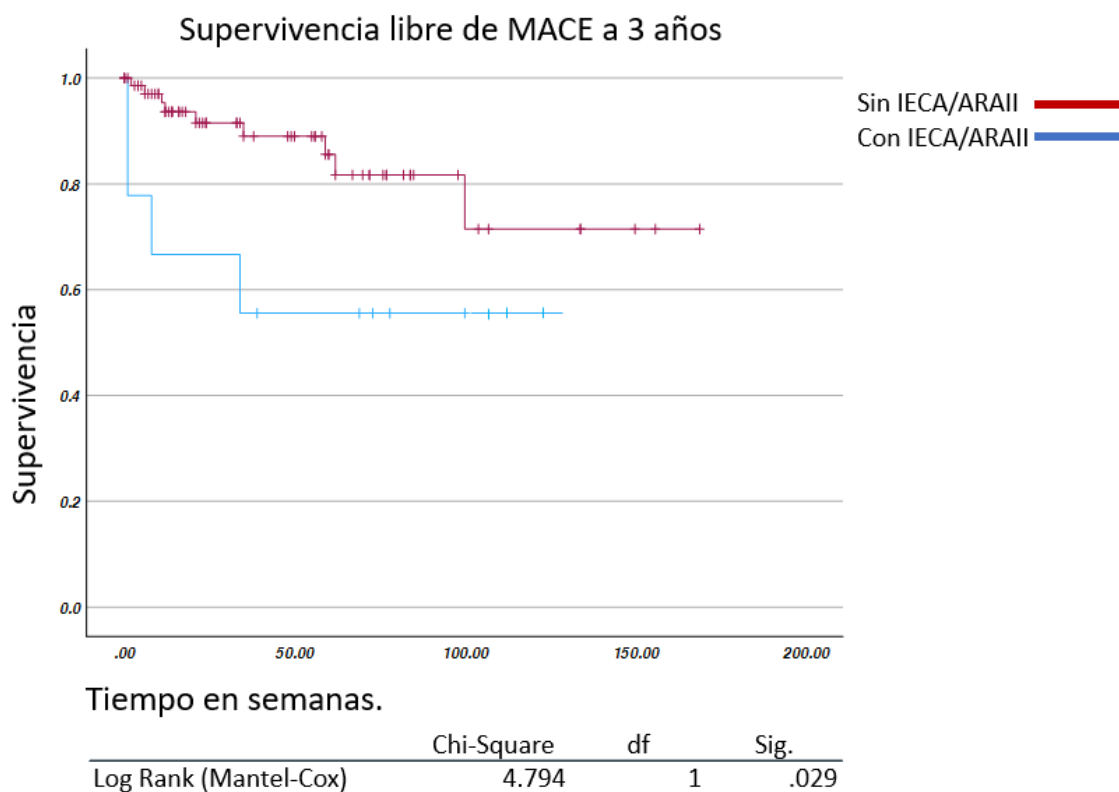
<b>Tabla 2. Variables clínicas y farmacológicas en pacientes con y sin MACE tras MINOCA</b>			
<b>MACE</b>	<b>Ausente</b>	<b>Presente</b>	<b>p</b>
Edad	52	53	0.5
Hipertensión Arterial	28 (41%)	11 (85%)	0.004
Diabetes Mellitus	13 (19%)	1 (7.7%)	0.5
Fibrilación Auricular	6 (8.7%)	2 (15%)	0.6
Insuficiencia cardiaca	5 (7.2%)	2 (15%)	0.3
Creatinina	0.89 (0.73, 1.06)	1.02 (0.79, 1.39)	0.2
NtproBNP	1,209 (498, 2,863)	2,650 (1,228, 5,280)	0.2
Colesterol Total	143 (121, 187)	150 (129, 182)	0.6
LDL-C	88 (72, 120)	89 (70, 123)	>0.9
HDL-C	36 (30, 43)	39 (32, 51)	0.4
Triglicéridos	134 (97, 170)	137 (102, 206)	0.6
ECG normal	35 (51%)	9 (69%)	0.2
FEVI_RM	54 (42, 60)	57 (28, 67)	0.8
AAS	57 (83%)	6 (46%)	0.009
Inhibidor de P2Y12	28 (41%)	1 (7.7%)	0.027
DAPT	27 (39%)	1 (7.7%)	0.030
Estatina	57 (83%)	8 (62%)	0.13
IECA_ARA_II	64 (93%)	9 (69%)	0.032
Anticoagulante	20 (29%)	5 (38%)	0.5

De los 82 pacientes analizados, 69 presentaron ausencia de MACE y 13 presentaron presencia de MACE durante el seguimiento, tabla 2.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio fue la asociación significativa entre la presencia de hipertensión arterial y la ocurrencia de MACE ( $p = 0.004$ ). Los pacientes con hipertensión arterial tenían un riesgo considerablemente mayor de experimentar MACE en comparación con aquellos sin esta condición. Además, observamos una tendencia hacia una mayor incidencia de MACE en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca ( $p = 0.3$ ) y fibrilación auricular ( $p = 0.6$ ), aunque estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se observó que los pacientes tratados con IECA/ARAII presentaron una mayor tasa de supervivencia y una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en comparación con aquellos que no recibieron este tratamiento. Estos hallazgos respaldan la eficacia de los IECA/ARA como tratamiento en pacientes con MINOCA, destacando su papel en la mejora del pronóstico y la prevención de eventos cardiovasculares posteriores en esta población de pacientes clínicamente complejos, ver figura 2.

**Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la incidencia de MACE en el seguimiento > 3 años**



\* Se expresa el seguimiento en semanas.

En resumen, nuestros hallazgos sugieren que la presencia de hipertensión arterial y el uso de IECA/ARAII pueden ser factores importantes a considerar en pacientes con seguimiento de MINOCA. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos y explorar aún más la relación entre otros factores clínicos y bioquímicos con la ocurrencia de eventos cardíacos mayores en esta población de pacientes.



## VIII.- DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA) representa un desafío clínico debido a la diversidad de mecanismos subyacentes y la falta de evidencia sólida para guiar las decisiones terapéuticas. En nuestra investigación, nos centramos en evaluar los efectos de diferentes estrategias de prevención secundaria en pacientes con MINOCA y su impacto a mediano plazo en términos de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares mayores (MACE).

Nuestros hallazgos indican que los pacientes con MINOCA tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al alta mostraron una tendencia hacia una menor mortalidad por todas las causas y una reducción en la incidencia de MACE en comparación con aquellos tratados con terapia dual antiplaquetaria (DAPT), bloqueadores beta y estatinas. Este resultado es consistente con estudios previos que han demostrado los beneficios de los SRAA en la reducción de la mortalidad y la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, no encontramos una asociación significativa entre el uso de bloqueadores beta y estatinas y la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con MINOCA. Estos hallazgos son consistentes con la falta de evidencia convincente en la literatura para respaldar el uso rutinario de estos medicamentos en esta población de pacientes.

Es importante destacar que nuestros resultados deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones de nuestro estudio, incluida su naturaleza retrospectiva y la falta de un grupo de control adecuado. Además, la muestra fue obtenida de un único centro, lo que podría limitar la generalización de nuestros hallazgos a otras poblaciones.

## **IX.- CONCLUSIÓN**

En conclusión, nuestro estudio sugiere que el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) al alta podría proporcionar beneficios significativos a mediano plazo en términos de mortalidad por todas las causas y reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con infarto agudo de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA). Sin embargo, se necesitan más investigaciones prospectivas y aleatorizadas para confirmar estos hallazgos y determinar la mejor estrategia de tratamiento para esta población de pacientes. Además, es fundamental abordar la diversidad de mecanismos subyacentes en MINOCA para individualizar el tratamiento y mejorar los resultados a largo plazo.

## X.- REFERENCIAS:

1. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 27];131(10):861–70. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
2. Savran S V., Bryson AL, Welch TG, Zaret BL, McGowan RL, Flamm MD. Clinical correlates of coronary cineangiography in young males with myocardial infarction. *Am Heart J*. 1976 May 1;91(5):551–5.
3. Gross H, Sternberg WH. MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT SIGNIFICANT LESIONS OF CORONARY ARTERIES. *Arch Intern Med* [Internet]. 1939 Aug 1 [cited 2023 May 19];64(2):249–67. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/544921>
4. Miller RD, Burchell HB, Edwards JE. MYOCARDIAL INFARCTION WITH AND WITHOUT ACUTE CORONARY OCCLUSION: A Pathologic Study. *AMA Arch Intern Med* [Internet]. 1951 Nov 1 [cited 2023 May 19];88(5):597–604. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/556053>
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237–69.
6. Ciliberti G, Verdoia M, Merlo M, Zilio F, Vatrano M, Bianco F, et al. Pharmacological therapy for the prevention of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries (MINOCA): Insights from a multicentre national registry. *Int J Cardiol*. 2021 Mar 15;327:9–14.
7. Khan A, Lahmar A, Riasat M, Ehtesham M, Asif H, Khan W, et al. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries: An Updated Overview of Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Cureus* [Internet]. 2022 Mar 29 [cited 2023 May 19];14(3). Available from: <https://www.cureus.com/articles/91110-myocardial-infarction-with-non-obstructive-coronary-arteries-an-updated-overview-of-pathophysiology-diagnosis-and-management>

8. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 May 25];133(1):73-83.e4. Available from: <http://www.amjmed.com/article/S0002934319305303/fulltext>
9. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021 Dec 1;17(11):E875–87.
10. 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* [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2023 May 25];139(18):E891–908. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000670>
11. Bossard M, Gao P, Boden W, Steg G, Tanguay JF, Joyner C, et al. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 27];107(21):1739–47. Available from: <https://heart.bmj.com/content/107/21/1739>
12. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 27];8(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284804/> 13.
- 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. *Am Heart J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 May 27];231:96–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203618/>
14. Choo EH, Chang K, Kwan ;, Lee Y, Lee D, Kim JG, et al. Prognosis and predictors of mortality in patients suffering myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 27];8(14). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.119.011990>
15. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, *Circulation* NH, 2017 undefined. *Medical*

therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. Am Heart Assoc [Internet]. 2017 Apr 18 [cited 2023 May 27];135(16):1481–9. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336>

16. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Cardiac Syndrome X. Circulation [Internet]. 2004 Jan 6 [cited 2023 May 27];109(1):53–8. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000100722.34034.E4>

17. 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 [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2023 May 27];139(18):E891–908. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000670>

18. Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, D'Angelo EC, Magnani I, Toniolo S, et al. Secondary prevention medical therapy and outcomes in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. Front Pharmacol. 2020 Jan 31;10:1606.