

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado 3139 Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Infarto agudo de miocardio sin elevación del
segmento ST con coronarias sin lesiones
angiográficas significativas:
epidemiología, predictores e impacto pronóstico**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Sergio García Blas

Dirigida por:

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Julio Núñez Villota

Valencia, febrero 2020

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado 3139 Medicina



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Infarto agudo de miocardio sin elevación del
segmento ST con coronarias sin lesiones
angiográficas significativas:
epidemiología, predictores e impacto pronóstico**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Sergio García Blas

Dirigida por:

Prof. D. Juan Sanchis Forés

Prof. D. Julio Núñez Villota

Valencia, febrero 2020

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Sanchis Forés, Juan, N.I.F. 73941269H, Departamento/Instituto:
Medicina Centro: Universidda de Valencia

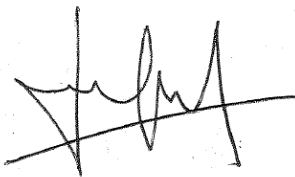
2.- Apellidos y nombre: Núñez Villota, Julio, N.I.F. 21702071F, Departamento/Instituto:
Medicina Centro: Universidad de Valencia

Directores, respectivamente, de la tesis doctoral: "Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST con coronarias sin lesiones angiográficas significativas: epidemiología, predictores e impacto pronóstico" de D. Sergio García Blas, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

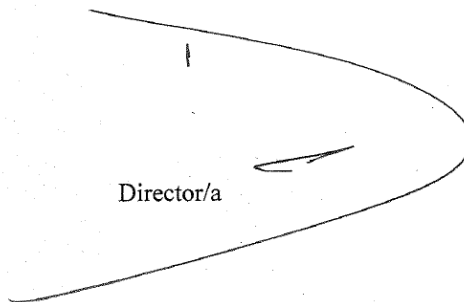
Fecha: 24/enero/2020

Fdo.: Juan Sanchis Fores

Fdo.: Julio Núñez Villota



Director/a



Director/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Contenido

Índice de abreviaturas	1
1. Introducción	3
1.1. Dolor torácico y síndrome coronario agudo	3
1.2. Diagnóstico de infarto agudo de miocardio	5
1.3. Infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias significativas	8
1.3.1. Definición	8
1.3.2. Epidemiología.....	9
1.3.3. Etiología y fisiopatología	11
1.3.4. Estudio diagnóstico	15
1.3.5. Pronóstico.....	17
2. Justificación, hipótesis y objetivos del estudio	19
2.1. Justificación	19
2.2. Hipótesis	20
2.3. Objetivos.....	20
3. Metodología	21
3.1. Diseño del estudio.....	21
3.2. Población estudiada	21
3.2.1. Criterios de inclusión.....	22
3.2.2. Criterios de exclusión	23
3.2.2.1. Análisis del impacto pronóstico de coronarias normales.....	24
3.3. Metodología de inclusión	25
3.4. Plan diagnóstico-terapéutico.....	25
3.5. Variables de evaluación	27
3.5.1. Ingreso	27

3.5.2. Seguimiento	30
3.6. Cálculo del tamaño muestral.....	30
4. Análisis estadístico.....	31
4.1. Estadística descriptiva.....	31
4.2. Predictores de coronarias normales	32
4.3 Impacto pronóstico de MINOCA	33
4.4 Predictores de eventos en pacientes con MINOCA.....	34
5. Resultados	35
5.1. Descripción de la muestra de estudio.	35
5.1.1. Antecedentes	37
5.1.2. Características del episodio índice.	40
5.1.3. Eventos en el seguimiento.....	50
5.2 Predictores de coronarias normales	53
5.2.1.- Análisis univariado	53
5.2.2.- Modelo multivariado.....	57
5.2.3.- Generación de un SCORE predictor de las CN.	60
5.2.4.- Análisis por sexo.....	62
5.3.- Impacto pronóstico de las Coronarias normales.....	69
5.3.1.- Evento cardiovascular mayor (MACE)	69
5.3.2.- Mortalidad total.....	75
5.3.3.- Mortalidad cardiaca	79
5.3.4.- Reinfarto	82
5.3.5.- Revascularización	86
5.4 Predictores de eventos en pacientes con MINOCA.....	89
6. Discusión	91
6.1. Epidemiología.....	92
6.1.1. Prevalencia.....	92

6.1.2.	Variables demográficas	97
6.2.	Estudio diagnóstico y manejo de pacientes con MINOCA	98
6.3.	Predictores de coronarias normales	99
6.3.1	Escala predictora de CN	106
6.4.	Valor pronóstico de coronarias normales	109
6.4.1	Subgrupos angiográficos de CN.....	114
6.4.2	Análisis del impacto pronóstico de CN por sexo	120
6.5.	Variables pronósticas en MINOCA	122
7.	Conclusiones	125
8.	Bibliografía	127

Índice de abreviaturas

AHA:	American Heart Association
AI:	Amplitud intercuartílica
BBK:	Betabloqueantes
BRIHH:	Bloqueo de rama izquierda del haz de His
CN:	Coronarias normales
Cr:	Creatinina
DE:	Desviación estándar
DM:	Diabetes mellitus
DT:	Dolor torácico
E:	Especificidad
E. Art perif:	Enfermedad arterial periférica
ECG:	Electrocardiograma
ESC:	European Society of Cardiology
FA:	Fibrilación auricular
FC:	Frecuencia cardíaca
FEVI:	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FFR:	Reserva fraccional de flujo
FG:	Filtrado glomerular
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular
GRACE:	Global Registry of Acute Coronary Events
Hb:	Hemoglobina
HTA:	Hipertensión arterial
HR:	Hazard ratio
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IAMSEST:	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IAMCEST:	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IC:	Insuficiencia cardíaca
ICP:	Intervencionismo coronario percutáneo
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IVUS:	Intravascular ultrasound
LCS:	Lesiones coronarias significativas

Lpm:	Latidos por minuto
MACE:	Evento cardiovascular mayor
MINOCA:	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
MP:	Marcapasos
OCT:	Optical coherence tomography
OR:	Odds ratio
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
RM:	Resonancia magnética
RMC:	Resonancia magnética cardiaca
S:	Sensibilidad
SCA:	Síndrome coronario agudo
SCACEST:	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST:	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
TIMI:	Thrombolysis In Myocardial Infarction
Tn:	Troponina
Tn1Q:	Nivel de troponina superior al primer cuartil de la muestra
Tn80:	Nivel de troponina superior a 80 pg/ml
Tto:	Tratamiento
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
ΔTn:	Delta troponina (diferencia entre primera y segunda determinación)

1. Introducción

1.1. Dolor torácico y síndrome coronario agudo

El dolor torácico es un problema de salud muy relevante en nuestro medio, siendo una de las principales causas de consulta a urgencias, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y tratamientos, con el consiguiente consumo de recursos (1,2). Además de su prevalencia, la atención al mismo es especialmente compleja debido a que engloba distintas posibilidades etiológicas con un pronóstico muy diferente. Existen múltiples patologías que pueden cursar con dolor torácico, desde entidades banales hasta emergencias vitales, con clínica y pruebas complementarias que en ocasiones se solapan, haciendo del diagnóstico diferencial un reto en la práctica clínica habitual. Este grupo de pacientes incluye un amplio espectro de implicaciones pronósticas: desde riesgo equiparable a población normal hasta individuos con un alto riesgo de eventos clínicos mayores. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos son en muchos casos invasivos y costosos, e influenciados notablemente por la probabilidad pretest. La adecuada valoración del riesgo de estos pacientes es, por tanto, fundamental para una correcta actuación médica y una eficaz distribución de recursos (3–8).

Una de las principales causas de dolor torácico, y de las más relevantes desde el punto de vista pronóstico, es el síndrome coronario agudo (SCA), que constituye entre el 12-15% de los casos (y hasta un 25% de las hospitalizaciones) (9). El SCA implica la existencia de isquemia miocárdica como causa del dolor torácico y traduce una patología coronaria inestable, con riesgo de recurrencia de eventos isquémicos, complicaciones a corto y largo plazo, y mortalidad (3). La fisiopatología subyacente es en la mayoría de los casos la disrupción de una placa aterosclerótica que desencadena un fenómeno trombótico que limita el flujo coronario. Sin embargo, en algunos casos el mecanismo fisiopatológico no implica la presencia de lesiones coronarias obstructivas, como se describirá en el siguiente apartado.

La sospecha de SCA es un diagnóstico de trabajo que lleva a una evaluación del paciente en busca de evidencia de isquemia o en su defecto para una estratificación del riesgo de tenerla y consecuentemente de presentar eventos mayores a corto o medio plazo. La evaluación de estos pacientes se basa en una historia clínica exhaustiva, un ECG precoz y seriado y la determinación (seriada) de marcadores de daño miocárdico

(en adelante se hará referencia únicamente a la troponina, que es el marcador de referencia) (3,10,11).

Tras esta evaluación inicial, se pueden distinguir las tres entidades que incluye el SCA:

- Infarto agudo con elevación del segmento ST (IAMEST): Caracterizado por la elevación del segmento ST en el ECG, y que traduce generalmente una oclusión completa de una arteria coronaria. El diagnóstico debe ser inmediato con un primer ECG en menos de diez minutos tras el primer contacto médico, sin ser necesario esperar a otras pruebas complementarias. La actitud debe ser la revascularización urgente según los medios disponibles (angioplastia primaria o fibrinólisis). El diagnóstico y tratamiento eficaz precoces son las claves para el pronóstico de esta entidad (12)

- Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST): Se define por la elevación de marcadores de daño miocárdico en ausencia de elevación del ST en el ECG. En la mayoría de los casos está justificada una actitud invasiva o al menos la hospitalización del paciente y evaluación exhaustiva (3,10)

- Angina inestable (AI): Se caracteriza por la evidencia de isquemia miocárdica sin elevación de troponinas. Es un diagnóstico clínico apoyado por la existencia de cambios ECG típicos o la realización de pruebas de detección de isquemia (3,10).

1.2. Diagnóstico de infarto agudo de miocardio

La definición universal del IAM se basa en la evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia aguda. El criterio de necrosis miocárdica aguda implica la detección de un incremento y/o decremento de un biomarcador cardiaco de necrosis, preferiblemente la troponina, con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de una población normal de referencia (13,14). La determinación de los niveles séricos de troponina, por tanto, tiene un valor esencial para el diagnóstico y toma de decisiones en la paciente con dolor torácico (3,10). Son los biomarcadores de necrosis miocárdica de elección, al ser las más sensibles y específicas, habiendo desplazado en la práctica clínica al uso de creatinina quinasa, de su isoenzima MB y de mioglobina para el diagnóstico de IAM (3,13–15).

Cabe recordar que para el diagnóstico de IAM la elevación de troponina es un criterio necesario pero no suficiente, ya que debe suceder en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda, para lo debe de estar presente al menos uno de los siguientes criterios: 1) síntomas compatibles con isquemia; 2) desviaciones del segmento ST presumiblemente nuevas; 3) desarrollo de ondas Q patológicas; 4) evidencia en una prueba de imagen de una pérdida nueva de miocardio viable o una anomalía en la contractilidad regional; 5) evidencia de trombo intracoronario en la coronariografía o en la autopsia (13,14). Además, para la correcta evaluación del paciente con sospecha de SCA, se deben conocer detalles clínicos para descartar posibles causas extracardiacas o cardiacas no coronarias de elevación de los niveles de troponina. Resulta importante, así mismo, la identificación de situaciones clínicas que hagan sospechar un IAM tipo 2, aquel en el que se produce una necrosis miocárdica secundaria a un desequilibrio en la demanda y aporte de oxígeno al miocardio debido a una condición distinta a una placa coronaria inestable (en contraposición al tipo 1 en el que la causa fundamental es la inestabilización de una placa coronaria). Ejemplos de posibles desencadenantes son el espasmo coronario, la disfunción endotelial coronaria, taquiarritmias, bradiarritmias, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión, crisis hipertensiva, cirugías mayores o cualquier otra situación crítica (15). En la tabla 1 se resumen las principales entidades distintas a IAM tipo 1 que pueden cursar con aumento de troponina.

Tabla 1 Principales entidades distintas a IAM tipo 1 que pueden cursar con aumento de troponina

Causas de elevación de troponina distintas a IAM tipo 1	
Cardíacas	Extracardiacas
Taquiarritmias	Emergencia hipertensiva
Insuficiencia cardíaca	Situación crítica sistémica: shock, sepsis...
Miocarditis	Diseccción aórtica
Valvulopatía severa	Tromboembolismo pulmonar
Miocardiopatía hipertrófica	Hipertensión pulmonar
Miocardiopatía de Tako-Tsubo	Insuficiencia renal
Procedimiento cardíaco (cirugía, intervencionismo, ablación, cardioversión...)	Evento neurológico agudo
Miocardiopatías infiltrativas	Hipo e hipertiroidismo
Tóxicos miocárdicos	Rabdomiolisis
Traumatismo cardíaco	Ejercicio físico extremo

Para realizar una adecuada interpretación de los niveles de troponina es además imprescindible conocer el tipo de análisis realizado, los niveles alcanzados y la dinámica en la evolución de los valores de troponina.

Recientemente se han introducido las troponinas ultrasensibles, que permiten medir con fiabilidad pequeñas elevaciones que antes pasaban desapercibidas por falta de precisión del reactivo (16,17). Los test de alta sensibilidad aportan dos características especialmente útiles para el cribado de una patología grave y urgente como es el SCA: elevado valor predictivo negativo para la detección de IAM y una mayor precocidad en el diagnóstico (3,18,19).

La generalización en la práctica clínica en nuestro medio de determinaciones de troponina de alta sensibilidad en sustitución de la troponina convencional ha tenido un impacto significativo en el espectro diagnóstico del SCA. Estudios observacionales, han mostrado un aumento en el diagnóstico de IAMSEST (tanto de tipo I como de forma importante en el tipo II), lo cual tiene un gran impacto en el manejo de estos pacientes, ya que aumenta el porcentaje de pacientes con manejo invasivo (coronariografía). En un trabajo de nuestro grupo se compararon pacientes consecutivos con SCASEST en un periodo en el que se usaba Tn convencional frente a otro periodo con Tn de alta sensibilidad, se observó un aumento muy marcado del porcentaje de coronariografías (55% vs 77%) mientras que las revascularizaciones aumentaron también de forma significativa pero menos marcada (31% vs 45%) (20). Esto indica que gran parte de

estos IAM diagnosticados mediante Tn de alta sensibilidad no se correspondían con enfermedad coronaria obstructiva.

Finalmente, a la hora de interpretar los niveles de Tn en el contexto de IAM, resulta de utilidad analizar en valor máximo alcanzado y la dinámica evolutiva de sus valores. De esta manera, una elevación por encima de 5 veces el valor de referencia tiene un valor predictivo positivo mayor del 90% para IAM tipo 1, mientras que para elevaciones hasta 3 veces el límite superior de la normalidad el valor predictivo positivo disminuye hasta un 50-60% y puede asociarse a un amplio espectro de situaciones clínicas (3). Por otro lado, el análisis de la dinámica de los cambios en los valores (llamado comúnmente “delta troponina” o “curva de troponina”) puede mejorar el rendimiento diagnóstico en el IAM (13,14). Sin embargo, la evidencia disponible al respecto es controvertida. Bjurman et al evaluaron la delta troponina para el diagnóstico y pronóstico del dolor torácico, observando que hasta en el 37% de los pacientes con troponina elevada pero sin delta troponina significativa (<20% de incremento relativo o <9 ng/L de incremento absoluto) se llegó al diagnóstico de IAM (21).

Por tanto, el uso de troponinas de alta sensibilidad ha mejorado en rendimiento diagnóstico y la estratificación de riesgo, pero quedan aún importantes cuestiones por dilucidar en relación con su utilidad (22). Dentro de ello, destaca el aumento del diagnóstico de infarto sin lesiones coronarias significativas y su impacto pronóstico.

1.3. Infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias significativas

1.3.1. Definición

Como se ha comentado previamente, la mayoría de los síndromes coronarios agudos se producen por eventos trombóticos derivados de la rotura o inestabilización de una placa de ateroma, causando una estenosis coronaria que limita el flujo epicárdico. No obstante, en algunos casos no se observan estenosis significativas de las arterias coronarias ni evidencia de trombosis en la angiografía, esta entidad ha sido denominada infarto agudo de miocardio sin lesiones obstructivas en las arterias coronarias (en adelante se referirá a esta entidad por sus siglas en inglés ampliamente utilizadas: MINOCA -myocardial infarction with non obstructive coronary arteries-). Es de destacar que esta entidad incluye no sólo pacientes con arterias coronarias sin ninguna evidencia de enfermedad aterosclerótica en la coronariografía (coronarias con la pared lisa) sino también estenosis coronarias que no causen una reducción luminal que se considere significativa como para comprometer el flujo coronario y causar isquemia (estenosis menor del 50%). Esta definición de la entidad refleja que es un diagnóstico de exclusión (IAM sin encontrar lesiones significativas) y que puede ser debida a distintas situaciones fisiopatológicas como se describirá más adelante.

Según el documento de consenso de la European Society of Cardiology (ESC), el diagnóstico de MINOCA debe cumplir los siguientes criterios (23):

- Diagnóstico de IAM según la tercera definición universal de IAM (13), debe cumplir:
 - o Evidencia de necrosis miocárdica: elevación o descenso de los niveles de Tn con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de la normalidad.
 - o Evidencia clínica de isquemia: síntomas, nuevos cambios ECG de isquemia, aparición de ondas Q patológicas, alteraciones en la contractilidad miocárdica o necrosis en pruebas de imagen compatibles con origen isquémico.
- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, entendida como tal la ausencia de estenosis $\geq 50\%$ en una arteria epicárdica principal. Puede incluir pacientes con:

- Arterias coronarias epicárdicas sin evidencia de enfermedad aterosclerótica (lisas)
 - Irregularidades en la pared arterial que condicionen estenosis inferior al 30%
 - Placas ateroscleróticas que causen una disminución luminal entre el 30 y el 49%.
- Ausencia de causa alternativa que explique el cuadro clínico

En la práctica clínica resulta imprescindible distinguir elevaciones de troponina de causa no isquémica, que no entrarían dentro de la definición de MINOCA:

- Daño miocárdico no isquémico: miocarditis, miocardiopatías, tako-tsubo, insuficiencia cardiaca, etc.
- Causas no cardiacas de elevación de troponina: infecciones sistémicas graves, sepsis, insuficiencia renal, tromboembolismo pulmonar, ictus, hemorragia subaracnoidea, etc.

En cualquier caso, el diagnóstico de MINOCA engloba distintas entidades fisiopatológicas que deben ser estudiadas en cada caso con la intención de llegar a un diagnóstico concreto de la causa en el mayor número de pacientes. En el punto 1.3.3 se desarrolla en profundidad el estudio propuesto

1.3.2. Epidemiología

La prevalencia observada de MINOCA varía en las distintas series publicadas entre un 5 y un 25% de los pacientes con IAM (24–34). Pasupathy et al en un metaanálisis de 28 estudios (incluyendo 176502 pacientes con IAM) encontraron una prevalencia de MINOCA del 6% (33). Esta variabilidad en los datos refleja el conocimiento incompleto de esta entidad, ya que existen diferencias en cuanto a definición, criterios de inclusión y exclusión y estudio diagnóstico en los distintos estudios observacionales. Además, el creciente interés en esta entidad y el impacto de la generalización del uso de troponinas de alta sensibilidad en el diagnóstico de IAM han aumentado el número y proporción de MINOCA (35).

El término MINOCA por definición incluye a pacientes con estenosis coronaria menor del 50%, pero dentro de estos se pueden distinguir pacientes con coronarias lisas (sin ninguna evidencia de aterosclerosis), irregularidades parietales (estenosis coronarias inferiores al 30%) y placas ateroscleróticas no significativas (estenosis 30-49%). Existen pocos datos acerca de la prevalencia de cada subtipo angiográfico en pacientes con MINOCA. En un análisis combinado de pacientes de ensayos clínicos TIMI se incluyeron 6756 pacientes con MINOCA, observando una distribución aproximada del 50% con coronarias lisas y 50% con algún tipo de enfermedad aterosclerótica con estenosis <50% (36). Andersson et al también reportaron un porcentaje similar de coronarias lisas vs placas 51-49% en una cohorte de MINOCA en el contexto de IAMCEST (25)

Se han identificado algunas variables clínicas asociadas con el diagnóstico de MINOCA en estudios observacionales en comparación con el IAM con lesiones coronarias significativas:

Los pacientes con MINOCA tienen una **edad** media menor. En el mencionado metaanálisis de Pasupathy et al. la edad media fue de 58,8 vs 61,3 ($p<0,001$) (33). Safdar et al. analizaron una cohorte de 2690 pacientes menores de 55 años con IAM y coronariografía, encontrando una prevalencia de MINOCA del 55% (37)

El **sexo femenino** se asocia a una mayor probabilidad de MINOCA: hasta el 50% de los pacientes con MINOCA son mujeres, mientras que sólo constituyen un 25% de los pacientes con IAM y enfermedad coronaria; por otra parte, una mujer con IAM tiene más del doble de probabilidad que un hombre de tener un MINOCA (24,27,33,37-39). En pacientes jóvenes (menores de 55 años) las mujeres tienen una probabilidad de hasta 5 veces más de tener MINOCA, especialmente en edad fértil (37).

El perfil de **factores de riesgo cardiovascular** muestra ciertas diferencias entre ambas entidades, encontrando de forma consistente una menor prevalencia de dislipemia (27,33,37,38). Otros factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes se han encontrado en menor proporción en pacientes con MINOCA en algunas series, especialmente en menores de 55 años (27,37,38), pero estos hallazgos no han sido confirmados en otros estudios (33).

En algunas series se observa una menor frecuencia de alteraciones en el segmento ST en el **ECG** y un nivel pico de **troponina** menor (27,37).

1.3.3. Etiología y fisiopatología

El concepto de MINOCA es en realidad un diagnóstico de trabajo que es la manifestación común de distintas entidades fisiopatológicas que tienen en común causar una isquemia lo suficientemente intensa como para generar necrosis (infarto) sin presentar una oclusión o estenosis coronaria fija. La isquemia puede ser producida por patología a nivel de la circulación epicárdica, que en este caso cause una disminución transitoria del flujo coronario (espasmo coronario, trombosis con lisis espontánea, disección coronaria espontánea), de la microcirculación (disfunción microvascular, embolismo microvascular), por un aumento excesivo de la demanda de oxígeno miocárdica, o una combinación de varios de estos mecanismos. La prevalencia de cada etiología no está clara, los datos que tenemos son parciales ya que las distintas series no ofrecen un estudio sistemático que pueda establecer el diagnóstico definitivo en todos los casos.

Tabla 2. Posibles etiologías de MINOCA		
Patología coronaria		Desequilibrio entre aporte y demanda de origen no coronario
Epicárdica	Microvascular	
<ul style="list-style-type: none"> - Aterosclerosis: rotura o erosión de placa - Embolismo (con lisis espontánea) - Disección coronaria espontánea - Espasmo coronario 	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción microvascular - Embolismo microvascular 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Hipoxia - Hipotensión - Bradiarritmias - Taquiarritmias - Hipertensión

Aterosclerosis coronaria

El término MINOCA excluye que existan enfermedad aterosclerótica que cause una estenosis coronaria que limite el flujo coronario de forma significativa, pero placas ateroscleróticas no significativas pueden inestabilizarse y ser la causa del IAM. En estos casos la fisiopatología es un fenómeno de disrupción de una placa que altere su integridad, bien sea una rotura (pérdida de continuidad de la capa fibrosa, haciendo que la cavidad lipídica de la placa se ponga en contacto con la luz del vaso) o erosión (definido por imagen sugerente de trombo adyacente a una placa sin pérdida de la continuidad de la capa fibrosa) (39–42). Estos cambios en la integridad de una placa aterosclerótica serían la causa del IAM a través de distintos mecanismos posibles: formación de trombo completo seguido de trombólisis espontánea, trombo no oclusivo

con embolización distal a la microcirculación, inducción de espasmo coronario, entre otros (39,43). Series pequeñas de casos han encontrado que en torno a un tercio de los pacientes con MINOCA presentan placas ateroscleróticas rotas o ulceradas en el análisis con IVUS (ecografía intracoronaria) (44,45). No obstante, la OCT es la técnica de imagen intracoronaria con mayor resolución espacial y que, por tanto, es capaz de evaluar con mayor detalle el endotelio e identificar tanto roturas como erosiones, por lo que sería la técnica de elección (46,47). Opolski et al en una serie de 38 pacientes con MINOCA correlacionaron los hallazgos de OCT y de RMC, encontrando que los pacientes con evidencia de isquemia en la RMC tenían más frecuentemente algún fenómeno de disrupción de placa, estos aparecían con más frecuencia en la arteria que irrigaba el territorio isquémico, lo cual apoya la hipótesis fisiopatológica (48). No tenemos datos de grandes series en los que se haya realizado OCT de forma sistemática para poder establecer la prevalencia real de esta entidad en los pacientes con MINOCA.

Embolismo coronario

La embolización de un trombo en el territorio coronario cursa habitualmente con la obstrucción de una arteria epicárdica, pero si el tamaño de los émbolos es menor y afecta exclusivamente a la microcirculación o si se produce algún fenómeno de lisis espontánea, puede conllevar el diagnóstico de MINOCA. Estados de hipercoagulabilidad congénitos o adquiridos pueden cursar con embolización del territorio coronario. Así, la presencia de factor V de Leyden o de protrombina 20120A se ha asociado a un aumento de riesgo entre 1,3 y 3,8 veces de IAM, en episodios de púrpura trombótica trombocitopénica la tasa de IAM es del 5,6%, y en series de embolismo coronario se ha encontrado hasta un 7,5% con criterios de síndrome antifosfolípido (49–52). Por otro lado, un metaanálisis que incluyó un total de 378 pacientes de diversas series de MINOCA a los que se realizó estudio de trombofilia, encontró que un 14% de los pacientes tenían una patología trombofílica hereditaria (33).

Diseción coronaria espontánea

Esta entidad se produce por una separación de la media y la adventicia de la pared coronaria, de manera que se genera una falsa luz, frecuentemente con un hematoma, que comprime la verdadera luz y limita el flujo coronario (53). Por tanto, es

habitual que la coronariografía muestre estenosis coronarias significativas. Sin embargo, en ocasiones las arterias pueden parecer casi normales, principalmente en el tipo 2 en el que se observa una pérdida difusa de calibre que puede dar una imagen de arteria fina pero no estenótica difícil de identificar como patológica (54). La prevalencia de esta entidad se estima entre un 1-4% de los SCA, aunque en mujeres jóvenes puede llegar al 35%, no tenemos datos de la posible incidencia de disección coronaria espontánea en pacientes con MINOCA (53,54).

Espasmo coronario

El vasoespasmo coronario se define como una vasoconstricción intensa de un segmento arterial de manera que comprometa de forma significativa el flujo distal (55,56). Los episodios de espasmo de cierta duración pueden conllevar una elevación de troponina y por tanto un diagnóstico de MINOCA. El mecanismo subyacente es una hiperreactividad del músculo liso vascular, que puede ser primaria o secundaria a estímulos (drogas, toxinas...). El espasmo puede aparecer tanto en segmentos sanos como con enfermedad coronaria no obstructiva. El diagnóstico es claro si se documenta un episodio, pero generalmente requiere una prueba de provocación para establecerlo. Montone et al documentaron una prueba de provocación de espasmo positivo en el 46% de una serie corta de 80 pacientes con MINOCA (57). Pasupathy et al en un reciente metaanálisis identificaron 14 estudios que incluyeron un total de 402 pacientes con MINOCA a los que se realizó un test de provocación y encontraron un 28% de pacientes con espasmo inducible, aunque es destacable la heterogeneidad en los test aplicados y el momento de realización (33). Es, por tanto, probable que esta sea una causa frecuente e infradiagnosticada de MINOCA.

Disfunción microvascular

La microcirculación (vasos de un calibre inferior a 0,5 mm) tiene un papel relevante en la perfusión miocárdica, y su disfunción puede generar isquemia en determinadas circunstancias e incluso provocar o contribuir a un episodio de MINOCA (39,58). La disfunción microvascular ha sido caracterizada principalmente en el contexto de angina de esfuerzo, su definición estandarizada incluye: dolor torácico de características isquémicas, ausencia de lesiones obstructivas coronarias y flujo coronario disminuido, definido mediante alguno de los siguientes criterios: reserva de flujo

coronario menor de 2 en respuesta a un estímulo vasodilatador potente, espasmo microvascular (dolor y cambios ECG en la provocación sin espasmo en una arteria epicárdica) o flujo lento (enlentecimiento del relleno coronario por el contraste en la angiografía) (59).

Estos hallazgos sugerentes de disfunción microvascular pueden estar presentes en pacientes con MINOCA, aunque la relación causal es más difícil de establecer, ya que también pueden no ser el fenómeno primario, sino ser consecuencia de un daño miocárdico (isquémico o de otro origen) (39,60). Además, los datos disponibles en literatura sobre la prevalencia o posible papel de la disfunción microvascular en el MINOCA son muy escasos.

Desequilibrio entre el aporte y las demandas miocárdicas de causa no coronaria

Diversas situaciones como taquiarritmias, anemia, hipotensión, tirotoxicosis, etc., conllevan un desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica que puede causar un IAM (tabla 3) (61). En línea con las definiciones comentadas de IAM, debe de observarse síntomas o signos de isquemia y un aumento o caída en los niveles de troponina para distinguir lo que sería un IAM de un daño miocárdico (14). Este tipo de IAM puede suceder tanto en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva o sin lesiones coronarias obstructivas, en cuyo caso sería un MINOCA. Para atribuir el MINOCA a un desencadenante, debe ser plausible como causa del desequilibrio, descartar que sea consecuencia y no causa (por ejemplo, una taquicardia puede producir un IAM pero también puede ser consecuencia del mismo) y excluir otras posibles etiologías (39,61). Saab et al definieron unos umbrales basados en la literatura para considerar que una causa determinada es de intensidad suficiente como para causar un desequilibrio significativo entre aporte y demanda (62).

Tabla 3. Causas no coronarias de desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica	
Disminución del aporte de O₂	Aumento de las demandas de O₂
- Disminución de la capacidad de transporte de O ₂ : <ul style="list-style-type: none"> o Anemia o Hipoxia 	- Taquiarritmias
- Hipotensión	- Hipertensión
- Bradiarritmias	

1.3.4. Estudio diagnóstico

La evaluación clínica de un paciente con MINOCA debe ir encaminada a descartar diagnósticos alternativos de causas no miocárdicas de elevación de troponina y patologías que cursan con daño miocárdico no isquémico, posteriormente el objetivo es encontrar una etiología específica en cada caso, que permita guiar el tratamiento. Para ello, es recomendable un abordaje sistemático que plantee las siguientes valoraciones:

- Evaluación clínica. Encaminada a confirmar que el contexto clínico es el adecuado para el diagnóstico de IAM (tal y como se define en el punto 1.3.1). Se debe prestar especial atención a descartar patologías que puedan causar manifestaciones clínicas similares (o potencialmente confundibles) a un síndrome coronario agudo. En el caso de que exista un diagnóstico clínico alternativo que explique el cuadro, se descartará el diagnóstico de IAM.
- Técnicas de imagen cardíaca. La ecografía constituye una técnica básica en la evaluación cardiológica, evidenciando alteraciones en la contractilidad segmentaria, datos de valvulopatías y miocardiopatías entre otros. Sin embargo, es la resonancia magnética cardíaca (RMC) la técnica de imagen no invasiva que más información puede aportar para el diagnóstico de MINOCA y sus posibles etiologías. La RMC puede detectar causas de daño miocárdico no isquémico como miocarditis, síndrome de Tako-tsubo y miocardiopatías, en estos casos se descarta el diagnóstico de MINOCA, ya que por definición no serían un IAM. Por otro lado, la RMC permite confirmar que la necrosis miocárdica sea de etiología isquémica, lo que confirmaría de forma genérica que se trata de un MINOCA, aunque no la etiología de este. No obstante, la ausencia de necrosis miocárdica no excluye el diagnóstico de MINOCA, ya que en distintas series más de un 20% de los pacientes con MINOCA a los que se realizó RMC no tenían evidencia de necrosis (33). Las técnicas actuales de evaluación de necrosis mediante realce tardío de gadolinio en la RMC son capaces de detectar mínimas zonas de miocardio necrótico a partir de 1 g de masa, de manera que el hecho de que haya pacientes con MINOCA sin evidencia de necrosis genera la duda de si se trata realmente de un IAM o si se trata de un diagnóstico alternativo que ha pasado desapercibido. Posibles explicaciones a que no se detecte necrosis en la RMC ante un verdadero daño isquémico serían que la cantidad de miocardio necrótico esté por

debajo del límite de detección o que se produzca una pequeña cantidad de necrosis en un territorio muy extenso, de manera que los miocitos necróticos se distribuyan entre zonas no necróticas (23). Apoyando esta hipótesis está el hecho de que la ausencia de necrosis en la RM se asocia con picos menores de troponina (63,64). Además, no existen datos acerca de la correlación en pacientes con MINOCA entre el diagnóstico de vasoespasmó, disrupción de placa o disfunción microvascular y los hallazgos de RMC. Una pequeña serie de pacientes con MINOCA a los que se realizó RMC e IVUS, encontró que en torno al 25% de los pacientes con rotura de placa no tenían hallazgos patológicos en la RMC (44). Mauricio et al., encontraron en una serie de 40 pacientes con MINOCA que el 25% tenían alteraciones de la perfusión en reposo, mientras que aumentaba al 63% con el estrés con adenosina, la correlación con la aparición de captación tardía de gadolinio era pobre, aunque si aparecía coincidían en el territorio de distribución, por lo que se hipotetiza que en estos casos el mecanismo principal sea la disfunción de la microcirculación (60). Está por aclarar el papel exacto de la RMC en la evaluación de la microcirculación en el MINOCA.

- Técnicas de imagen intracoronaria. La coronariografía tiene limitaciones tanto por la variabilidad en su interpretación inter e intraobservador, como por su falta de resolución para evaluar la pared arterial e identificar fenómenos de disrupción de placa que no causen estenosis significativa o un trombo de gran tamaño. Por ello, las técnicas de imagen intracoronaria (OCT e IVUS) aportan una información de gran valor para: determinar de forma más precisa el porcentaje de estenosis y evaluar la pared arterial visualizando placas rotas o erosionadas (41,45). La OCT por su mayor resolución espacial sería la técnica de referencia para este segundo objetivo. También pueden ser aplicadas para confirmar el diagnóstico de disección coronaria espontánea, aunque al ser una técnica invasiva no está exenta de complicaciones en ese contexto (propagación de la disección) y su uso debe ser muy seleccionado (65).

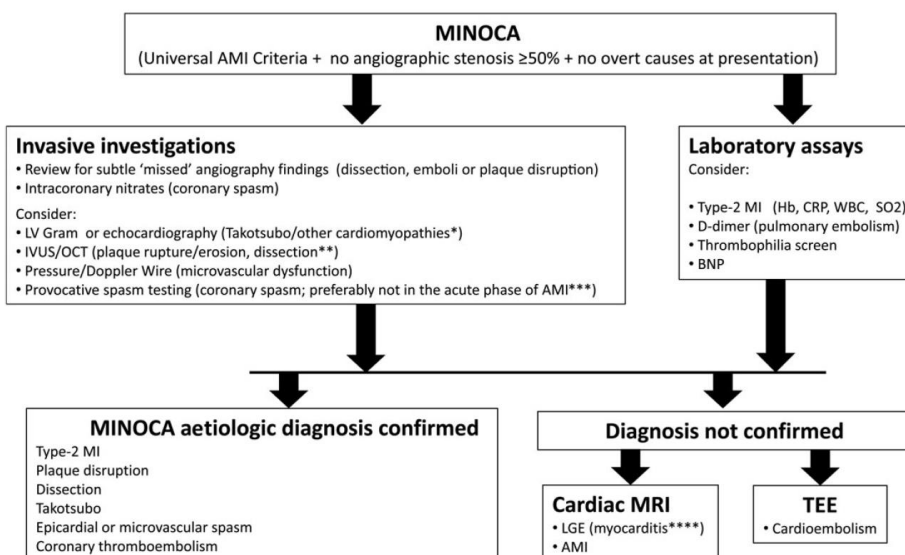
- Pruebas de provocación de espasmo. Como se ha comentado en el punto 1.3.3.4, el espasmo coronario es un posible mecanismo de MINOCA y para su diagnóstico es necesario en muchas ocasiones el recurrir a pruebas de provocación. El uso de estas técnicas en un laboratorio de hemodinámica de forma controlada, visualizando el lecho coronario y pudiendo administrar nitroglicerina intracoronaria resolviendo el espasmo de forma inmediata, ha aumentado su seguridad (66,67).

- Otros: el uso de guía de presión para evaluar la reserva fraccional de flujo (FFR) no está establecido en este contexto, pero puede ser de utilidad en casos seleccionados

ante la duda de la repercusión funcional de una estenosis coronaria en el límite de la significación. Técnicas de imagen como ecografía transesofágica o TAC pueden ser de utilidad para evaluar el origen de trombos. Estudio de trombofilia; etc.

En los últimos años se ha tratado de incidir en la necesidad de una evaluación sistemática de los pacientes con MINOCA encaminada a establecer un diagnóstico concreto en el mayor número de pacientes posibles y así avanzar en el conocimiento de esta entidad. Tanto la European Society of Cardiology (ESC) como la American Heart Association han publicado sendos documentos de consenso con recomendaciones a este respecto, en las figuras 1 se muestran el algoritmo propuesto por la ESC (23,39).

Figura 1. Algoritmo de estudio diagnóstico de MINOCA propuesto por la ESC (23).



1.3.5. Pronóstico

Clásicamente, esta entidad ha sido considerada como benigna, dada la ausencia de lesiones coronarias. No obstante, las distintas series publicadas han encontrado datos discordantes sobre el impacto pronóstico de no encontrar lesiones coronarias significativas en un paciente con IAM, habiéndolo descrito como mejor (24,27,32,33,68), similar (25,30,31) o incluso peor (25,69) que el hallazgo de enfermedad coronaria. En cualquier caso, no se puede considerar una entidad “benigna” dado que los estudios que comparan con población general pareados por edad y sexo confirman un peor pronóstico de MINOCA y que la literatura muestra de forma consistente una tasa de mortalidad total anual entre el 4 y el 5%. (25,27).

2. Justificación, hipótesis y objetivos del estudio

2.1. Justificación

A la luz de la evidencia expuesta, nos parece claro que dentro de la evaluación y manejo de pacientes con IAM, el hallazgo de coronarias sin lesiones significativas en la coronariografía sigue constituyendo un reto en la práctica clínica diaria, con las siguientes implicaciones:

- Dado que dentro de los pacientes con dolor torácico y elevación de troponina (IAMSEST) existe un grupo de pacientes con CN, sería de utilidad identificar variables predictoras de estos pacientes en los que podría no ser necesario optar por una estrategia invasiva con coronariografía o al menos no inicialmente.
- El estudio diagnóstico y el tratamiento de pacientes con IAMSEST está encaminado en detectar y tratar estenosis coronarias significativas, por lo que la presencia de CN en este contexto es frecuentemente interpretada como una entidad benigna, pero la literatura ofrece resultados contradictorios al respecto. Parece pertinente ampliar el conocimiento de las implicaciones pronósticas del diagnóstico de MINOCA, especialmente en el seguimiento a largo plazo, donde los datos en la literatura son muy escasos.
- El criterio angiográfico para el diagnóstico de MINOCA es la ausencia de lesiones coronarias que causen una estenosis mayor del 50%, por tanto, incluye pacientes con coronarias sin aterosclerosis en la angiografía (lisas), mínimas irregularidades parietales y placas que causen una estenosis ligera (30-49%). Estos distintos subtipos angiográficos pueden traducir una fisiopatología distinta y conllevar un pronóstico sustancialmente diferente. Analizar este posible impacto diferencial de los distintos subtipos es fundamental a la hora aclarar el pronóstico de esta entidad y establecer estrategias terapéuticas en estos pacientes.
- Dado que se ha detectado de forma consistente en la literatura la prevalencia significativamente mayor de MINOCA en mujeres, es interesante conocer si esta entidad presenta un perfil distinto en ambos sexos en cuanto a variables predictoras e impacto pronóstico.
- El análisis de variables de interés pronóstico dentro de los pacientes con MINOCA puede identificar un subgrupo de pacientes que se beneficien de un tratamiento o un seguimiento más intensivo.

2.2. Hipótesis

- **Hipótesis 1:** En los pacientes con IAMSEST se podrán identificar variables predictoras de CN en la coronariografía y, a partir de ellas, se podrá elaborar una escala de riesgo que permita identificar pacientes con una elevada probabilidad de presentar coronarias sin lesiones significativas en la coronariografía.
- **Hipótesis 2:** El diagnóstico de MINOCA tendrá una implicación pronóstica en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares mayores distinta al IAM con lesiones coronarias. Los distintos tipos de CN en la coronariografía tendrán a su vez un impacto diferencial en el pronóstico de estos pacientes.
- **Hipótesis 3:** En los pacientes diagnosticados de MINOCA se puede definir un perfil de variables clínicas que tengan influencia en el pronóstico.

2.3. Objetivos

- **Objetivo 1:** Identificar variables predictoras de CN en pacientes consecutivos con IAMSEST sometidos a coronariografía
- **Objetivo 2:** Evaluar el impacto pronóstico del diagnóstico de MINOCA vs IAM con lesiones coronarias en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento: mortalidad total, mortalidad cardiovascular, reinfarto y nuevas revascularizaciones
- **Objetivo 3:** Evaluar el impacto pronóstico de la anatomía coronaria dentro del diagnóstico de MINOCA vs IAM con lesiones coronarias en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento: mortalidad total, mortalidad cardiovascular, reinfarto y nuevas revascularizaciones
- **Objetivo 4:** Identificar en pacientes con diagnóstico de MINOCA variables que se asocien de forma independiente a la aparición de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, reinfarto y nuevas revascularizaciones)

3. Metodología

3.3. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional y prospectivo sobre una cohorte de pacientes consecutivos a los que se realizó una coronariografía por un IAMSEST en un único hospital (Hospital Clínico Universitario de Valencia). En los pacientes incluidos se recogieron de forma sistemática todos los datos demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas diagnóstico-terapéuticas realizadas durante su evaluación. Posteriormente se llevó cabo un seguimiento a lo largo de toda la duración del estudio para recoger la aparición de eventos cardiovasculares mayores. En los siguientes puntos se define de forma detallada cada uno de los procesos del estudio.

Nuestro estudio cumple con los supuestos de la declaración de Helsinki. El presente proyecto se engloba en el marco del “registro de pacientes ingresados en la sala de cardiología por dolor torácico”, que ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. En todo momento se ha preservado la confidencialidad y el anonimato de los datos de carácter personal.

3.4. Población estudiada

El objetivo fue reclutar una muestra no seleccionada de la población que ingresa en el Servicio de Cardiología con diagnóstico de IAMSEST a los que se realizó una coronariografía. Por tanto, se trata de pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias entre Noviembre de 2010 y Febrero de 2014 por presentar un episodio de dolor torácico con sospecha de origen coronario, en los que durante la evaluación inicial se evidenció elevación de Tn por encima del límite de referencia en al menos una determinación y a los que se decidió realizar una coronariografía a criterio clínico según las recomendaciones actuales (3). Se excluyeron aquellos con elevación del segmento ST en el ECG a su llegada o en los que durante la evaluación inicial se llegó a un diagnóstico de origen no cardíaco o causa cardíaca de origen no coronario.

3.4.4. Criterios de inclusión

1) *Ingreso en el Servicio de Cardiología por IAMSEST*

Se trata de pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias por dolor torácico con sospecha de SCA sin elevación del segmento ST en el ECG de presentación. Tras la evaluación habitual en urgencias según las recomendaciones actuales (vigilancia clínica, seriación de ECG y Tn y exclusión de causas alternativas, detallado en el punto 3.4) se diagnosticaron como IAMSEST aquellos pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Dolor torácico con sospecha de origen isquémico. Se incluyeron tanto pacientes con dolor torácico anginoso típico (dolor opresivo retroesternal irradiado a brazo izquierdo, cuello y/o mandíbula) como atípico (dolor torácico de otras características y manifestaciones atípicas siempre y cuando fueran consideradas como posible manifestación de SCA).
- Al menos un valor de Tn por encima del percentil 99 del límite de referencia. Concretamente, se usaron los niveles de TnT determinada por el análisis de alta sensibilidad Elecsys hs-cTnT assay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Su límite de precisión es 14 ng/l, lo que corresponde además al percentil 99 de la población general de referencia. Este límite de 14 ng/l fue el usado para la inclusión en el estudio.

2) *Realización de una coronariografía*

La decisión de realizar una coronariografía en pacientes con SCASEST depende del riesgo isquémico de los mismos; los pacientes que presentan elevación de Tn compatible con IAMSEST son considerados de alto riesgo y generalmente son subsidiarios de coronariografía para: confirmar (o excluir) el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva, identificar la lesión (o lesiones) culpable y establecer la indicación y modalidad de revascularización si procede (3). No obstante, en último término la decisión de realizar o no coronariografía es individualizada por el médico responsable. En el estudio se incluyeron exclusivamente pacientes a los que se les realizó coronariografía durante el evento índice, bien directamente al ingreso o bien tras haber realizado algún tipo de prueba de detección de isquemia (ergometría o prueba de detección de isquemia por imagen) a criterio del cardiólogo clínico.

3.4.5. Criterios de exclusión

1) *Dolor torácico de origen no cardiaco*

Se excluyeron aquellos pacientes en los que tras su evaluación en el Servicio de Urgencias (valoración clínica y pruebas complementarias adecuadas en función de la sospecha clínica) se realizó alguno de los siguientes diagnósticos como origen del dolor torácico:

- *Patología pulmonar:* tromboembolismo pulmonar, neumotórax, neumonía o bronconeumonía, derrame pleural, pleuritis
- *Patología vascular:* disección aórtica, aneurisma aórtico sintomático
- *Patología gastrointestinal:* esofagitis, reflujo gastroesofágico, espasmo esofágico, úlcera péptica, gastritis, pancreatitis, colecistitis
- *Patología musculoesquelética:* traumatismo torácico, costochondritis, patología cervicodorsal, lesión muscular
- *Otros:* herpes zóster, crisis de ansiedad

Aquellos pacientes en los que existía la sospecha de una patología extracardiaca pero sin adecuada justificación para su diagnóstico y sin poder descartar de una manera razonable el origen coronario, no fueron excluidos del estudio.

2) *SCACEST*

La presencia de elevación del segmento ST en el ECG de presentación en urgencias hace obvio el diagnóstico de SCACEST y marca de forma inequívoca la actitud posterior. Por tanto, este grupo de pacientes fueron excluidos del estudio. El análisis de predictores o impacto pronóstico de coronarias normales en pacientes con SCACEST no forma parte del objetivo del presente estudio.

3) *Dolor torácico de origen cardiaco no coronario*

Se excluyeron aquellos pacientes en los que tras su evaluación en el Servicio de Urgencias se realizó un diagnóstico, mediante los criterios aplicables en cada caso, de una causa no isquémica del dolor torácico. Dentro de este grupo estarían los siguientes diagnósticos: pericarditis, miopericarditis, insuficiencia cardiaca, estenosis valvular aórtica severa, miocardiopatías y traumatismo cardiaco. No fueron excluidos aquellos pacientes en los que, a pesar de existir datos sugerentes de alguna de estas etiologías, no se pudo establecer el diagnóstico y/o no se pudo excluir de una forma razonable la isquemia miocárdica como origen del cuadro de dolor torácico.

4) *Pacientes con cirugía de bypass coronario previo*

Se excluyeron aquellos pacientes que habían sido sometidos previamente a cirugía de bypass aortocoronario, ya que las características de su anatomía coronaria los convierten en un grupo substancialmente distinto y cuya evaluación no forma parte del objetivo de este estudio.

Cabe mencionar en este punto que no fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con antecedentes de intervencionismo coronario percutáneo. En los documentos de consenso para el diagnóstico y tratamiento de MINOCA no se hace referencia a que deban ser excluidos de este diagnóstico, diversas series previas que abordan este tema no lo consideran criterio de exclusión y opinamos que una revascularización percutánea previa no excluye de tener nuevos eventos sin lesiones angiográficas significativas que puedan ser clasificados como MINOCA.

3.4.5.1. Análisis del impacto pronóstico de coronarias normales

Para este análisis, se excluyeron aquellos pacientes en los que durante el estudio en el ingreso se llegó a un diagnóstico definitivo de:

- 5) Miocardiopatía hipertrófica o dilatada.
- 6) Daño miocárdico no isquémico: miocarditis y síndrome de takotsubo
- 7) Patología no cardiológica justificante del cuadro clínico

El motivo de la exclusión es que en todos los casos se consideran entidades independientes en sí mismas con un manejo y un pronóstico diferenciado. Así se recomienda en los documentos de consenso sobre MINOCA de la ESC y la AHA (23,39). Además, es de destacar que tanto la miocarditis como el síndrome de takotsubo se presentan frecuentemente con elevación del segmento ST y en el caso de la miocarditis además con clínica distinta, por tanto, un número de pacientes con estos diagnósticos habrán sido excluidos del grupo del estudio previamente y por tanto se estaría incluyendo en el análisis pronóstico sólo un subgrupo de pacientes con estas entidades y no el espectro completo de las mismas.

3.5. Metodología de inclusión

Se recogieron todos los pacientes consecutivos que cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión, de forma sistemática a partir de las siguientes fuentes:

- 1) Registro diario de pacientes ingresados en la planta de hospitalización de cardiología. Se revisó diariamente de forma prospectiva.
- 2) Informes de alta informatizados del Servicio de Cardiología. Se comprobó periódicamente de forma retrospectiva que todos los pacientes con criterios de inclusión ingresados habían sido incluidos en la base de datos del estudio. De esta forma se complementó la fuente anterior y se evitaron posibles pérdidas.

3.6. Plan diagnóstico-terapéutico

Se trata de un estudio observacional, por lo que tanto la valoración diagnóstica de los pacientes como los tratamientos aplicados fueron acordes a las recomendaciones de las guías clínicas aplicables y de la práctica clínica habitual en nuestro medio (3).

Los pacientes fueron **evaluados en el Servicio de Urgencias** según el protocolo clínico habitual que incluyó:

1. Anamnesis. Antecedentes clínicos de interés, tratamiento habitual y evaluación detallada del episodio actual.
2. Constantes (tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de O₂, temperatura) y exploración física completa.
3. ECG. Tanto a la llegada como seriados durante su estancia en urgencias: al menos uno entre 4 y 6 horas después de su llegada, y siempre que existiera algún cambio clínico
4. Análisis. Evaluación básica general: hemograma, bioquímica, coagulación y gasometría. Determinación seriada de troponina T de alta sensibilidad: la recomendación a este respecto fue una primera determinación a la llegada del paciente y una segunda 3 horas después, no obstante, en el caso de haber transcurrido más de 6 horas desde el inicio del dolor torácico, no se consideraba necesaria (aunque sí recomendable) una segunda determinación, por lo que quedó a criterio del médico responsable.

5. Otras pruebas complementarias a discreción del clínico responsable.

Tras esta evaluación inicial, se distinguieron los siguientes subgrupos de pacientes:

- **Pacientes con elevación de troponina (IAMSEST)**, que fueron ingresados para la realización de coronariografía y eventualmente revascularización según los hallazgos de esta. La indicación de coronariografía fue confirmada por el cardiólogo responsable a criterio clínico, que, en caso de duda o necesidad de más información, pudo solicitar pruebas adicionales previas (ecocardiograma, prueba de detección de isquemia, etc.).
- Pacientes con **troponina negativa, pero con cambios ECG** sugerentes de isquemia (descenso de ST ≥ 1 mm o inversión de ondas T ≥ 1 mm) que fueron hospitalizados para la realización de coronariografía o RM cardiaca con dipiridamol (como test pronóstico de detección de isquemia) según criterio del clínico responsable.
- Pacientes con **troponina negativa y sin cambios en ECG**, a los que se realizó una prueba de esfuerzo precoz (idealmente en las primeras 24 horas) o fueron hospitalizados para la realización de otra técnica de detección de isquemia (RM cardiaca de estrés, ecocardiograma de estrés farmacológico o técnicas isotópicas) si presentaban contraindicación para la realización de una ergometría convencional.
- Pacientes con troponina negativa y sin cambios ECG considerados de **muy bajo riesgo** por el médico de urgencias, que fueron remitidos directamente a su domicilio sin aplicar el protocolo del grupo anterior (prueba de esfuerzo o test de isquemia alternativo).
- Pacientes en los que se llegó a un **diagnóstico alternativo**.

En cualquiera de estos casos, el manejo de los pacientes fue siempre a criterio de su médico responsable dentro del marco de los protocolos de actuación clínica habituales descritos, no siendo objetivo de este estudio influir en ningún caso en las decisiones diagnósticas o terapéuticas.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron los del primer grupo (pacientes con elevación de troponina (IAMSEST)) a los que se realizó una coronariografía. Esta prueba se llevó a cabo según las recomendaciones aplicables y la práctica clínica habitual, así como la indicación y elección de la técnica de revascularización (si procedía) y el tratamiento médico posterior (3,70).

3.7. Variables de evaluación

3.7.4. Ingreso

Se recogieron de forma sistemática a través de una base de datos específica, los siguientes datos de la presentación y el ingreso:

- Datos demográficos: Edad, sexo, datos de filiación
- Antecedentes médicos: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, dislipemia, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y obesidad), antecedentes de patología cardiovascular (infarto agudo de miocardio, revascularización percutánea, revascularización quirúrgica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular), ingreso previo por insuficiencia cardíaca, tratamiento previo (antiagregación, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina –IECA-, estatinas)
- Características clínicas del episodio: dolor torácico con el esfuerzo; más de dos episodios en 24 horas; presencia de signos de insuficiencia cardíaca, expresado mediante la clasificación de Killip-Kimball (I- sin signos de insuficiencia cardíaca; II- crepitantes o tercer ruido; III- edema agudo de pulmón, y IV- shock cardiogénico)
- Constantes a su llegada: Presión arterial, frecuencia cardíaca
- ECG: descenso del segmento ST y/o negativización de ondas T (tanto a la presentación como si aparecían como cambios dinámicos), bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos, fibrilación auricular
- Datos analíticos:
 - Tn. Se evaluaron:
 - Niveles iniciales (llegada a urgencias), segunda determinación, tiempo entre ambas determinaciones y pico máximo.
 - Se derivaron dos variables dicotómicas en función de si la Tn máxima fue mayor o no del punto de corte del primer cuartil de la muestra (Tn1Q) y según superara o no el umbral de 80 ng/L (Tn80), un valor avalado estudios previos como de utilidad diagnóstica en este contexto (71).
 - Se calculó el cambio de los niveles de Tn entre el inicial y la segunda determinación (Delta troponina: ΔTn) tanto como valor absoluto ($\Delta Tn =$ segunda Tn – Tn inicial) como en porcentaje con respecto al nivel inicial

($\Delta Tn\% = (\Delta Tn / Tn \text{ inicial}) \times 100$). Se derivaron dos variables dicotómicas en función de que se considerara significativo el valor de ΔTn : para el cambio absoluto $\Delta Tn > 20$ ng/L (identificado en un trabajo previo de nuestro grupo como punto de corte óptimo para el diagnóstico de IAM (71)) y para el porcentual $\Delta Tn\% > 20\%$ si el valor inicial era > 14 ng/L o $> 50\%$ si el valor inicial era inferior a este nivel, según se recomienda en la 4ª definición universal de IAM (14,71). Para asegurar una cierta homogeneidad, solo se calculó en aquellos pacientes en los que entre la primera y segunda determinación pasaron 6 horas o menos. Por tanto, aquellos análisis estadísticos que incluyan esta variable se realizaron con este subgrupo de pacientes

- Otras variables analíticas de interés: hemoglobina, leucocitos, creatinina y filtrado glomerular
- Escalas de riesgo: se calculó en cada paciente la escala de riesgo “TIMI” y “GRACE” (72–75)
- Estudios diagnósticos realizados:
 - Ecocardiograma: fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), alteraciones en la contractilidad segmentaria, hipertrofia ventricular izquierda
 - RM: diagnóstico derivado de ella de isquemia, IAM, miocarditis, miocardiopatías u otros.
 - Coronariografía:
 - Presencia y número de lesiones coronarias (especificando la afectación de tronco coronario izquierdo).
 - Se consideraron no significativas aquellas lesiones que condicionan una estenosis coronaria $< 50\%$, por tanto, si el paciente no presentaba ninguna lesión de estas características, se consideraron como “coronarias normales” (la nomenclatura precisa sería arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas significativas o sin lesiones obstructivas, pero para simplificar se denominarán coronarias normales (CN)).
 - Dentro del grupo de coronarias normales, se diferenciarán:
 - Coronarias lisas: aquellas que no presenten ninguna lesión coronaria
 - Coronarias con irregularidades parietales: estenosis $< 30\%$
 - Coronarias con lesiones leves-moderadas: estenosis $\geq 30\%$ pero $< 50\%$

- Revascularización: percutánea o quirúrgica
- Eventos clínicos durante el ingreso: Muerte, reinfarto o angina recurrente e insuficiencia cardiaca.
- Diagnóstico final:
 - **IAM con lesiones coronarias obstructivas** (una o varias estenosis coronarias >50% consideradas como responsable del cuadro)
 - **MINOCA** (según los criterios recomendados por el documento de consenso de la ESC detallados en el apartado 1.3.1):
 - Diagnóstico de IAM (13): evidencia de necrosis miocárdica (elevación de los niveles de Tn con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de la normalidad) y evidencia clínica de isquemia.
 - Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, entendida como tal la ausencia de estenosis $\geq 50\%$ en una arteria epicárdica principal.
 - Ausencia de causa alternativa que explique el cuadro clínico

Dentro de los pacientes con MINOCA se recogerá el diagnóstico etiológico concreto en aquellos en los que se haya establecido según los criterios clínicos aplicables, pudiendo ser: aterosclerosis coronaria (ruptura o erosión de placa); embolismo coronario; disección coronaria espontánea; espasmo coronario; disfunción microvascular, o desequilibrio entre el aporte y las demandas de miocárdicas (IAM tipo 2) (39,42,53,56,58,61). Esta variable será meramente descriptiva para ilustrar el diagnóstico etiológico en la práctica clínica habitual, no es un objetivo del presente trabajo aplicar un estudio sistemático para establecer la prevalencia real de cada uno de los diagnósticos en el grupo de MINOCA. Es por ello por lo que no se establecen unos criterios estrictos para cada uno de ellos, sino que se recogerá el diagnóstico asignado en el informe de alta.

- **Daño miocárdico no isquémico:** miocarditis, miocardiopatías o takotsubo. El diagnóstico se llevará a cabo principalmente basado en técnicas de imagen con los criterios aceptados en cada caso (39,76–79).
- **Causas no cardíacas de elevación de troponina:** infecciones sistémicas graves, sepsis, insuficiencia renal, tromboembolismo pulmonar, ictus, hemorragia subaracnoidea, etc.

- Tratamiento médico al alta: antiagregantes, anticoagulantes, betabloqueantes, estatinas, IECA

3.7.5. Seguimiento

Se realizó un seguimiento de la evolución clínica de los pacientes tras el alta mediante la búsqueda de datos en el sistema de historia clínica informatizado y de forma telefónica en los casos necesarios.

Se recogieron en el seguimiento los siguientes eventos:

- Muerte y muerte de origen cardiaco
- IAM
- Revascularización posterior

La recogida de eventos se realizó en el máximo seguimiento disponible en el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de 61.6 meses (rango 0.2-91 semanas, amplitud intercuartílica 22.3). Adicionalmente, se analizaron los eventos sucedidos en los primeros 30 días y en el primer año tras el evento índice. Los eventos se analizaron tanto de forma independiente como de forma conjunta en el combinado de eventos cardiovasculares mayores (MACE) definido como muerte, reinfarto o nueva revascularización.

3.8. Cálculo del tamaño muestral

En base a datos previos de esta base, se estimó una prevalencia de MINOCA en los pacientes ingresados por IAMSEST del 20%. Se planteó alcanzar al menos 100 MINOCA, por lo que el tamaño muestral objetivo fue de al menos 500 pacientes. El seguimiento se prolongó un mínimo de 5 años para evaluar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes y conseguir un número de eventos significativo que permitiese realizar un ajuste multivariante que incluyese las principales variables de reconocido valor pronóstico y potenciales variables de confusión.

4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático IBM SPSS Statistics 25, con la excepción del análisis de eventos competitivos que se realizó con el software STATA.

4.1. Estadística descriptiva

Para en análisis descriptivo de la muestra diferenciamos:

- Variables categóricas: se emplearon frecuencias y porcentajes, dando prioridad a la expresión de los resultados en forma porcentual.
- Variables cuantitativas: se realizó en primer lugar una exploración para determinar si la variable se ajustaba a la normalidad estadística mediante índices de forma (asimetría y curtosis) y valoración de los gráficos Q-Q. A continuación, se describieron con los estadísticos habituales de centralidad (media / mediana) y de variabilidad (desviación estándar / amplitud intercuartil) junto al rango de valores.

Siguiendo esta metodología, se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de todas las variables recogidas: antecedentes, características del episodio índice y estudio diagnóstico al ingreso (se han detallado en el apartado de métodos), tanto de la muestra completa como en el subgrupo de lesiones coronarias significativas (LCS) y de CN, y dentro de este último de sus respectivos tipos angiográficos de forma paralela para una mejor posibilidad de comparación entre grupos. Los datos se reflejaron en tablas y diagramas de barras. Para favorecer una adecuada interpretación, se aporta el valor de p de la comparación estadística de LCS vs CN y de los tipos angiográficos entre sí, empleando el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas y para cuantitativas el test de la t de student (para medias) y el test de U Mann Whitney (para medianas).

En este apartado también se ofrece un análisis descriptivo de los eventos registrados en el seguimiento: evento cardiovascular mayor (MACE), muerte (total y cardiovascular), reinfarto y revascularización. El seguimiento máximo se expresó como mediana y rango. Posteriormente se describió la frecuencia y porcentaje de cada evento en la muestra total, en los pacientes con CN y en cada subgrupo angiográfico. También se analizó el tiempo en el que sucedieron los eventos, expresándolos como media y

desviación estándar, mediana, amplitud y rango intercuartílico, y evaluando la normalidad de la distribución mediante asimetría y curtosis.

4.2. Predictores de coronarias normales

En esta parte del análisis estadístico se procedió a estudiar de forma univariante las relaciones de efecto de las variables recogidas sobre la presencia de coronarias normales. Para ello, se empleó el método de regresión logística binaria. En los resultados se presentan:

- Valores descriptivos que ayuden a la interpretación del sentido de la asociación cuando ésta exista (porcentajes en caso de variables cualitativas y media y desviación estándar para las cuantitativas)
- Significación de la asociación mediante Wald y valor de p. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$
- Tamaño del efecto mediante el coeficiente R^2 de Nagelkerke como un estimador de la magnitud de la relación junto a la correspondiente odds ratio (con el intervalo de confianza al 95%). Para la interpretación del tamaño del efecto se consideró la siguiente escala recomendada en el campo de las ciencias de la salud (80,81):
 - Tamaño de efecto pequeño: $R^2 0.002 - 0.03$
 - Tamaño de efecto moderado: $R^2 0.038 - 0.109$
 - Tamaño de efecto grande: $R^2 0.138 - 0.25$
 - Tamaño de efecto muy grande: $R^2 \geq 0.265$

Posteriormente, se procedió a tratar de construir un modelo multivariante. Para ello, se incluyeron todos los factores que fueron significativos ($p < .05$) o casi ($p < .10$) e incluyendo también a los que podrían ser sospechosos de relación en muestras de mayor N ($p < .20$). Se empleó la metodología de introducción paso a paso hacia atrás, eliminando a las variables una a una por orden de menor a mayor capacidad predictiva multivariante. Tras esto, se verificó el modelo resultante con el método paso a paso hacia adelante con Wald. Finalmente, se valoró con respecto a los modelos obtenidos su significación estadística (Chi^2), test de Hosmer-Lemeshow y en los modelos finales se construyó una curva ROC y se estimó el área bajo la curva.

Para evaluar los niveles de Tn en el análisis multivariado, se empleó el pico máximo de troponina en la muestra global. Posteriormente, se incluyó el delta Tn (diferencia entre primera y segunda determinación) en el subgrupo de pacientes en los que se recogieron dos determinaciones en las primeras 6 horas tras su llegada a urgencias.

Finalmente, a partir del modelo multivariante global obtenido, se construyó una escala para detectar los casos con CN teniendo una alta eficacia predictiva, es decir un elevado VPP (valor predictivo positivo) aunque ello implicara pérdidas en otras características como sensibilidad o especificidad. Para ello se tomaron todas las variables que entraron de forma significativa (al menos $p < .05$) en los modelos multivariantes conjuntos antes construidos y se les asignó una puntuación en función del OR obtenido en el modelo multivariante (proporcional). Se calculó esta escala en la muestra y se analizó de forma descriptiva la mediana, rango, media y desviación estándar. Tras esto se procedió a contrastar la posible significación de la diferencia de medias entre pacientes con y sin CN y se analizó mediante curva ROC el estudio de la eficacia predictiva de este SCORE con respecto a las CN. Posteriormente, se identificó mediante el índice de Youden el punto de corte que generaba un mejor rendimiento diagnóstico de la prueba en cuando a sensibilidad y especificidad, y se trató de obtener el punto de corte óptimo para obtener el mayor valor predictivo positivo posible. Por último, se exploraron distintos puntos de corte con el objetivo de obtener un alto valor predictivo positivo que aporte una gran utilidad para su aplicación en la práctica clínica.

Finalmente, se realizó un análisis uni y multivariado, siguiendo el mismo esquema, según el sexo.

4.3 Impacto pronóstico de MINOCA

En este apartado se procedió a determinar el impacto predictivo de las CN sobre los eventos en el seguimiento (éxitus, reingresos, etc.) de forma univariante y de forma multivariante junto a otros factores predictores (sexo, edad, etc.). Tal y como se describe en el apartado de métodos, para este análisis se incluyeron únicamente dentro del grupo de CN aquellos con diagnóstico de MINOCA. Para este punto el análisis estadístico planteado se realizó para el evento combinado principal (MACE) y

posteriormente para cada uno de los eventos de forma independiente (mortalidad total, mortalidad cardiaca, reinfarto y revascularización).

Primero se llevó a cabo un análisis univariante mediante regresión de Cox, expresando los resultados con: descriptivos que ayuden a interpretar el sentido de la asociación, significación (Wald y p) y HR con IC95%. Se priorizó el mostrar de forma independiente los resultados de la variable CN y sus subtipos angiográficos y se construyeron curvas de Kaplan-Meier para MACE en función de CN.

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox, incluyendo todos los factores que fueron significativos ($p < .05$) o casi ($p < .10$) y empleando la metodología de introducción paso a paso hacia atrás, eliminando a las variables una a una por orden de menor a mayor capacidad predictiva multivariante. Tras esto, se verificó el modelo resultante con el método paso a paso hacia adelante con Wald. Se expresaron los resultados mediante HR de cada variable con IC al 95% y significación estadística (p). Finalmente, se construyó una curva ROC y se estimó el área bajo la curva de cada modelo. Para el evento principal (MACE) se realizó además un análisis por género.

En el caso de los eventos reinfarto y revascularización, se realizó adicionalmente un análisis tomando la muerte como evento competitivo mediante el método de Fine y Gray para la modificación del modelo de riesgos proporcionales de Cox.

4.4 Predictores de eventos en pacientes con MINOCA

Para este punto del análisis se incluyeron sólo los pacientes con criterios de MINOCA. Se trató de identificar variables predictoras del evento cardiovascular mayor del estudio (combinado de muerte, reinfarto y revascularización). Siguiendo la misma metodología que en el punto anterior, se llevó a cabo un análisis univariado mediante regresión de Cox que identificara variables asociadas al evento, expresando su la significación estadística y la magnitud del efecto. Las variables asociadas significativamente en el análisis univariado se incluyeron en un modelo multivariado mediante la metodología de introducción paso a paso. Finalmente se evaluó la significación del modelo obtenido y su rendimiento mediante el cálculo del área bajo la curva.

5. Resultados

5.1. Descripción de la muestra de estudio.

Se incluyeron un total de 603 pacientes ingresados por dolor torácico y elevación de Tn a los que se realizó coronariografía. Entre ellos una mayoría estadísticamente significativa con $p < .001$ (valor $\text{Chi}^2 = 78.09$; $p = .00000$) fueron varones: 410, el 68% (IC .95: 64.1% - 71.7%) frente a las mujeres: 193, el 32.0% (figura 2)

Las edades de estos pacientes estaban comprendidas entre los 31 y los 96 años (mediana: 71) siendo la edad media cercana a los 69 años (68.8; IC .95: 67.7 – 69.8; desviación estándar: 13.0). La variable presentaba una clara asimetría negativa (figura 3) con mayor presencia de pacientes en edades elevadas: (1) un 56.2% superaba el valor de la media y (2) un 22.9% tenía 80 o más años.

Figura 2: Diagrama de sectores. Composición de la muestra según GÉNERO. (N=603)

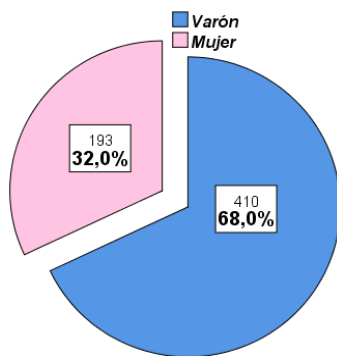
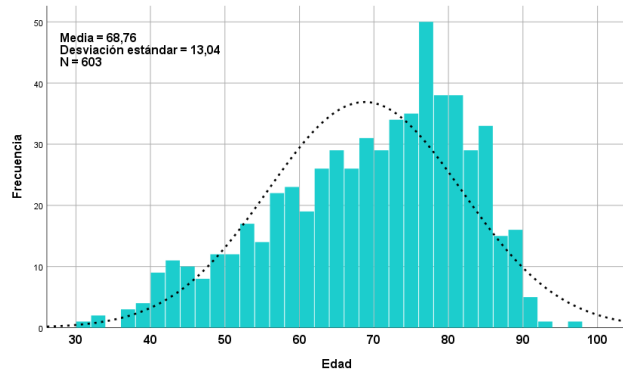


Figura 3: Histograma. Composición de la muestra según EDAD. (N=603)



Entre estos pacientes se encontró un 22.1% de casos con coronarias normales (CN) (133 de 603). Valor desde el que se puede estimar la incidencia de este evento, con una confianza del .95, entre 1847 y 2614 casos con coronarias normales por cada 10 mil ingresos/año con IAMSEST. De estas 133 CN, cerca de 2/3 eran lisas (86; 64.7%), estando el tercio restante repartido entre un 21.1% de irregularidades (estenosis <30%) y un 14.3% de placas 30-50% (figura 4).

Figura 4: Diagrama de sectores. Casos con CORONARIAS NORMALES. (N=603)

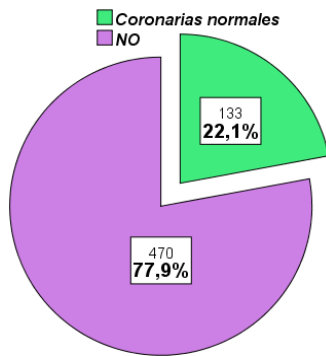
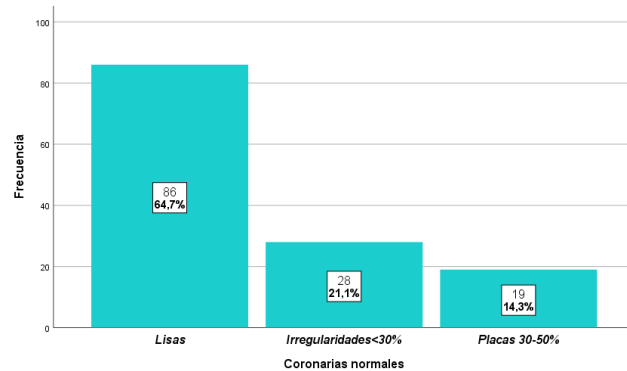


Figura 5: Diagrama de barras. Tipología de las coronarias normales. (N=133)



La tabla 4 resume la descripción de sexo y edad, tanto en la muestra total como en el grupo de pacientes con lesiones coronarias significativas (LCS) como en el de sin lesiones angiográficas significativas (CN) y cada uno de los tipos angiográficos de este último. Se observó una mayoría de varones en la muestra total (68%) y en el grupo LCS (72.6%), mientras que se redujo en el grupo con CN donde los varones eran pocos más que las mujeres (51.9% vs 48.1%), de manera que el porcentaje de mujeres fue significativamente mayor en CN frente a LCS ($p < 0.001$). Dentro de CN, no hubo diferencias en cuanto al sexo dentro de los subgrupos. La edad media fue similar en la muestra global y los dos grupos; dentro del grupo CN, se observaron diferencias significativas, con una edad inferior en el grupo lisas.

Tabla 4: Análisis descriptivo. Variables sociodemográficas

VARIABLE		MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	P	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	P
SEXO	VARÓN	68.0 % (410)	72.6 (341)	51.9 % (69)	<.001	50.0 % (43)	50.0 % (14)	63.2 % (12)	.569
	MUJER	32.0 % (193)	27.4 (129)	48.1 % (64)		50.0 % (43)	50.0 % (14)	36.8 % (7)	
EDAD	Media (D.E.) - años	68.8 (13.0)	68.9 (13.0)	68.3 (13.2)	.61	65.3 (13.3)	75.4 (10.0)	71.0 (12.6)	.001

5.1.1. Antecedentes

La descriptiva de los antecedentes se resume en la tabla 5.

Factores de riesgo cardiovascular:

- Presentaban **HTA** un 72.1% de la muestra total, sin diferencias significativas entre los grupos de estudio. Dentro de los casos con CN se apreció un cierto incremento a medida que se aumentaba el grado de la tipología sin llegar a la significación estadística.
- Un 58.2% de pacientes tenían **dislipemia**; de sin diferencias (59.4% vs 54.1%). Dentro de CN, destaca una menor prevalencia en coronarias lisas y un incremento en el subgrupo con placas 30-50% (48.8% y 73.7% respectivamente) aún sin llegar a la significación.
- **DM** aparecía como antecedente en el 36.0%, con una marcada diferencia entre los dos grupos siendo mayor en LCS (38.5% vs 27.1%, $p=0.016$). Dentro de los tipos de CN destaca que el 50% de los pacientes con irregularidades tenía este antecedente, significativamente superior al resto de subgrupos.
- En el **tabaquismo** también había una diferencia apreciable entre el 26.4% de los pacientes con LCS, el 24.0% de los pacientes de la muestra total y el 15.8% de los casos con CN ($p=0.013$).
- Sólo un 4.6% tenían **antecedentes familiares** de cardiopatía isquémica.
- Casi toda la muestra tenía **algún factor de riesgo cardiovascular** (92.9%), porcentaje que se reducía significativamente en el grupo con CN (88.0%) con respecto a LCS (94.3%).

Antecedentes de enfermedad cardiovascular

- Un 17.2% tenía antecedente de **infarto agudo de miocardio**, siendo mucho mayor en los pacientes con LCS (20.6%) que en el grupo de CN (5.3%) con $p<.001$. Y lo mismo ocurría con el antecedente de intervencionismo coronario percutáneo (17.7% vs 3.0%, $p<.001$). No hubo diferencias en el antecedente de IAM entre los tipos de CN, pero sí en ICP (ningún paciente con coronarias lisas)
- Otras enfermedades cardiovasculares como el **ictus** previo, la **ICC**, o la **enfermedad arterial periférica**, se encontraron en un 6.5%, 3.8% y 5.3% respectivamente, sin diferencias significativas.

- Por otro lado, apenas había pacientes en **diálisis** (solo 5), pero todos ellos en el grupo CN.

Tratamiento previo

- Los **IECA** eran los fármacos más habituales: 46.8% de la muestra total, 48.3% en LCS y 41.4% en el grupo CN, sin diferencias estadísticamente significativas.
- **Estatinas**: 43.6% del total y 45.7% en LCS, frente a un 36.1% en el grupo CN ($p=.048$), dentro de este último también se observa una mayor frecuencia en el tipo irregularidades (53.6%), pero sin alcanzar la significación estadística ($p=.09$)
- **Antiagregantes**, un 37.3% del total de la serie, aumentando a un 41.1% en LCS y disminuyendo a un 24.1% en el grupo CN ($p<.001$).
- **Betabloqueantes** el 26.9% del total de la muestra, sin diferencias significativas en función de la presencia o no de lesiones significativas. Dentro de CN se observó una tendencia a mayor uso previo en el tipo placas 30-50%: 42.1%.

Tabla 5: Análisis descriptivo. Variables de los antecedentes

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
HTA	72.1 % (435)	72.8 % (342)	69.9 % (133)	.519	67.4 % (58)	71.4 % (20)	78.9 % (15)	.612
DISLIPEMIA	58.2 % (351)	59.4 % (279)	54.1 % (72)	.281	48.8 % (42)	57.1 % (16)	73.7 % (14)	.13
DM	36.0 % (217)	38.5 % (181)	27.1 % (36)	.016	22.1 % (19)	50.0 % (14)	15.8 % (3)	.08
TABAQUISMO	24.0 % (145)	26.4 % (124)	15.8 % (21)	.013	16.3 % (14)	14.3 % (4)	15.8 % (3)	.97
A. FAMILIARES	4.6 % (28)	5.1 % (24)	3.0 % (4)	.316	2.3 % (2)	7.1 % (2)	--	.306
FRCV	92.9 % (560)	94.3 % (443)	88.0 % (117)	.015	88.4 % (76)	78.6 % (22)	100 % (19)	.084
IAM	17.2 % (104)	20.6 % (97)	5.3 % (7)	<.001	3.5 % (3)	7.1 % (2)	10.5 % (2)	.407
ICP	14.4 % (87)	17.7 % (83)	3.0 % (4)	<.001	--	7.1 % (2)	10.5 % (2)	.018
E. ART. PERIFÉRICA	5.3 % (32)	5.7 % (27)	3.8 % (5)	.371	3.5 % (3)	3.6 % (1)	5.3 % (1)	.933
ICTUS	6.5 % (39)	7.0 % (33)	4.5 % (6)	.303	3.5 % (3)	3.6 % (1)	10.5 % (2)	.394
IC	3.8 % (23)	4.0 % (19)	3.0 % (4)	.584	2.3 % (2)	7.7 % (2)	--	.306
TTO. PREVIO:								
-ANTIAGR.	37.3 % (225)	41.1 % (193)	24.1 % (32)	<.001	19.8 % (17)	32.1 % (9)	31.6 % (6)	.293
-BBK	26.9 % (162)	28.3 % (133)	21.8 % (29)	.137	18.6 % (16)	17.9 % (5)	42.1 % (8)	.068
-IECA	46.8 % (282)	48.3 % (227)	41.4 % (55)	.157	40.7 % (35)	53.6 % (15)	26.3 % (5)	.173
-ESTATINA	43.6 % (263)	45.7 % (215)	36.1 % (48)	.048	31.4 % (27)	53.6 % (15)	31.6 % (6)	.095

Figura 6: Diagrama de barras dobles. ANTECEDENTES -1-

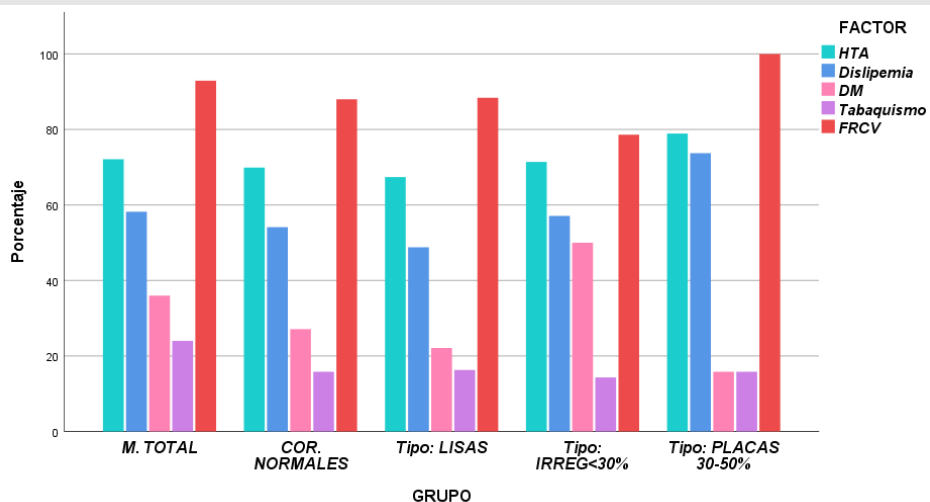


Figura 7: Diagrama de barras dobles. ANTECEDENTES -2-

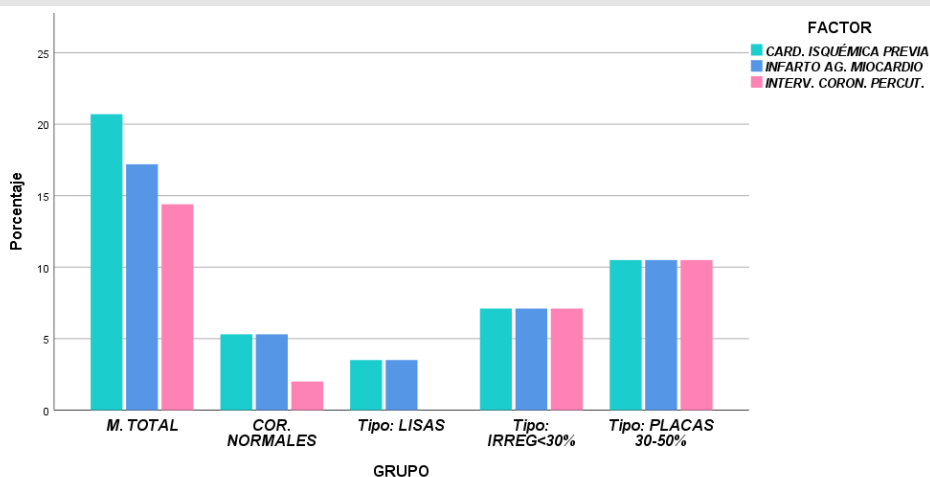
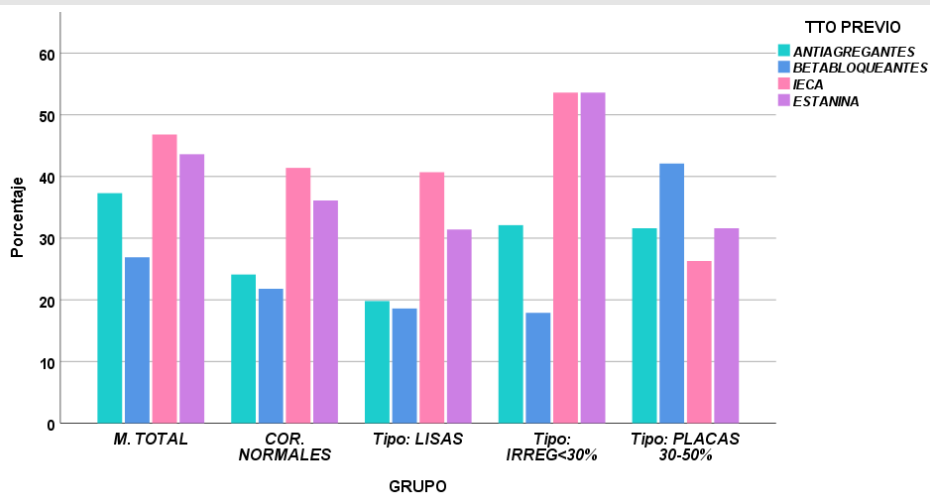


Figura 8: Diagrama de barras dobles. TRATAMIENTOS PREVIOS



5.1.2. Características del episodio índice.

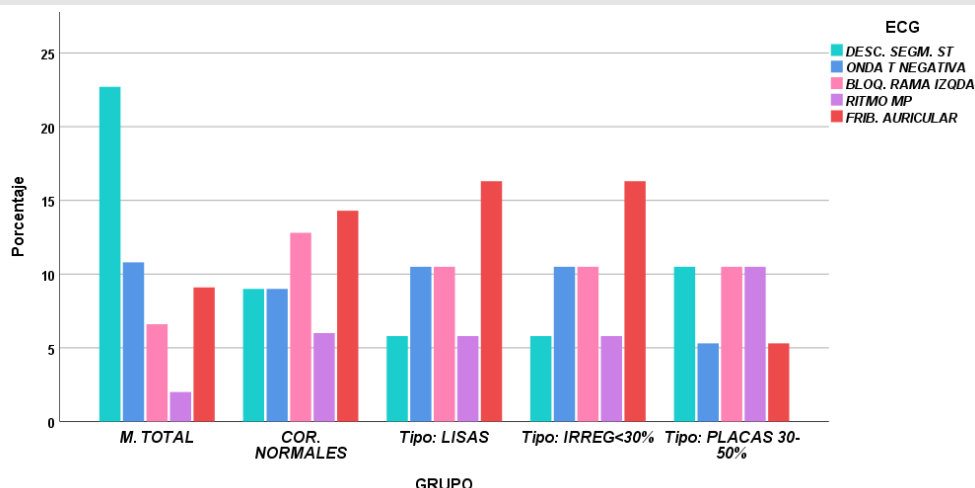
En la muestra global fue más frecuente el **DT en reposo** que en esfuerzo (63.7% vs 36.3%) y **único** que el recurrente (55.2% vs 44.8%). Estas características fueron significativamente distintas en los dos grupos, de manera que los pacientes con CN presentaron con más frecuencia dolor en reposo y único ($p < .001$), sin observar diferencias significativas entre los subgrupos de CN.

En cuanto a los hallazgos en el **ECG**, se observó un **descenso del segmento ST** en el 22.7% de la muestra total, siendo significativamente más frecuente en pacientes con LCS (26.6%) que en el grupo CN (9%). Se registraron **ondas T negativas** en el 10.8% en la muestra, sin cambios entre los grupos. Menos frecuentes fueron el **bloqueo de rama izquierda** (BRIHH) (6.6%) y el ritmo de **marcapasos** (MP) (2.0%), apareciendo con más frecuencia en el grupo CN (12.8% y 6.0% respectivamente). Por último, se registró **fibrilación auricular** (FA) en un 9.1% de los pacientes de la muestra total y se incrementó un 14.3% en el grupo con CN frente a un 7.7% en LCS ($p = .021$). Los subgrupos angiográficos de CN no mostraron diferencias significativas en estas variables ECG.

Tabla 6: Análisis descriptivo. Variables del episodio índice: características del DT y ECG

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
DOLOR EN REPOSO	63.7 % (384)	60.6 % (285)	74.4 % (99)	.004	70.9 % (61)	78.6 % (22)	84.2 % (16)	.415
DOLOR ÚNICO	55.2 % (333)	51.5 % (242)	68.4 % (91)	.001	70.9 % (61)	67.9 % (19)	57.9 % (11)	.541
ECG:								
DESCENSO ST	22.7 % (137)	26.6 % (125)	9.0 % (12)	<.001	5.8 % (5)	17.9 % (5)	10.5 % (2)	.150
T NEGATIVA	10.8 % (65)	11.3 % (53)	9.0 % (12)	.460	10.5 % (9)	7.1 % (2)	5.3 % (1)	.717
↓ST O T NEGAT	33.5 % (202)	37.9 % (178)	18.0 % (24)	<.001	16.3 % (14)	25.0 % (7)	15.8 % (3)	.559
BRIHH	6.6 % (40)	4.9 % (23)	12.8 % (17)	.002	10.5 % (9)	21.4 % (6)	10.5 % (2)	.304
RITMO MP	2.0 % (12)	0.9 % (4)	6.0 % (8)	.001	5.8 % (5)	3.6 % (1)	10.5 % (2)	.611
BRIHH O MP	9.1 % (51)	5.7 % (27)	14.3 % (19)	<.001	16.3 % (14)	25.0 % (7)	15.8 % (3)	.559
FA	9.1 % (55)	7.7 % (36)	14.3 % (19)	.021	16.3 % (14)	14.3 % (4)	5.3 % (1)	.462

Figura 9: Diagrama de barras dobles. ECG.



La **tensión arterial sistólica (TAS)**, **tensión arterial diastólica (TAD)** y la **frecuencia cardiaca (FC)** presentaron unos índices de forma (asimetría y curtosis) dentro de los intervalos admitidos como normales. Los valores de las tres variables fueron similares en todos los grupos. La tabla 7 resume su exploración y su descriptiva.

Tabla 7: *Análisis descriptivo.* Variables del episodio índice: constantes (sin diferencias significativas)

	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)
TENSIÓN ART. SISTÓLICA						
<i>Media y (Desv. Estándar)</i>	144.6 (30.2)	144.5 (30.7)	144.8 (28.3)	145.5 (29.2)	144.1 (25.4)	142.3 (29.6)
<i>Mediana y (Imp. Intercuartil)</i>	140.0 (44.0)	140.0 (43.2)	140.0 (45.0)	140.0 (47.5)	146.0 (35.0)	144.0 (47.0)
<i>Rango (min. – máx.)</i>	70 / 225	70 / 225	78 / 223	97 / 223	78 / 192	102 / 212
<i>Asimetría / Curtosis</i>	0.41 / -0.30	0.41 / -0.32	0.43 / -0.22	0.58 / -0.34	-0.38 / 0.36	0.55 / -0.03
TENSIÓN ART. DIASTÓLICA	SERIE	LESIONES	CN	LISAS	IRREGUL.	PLACAS
<i>Media y (Desv. Estándar)</i>	78.3 (15.9)	78.0 (16.1)	79.4 (15.5)	81.0 (15.8)	76.4 (13.6)	76.7 (16.3)
<i>Mediana y (Imp. Intercuartil)</i>	76.0 (22.0)	76 (21.0)	78.0 (21.0)	80.0 (20.0)	76.0 (21.5)	76.0 (24.0)
<i>Rango (min. – máx.)</i>	40 / 138	40 / 138	46 / 135	50 / 135	46 / 100	49 / 117
<i>Asimetría / Curtosis</i>	0.56 / 0.44	0.56 / 0.38	0.61 / 0.73	0.73 / 0.91	-0.05 / -0.60	0.58 / 0.51
FRECUENCIA CARDIACA	SERIE	LESIONES	CN	LISAS	IRREGUL.	PLACAS
<i>Media y (Desv. Estándar)</i>	79.6 (16.6)	79.4 (16.6)	80.3 (16.6)	79.4 (15.8)	83.5 (17.5)	77.2 (18.9)
<i>Mediana y (Amp. Intercuartil)</i>	78.0 (22.0)	78 (23)	78.0 (20.0)	77.5 (20.0)	78.5 (21.0)	80.0 (28.0)
<i>Rango (min. – máx.)</i>	45 / 125	79 / 124	45 / 125	45 / 125	51 / 121	48 / 120
<i>Asimetría / Curtosis</i>	0.45 / -0.22	0.46 / -0.28	0.41 / 0.06	0.51 / 0.30	0.38 / -0.24	0.23 / -0.02

Los resultados de la **clase Killip** se resumen en la tabla 8. Como se observa en ella, la mayoría de la muestra (un 91.0%) se encontraban en Killip 1. El porcentaje de pacientes con Killip mayor o igual a 2 fue superior en pacientes con LCS (10.2%) que en CN (4.5%), $p=.048$.

Tabla 8: *Análisis descriptivo.* Variables del episodio índice: Clase Killip

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	P	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	P
CLASE KILLIP								
• 1	91.0 % (549)	89.8 % (422)	95.5 % (127)		96.5 % (83)	96.4 % (27)	89.5 % (17)	
• 2	6.8 % (41)	7.4 % (35)	4.5 % (6)		3.5 % (3)	3.6 % (1)	10.5 % (2)	
• 3	1.8 % (11)	2.3 % (11)	--		--	--	--	
• 4	0.3 % (2)	0.4 % (2)	--		--	--	--	
KILLIP => 2	9.0 % (54)	10.2 % (48)	4.5 % (6)	.048	3.5 % (3)	3.6 % (1)	10.5 % (2)	.394

5.1.2.1 Variables analíticas

Los valores de hemoglobina (Hb) y filtrado glomerular (FG) según sus índices de forma y sus gráficos Q-Q tendían hacia la normalidad estadística. Por el contrario, leucocitos y creatinina presentaban bien asimetrías o bien altas concentraciones de valores muy similares, que las alejaban de dicha normalidad estadística.

Los valores de los estadísticos descriptivos de estas variables muestran una media similar en ambos grupos en cuanto a hemoglobina, leucocitos, creatinina y filtrado glomerular (FG). Sin embargo, al dicotomizar el FG, había un porcentaje significativamente mayor de pacientes con $FG < 30$ ml/min en el grupo de CN (9 vs 4.3%, $p=.034$). Dentro de los pacientes con CN, la Hb y leucocitos no difirieron de forma significativa, pero destacan unos parámetros de función renal (creatinina y FG) peores en el subgrupo de CN con placas 30-50%, así como un incremento del porcentaje de pacientes con $FG < 30$ a en función del subtipo de CN. Los resultados se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9: Análisis descriptivo. Variables del episodio índice: análisis

	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
HEMOGLOBINA								
<i>Media (DE)</i>	13.47 (1.88)	13.47 (1.94)	13.48 (1.65)	.947	13.73 (1.61)	12.98 (1.57)	13.12 (1.78)	.067
<i>Mediana (Amp. Intercuartil)</i>	13.70 (2.70)	13.7 (2.8)	13.50 (2.50)		13.80 (2.17)	13.00 (2.05)	13.00 (3.00)	
<i>Rango (min / máx.)</i>	6.8 / 18.8	6.8 / 18.8	9.6 / 17.0		9.6 / 16.8	10.3 / 17.0	9.8 / 16.0	
<i>Asimetría / Curtosis</i>	-0.44 / -0.04	-0.49 / -0.02	-0.15 / -0.50		-0.28 / -0.38	0.48 / 0.24	-0.38 / -0.67	
LEUCOCITOS	SERIE	LESIONES	CN		LISAS	IRREGUL.	PLACAS	
<i>Media (DE)</i>	8822(2918)	8864 (2717)	8670 (3546)	.499	8515 (2726)	9520 (5750)	8121 (2447)	.331
<i>Mediana (Amp. Intercuartil)</i>	8350 (3620)	8500 (3595)	7980 (3740)		7990 (3668)	7310 (4538)	8510 (3220)	
<i>Rango (min / máx.)</i>	2700 / 6500	3300 / 19670	2700 / 26500		4210 / 17240	2700 / 26500	4410 / 13170	
<i>Asimetría / Curtosis</i>	1.37 / 4.19	0.86 / 1.06	2.19 / 7.68		0.99 / 0.89	1.91 / 3.47	0.39 / -0.20	
CREATININA	SERIE	LESIONES	CN		LISAS	IRREGUL.	PLACAS	
<i>Media (DE)</i>	1.11 (0.70)	1.08 (0.52)	1.19 (1.12)	.148	1.04 (0.70)	1.13 (0.53)	1.95 (2.41)	.005
<i>Mediana (Amp. Intercuartil)</i>	0.94 (0.41)	0.95 (0.42)	0.91 (0.41)		0.90 (0.34)	0.93 (0.47)	1.03 (1.69)	
<i>Rango (min. / máx.)</i>	0.4 / 10.7	0.4 / 6.7	0.5 / 10.7		0.5 / 5.2	0.6 / 2.7	0.7 / 10.7	
<i>Asimetría / Curtosis</i>	6.77 / 71.95	4.37 / 34.26	5.81 / 42.22		4.83 / 26.52	1.73 / 2.81	3.10 / 10.39	
FILTRADO GLOMERULAR	SERIE	LESIONES	CN		LISAS	IRREGUL.	PLACAS	
<i>Media (DE)</i>	63.30 (21.54)	63.1 (20.8)	64.01 (23.88)	.677	67.43 (22.97)	59.65 (20.64)	54.96 (29.65)	.065
<i>Mediana (Amp. Intercuartil)</i>	61.00 (14.60)	61.0 (9.4)	61.00 (23.10)		61.00 (22.70)	61.00 (25.40)	61.00 (47.10)	
<i>Rango (min. / máx.)</i>	4.8 / 155.0	6 / 144	4.8 / 155.0		8.8 / 155.0	17.1 / 103.0	4.8 / 107.7	
<i>Asimetría / Curtosis</i>	0.60 / 1.51	0.76 / 1.48	0.19 / 1.49		0.62 / 2.26	-0.22 / 0.21	-0.24 / -0.63	
FG<30	5.3 % (32)	4.3 % (20)	9.0 % (12)	.034	4.7 % (4)	10.7 % (3)	26.3 % (5)	.011

La tabla 10 resume la descriptiva de todas las variables recogidas y creadas al respecto de la **troponina**. Las variables no se ajustaban a la normalidad estadística, mostrando gran asimetría y altas concentraciones en un punto. El 89,2% de los pacientes presentaron un primer valor de troponina por encima del percentil 99 de la población (14 ng/L). Destaca que los valores de Tn a la llegada, segunda determinación y valor máximo eran significativamente inferiores en los pacientes con CN (p=.001) con respecto a los pacientes con LCS. Se evaluó el valor de Tn máxima también de forma

dicotómica, tal y como se describe en el apartado de métodos (3.5.1), según el valor fuera superior o inferior al valor del primer cuartil de la muestra global (en este caso 32 ng/L: $Tn < 32$) o un valor avalado por trabajos previos ($Tn < 80$ ng/L) (71). Se observó un porcentaje mayor de pacientes con valores inferiores a esos umbrales en el grupo de CN frente a LCS (36.8% vs 21.6% para $Tn < 32$, $p < .001$, y 66.9% vs 45.6% para $Tn < 80$, $p < .001$).

Se evaluó la diferencia absoluta de Tn (ΔTn) entre la primera y segunda determinación en aquellos pacientes en los que ambas se hubieran extraído en un intervalo igual o inferior a 6 horas ($n=482$, 79.9% de la muestra). Tanto la media como la mediana de ΔTn fue mayor en los pacientes con LCS que en CN (28.4 vs 7.35 ng/L) pero sin llegar a la significación estadística. Esto fue similar al evaluarlo de forma relativa, calculando el porcentaje de cambio absoluto frente a la primera determinación ($\% \Delta Tn$, ver apartado 3.5.1), ya que la mediana de este valor fue 36% para LCS y 22% en CN, pero nuevamente sin confirmar significación estadística. Sin embargo, al evaluar el valor absoluto de forma dicotómica con un umbral de 20 ng/L, se observó que había un porcentaje de pacientes por debajo de ese valor significativamente mayor en el grupo de CN ($p < .001$). Se evaluó también el cambio porcentual de forma dicotómica tal y como se describe en el apartado de métodos, considerando como umbral el recomendado por la definición universal de IAM: 20% si la primera determinación de Tn era superior al percentil 99 de la población (14 ng/L) o 50% si era inferior (13,14). Tomando este umbral descrito, el 40% de la muestra tenía un $\% \Delta Tn$ inferior, con una tendencia no significativa ($p = .06$) a ser menos frecuente en el grupo de LCS (37.7%) que en CN (47.4%).

El análisis de los subtipos angiográficos de CN no reveló diferencias significativas entre ninguno de ellos con respecto a las variables derivadas de Tn.

Tabla 10: Análisis descriptivo. Variables del episodio índice: Troponina. *se considera significativo un delta Tn >20% si la primera determinación está por encima del percentil 99 de la normalidad y >50% si está por debajo.

TROPONINA INICIAL	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	P	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
Media (DE)	156.5 (415)	182.6 (465.7)	64.34 (87.8)	.001	67.4 (92.2)	58.4 (90.7)	59.3 (62.2)	.866
Mediana (Amp. Intercuartil AI)	40.7 (97.1)	44.7 (116.7)	31.0 (87.8)		30.2 (47.6)	24.5 (34.6)	39.2 (49.4)	
Rango (min./máx.)	2.90 / 5680	2.9 / 5680	2.90 / 476		3.90 / 476	14.1 / 464.9	2.9 / 263	
Asimetría / Curtosis	7.10 / 68.30	6.4 / 53.9	2.76 / 8.22		2.51 / 6.45	3.67 / 15.5	2.36 / 6.26	
TROPONINA 2ª DETERMINAC.	SERIE	LESIONES	CN	P	LISAS	IRREGUL.	PLACAS	P
Media (DE)	276.4 (610)	322.4 (677.3)	113.79 (183.88)	.001	18.5 (195)	112.0 (180.72)	92.6 (123.93)	.869
Mediana y (AI)	82.2 (201.9)	92.5 (240)	44.48 (98.51)		47.0 (126)	35.80 (59.90)	53.37 (71.48)	
Rango (min./máx.)	4.1 / 6326	10.7 / 6326.0	4.1 / 1314		4.1 / 1314	13.7 / 731.3	16.8 / 519.1	
Asim. / Curtosis	5.26 / 35.70	4.74 / 28.46	3.78 / 18.27		4.1 / 20.6	2.31 / 4.80	2.91 / 9.34	
VALOR MAX. TROPONINA	SERIE	LESIONES	CN	P	LISAS	IRREGUL.	PLACAS	P
Media (DE)	288.3 (645)	336.3 (717.6)	118.6 (186.0)	.001	24.4 (199)	113.8 (182.4)	99.7 (123.6)	.863
Mediana y (AI)	83.0 (205.9)	96.5 (46.3)	44.99 (102.95)		50.1 (139)	35.8 (59.39)	54.2 (68.0)	
Rango (min./máx.)	14.0 / 6326	14.0 / 6326	14.1 / 1314.0		14.4 / 1314	14.1 / 731.3	16.8 / 519	
Asim. / Curtosis	5.25 / 34.67	4.71 / 27.47	3.60 / 16.78		3.88 / 18.6	2.28 / 4.58	2.54 / 7.14	
Tn MÁXIMA < 32	24.9 % (150)	21.6 % (79)	36.8 % (49)	<.001	36.0% (31)	42.9 % (12)	31.6% (6)	.710
Tn MÁXIMA < 80	48.9 % (295)	45.6 % (167)	66.9 % (89)	<.001	64.0% (55)	75.0 % (21)	68.4% (13)	.522
DIF. ABS. DELTA (2ª - INICIAL)	SERIE (N=482)	LESIONES (N=470)	CN (N=116)	P	LISAS (N=75)	IRREG. (N=25)	PLACAS (N=16)	P
Media (DE)	107.2 (333)	122.8 (371.3)	58.03 (155.09)	.078	58.8 (168)	61.55 (139.4)	48.7 (111)	.965
Mediana y (AI)	19.45 (72.6)	28.4 (89.7)	7.35 (32.22)		9.06 (43.7)	6.1 (30.18)	6.49 (36)	
Rango (min./máx.)	0 / 4203	0 / 4203	0 / 1267		0 / 1297	0 / 608	0 / 428	
Asim. / Curtosis	7.85 / 76.45	7.27 / 63.74	5.45 / 37.23		5.91 / 40.4	3.10 / 10.11	3.11 / 10.6	
DELTA<20	50.4 % (243)	45.1 % (165)	67.2 % (78)	<.001	68.0% (51)	60.0 % (15)	75.0% (12)	.590
% DELTA (tanto por 1)	SERIE (N=482)	LESIONES (N=366)	CN (N=116)	P	LISAS (N=75)	IRREG. (N=25)	PLACAS (N=16)	P
Media (DE)	2.38 (10.14)	2.63 (10.89)	1.61 (7.32)	.380	1.98 (9.0)	0.70 (1.10)	1.30 (1.9)	.741
Mediana y (AI)	0.33 (1.45)	0.36 (1.48)	0.22 (1.04)		0.22 (0.9)	0.2 (0.94)	0.26 (2.2)	
Rango (min./máx.)	0 / 155	0 / 155	0 / 77		0 / 77	0 / 5	0 / 6	
Asim. / Curtosis	10.86 / 137	10.63 / 129.6	9.81 / 101.56		8.05 / 67.5	2.67 / 8.55	1.54 / 1.27	
% DELTA <20%	40.0 % (193)	37.7 % (138)	47.4 % (55)	.064	46.6% (35)	48.0 % (12)	50 % (8)	.977

Para terminar este apartado se calcularon los Scores GRACE y TIMI (tabla 11). Según nuestros resultados ambas variables tendían hacia la normalidad estadística en todos los grupos estudiados. Los valores promedio fueron significativamente inferiores para ambos índices en los pacientes con CN frente a LCS (142 vs 152 para GRACE, $p=.008$; 2.59 vs 3.41, $p<.001$). Así mismo, se observó dentro del grupo de CN que las puntuaciones de los pacientes con coronarias lisas eran significativamente inferiores al resto ($p<.001$)

Tabla 11: Análisis descriptivo. Variables del episodio índice: GRACE y TIMI score.

GRACE SCORE	MUESTRA total (N=602)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=132)	p	Tipo: LISAS (N=85)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
<i>Media y (Desv. Estándar)</i>	150.28 (36.6)	152.36 (38.1)	142.86 (30.10)	.008	134.9 (27.6)	158.8 (27.1)	155.0 (33.1)	<.001
<i>Mediana y (Amp. Intercuartil)</i>	147.78 (47.0)	149.02 (50.3)	139.82 (37.82)		132.0 (37.4)	155.9 (38.0)	156.9 (50.4)	
<i>Rango (min. – máx.)</i>	53.4 / 288.6	53.4 / 288.6	80.3 / 255.0		80.3 / 255.0	100.1 / 216.4	87.9 / 204.5	
<i>Asimetría / Curtosis</i>	0.47 / 0.27	0.41 / 0.11	0.44 / 0.70		0.89 / 3.01	0.27 / 0.15	-0.60 / -0.12	
TIMI SCORE	SERIE	LESIONES	CN	p	LISAS	IRREGUL.	PLACAS	p
<i>Media y (Desv. Estándar)</i>	3.23 (1.37)	3.41 (1.39)	2.59 (1.09)	<.001	2.28 (1.01)	3.25 (0.86)	3.00 (1.15)	<.001
<i>Mediana y (Amp. Intercuartil)</i>	3.00 (2.00)	3.00 (2.00)	3.00 (1.00)		2.00 (2.00)	3.00 (1.00)	3.00 (2.00)	
<i>Rango (min. – máx.)</i>	1 / 7	1 / 7	1 / 5		1 / 5	2 / 5	1 / 5	
<i>Asimetría / Curtosis</i>	0.33 / -0.31	0.24 / -0.38	0.30 / -0.47		0.33 / -0.64	0.36 / -0.55	0.48 / -0.43	

5.1.2.2. Estudio diagnóstico del ingreso.

Los valores de la **fracción de eyección del ventrículo izquierdo** (FEVI) (tabla 12) presentaban algún desvío, aunque no excesivamente grande, con respecto al modelo de la normalidad estadística. El promedio en el grupo total rondó el 58%, siendo ligera pero significativamente inferior en el grupo LCS (57.5% vs 60.95%, $p=.008$). Al usar el corte del 55%, superaban este punto un 73.6% de la serie completa y 71.1% de LCS, valor que aumentaba hasta el 82.7% en el grupo con CN ($p=.08$). No se observaron diferencias entre los tipos de CN.

Tabla 12: *Análisis descriptivo.* Variables del estudio diagnóstico del ingreso.

FRACCIÓN DE EYECCIÓN	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
Media (DE)	58.08 (10.1)	57.5 (10.0)	60.14 (9.82)	.008	60.5 (8.9)	58.36 (70.7)	60.95 (12.2)	.555
Mediana y (Amp. Intercuartil)	60.00 (11.0)	60.00 (11.0)	60.00 (10.00)		60.00 (8.00)	60.00 (14.00)	62.00 (19.0)	
Rango (min/máx)	18 / 81	18 / 81	26 / 81		28 / 81	26 / 75	28 / 78	
Asim / Curtosis	0.96 / 1.29	-0.92 / 1.19	-1.18 / 2.12		-1.22 / 2.7	-1.20 / 1.95	-1.13 / 1.5	
FEVI > 55%	73.6% (444)	71.1 % (334)	82.7 % (110)	.008	87.2% (75)	75.0 % (21)	73.7% (14)	.177

La **hipertrofia ventricular izquierda** apareció en un 41.6%, similar en LCS y CN. Se apreció una **disfunción regional** en un 34.7% de la serie completa, aumentando hasta un 38.7% en LCS, pero se redujo de forma notable entre los casos con CN (20.3%) ($p < .001$). No se observaron diferencias en ambas variables entre los subtipos angiográficos de CN

Se realizó una **RMN** al 14.9% del total, de forma esperable fue mucho menor este estudio en LCS (7.7%) que en CN (40.6%) y sobre todo en el tipo lisas (45.6%).

A todos los pacientes se les realizó una **coronariografía** (criterio de inclusión), los hallazgos se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: *Análisis descriptivo.* Variables del estudio diagnóstico del ingreso

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
HPERTORFIA VENT. IZQDA	41.6% (251)	41.7% (196)	41.4 % (55)	.943	39.5% (34)	35.7 % (10)	57.9% (11)	.269
DISFUNCIÓN REGIONAL	34.7% (209)	38.7% (182)	20.3 % (27) $P < .001$	<.001	16.3% (14)	28.6 % (8)	26.3% (5)	.291
RMN	14.9 % (90)	7.7% (36)	40.6 % (54)		46.5% (40)	25 % (7)	36.8 % (7)	
N.º de vasos								
• 0	22.1% (133)	--	100 % (133)		100%(86)	100 % (28)	100%(19)	
• 1	35.7% (215)	45.7% (215)	--		--	--	--	
• 2	26.7% (161)	34.3% (161)	--		--	--	--	
• 3	15.6% (94)	20% (94)	--		--	--	--	
• TCl	6.0 % (36)	7.7% (36)	--		--	--	--	

El diagnóstico de **MINOCA** según los criterios actualmente aceptados se pudo establecer en el 91% de los pacientes con CN, siendo el porcentaje algo menor (87.2%) en el grupo de coronarias lisas frente a los otros subtipos. Se llegó a un diagnóstico etiológico específico en menos de un 15%, siendo el IAM tipo 2 el más frecuente. Los pacientes que no se clasificaron como MINOCA fueron 6 pacientes en los que el daño miocárdico fue de origen no isquémico (5 miocarditis y 1 takotsubo), 4 diagnósticos de miocardiopatía hipertrófica (en la RM realizada tras el cateterismo) y 2 casos secundarios a patología no cardíaca (neumonía y broncoespasmo severo); todos estos pacientes salvo uno (91.7%) tenían coronarias lisas en la coronariografía.

Tabla 14: *Análisis descriptivo.* Diagnóstico en pacientes con coronarias normales

VARIABLE	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)
Dx MINOCA	91.0 % (121)	87.2 % (75)	96.4 % (27)	100 % (19)
CAUSA: IAM TIPO 2	8.3 % (11)	8.1 % (7)	10.7 % (3)	5.3 % (1)
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	3.0 % (4)	3.5 % (3)	3.6 % (1)	--
VASOESPASMO	1.6 % (2)	1.2 % (1)	3.6 % (1)	--
FÍSTULA	1.6 % (2)	2.4 % (2)	--	--
SIN CAUSA	85.7 % (114)	84.9 % (73)	82.1 % (23)	94.7 % (18)
DX ELEVAC. Tn POR:				
DAÑO MIOCÁRDICO	1.5 % (2)	2.3 % (2)	--	--
CAUSA NO ISQUÉMICA	4.5 % (6)	5.8 % (5)	3.6 % (1)	--

5.1.2.3. Eventos durante el ingreso inicial.

La tasa de eventos en el ingreso fue muy baja. Así los exitus (4) y los reinfartos (3) se produjeron en pacientes de la serie con LCS. Algo más frecuente, pero por debajo de un 3% del total de la muestra, fue la insuficiencia cardíaca: 12 pacientes, 2 con CN; y la angina recurrente: 16, 1 del grupo CN.

Tabla 15: *Análisis descriptivo.* Eventos durante el ingreso inicial.

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30- 50% (N=19)
EXISTUS EN LA HOSPITALIZAC.	0.7 % (4)	0.9 % (4)	--	--	--	--
REINFARTO	0.5 % (3)	0.6 % (3)	--	--	--	--
INSUFICIENCIA CARDIACA	2.0 % (12)	2.1 % (10)	1.5 % (2)	1.2 % (1)	--	5.3 % (1)
ANGINA RECURRENTE	2.7 % (16)	3.2 % (15)	0.8 % (1)	1.2 % (1)	--	--

5.1.2.4. Tratamiento.

La tabla 16 resume la descriptiva de los tratamientos realizados. En cuanto a la revascularización, se realizó mediante **intervencionismo coronario percutáneo (ICP)** en un 51.9% y con **cirugía** de derivación aortocoronaria en un 9.6%. Como es lógico, ninguno de estos casos es un paciente con CN.

En cuanto al tratamiento médico al alta, el 91.2% de los pacientes fueron antiagregados con **AAS**, un porcentaje mayor (96%) en LCS que en CN (70.7%), $p<.001$. Las diferencias entre los grupos fueron mucho más marcadas en cuanto a la doble antiagregación, que se pautó en un 83% del grupo LCS frente a un 27.1% en CN ($p<.001$), siendo el segundo antiagregante principalmente clopidogrel. Las **estatinas**, **betabloqueantes** e **IECA** se pautaron en un 90.2%, 85.8% y 79.6% de la muestra respectivamente, todos ellos fueron pautados en un porcentaje significativamente menor de pacientes con CN en comparación con aquellos con LCS. Finalmente, se indicó **anticoagulación oral** en el 10.4% del total y en el 15.8% del grupo CN, siendo menos frecuente (8.8%) en el grupo LCS ($p=.02$). Dentro de los tipos angiográficos de CN, las únicas diferencias se observaron en el uso de doble antiagregación, que fue significativamente menor en los pacientes con coronarias lisas.

Tabla 16: *Análisis descriptivo.* Variables del tratamiento realizado y al alta.

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
ICP	51.9% (313)	66.6% (313)	--		--	--	--	
CIRUGÍA	9.6% (58)	12.3% (58)	--		--	--	--	
AAS	91.2% (546)	96.2% (452)	70.7% (94)	<.001	66.3% (57)	75.0% (21)	84.2% (16)	.255
DOBLE ANTIAGR.	70.8% (424)	83.3% (388)	27.1% (36)	<.001	19.8% (17)	39.3% (11)	42.1% (8)	.037
CLOPIDOGREL	69.3% (415)	80.0% (376)	29.3% (39)	<.001	22.1% (19)	39.3% (11)	47.4% (9)	.039
TICAGRELOR	2.3% (14)	3.0% (14)	--	.048	--	--	--	
PRASUGREL	1.5% (9)	1.9% (9)	--	.219	--	--	--	
ESTATINA	90.2% (549)	94.2% (439)	75.9% (101)	<.001	73.3% (63)	82.1% (23)	78.9% (15)	.600
BETABLOQUEANTE	85.8% (514)	88.4% (412)	76.7% (102)	.001	74.4% (64)	78.6% (22)	84.2% (16)	.636
IECA	79.6% (477)	82.2% (383)	70.7% (94)	.004	70.9% (61)	75.0% (21)	63.2% (12)	.679
ANTICOAGULANTE	10.4% (62)	8.8% (41)	15.8% (21)	.020	18.6% (16)	14.3% (4)	5.3% (1)	.342

5.1.3. Eventos en el seguimiento.

El tiempo de seguimiento máximo fue de 91 meses (7,58 años). La mediana fue de 61.6 meses, siendo el tiempo medio de 58.6 meses (IC al .95: 56.8 – 60.4; desviación estándar: 22.6 meses). La variable se distribuyó claramente de forma no normal (figura 10) con escasa presencia de pacientes con menos de 50 meses de seguimiento (19.1%). A partir de ese punto, se incrementa la cantidad de pacientes seguidos, estando el intervalo 50-70 meses como el tiempo con más concentración de pacientes (46.3%; cerca de la mitad de la muestra estudiada).

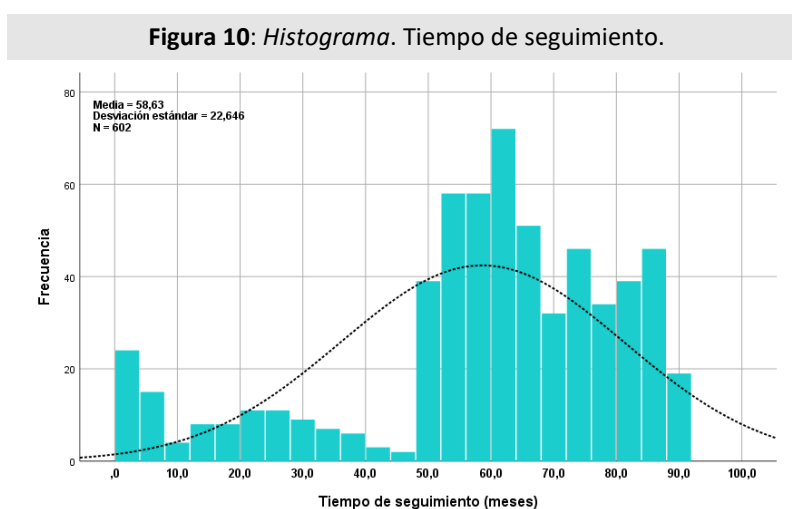


Tabla 17: Análisis descriptivo. Variable del tiempo de seguimiento máximo.

TIEMPO SEGUIMIENTO (MESES)	MUESTRA total (N=602)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=132)	Tipo: LISAS (N=85)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)
Media y (Desv. Estándar)	58.6 (22.6)	58.4 (23.0)	59.3 (21.3)	64.7 (16.1)	49.3 (26.7)	49.9 (25.0)
Mediana y (Amp. Intercuartil)	61.6 (22.3)	61.7 (23.0)	61.6 (21.3)	64.2 (19.8)	59.6 (38.1)	55.0 (33.6)
Rango (min. – máx.)	0.2 / 91.0	0.2 / 90.3	1.4 / 91.0	13.4 / 91.0	2.2 / 86.9	1.4 / 88.3
Asimetría / Curtosis	-1.04 / 0.50	-1.05 / 0.42	-1.00 / 0.81	-0.69 / 1.03	-0.63 / -0.82	-0.50 / -0.38

Tal y como se describe en el apartado de métodos, la variable principal de evaluación fue el combinado de evento cardiovascular mayor (MACE): muerte por cualquier causa, reinfarto o necesidad de nueva revascularización. Presentaron un evento cardiovascular mayor el 38.5% de la muestra total, con una frecuencia mayor en el grupo LCS (41.5%) que en el grupo CN (27.8%) ($p=.012$), dentro del cual se observaron diferencias significativas, con 18.6% en el grupo de lisas 39.3% en irregularidades y 52.6% en el tipo de placas ($p=.004$).

Tabla 18: Análisis descriptivo. Variables de los EVENTOS durante el SEGUIMIENTO: EV. CARDIOVASCULAR MAYOR

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	P
MACE	38.5% (232)	41.5% (195)	27.8% (37)	.012	18.6% (16)	39.3 % (11)	52.6 % (10)	.004
<i>Tiempo (semanas)</i>								
Media (DE)	115.7 (98.6)	112.6 (98.2)	132.3 (100.3)		163 (122)	114 (90.4)	103.9 (57.5)	
Mediana (AI)	98.0 (65.25)	90.1 (170.7)	116.0 (144.5)		122 (210)	118.0 (190)	110.0 (103)	
Rango (min.máx.)	1 / 371	1 / 371	5 / 362		5 / 362	10 / 250	6 / 170	
Asim. / Curtosis	0.64/-0.59	0.64 / -0.65	0.71 / -0.31		0.34 / -1.36	0.39 / -1.26	-0.69 / -0.76	

Se observó un 27.5% de mortalidad en el seguimiento en la muestra total, sin diferencias entre LCS y CN (28.5% y 24.1% respectivamente, $p=.528$), pero que aumentó en función del tipo de CN desde un 16.3% en las lisas hasta un 47.4% en las placas ($p=.009$). Solo un 1.7% de los éxitus se produjeron en el primer mes y un 7.0% dentro del primer año, sin diferencias entre los grupos (Tabla 19).

Tabla 19: Análisis descriptivo. Variables de los EVENTOS durante el SEGUIMIENTO: EXITUS

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	P	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
EXITUS	27.5% (166)	28.5% (134)	24.1% (32)	.528	16.3% (14)	32.1 % (9)	47.4 % (9)	.009
MUERTE CARDIACA	10.6% (64)	12.1% (57)	5.3% (7)		2.3% (2)	10.7 % (3)	10.5 % (2)	
<i>Tiempo (semanas)</i>								
Media (DE)	135.3 (99)	130.2 (96.5)	156.8 (110.8)		212.5 (107)	97.03 (99.7)	129.9 (92.9)	
Mediana (AI)	125.5 (163)	124.0 (168.6)	134.5 (189.2)		210.5 (202)	99 (102.5)	154.0 (126.3)	
Rango (min/máx)	1 / 394	1 / 346	6 / 394		57 / 394	10 / 329	6 / 310	
Asim. / Curtosis	0.45/ -0.745	0.39 / -0.87	0.523 / -0.74		0.14 / -1.3	1.7 / 3.6	0.50 / 0.66	NA
EXITUS 1er MES	1.7% (10)	2.1 % (10)	--	.128	--	--	--	
EXITUS 1er AÑO	7.0% (42)	7.7 % (36)	4.5 % (6)	.208	--	14.3 % (4)	10.5 % (2)	.003

Un 16.6% de la serie presentó un reinfarcto (tabla 20), con mayor frecuencia en el grupo con LCS (18.7% frente a 9.0% en el grupo CN, $p=.008$). En el primer año ya se observan diferencias significativas entre estos grupos (7.0% en LCS vs. 2.3% en CN, $p=.016$). Dentro de los pacientes con CN, varió en función del tipo yendo de menos a más desde un 5.8% en el tipo lisas hasta el 21.1% del tipo placas, aunque no alcanzó la significación estadística ($p=.106$).

Tabla 20: Análisis descriptivo. Variables de los EVENTOS durante el SEGUIMIENTO: REINFARTO

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
REINFARTO	16.6% (100)	18.7 % (88)	9.0 % (12)	.008	5.8% (5)	10.7% (3)	21.1% (4)	.104
<i>Tiempo (semanas)</i>								
Media (DE)	109.5 (102)	105.0 (101.5)	142.2 (108.9)		97.2 (149)	236.7 (18.1)	127.5 (27)	
Mediana (AI)	71.0 (177)	64.9 (177.5)	124.0 (191)		40 (203)	244.0	124 (150)	
Rango (min/máx)	1 / 371	1 / 371	5 / 362		5 / 362	216 / 250	104 / 158	
Asim. / Curtosis	0.77 / -0.52	0.81 / -0.50	0.595 / -0.255		2.1 / 4.51	-1.5	2.1 / -4.7	
REIAM 1er MES	1.7 % (10)	1.9 % (9)	0.8 % (1)	.354	1.2% (1)	--	--	.759
REIAM 1er AÑO	7.0 % (42)	8.3 % (39)	2.3 % (3)	.016	3.5% (3)	--	--	.432

Se realizó una revascularización durante el seguimiento en un 9.3% de los pacientes del grupo completo, 11.1% en LCS frente a solo un 3.0% de CN (p=.004) (tabla 18).

Tabla 21: Análisis descriptivo. Variables de los EVENTOS durante el SEGUIMIENTO: REVASCULARIZACIÓN

VARIABLE	MUESTRA total (N=603)	Casos con LESIONES CORONARIAS (N=470)	Casos con CORONARIAS NORMALES (N=133)	p	Tipo: LISAS (N=86)	Tipo: IRREG<30% (N=28)	Tipo: PLACAS 30-50% (N=19)	p
REVASCULARIZACIÓN	9.3 % (56)	11.1 % (52)	3.0 % (4)	.004	1.2 % (1)	3.6 % (1)	10.5% (2)	.095
<i>Tiempo (semanas)</i>								
Media (DE)	112.3 (105)	112.0 (107.6)	116 (73.2)		--	--	--	
Mediana (AI)	76.0 (162)	75.5 (163.3)	104.0 (132)		--	--	--	
Rango (min/máx)	2 / 372	2 / 372	40 / 216		--	--	--	
Asim. / Curtosis	0.86 / -0.33	0.87 / -0.39	0.94 / 2.01		--	--	--	
1er MES	0.7 % (4)	0.9 % (4)	--	.286	--	--	--	
1er AÑO	4.0 % (24)	4.9 % (23)	0.8 % (1)	.009	--	--	--	

5.2 Predictores de coronarias normales

En esta parte del análisis estadístico se procedió a estudiar de forma univariante las relaciones de efecto de las variables recogidas sobre la presencia de CN. Para ello, se empleó el método de Regresión logística binaria. En los resultados se presentan: valores descriptivos que ayuden a la interpretación del sentido de la asociación cuando ésta exista, el tamaño del efecto mediante el coeficiente R^2 de Nagelkerke como un estimador de la magnitud de la relación junto a la correspondiente *odds ratio*.

5.2.1.- Análisis univariado

La tabla 22 resume el análisis del efecto univariante de las variables predictoras de los **antecedentes** incluyendo a las variables sociodemográficas (edad y sexo). Entre estas, se encontró que ser mujer se relaciona con las CN (33.2% vs 16.8%; OR=2.45) de forma significativa ($p<.001$) y con efecto moderado (4.9%). No así la edad, en la que no hubo significación ($p>.10$).

En consecuencia, la incidencia de las CN fue muy distinta en hombres y en mujeres. Desde nuestros datos se puede estimar, con una confianza del 95%, una incidencia de entre 2554 y 4235 por cada 10 mil mujeres / año de esta población y de entre 1309 y 2130 por cada 10 mil hombres / año con las características de esta población de estudio.

Entre los antecedentes propiamente dichos, se encontró una alta significación en los siguientes:

- Ausencia de antecedentes de infarto agudo de miocardio ($p<.001$; 25.3% vs 6.7%; OR=4.68) con un efecto predictivo moderado (5.3%).
- Ausencia de antecedentes de intervencionismo coronario percutáneo ($p<.001$; 25.0% vs 4.6%; OR=6.92) con un tamaño del efecto moderado (5.9%).
- Ausencia de tratamiento previo con Antiagregantes ($p<.001$; 26.7% vs 14.2%; OR=2.20) con un efecto predictivo moderado-bajo (3.2%).

Se observó significación, pero con menos potencia predictora en los siguientes:

- No tabaquismo ($p<.05$; 24.5% vs 14.5; OR=1.91) y con efecto pequeño (1.3%).
- No tener factores de riesgo CV ($p<.05$; 37.2% vs 20.9%; OR=2.24) también con efecto pequeño (1.4%)

- No tener DM ($p < .05$; 25.1% vs 16.6%; OR=1.69) de nuevo con efecto pequeño (1.5%).
- Y no tener tratamiento previo con estatinas ($p < .05$; 25.0% vs 18.3; OR=1.49) y efecto una vez más, pequeño e incluso ya muy pequeño (1.0%)

La diálisis mostró una alta significación ($p < .001$) con las CN. Pero no fue posible estimar una OR puesto que los únicos 5 casos en diálisis eran pacientes con CN. Podría tratarse de una casualidad o podría estar indicando realmente una relación; pero no tenemos un número de casos suficiente como para tomar esta variable como un factor a considerar estadísticamente.

El resto de las variables no fueron estadísticamente significativas ($p > .10$), de modo que no tenemos evidencia alguna que nos haga sospechar que pueden ser predictoras de las CN.

Tabla 22: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras de los antecedentes, con respecto a Coronarias Normales. OR en referencia a la probabilidad de CN. (N=603)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=133)	NO normales (N=470)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
SEXO	Mujer / Varón	33.2% / 16.8%	66.8% / 83.2%	19.71**	.000	.049	2.45	1.65 / 3.64
EDAD (años)	Media (D.E.)	68.3 (13.2)	68.9 (13.0)	0.26 ^{NS}	.611	.001	1.00	0.98 / 1.02
CARD. ISQUEMICA PREVIA	No / Sí	26.4% / 5.6%	73.6% / 94.4%	19.93**	.000	.077	6.03	2.74 / 13.28
INF. AG. MIOCARDIO	No / Sí	25.3% / 6.7%	74.7% / 93.3%	14.55**	.000	.053	4.68	2.12 / 10.35
ICP PREVIA	No / Sí	25.0% / 4.6%	75.0% / 95.4%	13.73**	.000	.059	6.92	2.49 / 19.24
TTO ANTIAGREGANTE	No / Sí	26.7% / 14.2%	73.3% / 85.8%	12.44**	.000	.034	2.20	1.42 / 3.41
TABAQUISMO	No / Sí	24.5% / 14.5%	75.5% / 85.5%	6.22 *	.013	.017	1.91	1.15 / 3.18
FACT. RIESGO CARDIOV.	No / Sí	37.2% / 20.9%	62.8% / 79.1%	5.92 *	.015	.014	2.24	1.17 / 4.30
DM	No / Sí	25.1% / 16.6%	74.9% / 83.4%	5.82 *	.016	.015	1.69	1.10 / 2.58
TTO ESTATINAS	No / Sí	25.0% / 18.3%	75.0% / 81.7%	3.90 *	.048	.010	1.49	1.00 / 2.22
TTO BETABLOQ.	No / Sí	23.6% / 17.9%	76.4% / 82.1%	2.21 ^{NS}	.137	.006	1.42	0.90 / 2.24
TTO IECA	No / Sí	24.3% / 19.5%	75.7% / 80.5%	2.00 ^{NS}	.157	.005	1.32	0.90 / 1.96
DISLIPEMIA	No / Sí	24.2% / 20.5%	75.8% / 79.5%	1.16 ^{NS}	.281	.003	1.24	0.84 / 1.82
ACV PREVIA	No / Sí	22.5% / 15.4%	77.5% / 84.6%	1.06 ^{NS}	.303	.003	1.60	0.66 / 3.90
FAM. CARD. ISQUEMICA	No / Sí	22.4% / 14.3%	77.6% / 85.7%	1.01 ^{NS}	.316	.003	1.73	0.59 / 5.09
ENF. ARTERIAL PERIF.	No / Sí	22.4% / 15.6%	77.6% / 84.4%	0.80 ^{NS}	.371	.002	1.56	0.59 / 4.13
HTA	No / Sí	23.8% / 21.4%	76.2% / 78.6%	0.42 ^{NS}	.519	.011	1.15	0.75 / 1.75
ICC PREVIA	No / Sí	22.2% / 17.4%	77.8% / 82.6%	0.30 ^{NS}	.584	.001	1.36	0.45 / 4.06

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) † = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

En cuanto al análisis univariante de las características del episodio índice, se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 23):

- *Características del dolor torácico:* tanto el dolor único (27.3% vs 15.6%; OR=2.04) como el dolor en reposo (25.8% vs 15.5%; OR=1.89) se asociaron significativamente ($p < .01$) a las CN.
- *Variables del ECG:*
 - o Se apreció una relación significativa de la ausencia de descenso del segmento ST con CN (26.0% vs 8.8%; OR=3.65, $p < .001$; efecto 5.3%). Las ondas T negativas no se asociaron de forma estadísticamente significativa ($p > .20$). La variable de presencia de algún cambio ECG (descenso de ST y/u onda T) fue significativa, pero como la onda T no llegó a la significación y su validez clínica es menos sólida, se decidió utilizar el descenso de ST con vistas al modelo multivariante.
 - o La presencia de BRIHH ($p < .01$; efecto del 2.3%) y el ritmo marcapasos ($p < .01$; efecto del 2.8%) se juntaron en una variable logrando más significación ($p < .001$) y eficacia (4.3%) por lo que con vistas al futuro modelo multivariante se eligió a esta última (47.1% vs 19.7%; OR=3.61). La justificación clínica es que se trata de ECGs que no permiten una correcta interpretación de los cambios isquémicos.
 - o La FA se asoció a CN (34.5% vs 20.8%; OR=2.01) con $p < .05$.
- *PAS, PAD y FC* a la llegada no presentaron relación significativa con CN ($p > .05$).
- *Variables analíticas:*
 - o Hb y leucocitos y creatinina no se asociaron significativamente ($p > .05$)
 - o Tampoco se encontró asociación de CN con FG ($p > .05$), pero sí al considerarla como variable dicotómica con un punto de corte $< 30 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ ($p < .05$; 37.5% vs 21.2%; OR=2.23).
- *Troponina:*
 - o Valor máximo:
 - Cuantitativo: el pico de Tn fue significativamente menor en los pacientes con CN (medias: 118.6 vs 336.3, $p < .01$). La variable en forma cuantitativa tiene un efecto moderado del 6.0%.
 - Dicotómico: Tomando el valor del 1^{er} cuartil de la serie ($< 32 \text{ ng/L}$) se mantuvo el efecto significativo ($p < .001$) pero se pierde en tamaño del efecto. Sin embargo, al cortar por el umbral $< 80 \text{ ng/L}$ (valor avalado por la literatura, ver sección métodos) (30.2% vs 14.3%; OR= 2.59) se mantuvo además de la

significación ($p < .001$) un efecto semejante al de la variable continua (5.6%). Por esto se deduce que esta forma de medida de la troponina es la más adecuada.

- o Delta Tn: Tal y como se describe en el apartado de métodos, se analizó esta variable en el subgrupo de pacientes que tenían dos determinaciones de Tn en 6 horas o menos. Ni el valor absoluto ni su expresión porcentual llegaron a la significación estadística en su asociación con CN. Sin embargo, empleando el corte de diferencia absoluta < 20 ng/L sí que apareció una alta significación con respecto a las CN ($p < .001$; 32.1% vs 15.9%; OR=2.50) siendo el tamaño del efecto de este factor moderado (5.4%). La presencia de un % de delta Tn no significativo (ver apartado de métodos) mostró una tendencia a un mayor porcentaje de CN, pero que no alcanzó la significación estadística ($p = .06$)

Tabla 23: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras de las características del episodio índice, con respecto a CN. OR en referencia a la probabilidad de CN. (N=603)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=133)	NO normales (N=470)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
DOLOR	ÚNICO / >2 EPISOD.	27.3% / 15.6%	72.7% / 84.4%	11.76**	.001	.031	2.04	1.36 / 3.07
DOLOR	REPOSO / ESFUERZO	25.8% / 15.5%	74.2% / 84.5%	8.37**	.004	.022	1.89	1.23 / 2.91
DESC. SEG. ST	No / So	26.0% / 8.8%	74.0% / 91.2%	16.38**	.000	.053	3.65	1.95 / 6.84
ONDA T NEGATIVA	No / Sí	22.5% / 18.5%	77.5% / 81.5%	0.54 NS	.460	.001	1.28	0.66 / 2.48
Suma DESC. ST U ONDA T	No / Sí	27.2% / 11.9%	72.8% / 88.1%	17.32**	.000	.050	2.77	1.71 / 4.47
BLOQ. RAMA IZDA	Sí / No	42.5% / 20.6%	57.5% / 79.4%	9.68**	.002	.023	2.85	1.47 / 5.51
RIT. MARCAPASOS	Sí / No	66.7% / 21.2%	33.3% / 78.8%	10.48**	.001	.028	7.46	2.21 / 25.16
Suma BRI O MP	Sí / No	47.1% / 19.7%	52.9% / 80.3%	18.30**	.000	.043	3.61	2.01 / 6.51
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No	34.5% / 20.8%	65.5% / 79.2%	5.32 *	.021	.013	2.01	1.11 / 3.63
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA		144.8 (28.4)	114.5 (30.8)	0.01 NS	.926	.000	1.00	1.00 / 1.00
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA		79.4 (15.5)	78.0 (16.1)	0.79 NS	.374	.002	1.01	0.99 / 1.02
FRECUENCIA CARDIACA		80.3 (16.6)	79.5 (16.6)	0.28 NS	.597	.001	1.00	0.99 / 1.02
KILLIP	1 / =>2	23.1% / 11.1%	76.9% / 88.9%	3.90 *	.048	.012	2.41	1.01 / 5.76
HEMOGLOBINA INICIAL		13.5 (1.6)	13.5 (1.9)	0.00 NS	.947	.000	1.00	0.90 / 1.11
LUECOS INICIAL		8671 (3546)	8865 (2718)	0.46 NS	.499	.001	1.00	1.00 / 1.00
CREATININA INICIAL		1.2 (1.1)	1.1 (0.5)	2.10 NS	.148	.005	1.20	0.94 / 1.53
FILTRADO GLOMERULAR INICIAL		64.0 (23.9)	63.1 (20.9)	0.18 NS	.667	.000	1.00	0.99 / 1.01
FG<30	Sí / No	37.5% / 21.2%	62.5% / 78.8%	4.48 *	.034	.011	2.23	1.06 / 4.69
TROPONINA MÁXIMA		118.6 (186.0)	336.3 (717.7)	11.68**	.001	.060	0.99	0.99 / 0.99
Tn MAX. <32	Sí / No	32.7% / 18.5%	67.3% / 81.5%	12.74**	.000	.031	2.13	1.41 / 3.23
Tn MAX. <80	Sí / No	30.2% / 14.3%	69.8% / 85.7%	21.30**	.000	.056	2.59	1.73 / 3.88
Tn. DELTA (Absoluto) (n= 482)		58.0 (155.1)	122.8 (371.3)	3.12 †	.078	.030	1.00	1.00 / 1.00
Tn DELTA<20 ng/L	Sí / No	32.1% / 15.9%	67.9% / 84.1%	16.74**	.000	.054	2.50	1.61 / 3.88
% DELTA		160 (73)	260 (109)	0.77 NS	.380	.004	0.98	0.95 / 1.02
% DELTA <20%	Sí / No	28.5% / 19.0%	71.5% / 81.0%	3.48 †	.064	.011	1.49	0.98 / 2.30

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) † = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Dentro del estudio diagnóstico durante el ingreso, se analizaron los resultados de la ecocardiografía, ya que se trata de una prueba realizada en la práctica clínica habitual a todo paciente con IAMSEST. No se consideró el análisis de otras pruebas (RM, etc.) ya que su uso se limitó a un número bajo de pacientes seleccionados.

- La FEVI estaba estadísticamente relacionada con las CN ($p < .01$) tanto al considerar como variable continua, como desde el corte $>55\%$. En este segundo formato (24.8% vs 14.5%; OR=1.95) el efecto fue el mismo (2.0%) lo que nos indica que esta forma de medida es más cómoda cuando al construir el modelo multivariante.
- También estaba altamente relacionada ($p < .001$) la ausencia de disfunción regional (26.9% vs 12.9%; OR=2.48) con un efecto moderado del 4.2%.
- Por último, la hipertrofia ventricular izquierda no fue factor predictor de CN.

Tabla 24: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras del estudio diagnóstico, con respecto a CN. OR en referencia a la probabilidad de CN.

Factor Predictor	Coronarias Normales (N=133)	NO normales (N=470)	Regresión logística univariante				
			Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
FRACCIÓN DE EYECCIÓN	60.1 (9.8)	57.5 (10.0)	7.09**	.008	.019	1.03	1.01 / 1.05
FE>55%							
SÍ / No	24.8% / 14.5%	75.2% / 85.5%	7.06**	.008	.020	1.95	1.19 / 3.18
HIPERT. VENT. IZDA							
No / Sí	22.2% / 21.9%	78.1% / 77.8%	0.01 ^{NS}	.943	.000	1.01	0.69 / 1.50
DISFUNC. REGIONAL							
No / Sí	26.9% / 12.9%	73.1% / 87.1%	14.89**	.000	.042	2.48	1.56 / 3.94

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

5.2.2.- Modelo multivariado

Para terminar con este punto, a partir de las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado se procedió a realizar un modelo multivariante global. En la serie completa, se obtuvo el modelo expuesto en la tabla 25, que es altamente significativo con $p < .001$ ($\text{Chi}^2=136.96$; $p=.000000$) sin que sus pronósticos difieran del estado real de los pacientes con $p > .05$ (Test de H-L: valor=8.63; $p=.374$) y que alcanza una eficacia predictiva total del 31.2%. Está formado por 11 factores, entre los que los principales ($p < .001$) son: Tn máxima bajo el umbral de 80 (efecto del 5.8%), sexo mujer (también un 5.8%) y presencia de BRIHH o de ritmo marcapasos (4.9%). Le siguen ($p < .01$): la ausencia de descenso del segmento ST (4.1%)

y el dolor en reposo (2.6%). Ya solo con estos 5 primeros factores, el modelo acumula un 23.2% de capacidad predictiva de las CN. Las restantes 6 variables añaden entre todas, el 8% restante.

Tabla 25: Regresión logística multivariante. Modelo predictor con respecto a CN. OR como probabilidad de CN. (N=603).

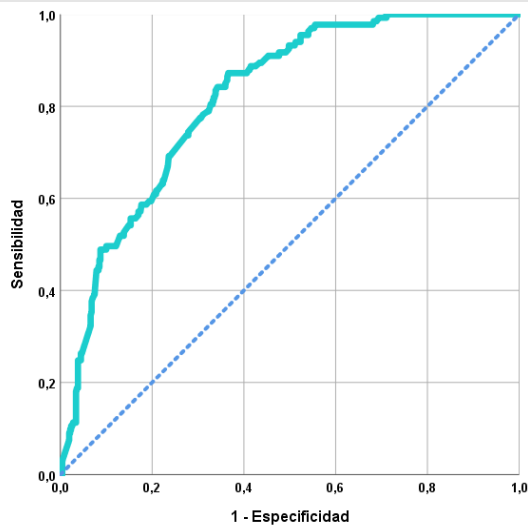
Factores incluidos	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
SEXO MUJER	17.75**	.000	.058	.116	2.71	1.70 / 4.30
AUSENCIA DE DM	5.21 *	.023	.011	.295	1.81	1.09 / 3.00
AUSENCIA ANTECEDENTES DE INFARTO A.M.	6.06 *	.014	.014	.284	3.15	1.26 / 7.85
NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES	4.46 *	.035	.009	.304	1.81	1.04 / 3.15
DOLOR EN REPOSO	7.00**	.008	.026	.232	1.96	1.19 / 3.23
DOLOR ÚNICO	6.11 *	.013	.019	.270	1.80	1.13 / 2.88
AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST	9.48**	.002	.041	.206	2.99	1.49 / 6.01
PRESENCIA DE BLOQUEO R.I. O RITMO MARC.	13.27**	.000	.049	.165	3.54	1.79 / 6.99
TROPONINA MÁXIMA <80	25.53**	.000	.058	.058	3.33	2.09 / 5.31
FILTRADO GLOMERULAR <30	4.32 *	.038	.008	.312	2.56	1.05 / 6.20
AUSENCIA DE DISFUNCIÓN REGIONAL	6.42 *	.011	.019	.251	2.00	1.17 / 3.42
Constante poblacional	91.29**	.000	--	--	--	--

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Se empleó la curva ROC para determinar el grado de validez diagnóstica de este modelo multivariante global con respecto a las CN, en la serie completa de casos. El resultado obtenido nos indica que esta curva (fig. 11) tiene área de 0.817 (IC .95: 0.781 - 0.853) que es altamente significativa (p<.001). Por tanto, prueba adecuadamente la validez diagnóstica de este modelo conjunto.

Figura 11: Curva ROC. Validez predictiva del modelo multivariante de la MUESTRA COMPLETA con respecto a las CN.



Nuevamente, se repitió en análisis en el subgrupo con deltaTn valorable, observando que un valor de deltaTn<20 se muestra como predictor independiente de CN. La variable TnMáx<80 queda en el límite de la significación estadística. El modelo se muestra en la tabla 26.

Tabla 26: Regresión logística multivariante. Modelo predictor conjunto, con respecto a CN en pacientes con determinaciones de Tn en 6 horas. OR como probabilidad de CN. (N=482)

Factores incluidos	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
SEXO MUJER	18.83**	.000	.053	.053	3.15	1.88 / 5.28
AUSENCIA DE DM	6.14 *	.013	.016	.296	2.04	1.16 / 3.58
AUSENCIA ANTECEDENTES DE INFARTO A.M.	6.61**	.009	.022	.280	3.59	1.36 / 9.50
NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES	5.00 *	0.25	.015	.327	2.01	1.09 / 3.69
DOLOR EN REPOSO	6.66**	.009	.037	.258	2.08	1.19 / 3.64
DOLOR ÚNICO	5.48 *	.019	.016	.312	1.87	1.11 / 3.17
AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST	10.14**	.001	.047	.100	3.44	1.61 / 7.36
PRESENCIA DE BLOQUEO R.I. O RITMO MARC.	9.08**	.003	.060	.160	3.11	1.49 / 6.50
DELTA <20 Abs	8.29**	.004	.061	.221	2.63	1.36 / 5.07
TROPONINA MÁXIMA <80	3.79 †	.051	.010	.337	1.91	1.00 / 3.66
Constante poblacional	78.93**	.000	--	--	--	--

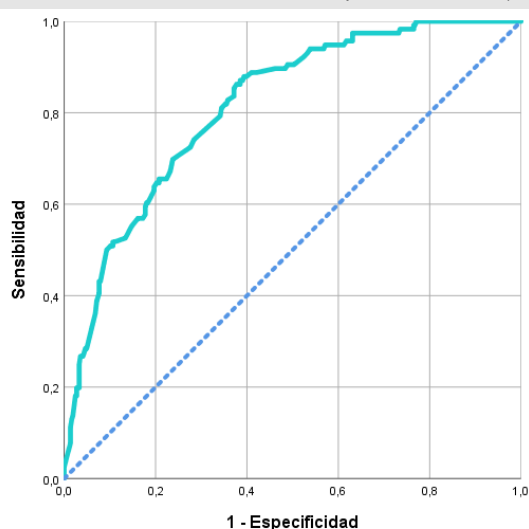
† = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Se empleó la curva ROC para determinar el grado de validez diagnóstica de este modelo multivariante global con respecto a las CN. El resultado obtenido nos indica que esta curva (fig. 12) tiene área de .814 (IC .95: .773 - .856) que es altamente significativa (p<.001). Por tanto, prueba adecuadamente la validez diagnóstica de este modelo conjunto.

Figura 12: Curva ROC. Validez predictiva del modelo multivariante (con delta Tn) de la MUESTRA COMPLETA con respecto a las CN. (N=482)



5.2.3.- Generación de un SCORE predictor de las CN.

Para facilitar la aplicación clínica de los resultados, se trató de construir un SCORE que fuera capaz de detectar los casos con CN teniendo una alta eficacia predictiva, es decir un elevado VPP (valor predictivo positivo) aunque ello implicara pérdidas en otras características como sensibilidad o especificidad.

Para ello se tomaron todas las variables que entraron de forma significativa (al menos $p < .05$) en el modelo multivariante conjunto antes construido. Todas ellas eran dicotómicas, pero con distinto peso en el modelo, por lo que se asignó una puntuación en función del OR obtenido en el modelo tal y como se recoge en la tabla 27.

Tabla 27: Escala para predicción de CN derivada del modelo multivariado

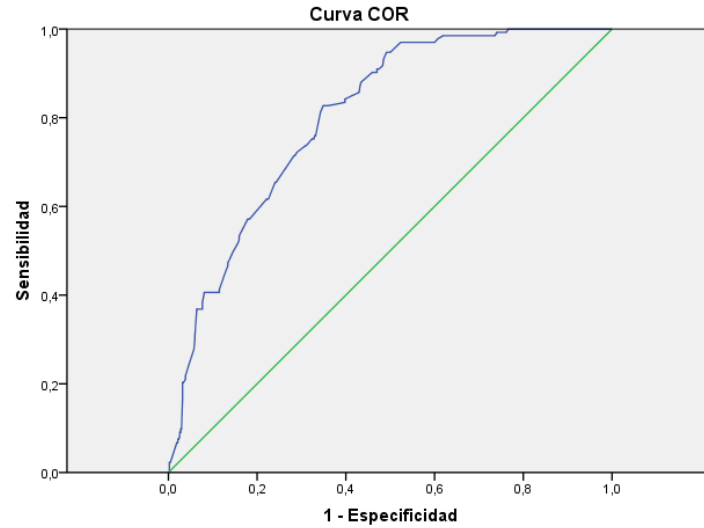
<i>Factores incluidos</i>	<i>Puntuación</i>
<i>SEXO MUJER</i>	27
<i>AUSENCIA DE DM</i>	30
<i>AUSENCIA ANTECEDENTES DE IAM</i>	31
<i>NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES</i>	18
<i>DOLOR EN REPOSO</i>	20
<i>DOLOR ÚNICO</i>	18
<i>AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST</i>	30
<i>PRESENCIA DE BLOQUEO R.I. O RITMO MARC.</i>	35
<i>TROPONINA MÁXIMA <80</i>	33
<i>FILTRADO GLOMERULAR <30</i>	26
<i>AUSENCIA DE DISFUNCIÓN REGIONAL</i>	20
	288

Los valores en la muestra tenían un rango entre 0 y 253 (sobre un máximo posible de 288), destacando que el mínimo valor de un paciente con CN fue de 107, frente a 0 en el grupo de lesiones coronarias. Se procedió a contrastar la posible significación de la diferencia de medias entre pacientes con y sin CN. El resultado fue que los pacientes con CN tienen una media (177; DE=28) superior a la de los pacientes que no las tienen normales (134; DE=41) diferencia que resulta ser altamente significativa con $p < .001$.

Vista esta significación se planteó mediante curva ROC el estudio de la eficacia predictiva de este SCORE con respecto a las CN. El resultado (fig. 13) nos muestra un

área bajo la curva de .804 (IC 95%: .766 - .841) que es estadísticamente significativa con $p < .001$.

Figura 13: Curva ROC. Validez predictiva del SCORE con respecto a las CN.



Finalmente, se exploró mediante el índice de Youden cuál era el punto de corte óptimo para la aplicabilidad clínica del SCORE. Se evidenció que un umbral de 150 aporta una sensibilidad del 82.7%, una especificidad del 65%, valor predictivo negativo de 93%, pero valor predictivo positivo del 40,1%. Aumentando el umbral del SCORE a 175 o 200 se obtuvo un VPP de 49% y 57.8% respectivamente, pero a costa de una baja sensibilidad (49.6% y 27.8% respectivamente). Los resultados se muestran en la tabla 28.

Tabla 28. Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para los puntos de corte del SCORE propuesto: 150, 175 y 200.

	CN			S	E	VPP	VPN
	0	Sí	Total				
SCORE <150	306	23	329	82.7%	65%	40.1%	93%
>150	164	110	274				
SCORE <175	402	67	469	49.6%	85.5%	49%	85.7%
>175	68	66	134				
SCORE <200	443	96	539	27.8%	92%	57.8%	82%
>200	27	37	64				

5.2.4.- Análisis por sexo

A la vista de la importancia del factor sexo debido a la notable mayor prevalencia de coronarias normales en las mujeres, se planteó tratar de construir el modelo sin ese factor para determinar la importancia predictiva de todas las demás variables en cada uno de ambos sexos de forma independiente.

5.2.4.1.- Mujeres

Seleccionando a las mujeres (n=193) se repitió el análisis univariante de las variables de los antecedentes, episodio índice y estudio diagnóstico (tablas 29, 30 y 31).

Tabla 29: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras de los antecedentes, con respecto a CN en mujeres. (N=193)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=64)	NO normales (N=129)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
EDAD (años)	Media (D.E.)	70.5 (12.6)	74.3 (11.8)	4.11 *	.043	.030	0.98	0.95 / 0.99
TTO ANTIAGREGANTE	No / Sí	45.2% / 15.4%	54.8% / 84.6%	17.13**	.000	.136	4.54	2.22 / 9.29
TTO BETABLOQ.	No / Sí	39.5% / 20.3%	60.5% / 79.7%	6.88**	.009	.053	2.56	1.27 / 5.18
DM	No / Sí	40.9% / 22.9%	59.1% / 77.1%	6.77**	.009	.050	2.33	1.23 / 4.41
TTO ESTATINAS	No / Sí	40.4% / 22.8%	59.6% / 77.2%	6.35 *	.012	.047	2.29	1.20 / 4.37
INF. AG. MIOCARDIO	No / Sí	36.8% / 4.5%	63.2% / 95.5%	5.85 *	.016	.084	12.25	1.61 / 93.27
ICP PREVIA	No / Sí	36.6% / 4.8%	63.4% / 95.2%	5.57 *	.018	.078	11.56	1.52 / 88.21
TTO IECA	No / Sí	40.2% / 26.7%	59.8% / 73.3%	3.91 *	.048	.028	1.84	1.01 / 3.38
FACT. RIESGO CARDIOV.	No / Sí	52.9% / 31.3%	47.1% / 68.8%	3.13 †	.077	.022	2.48	0.91 / 6.76
HTA	No / Sí	43.6% / 30.5%	56.4% / 69.5%	2.36 NS	.124	.017	1.76	0.86 / 3.61
ACV PREVIA	No / Sí	34.9% / 16.7%	65.1% / 83.3%	2.28 NS	.131	.019	2.68	0.74 / 9.60
ENF. ARTERIAL PERIF.	No / Sí	34.4% / 10.0%	65.6% / 90.0%	2.12 NS	.145	.022	4.72	0.58 / 38.14
ICC PREVIA	No / Sí	34.4% / 15.4%	65.6% / 84.6%	1.83 NS	.176	.016	2.89	0.62 / 13.45
DISLIPEMIA	No / Sí	36.0% / 30.8%	64.0% / 69.2%	0.58 NS	.446	.004	1.26	0.69 / 2.30
TABAQUISMO	No / Sí	33.9% / 27.3%	66.1% / 72.7%	0.39 NS	.534	.003	1.37	0.51 / 3.68
FAM. CARD. ISQUEMICA	No / Sí	33.2% / 33.3%	66.8% / 66.7%	0.00 NS	.995	.000	0.99	0.09 / 11.15

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tabla 30: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras de las características del episodio índice con respecto a CN en mujeres. (N=193)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=64)	NO normales (N=129)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
DOLOR	ÚNICO / >2 EPISOD.	36.7% / 27.4%	63.3% / 72.6%	1.75 ^{NS}	.186	.013	1.53	0.81 / 2.89
DOLOR	REPOSO / ESFUERZO	36.9% / 25.4%	63.1% / 74.6%	2.52 ^{NS}	.113	.019	1.72	0.88 / 3.36
DESC. SEG. ST	No / is	41.1% / 11.5%	58.9% / 85.8%	12.94**	.000	.117	5.34	2.15 / 13.37
ONDA T NEGATIVA	No / Sí	32.9% / 35.0%	67.1% / 65.0%	0.03 ^{NS}	.854	.000	0.91	0.34 / 2.41
Suma DESC. ST U ONDA T	No / Sí	42.1% / 18.1%	57.9% / 81.9%	11.19**	.001	.087	3.31	1.64 / 6.66
BLOQ. RAMA IZDA	Sí / No	36.8% / 32.8%	63.2% / 67.2%	0.13 ^{NS}	.720	.001	1.20	0.45 / 3.20
RIT. MARCAPASOS	Sí / No	75.0% / 32.3%	25.0% / 67.7%	2.49 ^{NS}	.114	.021	6.30	0.64 / 61.77
Suma BRI O MP	Sí / No	43.5% / 31.8%	56.5% / 68.2%	1.24 ^{NS}	.266	.009	1.65	0.68 / 4.00
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No	38.9% / 32.6%	61.1% / 67.4%	0.29 ^{NS}	.589	.002	1.32	0.48 / 3.58
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA		144.4 (29.5)	147.0 (31.3)	0.30 ^{NS}	.581	.002	1.00	0.99 / 1.01
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA		80.8 (16.4)	75.8 (14.9)	4.37 *	.037	.032	1.02	1.00 / 1.04
FRECUENCIA CARDIACA		83.0 (16.2)	79.7 (18.0)	1.50 ^{NS}	.221	.011	1.01	0.99 / 1.03
KILLIP	1 / =>2	36.6% / 13.8%	63.4% / 86.2%	5.20 *	.023	.046	3.61	1.20 / 10.86
HEMOGLOBINA INICIAL		12.8 (1.3)	12.5 (1.8)	1.69 ^{NS}	.193	.012	1.13	0.94 / 1.36
LUECOS INICIAL		8447 (3545)	9220 (2718)	1.94 ^{NS}	.164	.020	1.00	1.00 / 1.00
CREATININA INICIAL		1.0 (0.7)	1.0 (0.6)	0.04 ^{NS}	.837	.000	0.95	0.60 / 1.51
FILTRADO GLOMERULAR INICIAL		62.3 (24.7)	56.0 (17.5)	4.07 *	.044	.030	1.02	1.00 / 1.03
FG<30	Sí / No	40.0% / 32.6%	60.0% / 67.4%	0.34 ^{NS}	.559	.002	1.38	0.47 / 4.06
DIÁLISIS	Sí / No	100% / 32.5%	0.0% / 67.5%	4.07 *	.044	.032	--	-- / --
TROPONINA MÁXIMA		146.7 (187.2)	298.6 (434.0)	6.07 *	.014	.064	1.00	1.00 / 1.00
TR MAX. <32	Sí / No	42.2% / 30.4%	57.8% / 96.6%	2.15 ^{NS}	.142	.015	1.67	0.84 / 3.33
TR MAX. <80	Sí / No	43.9% / 25.2%	56.1% / 74.8%	7.28**	.007	.052	2.32	1.26 / 4.28
TR. DIF. ABS. DELTA		66.2 (124.6)	130.2 (253.4)	2.85 †	.092	.036	1.00	1.00 / 1.00
% DELTA		1.0 (1.7)	1.8 (3.7)	2.03 ^{NS}	.154	.025	0.88	0.74 / 1.05
% DELTA <20 abs	Sí / No	47.8% / 27.6%	52.2% / 72.4%	6.67**	.009	.058	2.41	1.24 / 4.69
% DELTA TN<20%	Sí / No	41.1% / 29.9%	58.9% / 70.1%	2.21 ^{NS}	.137	.016	1.63	0.86 / 3.11

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tabla 31: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras del estudio diagnóstico, con respecto a CN en mujeres. (N=193)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=64)	NO normales (N=129)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
FRACCIÓN DE EYECCIÓN		60.6 (8.6)	58.8 (11.02)	1.30 ^{NS}	.254	.010	1.02	0.98 / 1.05
FE>55%	Sí / No	36.2% / 22.7%	63.8% / 77.3%	2.74 †	.098	.021	1.93	0.89 / 4.22
HIPERT. VENT. IZDA	No / Sí	31.9% / 35.0%	68.1% / 65.0%	0.21 ^{NS}	.648	.001	0.87	0.47 / 1.59
DISFUNC. REGIONAL	No / Sí	40.8% / 19.1%	59.2% / 80.9%	8.93**	.003	.069	2.92	1.44 / 5.88

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

A continuación, se construyó un modelo multivariado para mujeres (tabla 32) que fue altamente significativo con $p < .001$ ($\text{Chi}^2 = 39.91$; $p = .0000$) generando predicciones que no difieren ($p > .05$) del estado real de las mujeres (Test H-L: valor: 2.10; $p = .835$) y que alcanza una alta capacidad predictiva de las CN (26.0%), estando formado solo por 3 factores: (1) al ausencia de tratamiento con antiagregantes ($p < .001$; $\text{OR} = 3.95$) que ya retiene el 13.6% del total de la eficacia del modelo; (2) al ausencia de descenso del segmento ST ($p = .001$; $\text{OR} = 4.90$) que añade un 9.1% de eficacia; y (3) la ausencia de disfunción regional ($p < .05$; $\text{OR} = 2.40$) que suma el 3.3% que falta hasta llegar al 26.0% total.

Tabla 32: Regresión logística multivariante. Modelo predictor conjunto, con respecto a CN en MUJERES (N=193)

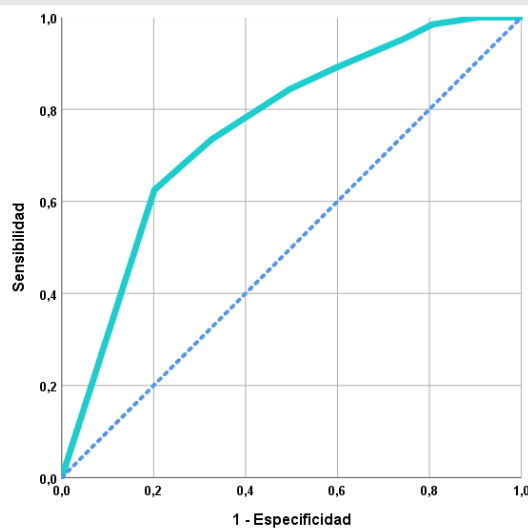
Factores incluidos	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES	12.95**	.000	.136	.136	3.95	1.87 / 8.34
AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST	10.78**	.001	.091	.227	4.90	1.90 / 12.64
AUSENCIA DE DISFUNCIÓN REGIONAL	5.19 *	.023	.033	.260	2.40	1.13 / 5.10
Constante poblacional	34.38**	.000	--	--	--	--

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Se empleó el método de la curva ROC para determinar su validez diagnóstica. El área bajo la curva (fig. 14) es de nuevo altamente significativa ($p < .001$) con un valor de .758 (IC .95: .688 - .829); lo que prueba también la validez de este modelo específico para las mujeres.

Figura 14: Curva ROC. Validez predictiva del modelo multivariante para las MUJERES con respecto a las CN.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 25

Al incluir la variable $\Delta T_n < 20$ y realizar el análisis multivariado en el subgrupo con ΔT_n valorable, se demostró que esta variable es predictora independiente de CN en mujeres. El área bajo la curva (fig. 15) es de nuevo altamente significativa ($p < .001$) con un valor de .779 (IC .95: .706 - .852); lo que prueba también la validez de este modelo específico para las mujeres.

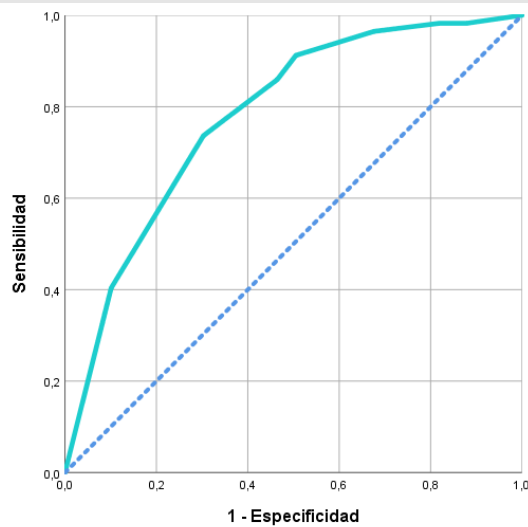
Tabla 33: Regresión logística multivariante. Modelo predictor conjunto, con respecto a CN en MUJERES con determinaciones de T_n en 6 horas (N=156)

Factores incluidos	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES	15.18**	.000	.138	.138	5.24	2.28 / 12.05
AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST	10.29**	.001	.113	.251	5.64	1.96 / 16.24
DELTA < 20 abs	6.27 *	.012	.046	.297	2.63	1.23 / 5.60
Constante poblacional	34.38**	.000	--	--	--	--

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Figura 15: Curva ROC. Validez predictiva del modelo multivariante (con ΔT_n) para las MUJERES con respecto a las CN. (N=156)



5.2.4.2.- Hombres

A continuación, se repitió el estudio univariante seleccionando a los hombres (n=410). Los resultados se recogen en las tablas 34, 35 y 36.

Tabla 34: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras de los antecedentes, con respecto a CN en hombres (N=410)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=69)	NO normales (N=341)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
EDAD (años)	Media (D.E.)	66.2 (13.4)	66.9 (12.9)	0.15 ^{NS}	.697	.001	1	0.98 / 1.02
CARD. ISQUEMICA PREVIA	No / Sí	20.0% / 6.3%	80.0% / 93.7%	8.69**	.003	.047	3.71	1.55 / 8.86
ICP PREVIA	No / Sí	19.2% / 4.5%	80.8% / 95.5%	7.02**	.008	.044	4.99	1.52 / 16.37
INF. AG. MIOCARDIO	No / Sí	19.2% / 7.3%	80.8% / 92.7%	6.09 *	.014	.031	3.01	1.26 / 7.23
TABAQUISMO	No / Sí	18.8% / 12.2%	81.2% / 87.8%	2.66 ^{NS}	.103	.012	1.67	0.90 / 3.09
DM	No / Sí	18.8% / 12.7%	81.2% / 87.3%	2.41 ^{NS}	.120	.010	1.60	0.88 / 2.89
FACT. RIESGO CARDIOV.	No / Sí	26.9% / 16.1%	73.1% / 83.9%	1.96 ^{NS}	.161	.007	1.91	0.77 / 4.74
TTO ANTIAGREGANTE	No / Sí	18.6% / 13.6%	81.4% / 86.4%	1.69 ^{NS}	.194	.007	1.45	0.83 / 2.56
FAM. CARD. ISQUEMICA	No / Sí	17.1% / 12.0%	82.9% / 88.0%	0.44 ^{NS}	.508	.002	1.52	0.44 / 5.22
TTO IECA	No / Sí	17.9% / 15.5%	82.1% / 84.5%	0.43 ^{NS}	.513	.002	1.19	0.70 / 2.02
DISLIPEMIA	No / Sí	17.8% / 16.2%	82.2% / 83.8%	0.18 ^{NS}	.672	.001	1.12	0.66 / 1.89
HTA	No / Sí	17.8% / 16.4%	82.2% / 83.6%	0.71 ^{NS}	.714	.001	1.11	0.64 / 1.92
ACV PREVIA	No / Sí	17.0% / 14.3%	83.0% / 85.7%	0.10 ^{NS}	.749	.000	1.23	0.35 / 4.28
ICC PREVIA	No / Sí	16.8% / 20.0%	83.3% / 80.0%	0.07 ^{NS}	.787	.000	0.80	0.17 / 3.87
TTO ESTATINAS	No / Sí	17.3% / 16.3%	82.7% / 83.7%	0.07 ^{NS}	.798	.000	1.07	0.64 / 1.80
ENF. ARTERIAL PERIF.	No / Sí	16.8% / 18.2%	83.2% / 81.8%	0.03 ^{NS}	.862	.000	0.91	0.30 / 2.76
TTO BETABLOQ.	No / Sí	17.0% / 16.3%	83.0% / 83.7%	0.02 ^{NS}	.879	.000	1.05	0.57 / 1.93

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tabla 35: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras de las características del episodio índice, con respecto a CN en hombres. (N=410)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=69)	NO normales (N=341)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
DOLOR	ÚNICO / >2 EPISOD.	22.1% / 11.2%	77.9% / 88.8%	8.40**	.004	.036	2.25	1.30 / 3.90
DOLOR	REPOSO / ESFUERZO	20.1% / 11.5%	79.9% / 88.5%	4.92 *	.027	.021	1.93	1.08 / 3.44
DESC. SEG. ST	No / Sí	19.4% / 7.1%	80.6% / 92.9%	6.67 *	.011	.035	3.17	1.32 / 7.59
ONDA T NEGATIVA	No / Sí	17.5% / 11.1%	82.5% / 88.9%	1.16 NS	.282	.005	1.70	0.65 / 4.48
Suma DESC. ST U ONDA T	No / Sí	20.7% / 8.5%	79.3% / 91.5%	8.92**	.003	.043	2.83	1.43 / 5.59
BLOQ. RAMA IZDA	Sí / No	47.6% / 15.2%	52.4% / 84.8%	12.54**	.000	.046	5.08	2.07 / 12.51
RIT. MARCAPASOS	Sí / No	62.5% / 15.9%	37.5% / 84.1%	8.57**	.003	.035	8.80	2.05 / 37.75
Suma BRI O MP	Sí / No	50.0% / 14.4%	50.0% / 85.6%	19.36**	.000	.072	5.94	2.69 / 13.15
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No	32.4% / 15.3%	67.6% / 84.7%	6.65 *	.010	.024	2.66	1.26 / 5.60
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA		145.2 (27.4)	143.6 (30.6)	0.16 NS	.693	.001	1.00	0.99 / 1.01
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA		78.1 (14.5)	78.9 (16.5)	0.12 NS	.727	.001	1.00	0.98 / 1.02
FRECUENCIA CARDIACA		77.8 (16.7)	79.3 (16.1)	0.52 NS	.471	.002	0.99	0.98 / 1.01
KILLIP	1 / =>2	17.4% / 8.0%	82.6% / 92.0%	1.40 NS	.238	.007	2.42	0.56 / 10.52
HEMOGLOBINA INICIAL		14.1 (1.7)	13.8 (1.9)	0.98 NS	.322	.004	1.08	0.93 / 1.25
LUECOS INICIAL		8879 (3561)	8730 (2709)	0.15 NS	.695	.001	1.00	1.00 / 1.00
CREATININA INICIAL		1.3 (1.4)	1.1 (0.5)	4.26 *	.039	.020	1.43	1.02 / 2.01
FILTRADO GLOMERULAR INICIAL		65.6 (23.2)	65.8 (21.4)	0.01 NS	.930	.000	1.00	0.99 / 1.01
FG<30	Sí / No	35.3% / 16.0%	64.7% / 84.0%	3.99 *	.046	.014	2.86	1.02 / 8.01
DIÁLISIS	Sí / No	100% / 16.2%	0.0% / 83.8%	14.94**	.000	.044	--	-- / --
TROPONINA MÁXIMA		92.6 (182.4)	350.5 (799.3)	7.04**	.008	.072	0.99	0.98 / 0.99
TR MAX. <32	Sí / No	28.6% / 12.8%	71.4% / 87.2%	13.24**	.000	.051	2.73	1.59 / 4.68
TR MAX. <80	Sí / No	24.9% / 8.1%	75.1% / 91.9%	18.74**	.000	.086	3.75	2.06 / 6.82
TR. DIF. ABS. DELTA		50.22 (180.5)	120.1 (406.8)	1.46 NS	.228	.015	1.00	1.00 / 1.00
% DELTA		2.2 (10.1)	3.0 (12.5)	0.17 NS	.677	.001	0.99	0.96 / 1.02
% DELTA <20 abs	Sí / No	25.9% / 9.2%	74.1% / 90.8%	14.04**	.000	.078	3.44	1.80 / 6.56
% DELTA TN<20%	Sí / No	23.4% / 13.6%	76.6% / 86.4%	6.13 *	.013	.024	1.94	1.15 / 3.29

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tabla 36: Regresión logística univariante. Efecto de las variables predictoras del estudio diagnóstico, con respecto a CN en hombres. (N=410)

Factor Predictor		Coronarias Normales (N=69)	NO normales (N=341)	Regresión logística univariante				
				Wald	P-sig	R ²	OR	IC 95% de la OR
FRACCIÓN DE EYECCIÓN		59.7 (10.9)	57.0 (9.6)	4.21 *	.040	.019	1.03	1.00 / 1.06
FE>55%	Sí / No	19.0% / 11.3%	81.0% / 88.7%	3.41 †	.065	.015	1.84	0.96 / 3.51
HIPERT. VENT. IZDA	No / Sí	17.6% / 15.8%	82.4% / 84.2%	0.23 NS	.634	.001	1.14	0.67 / 1.93
DISFUNC. REGIONAL	No / Sí	20.4% / 9.9%	79.6% / 90.1%	7.01**	.008	.032	2.33	1.25 / 4.36

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

En el grupo de hombres (tabla 37) se obtuvo un modelo significativo con $p < .001$ ($\chi^2 = 75.68$; $p = .000000$) cuyos pronósticos no difieren del estado real de los pacientes con $p > .05$ (Test de H-L: valor=9.76; $p = .202$) y que logra una eficacia predictiva total del 28.3%. En este caso el modelo resultante es muy similar al de la muestra global.

Al introducir en el modelo la variable deltaTn en el subgrupo de varones con 2 determinaciones de Tn en 6 horas, esta no se mostró predictora independiente.

Tabla 37: Regresión logística multivariante. Modelo predictor conjunto, con respecto a CN en hombres. (N=410)

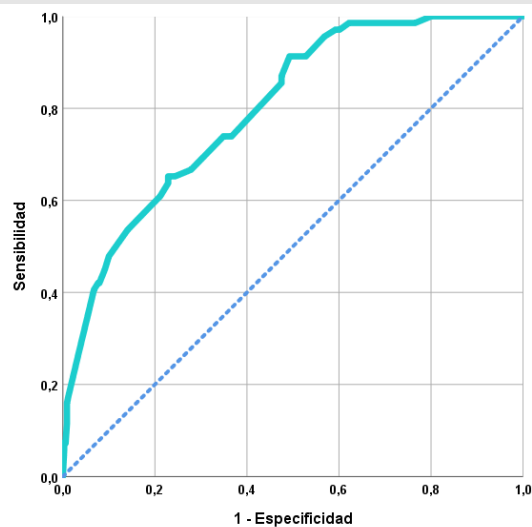
Factores incluidos	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
TROPONINA MÁXIMA <80	25.21**	.000	.072	.072	5.65	2.88 / 11.12
PRESENCIA DE BLOQUEO R.I. O RITMO MARC.	11.18**	.000	.072	.144	4.47	1.86 / 10.76
AUSENCIA ANTECEDENTES DE INFARTO A.M.	10.53**	.001	.043	.187	4.95	1.88 / 13.02
DOLOR ÚNICO	8.49**	.004	.037	.224	2.50	1.35 / 4.64
FILTRADO GLOMERULAR <30	6.45 *	.011	.023	.247	4.63	1.42 / 15.11
DOLOR EN REPOSO	5.41 *	.020	.020	.267	2.17	1.13 / 4.18
AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST	3.92 *	.048	.016	.283	2.55	1.01 / 6.45
Constante poblacional	56.06**	.000	--	--	--	--

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

De nuevo se empleó la curva ROC para determinar la validez de este modelo. La superficie de la curva que se obtuvo (fig. 16) es elevada: .798 (IC .95: .745 - .852) y altamente significativa ($p < .001$) por lo que queda probada la validez de este modelo para predecir las CN en los hombres.

Figura 16: Curva ROC. Validez predictiva del modelo multivariante para las HOMBRES con respecto a las CN.



Elaboración propia mediante IBM SPSS Statistics 25

5.3.- Impacto pronóstico de las Coronarias normales.

En este apartado se procedió a determinar el impacto predictivo de las CN sobre los eventos en el seguimiento de forma univariante y de forma multivariante junto a otros factores predictores. Tal y como se describe en el apartado de métodos, para este análisis se incluyeron únicamente dentro del grupo de CN aquellos con diagnóstico de MINOCA. Los resultados se presentan a continuación, para cada uno de los eventos pronosticados.

5.3.1.- Evento cardiovascular mayor (MACE)

Se evaluó el impacto de las CN sobre la aparición de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en el seguimiento, definido como muerte, reinfarto o nueva revascularización. La Tabla 38 recoge los resultados. Se evidenció que la presencia de CN se asoció significativamente de forma univariada con una menor aparición de MACE en el seguimiento ($p=.014$, $OR=0.63$ [IC 95% 0.44 – 0.91]). Dentro de los subtipos, las coronarias lisas se mostraron como factor protector estadísticamente significativo ($p=.001$, $OR=0.38$ [IC 95% 0.22– 0.66]). Las irregularidades parietales no mostraron asociación con el evento, y las placas 30-50% tuvieron un mayor número de eventos sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 38: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN en la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento (N=591)

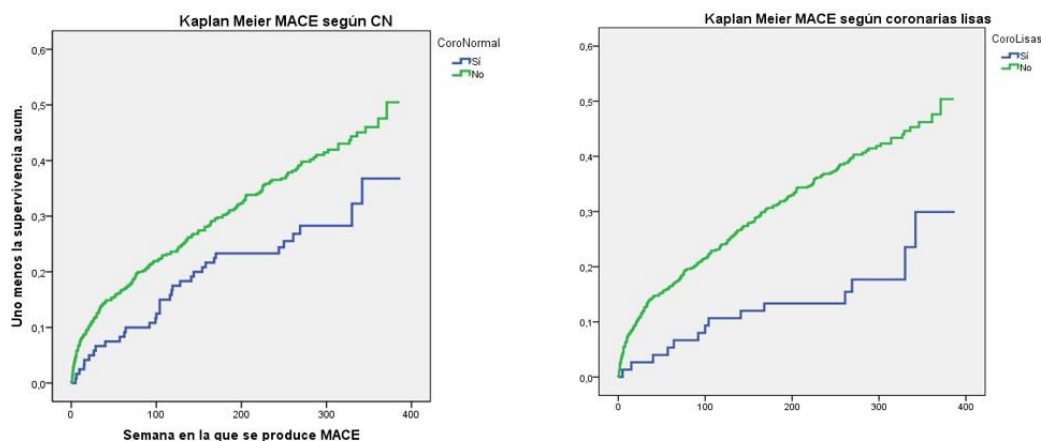
Factor Predictor		EVENTO CV MAYOR (N=230)	No evento (N=361)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	28.9% / 41.5%	71.1% / 58.5%	6.03 *	.014	0.63	0.44 / 0.91
TIPO DE CN							
(n=75) LISAS	Sí / No	20.0% / 41.7%	80.0% / 58.3%	12.07**	.001	0.38	0.22 / 0.66
(n=27) IRREGULAR<30%	Sí / No	37.0% / 39.0%	63.0% / 61.0%	0.06 ^{NS}	.939	1.02	0.54 / 1.93
(n=19) PLACAS 30-50%	Sí / No	52.6% / 38.5%	47.4% / 61.5%	1.90 ^{NS}	.167	1.56	0.83 / 2.95

N.S.= NO significativo al 10% ($p>.100$)

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

Figura 17: Curva Kaplan Meier para aparición de MACE en el seguimiento según la presencia de CN (izquierda) y coronarias lisas (derecha)



En la tabla 39 se muestran las variables que demostraron asociación estadísticamente significativa con el evento cardiovascular mayor en el seguimiento.

Tabla 39: Regresión de Cox univariante. Variables predictoras significativas de la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento (N=591).

Factor Predictor	EVENTO CV MAYOR (N=230)	No evento (N=361)	Regresión de Cox univariante			
			Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
EDAD	Media (D.E.) 74.6 (11.1)	65.3 (12.6)	69.18**	.000	1.06	1.04 / 1.07
HEMOGLOBINA INICIAL	Media (D.E.) 12.74 (1.92)	13.94 (1.70)	55.87**	.000	0.78	0.63 / 0.77
FILT. GLOM. INICIAL	Media (D.E.) 55.9 (19.8)	67.9 (21.2)	35.56**	.000	0.97	0.96 / 0.98
TTO ANTIAGREGANTE	Sí / No 52.3% / 30.9%	47.7% / 69.1%	24.46**	.000	1.92	1.48 / 2.49
DM	Sí / No 52.1% / 31.4%	47.9% / 68.6%	22.34**	.000	1.89	1.44 / 2.42
CREATININA	Media (D.E.) 1.29 (0.91)	0.99 (0.50)	25.47**	.000	1.30	1.16 / 1.42
KILLIP	=>2 / 1 67.9% / 36.1%	32.1% / 63.9%	24.10**	.000	2.44	1.71 / 3.49
TTO BETABLOQ.	Sí / No 52.5% / 33.9%	47.5% / 66.1%	16.69**	.000	1.79	1.34 / 2.30
FG <30	Sí / No 75.0% / 36.9%	25.0% / 63.1%	14.75**	.000	2.29	1.50 / 3.50
TABAQUISMO	Sí / No 25.2% / 43.3%	74.8% / 56.7%	12.98**	.000	0.52	0.36 / 0.74
ICP PREVIA	Sí / No 57.5% / 35.7%	42.5% / 64.3%	15.99**	.000	1.89	1.39 / 2.60
ICC PREVIA	Sí / No 82.6% / 37.1%	17.4% / 62.9%	33.19**	.000	4.02	2.50 / 6.44
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No 63.0% / 36.5%	37.0% / 63.5%	21.08**	.000	2.36	1.64 / 3.41
DESC. SEG. ST	Sí / No 52.2% / 34.9%	47.8% / 65.1%	13.50**	.000	1.69	1.28 / 2.24
INFARTO A.M. PREVIO	Sí / No 53.8% / 35.7%	46.2% / 64.3%	11.54**	.001	2.10	1.37 / 3.22
ENF. ARTERIAL PERIF.	Sí / No 68.8% / 37.2%	31.3% / 62.8%	16.42**	.000	2.49	1.60 / 3.86
HTA	Sí / No 43.1% / 28.0%	56.9% / 72.0%	9.40**	.002	1.66	1.20 / 2.29
PR. ART. DIASTÓLICA	Media (D.E.) 75.9 (16.1)	80.0 (15.8)	9.00**	.003	0.98	0.97 / 0.99
ACV PREVIA	Sí / No 60.5% / 37.4%	39.5% / 62.6%	7.05**	.006	1.81	1.17 / 2.82
Suma DESC. ST u ONDA T	Sí / No 46.3% / 35.1%	53.7% / 64.9%	6.88**	.009	1.59	1.12 / 2.25
TTO CON ESTATINAS	Sí / No 44.2% / 34.7%	55.8% / 65.3%	6.45 *	.019	1.40	1.07 / 1.81
TTO alta con CLOPIDOGREL	Sí / No 41.5% / 30.6%	58.5% / 69.4%	4.77 *	.029	1.41	1.04 / 1.92

† = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Se procedió a construir un modelo multivariado incluyendo las CN y todas las variables significativas en el univariado. Se evidenció que las CN se mantienen en el modelo como predictoras de MACE ($p=.018$, $HR=0.63$ [IC 95% 0.43 – 0.92]). La tabla 40 ofrece los datos del modelo completo. Introduciendo en el modelo el subtipo de coronarias lisas en vez del global de CN, esta variable mantuvo su asociación estadísticamente significativa con un menor número de MACE en el seguimiento ($p=.004$, $HR=0.44$ [IC 95% 0.26 – 0.77]) tal y como se refleja en la tabla 41. Se construyó una curva ROC de cada modelo, obteniendo un ABC de 0.783 y 0.789 respectivamente para el de CN global y el de coronarias lisas (figura 18).

Tabla 40: Regresión de Cox. Modelo predictor de la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento incluyendo CN (N=591).

Factores incluidos	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
MAYOR EDAD	36.12**	.000	1.05	1.03 / 1.06
ICP PREVIA	12.19**	.000	1.81	1.30 / 2.53
ICC PREVIA	10.66**	.001	2.31	1.40 / 3.82
CREATININA ELEVADA	9.62**	.002	1.22	1.08 / 1.39
HEMOGLOBINA INICIAL MENOR	7.86**	.005	0.89	0.83 / 0.97
CORONARIAS NORMALES	5.59 *	.018	0.63	0.43 / 0.92
FIBRILACIÓN AURICULAR	5.68 *	.017	1.60	1.09 / 2.35
ENF. ARTERIAL PERIFÉRICA	6.65 *	.010	1.79	1.15 / 2.80

† = Casi significativo ($p<.100$)

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

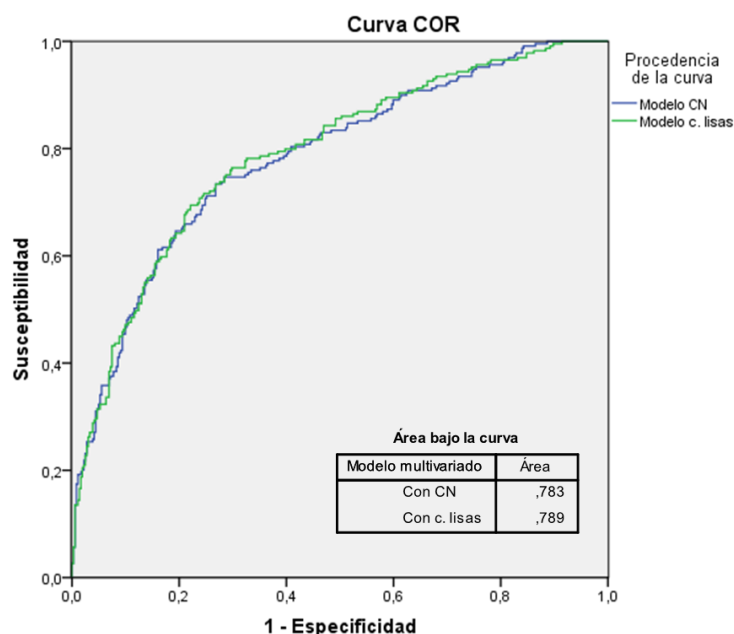
Tabla 41: Regresión de Cox. Modelo predictor de la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento incluyendo coronarias lisas (N=591).

Factores incluidos	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
MAYOR EDAD	33.76**	.000	1.04	1.03 / 1.06
ICP PREVIA	11.46**	.001	1.78	1.27 / 2.48
ICC PREVIA	10.72**	.001	2.32	1.40 / 3.80
CREATININA ELEVADA	8.36**	.004	1.20	1.06 / 1.35
HEMOGLOBINA INICIAL MENOR	8.35**	.004	0.89	0.83 / 0.96
CN tipo LISAS	8.33 *	.004	0.44	0.26 / 0.77
ENF. ARTERIAL PERIFÉRICA	7.50 *	.006	1.86	1.19 / 2.90
FIBRILACIÓN AURICULAR	6.53 *	.011	1.68	1.12 / 2.44

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

Figura 18. Curvas ROC de los modelos multivariados de CN y coronarias lisas para la predicción de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento



5.3.1.1 Análisis por sexo

Se realizó un análisis de la relación entre CN y subtipos en la aparición de MACE según el género. En mujeres la presencia de CN globalmente y el subtipo de coronarias lisas en concreto se asociaron significativamente a un menor número de eventos mayores en el seguimiento, mientras que los otros subtipos no mostraron relación (tabla 42). Por otro lado, en los hombres el diagnóstico de CN no se relaciona con MACE en el seguimiento, siendo únicamente aquellos con coronarias lisas los que mostraron un número significativamente menor de eventos; las placas 30-50% tuvieron un mayor número de eventos, pero sin alcanzar la significación estadística (tabla 43)

Tabla 42: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN y subtipos sobre la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento en mujeres (N=186)

Factor Predictor		EVENTO CV MAYOR (N=81)	No evento (N=105)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	29.8% / 49.6%	70.2% / 50.4%	6.27 *	.012	0.49	0.28 / 0.86
TIPO DE CN							
(n=37) LISAS	Sí / No	18.9% / 49.7%	81.1% / 50.3%	10.25**	.001	0.26	0.11 / 0.59
(n=13) IRREGULAR<30%	Sí / No	53.8% / 42.8%	46.2% / 57.2%	0.60 NS	.441	1.56	0.50 / 4.84
(n=7) PLACAS 30-50%	Sí / No	42.9% / 43.6%	57.1% / 56.4%	0.00 NS	.970	0.97	0.21 / 4.47

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tabla 43: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN y subtipos sobre la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento en hombres (N=405)

Factor Predictor		EVENTO CV MAYOR (N=149)	No evento (N=256)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	OR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	28.1% / 38.4%	71.9% / 61.6%	1.88 ^{NS}	.170	0.71	0.43 / 1.16
TIPO DE CN							
(n=38) LISAS	Sí / No	21.1% / 38.4%	78.9% / 61.6%	3.86 *	.049	0.49	0.24 / 0.99
(n=14) IRREGULAR<30%	Sí / No	21.4% / 37.3%	78.6% / 62.7%	1.40 ^{NS}	.236	0.46	0.13 / 1.67
(n=12) PLACAS 30-50%	Sí / No	58.3% / 36.1%	41.7% / 63.9%	2.90 ^{NS}	.088	1.94	0.90 / 4.14

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

Finalmente, se construyó mediante regresión de Cox un modelo multivariado por sexo para la predicción de MACE. En las mujeres, tomando la variable CN global, esta no entró en el modelo, que se compuso de las variables: edad, antecedentes de ICP, antecedentes de ICC y Hb. Sin embargo, al incluir únicamente las coronarias lisas, esta variable quedó en el límite de la significación estadística (p=.055). La tabla 44 recoge en detalle este modelo multivariante, la figura 19 muestra la curva ROC de ambos modelos para mujeres, siendo el ABC del que incluye las coronarias lisas de 0.815. Cabe recordar la N limitada de esta muestra (186 mujeres, 38 coronarias lisas), por lo que es esperable que en muestras mayores se confirmara el valor predictivo de las coronarias lisas en esta población.

En el caso de los hombres, al construir un modelo multivariante, la variable de coronarias lisas no mantuvo su capacidad predictiva.

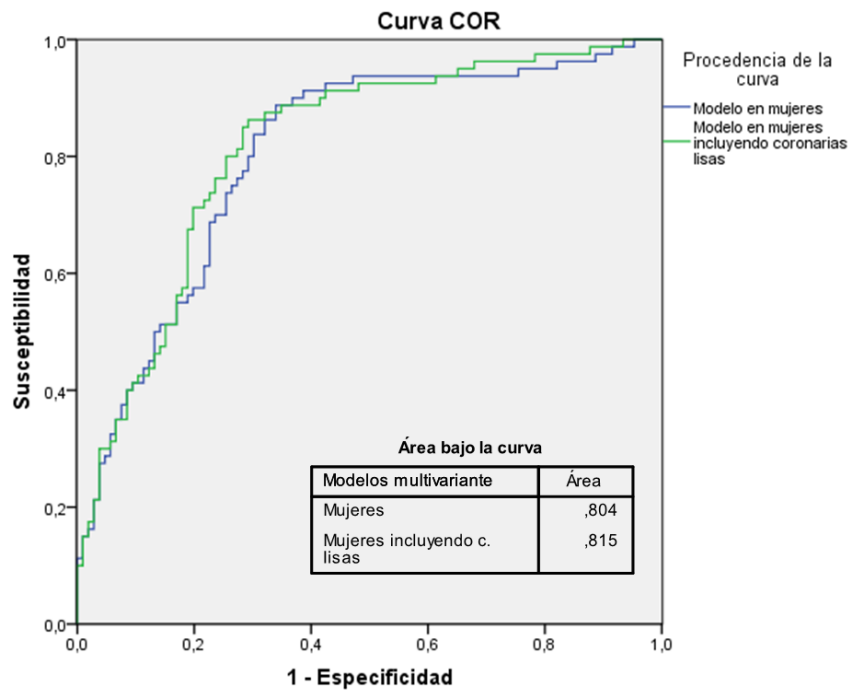
Tabla 44: Regresión de Cox. Modelo predictor de la presencia de MACE durante el seguimiento incluyendo coronarias lisas en mujeres (N=186).

Factores incluidos	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
MAYOR EDAD	12.29**	.000	1.05	1.02 / 1.08
ICP PREVIA	7.75*	.005	2.23	1.27 / 3.92
HEMOGLOBINA INICIAL MENOR	4.84**	.028	0.85	0.74 / 0.98
ICC PREVIA	14.24*	.000	3.55	1.84 / 6.85
CN tipo LISAS	3.67	.055	0.43	0.18 / 1.01

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Figura 19. Curva ROC y área bajo la curva del modelo multivariante predictivo de MACE en mujeres y el modelo que incluye además la variable coronarias lisas.



5.3.2.- Mortalidad total

La tabla 45 resume el impacto de las CN y sus tipos sobre el éxito durante el seguimiento. En primer lugar, se evidenció que las CN como tal no tiene un efecto que sea estadísticamente significativo con respecto a este evento ($p > .05$). Sin embargo, al analizar los tipos de CN se pudo comprobar que:

- El tipo lisas mostraron un efecto protector (17.3% vs 29.5%; HR=0.50) estadísticamente significativo ($p < .05$);
- el tipo placas 30-50% tendría un impacto asociado al éxito en el seguimiento (47.4% vs 27.3%; OR=2.08) estadísticamente significativo ($p = 0.08$);
- y el tipo irregularidades <30%, no tenía efecto estadísticamente significativo ($p > .10$).

Tabla 45: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y los subtipos angiográficos en el éxito durante el seguimiento. (N=591)

Factor Predictor		Casos EXITUS (N=165)	NO Exitus (N=426)	Regresión de Cox univariante				
				Wald	P-sig	R ²	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	25.6% / 28.5%	74.4% / 71.5%	0.44 ^{NS}	.503	.001	0.87	0.59 / 1.36
TIPO DE CN								
(n=75) LISAS	Sí / No	17.3% / 29.5%	82.7% / 70.5%	5.53 *	.019	.013	0.50	0.27 / 0.89
(n=27) IRREGULAR<30%	Sí / No	33.3% / 27.7%	66.7% / 72.3%	0.41 ^{NS}	.522	.001	1.31	0.58 / 2.97
(n=19) PLACAS 30-50%	Sí / No	47.4% / 27.3%	52.6% / 72.7%	4.56 †	.033	.008	2.08	1.06 / 4.08

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) † = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

A la vista de este resultado se trató de construir un modelo multivariante que nos permitiera conocer un perfil de casos con mejor pronóstico y otro perfil con peor pronóstico con respecto al éxito, que incluyera si fuera posible a los tipos de CN que mostraron impacto en el univariante (lisas y placas).

Previamente se hizo un estudio univariante de los demás factores. La tabla 46 resume todos los que fueron significativos (al menos $p < .05$) o casi significativos ($p < .10$). El resto de las variables recogidas en esta investigación, no incluidas en esta tabla, no han presentado significación estadística con respecto a la mortalidad total en el seguimiento.

Tabla 46: Regresión logística de Cox. Variables predictoras significativas del éxito durante el seguimiento (N=591).

Factor Predictor		Casos EXITUS (N=165)	NO Exitus (N=426)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
EDAD (años)	Media (D.E.)	77.8 (6.7)	65.5 (12.6)	87.11**	.000	1.12	1.09 / 1.14
HEMOGLOBINA INICIAL	Media (D.E.)	12.34 (1.87)	13.91 (1.70)	71.04**	.000	0.62	0.55 / 0.69
FILT. GLOM. INICIAL	Media (D.E.)	52.5 (18.8)	67.3 (21.00)	50.20**	.000	0.96	0.95 / 0.97
KILLIP	=>2 / 1	62.3% / 24.5%	37.7% / 75.5%	29.20**	.000	5.08	2.82 / 9.15
CREATININA INICIAL	Media (D.E.)	1.38 (1.03)	1.00 (0.49)	25.66**	.000	2.77	1.87 / 4.12
DM	Sí / No	40.0% / 21.0%	60.0% / 79.0%	23.84**	.000	2.51	1.73 / 3.62
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No	57.4% / 25.0%	42.6% / 75.0%	22.86**	.000	4.05	1.28 / 7.19
TTO ANTIAGREGANTE	Sí / No	38.3% / 21.7%	61.7% / 78.3%	18.60**	.000	2.24	1.55 / 3.23
FG<30	Sí / No	62.5% / 25.9%	37.5% / 74.1%	17.06**	.000	4.76	2.27 / 9.98
PR. ART. DIASTÓLICA	Media (D.E.)	74.2 (15.4)	80.1 (16.0)	15.88**	.000	0.98	0.96 / 0.99
TABAQUISMO	Sí / No	14.7% / 32.1%	85.3% / 67.9%	15.51**	.000	0.36	0.22 / 0.60
ENF. ARTERIAL PERIF.	Sí / No	59.4% / 26.1%	40.6% / 73.9%	14.51**	.000	4.13	1.99 / 8.58
HTA	Sí / No	32.3% / 16.5%	67.7% / 83.5%	14.23**	.000	2.42	1.53 / 3.84
ACV PREVIA	Sí / No	55.3% / 26.0%	44.7% / 74.0%	13.60**	.000	3.51	1.80 / 6.84
SEXO	Mujer / Varón	37.6% / 23.5%	62.4% / 76.5%	12.52**	.000	1.97	1.35 / 2.87
ICC PREVIA	Sí / No	60.9% / 26.6%	39.1% / 73.4%	17.80**	.001	3.26	1.88 / 5.64
DESC. SEG. ST	Sí / No	39.0% / 24.6%	61.0% / 75.4%	10.52**	.001	1.96	1.30 / 2.93
TTO BETABLOQ.	Sí / No	36.3% / 24.8%	63.7% / 75.2%	7.48**	.006	1.72	1.17 / 2.54
BLOQ. RAMA IZDA	Sí / No	46.2% / 26.6%	53.8% / 73.4%	6.57 *	.010	2.36	1.22 / 4.56
FREC. CARDIACA	Media (D.E.)	82.3 (18.1)	78.7 (15.9)	5.57 *	.018	1.01	1.00 / 1.02
FAM. CARD. ISQUEMICA	Sí / No	7.4% / 28.9%	92.6% / 71.1%	4.82 *	.028	0.20	0.05 / 0.84
DIÁLISIS	Sí / No	80.0% / 27.5%	20.0% / 72.5%	4.41 *	.042	2.81	1.04 / 7.58
Suma BRI O MP	Sí / No	40.8% / 26.8%	59.2% / 73.2%	4.30 *	.038	1.89	1.04 / 3.44
ONDA T NEGATIVA	Sí / No	16.9% / 29.3%	83.1% / 70.7%	4.24 *	.044	0.53	0.25 / 0.97
INF. AG. MIOCARDIO	Sí / No	34.6% / 26.5%	65.4% / 73.5%	2.79 †	.082	1.38	0.94 / 2.31

† = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tras esto se procedió a construir un modelo multivariante predictor del éxito en el seguimiento que incluyera el impacto de las CN lisas y de las CN con placas (tabla 47). Este modelo incluye a 7 factores, entre ellos el diagnóstico de coronarias lisas se asocia de forma significativa a una menor mortalidad en el seguimiento (p=0.032; HR=0.52 IC95% 0.29 - 0.94). El diagnóstico de CN con placas no se mantiene como factor de riesgo en este análisis multivariante (p>.10). Al evaluar el rendimiento del modelo construyendo una curva ROC, el área bajo la curva obtenida es de 0.606 (p<.001, IC95% 0.554 – 0.657).

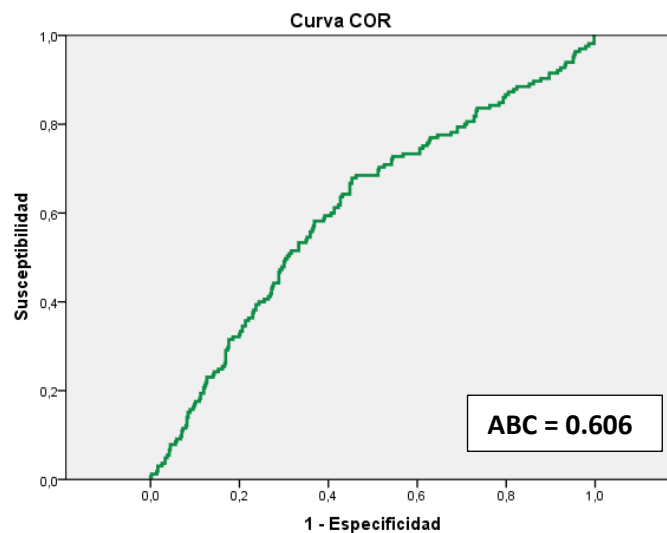
Tabla 47: Regresión de Cox. Modelo predictor del éxito durante el seguimiento (N=591).

Factores incluidos	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
MAYOR EDAD	53.08**	.000	1.08	1.06 / 1.10
FIBRILACION AURICULAR	18.90**	.000	2.45	1.63 / 3.66
ENF. ARTERIAL PERIFÉRICA	11.11 **	.001	2.29	1.41 / 3.74
DM	9.87 **	.002	1.66	1.21 / 2.27
MENOR HEMOGLOBINA INICIAL	9.54**	.002	0.87	0.79 / 0.95
MAYOR CREATININA	8.57**	.003	1.21	1.07 / 1.38
CN LISAS	4.60 *	.032	0.52	0.29 / 0.94

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Figura 20. Curva ROC del modelo multivariado para mortalidad total incluyendo coronarias lisas



Finalmente, se realizó un análisis de la relación de CN y subtipos con la mortalidad en función del sexo. Los resultados se presentan en las tablas 48 y 49.

En las mujeres aparecieron las CN lisas como un claro factor protector (18.9% vs 42.3%; HR=0.32), significativo (p<.05). Siendo 37 de las 54 CN de este grupo de tipo lisas, éste el motivo por el que se observó una casi significación en la variable conjunta con todas las CN en mujeres (p<.10). Las CN irregulares y con placas presentaron mayor mortalidad, pero no se llegó a la significación estadística.

En cuanto a los hombres, ni las CN globalmente ni las CN lisas se asociaron a menor mortalidad en el seguimiento. Pero dónde sí que se ha llegado a la significación fue

en el impacto de las CN con placas ($p < .05$) que eran claramente un factor de riesgo para la mortalidad total (50.0% vs 22.6%; HR=2.80).

Tabla 48: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y los subtipos angiográficos en la mortalidad total en el seguimiento en mujeres (N=186)

Factor Predictor		Casos EXITUS (N=70)	NO Exitus (N=116)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	28.1% / 41.9%	71.9% / 58.1%	3.19 †	.074	0.59	0.33 / 1.05
TIPO DE CN							
(n=37) LISAS	Sí / No	18.9% / 42.3%	81.1% / 57.7%	6.62 *	.011	0.32	0.14 / 0.77
(n=13) IRREGULAR<30%	Sí / No	46.2% / 37.0%	53.8% / 63.0%	0.43 NS	.513	1.46	0.47 / 4.53
(n=7) PLACAS 30-50%	Sí / No	42.9% / 37.4%	57.1% / 62.6%	0.08 NS	.772	1.25	0.27 / 5.77

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) † = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

Tabla 49: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y los subtipos angiográficos en la mortalidad total en el seguimiento en hombres (N=405)

Factor Predictor		Casos EXITUS (N=95)	NO Exitus (N=310)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	23.4% / 23.5%	76.6% / 76.5%	0.00 NS	.997	1.01	0.53 / 1.77
TIPO DE CN							
(n=38) LISAS	Sí / No	15.8% / 24.3%	84.2% / 75.7%	1.34 NS	.246	0.59	0.24 / 1.45
(n=14) IRREGULAR<30%	Sí / No	21.4% / 23.5%	78.6% / 76.5%	0.03 NS	.855	0.89	0.24 / 3.24
(n=12) PLACAS 30-50%	Sí / No	50.0% / 22.6%	50.0% / 77.4%	5.19 *	.015	2.80	1.22 / 6.41

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) * = Significativo al 5% ($p < .05$)

Al construir un modelo multivariante en mujeres, se evidenció que la variable coronarias lisas perdía su significación estadística para la asociación con mortalidad total ($p = .142$), posiblemente por el número limitado de pacientes. No se llevó a cabo un modelo multivariante en hombres, puesto que si ya en la muestra completa se comprobó que el subtipo placas 30-50% no entraba junto a otros factores más potentemente relacionados con la mortalidad total, ahora es bastante más complicado que puedan aportar alguna significación con la reducción de la N.

5.3.3.- Mortalidad cardiaca

En este apartado, se analizó la mortalidad únicamente de causa cardiaca. Los resultados de la tabla 50 exponen el impacto de las CN y sus tipos sobre este evento. Las CN globalmente se comportaban como una variable casi significativa ($p=.063$) protectora frente a esta mortalidad cardiovascular (5.8% vs 12.1%; HR=0.47); efecto que se debe casi de forma exclusiva a la presencia del tipo de CN lisas que sí se configuraba como una variable significativa ($p<.05$) y que por supuesto confirma el carácter protector de estas CN lisas (2.7% vs 12.0%); HR=0.20) frente al éxitus debido a causas cardiacas durante el seguimiento. Es decir, un resultado muy similar al encontrado en el estudio del éxitus total. Lo que no aparecía, ni como significativo ni con unos datos que puedan señalar en este sentido, es un impacto de las CN con placas como factor de riesgo para esta mortalidad; a la par que se mantiene que las CN con irregularidades siguen esta misma línea con porcentajes de éxitus muy similares.

Tabla 50: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN (MINOCA) y subtipos en la mortalidad cardiovascular durante el seguimiento. (N=591)

Factor Predictor		EXITUS por causa CARDI. (N=64)	No Exitus por esta causa (N=527)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	5.8% / 12.1%	94.2% / 87.9%	3.46 †	.063	0.47	0.21 / 1.04
TIPO DE CN							
(n=75) LISAS	Sí / No	2.7% / 12.0%	97.3% / 88.0%	4.85 *	.028	0.20	0.05 / 0.84
(n=27) IRREGULAR<30%	Sí / No	11.1% / 10.8%	88.9% / 89.2%	0.00 NS	.962	1.03	0.30 / 3.52
(n=19) PLACAS 30-50%	Sí / No	10.5% / 10.8%	89.5% / 89.2%	0.00 NS	.966	0.97	0.22 / 4.29

N.S.= NO significativo al 10% ($p>.100$) † = Casi significativo ($p<.100$)

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

A continuación, se procedió a generar un análisis univariante de cada una de las demás variables como predictoras de esta mortalidad concreta (tabla 51).

Tabla 51: Regresión de Cox univariante. Variables predictoras significativas de mortalidad cardiovascular durante el seguimiento (N=591).

Factor Predictor		EXITUS por causa CARDIACA (N=64)	No Exitus por esta causa (N=527)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
EDAD (años)	Media (D.E.)	78.8 (7.2)	67.7 (12.9)	36.41**	.000	1.10	1.07 / 1.14
KILLIP	=>2 / 1	37.7% / 8.2%	62.3% / 91.8%	35.00**	.000	6.80	3.60 / 12.84
HEMOGLOBINA INICIAL	Media (D.E.)	12.3 (2.0)	13.6 (1.81)	27.32**	.000	0.69	0.60 / 0.80
FILT. GLOM. INICIAL	Media (D.E.)	51.9 (18.2)	64.5 (21.4)	19.81**	.000	0.97	0.96 / 0.98
DM	Sí / No	18.1% / 6.6%	81.9% / 93.4%	17.37**	.000	3.11	1.82 / 5.31
PR. ART. DIASTÓLICA	Media (D.E.)	71.0 (14.8)	79.3 /16.0)	15.00**	.000	0.96	0.94 / 0.98
TTO ANTIAGREGANTE	Sí / No	16.7% / 7.3%	83.3% / 92.7%	11.94**	.001	2.53	1.50 / 4.29
DESC. SEG. ST	Sí / No	19.1% / 8.4%	80.9% / 91.6%	11.91**	.001	2.59	1.51 / 4.46
SEXO	Mujer / Varón	16.7% / 8.1%	83.3% / 91.9%	9.22**	.002	2.26	1.33 / 3.81
ACV PREVIA	Sí / No	26.3% / 9.8%	73.7% / 90.2%	9.12**	.003	3.30	1.52 / 7.16
ICC PREVIA	Sí / No	30.4% / 10.0%	69.6% / 90.0%	8.31**	.004	3.92	1.55 / 9.94
TTO BETABLOQ.	Sí / No	16.9% / 8.6%	83.1% / 91.4%	8.02**	.005	2.16	1.27 / 3.69
TABAQUISMO	Sí / No	4.2% / 12.9%	95.8% / 87.1%	7.71**	.005	0.29	0.12 / 0.70
PR. ART. SITÓLICA	Media (D.E.)	134.8 (28.3)	145.9 (30.3)	7.66**	.006	0.98	0.97 / 0.99
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No	22.2% / 9.7%	77.8% / 90.3%	7.48**	.006	2.66	1.32 / 5.38
TTO ESTATINA	Sí / No	13.8% / 8.5%	86.2% / 91.5%	4.30 *	.038	1.74	1.03 / 2.94
LEUCOS INICIAL	Media (D.E.)	9547 (3574)	8742 (2814)	4.27 *	.039	1.00	1.00 / 1.00
ENF. ARTERIAL PERIF.	Sí / No	21.9% / 10.2%	78.1% / 89.8%	4.02 *	.045	2.47	1.02 / 5.96
ONDA T NEGATIVA	Sí / No	3.1% / 11.8%	96.9% / 88.2%	3.87 *	.049	0.24	0.06 / 0.99
CREATININA INICIAL	Media (D.E.)	1.28 (0.52)	1.09 (0.72)	3.28 †	.070	1.28	0.98 / 1.69
Suma BRI O MP	Sí / No	13.9% / 9.2%	86.1% / 90.8%	3.00 †	.084	1.59	0.94 / 2.69
HTA	Sí / No	12.2% / 7.3%	87.8% / 92.7%	2.84 †	.092	1.76	0.91 / 3.38

† = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tras esto, se trató de construir un modelo multivariante que además incluyera a las CN lisas como predictor. El resultado (tabla 52) nos indica que existe un modelo multivariante, pero que éste no contiene a las CN lisas ya que no alcanzan la significación necesaria para entrar en el mismo (p=.167).

Tabla 52: Regresión de Cox. Modelo predictor de mortalidad cardiovascular durante el seguimiento (N=591).

Factores incluidos	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
MAYOR EDAD	34.59**	.000	1.10	1.06 / 1.13
KILLIP >=2	12.98**	.000	2.73	1.58 / 4.72
DM	9.79**	.002	2.27	1.36 / 3.80
PRES. ARTERIAL SISTÓLICA	7.28 **	.007	0.99	0.98 / 0.99
DESCENSO SEGMENTO ST	7.04 **	.008	1.99	1.20 / 3.31

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Completando el análisis, se realizó el estudio del impacto para cada género. Los resultados en hombres y mujeres (tablas 53 y 54) nos muestran que el impacto de las CN lisas como factor protector de este evento es mucho mayor en mujeres, donde es significativo ($p < .05$; 2.7% vs 20.1%; HR=0.11) que en hombres donde, aunque se aprecia la misma tendencia (OR=0.28) no alcanza significación estadística ($p = .28$). En CN con irregularidades y con placas, las diferencias son mucho menores y quedan muy lejos de la significación.

Tabla 53: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y subtipos angiográficos en la mortalidad cardiovascular en mujeres (N=186)

Factor Predictor			Casos EXITUS (N=57)	NO Exitus (N=129)	Regresión de Cox univariante			
					Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	SÍ / No		8.8% / 20.2%	91.2% / 79.8%	3.48 †	.062	0.38	0.14 / 1.05
TIPO DE CN								
(n=37)	LISAS	SÍ / No	2.7% / 20.1%	97.3% / 79.9%	4.40 *	.036	0.11	0.02 / 0.84
(n=13)	IRREGULAR<30%	SÍ / No	23.1% / 16.2%	76.9% / 83.8%	0.41 NS	.523	1.55	0.40 / 6.01
(n=7)	PLACAS 30-50%	SÍ / No	14.3% / 16.8%	85.7% / 83.2%	0.03 NS	.863	0.83	0.10 / 7.13

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) † = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

Tabla 54: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y subtipos angiográficos en la mortalidad cardiovascular en hombres (N=405)

Factor Predictor			Casos EXITUS (N=64)	NO Exitus (N=341)	Regresión de Cox univariante			
					Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	SÍ / No		3.1% / 9.1%	96.9% / 90.9%	2.31 NS	.128	0.32	0.08 / 1.38
TIPO DE CN								
(n=38)	LISAS	SÍ / No	2.6% / 8.7%	97.4% / 91.3%	1.50 NS	.220	0.28	0.04 / 2.13
(n=14)	IRREGULAR<30%	SÍ / No	0.0% / 8.4%	100% / 91.6%	1.29 NS	.257	---	---
(n=12)	PLACAS 30-50%	SÍ / No	8.3% / 8.1%	91.7% / 91.9%	0.00 NS	.981	1.03	0.13 / 8.20

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$)

5.3.4.- Reinfarto

El siguiente evento analizado fue el reinfarto. Como se expone en la tabla 55, el diagnóstico de MINOCA se asoció de forma significativa con una menor tasa de reinfarto en el seguimiento ($p < .001$). De entre los distintos tipos, las coronarias lisas se mostraron protectoras (5.3% vs 18.2%, $p < .01$, HR=0.25) mientras que los otros no tuvieron una asociación significativa con el evento.

Tabla 55: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y subtipos angiográficos en el reinfarto durante el seguimiento (N=591)

Factor Predictor		REINFARTO (N=98)	No reinfarto (N=493)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	8.3% / 18.7%	91.7% / 81.3%	6.92**	.009	0.41	0.21 / 0.80
TIPO DE CN							
(n=75) LISAS	Sí / No	5.3% / 18.2%	94.7% / 81.8%	7.24**	.007	0.25	0.09 / 0.71
(n=27) IRREGULAR<30%	Sí / No	7.4% / 17.0%	92.6% / 83.0%	1.60 ^{NS}	.205	0.39	0.09 / 1.67
(n=19) PLACAS 30-50%	Sí / No	21.1% / 16.4%	78.9% / 83.6%	0.28 ^{NS}	.596	1.36	0.44 / 4.18

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$) ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

La tabla 56 recoge el análisis univariado de aquellas variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa al reinfarto en la muestra analizada.

Tabla 56: Regresión de Cox univariante. Variables predictoras significativas del reinfarto durante el seguimiento (N=591).

Factor Predictor		REINFARTO (N=98)	No reinfarto (N=493)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
ICP PREVIA	Sí / No	35.6% / 13.3%	64.4% / 86.7%	24.48**	.000	3.61	2.17 / 6.00
IAM PREVIO		29.8% / 13.8%	70.2% / 86.2%	15.15**	.000	2.66	1.63 / 4.36
TTO BETABLOQ.	Sí / No	26.3% / 13.0%	73.8% / 87.0%	14.29**	.000	2.38	1.52 / 3.74
TTO ANTIAGREGANTE	Sí / No	23.4% / 12.5%	76.6% / 87.5%	11.70**	.001	2.15	1.39 / 3.33
ICC PREVIA	Sí / No	43.5% / 15.5%	56.5% / 84.5%	10.80**	.001	4.20	1.78 / 9.87
TTO ESTATINA	Sí / No	21.5% / 12.7%	78.5% / 87.3%	8.08**	.004	1.89	1.22 / 2.93
TTO CON IECA	Sí / No	20.3% / 13.3%	79.7% / 86.7%	5.08 *	.024	1.66	1.07 / 2.56
CREATININA INICIAL	Media (D.E.)	1.27 (1.18)	1.08 (0.56)	4.90 *	.027	1.35	1.04 / 1.76
DISLIPEMIA	Sí / No	19.4% / 12.7%	80.6% / 87.3%	4.61 *	.032	1.66	1.04 / 2.63
KILLIP	=>2 / 1	26.4% / 15.6%	73.6% / 84.4%	3.95 *	.047	1.94	1.01 / 3.73
TR MAX. <80	Sí / No	19.5% / 13.8%	80.5% / 86.2%	3.43 †	.064	1.51	0.98 / 2.34
ENF. ARTERIAL PERIF.	Sí / No	28.1% / 15.9%	71.9% / 84.1%	3.14 †	.077	2.07	0.93 / 4.61

† = Casi significativo ($p < .100$) * = Significativo al 5% ($p < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

A partir de las variables con asociación significativa con el reinfarto en el análisis multivariado, se construyó un modelo multivariante, en el cual las CN se mostraron como predictoras independientes del evento, siendo un factor protector del mismo ($p=.022$, $HR=0.45$ [IC 95% 0.22 – 0.89]). El resto del modelo (tabla 57) incluye el antecedente de ICP previo al evento índice, la creatinina y el antecedente de ICC, todos ellos como factores de riesgo de reinfarto. Analizando el impacto de las coronarias lisas, se evidenció que la presencia de este subtipo de CN se mostró también como predictor independiente de menor tasa de reinfarto ($p=.023$, $HR=0.31$ [IC 95% 0.11 – 0.85]), en un modelo que incluía las mismas variables que el anterior (tabla 58). Se evaluaron los modelos mediante la elaboración de curvas COR, que muestran un área bajo la curva de 0.636 para el modelo con CN y 0.626 para coronarias lisas (figura 21).

Tabla 57: Regresión de Cox. Modelo predictor del reinfarto durante el seguimiento valorando las CN globalmente. (N=591).

<i>Factores incluidos</i>	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
ICP PREVIA	15.88**	.000	2.47	1.58 / 3.86
ICC PREVIA	12.11 **	.001	3.34	1.68 / 6.60
CREATININA	9.08 **	.003	1.28	1.09 / 1.52
CORONARIAS NORMALES	5.17 *	.023	0.31	0.11 / 0.85

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

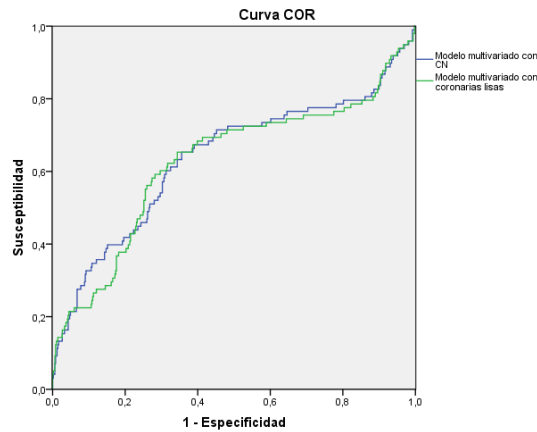
Tabla 58: Regresión de Cox. Modelo predictor del reinfarto durante el seguimiento valorando únicamente las coronarias lisas. (N=591).

<i>Factores incluidos</i>	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
ICP PREVIA	16.70**	.000	3.00	1.77 / 5.10
ICC PREVIA	6.24 *	.013	3.19	1.28 / 7.93
CREATININA	7.91**	.005	16.43	2.34 / 115.5
CN Tipo LISAS	5.36 *	.021	0.27	0.09 / 0.82

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

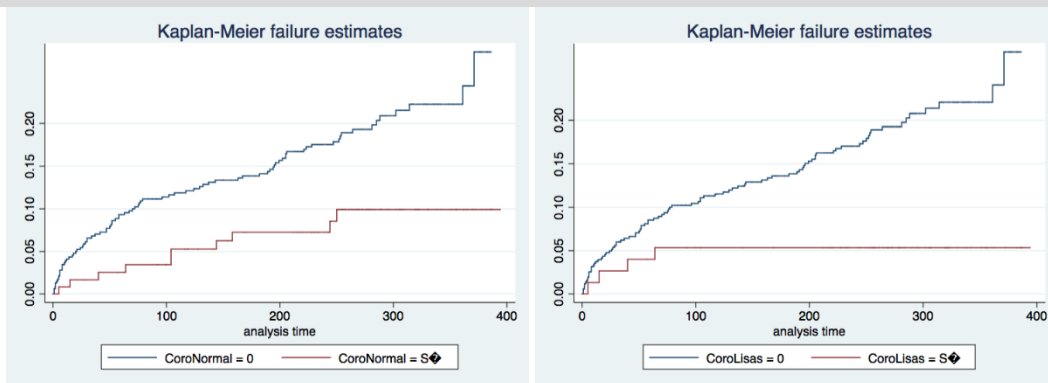
** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

Figura 21. Curva COR de modelos multivariantes para reinfarto



Debido a la posible influencia del evento mortalidad como evento competitivo sobre la aparición de reinfarto en el seguimiento, se realizó un análisis de eventos competitivos. Los resultados no difirieron a los del análisis por regresión de Cox previo. El análisis univariado mostró una asociación significativa tanto de CN como de coronarias lisas con una menor incidencia de reinfarto en el seguimiento tras ajustar por mortalidad como evento competitivo. Se muestran las gráficas de Kaplan-Meier de este análisis (figura 22). En cuanto al análisis multivariado, se obtuvo un modelo que incluía las mismas variables que la regresión de Cox, incluyendo la variable CN (HR=0.48, IC 95% 0.24-0.93, p=.03). Al construir el modelo con la variable coronarias lisas en vez de CN, esta quedaba en el límite de la significación estadística (HR=0.36, IC 95% 0.13-0.99, p=.05).

Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier del análisis de reinfarto ajustado por mortalidad como evento competitivo. CN p=.011; coronarias lisas p=.014



Finalmente, siguiendo el mismo esquema que en los eventos anteriores, se evaluó la asociación univariada de CN y subtipos con el evento en función del género. En mujeres las CN globalmente se asociaron de forma significativa a una menor tasa de reinfarto, quedando las lisas en el límite de la significación estadística (tabla 59). Sin embargo, en los varones (tabla 60) no se demostró una asociación significativa entre la presencia de MINOCA o cualquiera de sus subtipos angiográficos y el reinfarto en el seguimiento.

Tabla 59: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN en el reinfarto durante el seguimiento en mujeres (N=186)

Factor Predictor		REINFARTO (N=27)	No reinfarto (N=159)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	5.3% / 18.6%	94.7% / 81.4%	5.24 *	.022	0.24	0.07 / 0.82
TIPO DE CN							
(n=37) LISAS	Sí / No	0.0% / 18.1%	100% / 81.9%	3.30**	.050	0.03	0.01 / 1.03
(n=13) IRREGULAR<30%	Sí / No	15.4% / 14.5%	84.6% / 85.5%	0.01 NS	.927	1.08	0.22 / 5.15
(n=7) PLACAS 30-50%	Sí / No	14.3% / 14.5%	85.7% / 85.5%	0.00 NS	.986	0.98	0.11 / 8.48

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Tabla 60: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN en el reinfarto durante el seguimiento en hombres (N=405)

Factor Predictor		REINFARTO (N=71)	No reinfarto (N=334)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	10.9% / 18.8%	89.1% / 81.2%	2.22 NS	.136	0.53	0.23 / 1.22
TIPO DE CN							
(n=38) LISAS	Sí / No	10.5% / 18.3%	89.5% / 81.7%	1.38 NS	.240	0.53	0.18 / 1.54
(n=14) IRREGULAR<30%	Sí / No	0.0% / 18.2%	100% / 81.8%	3.08 †	.079	---	---
(n=12) PLACAS 30-50%	Sí / No	25.0% / 17.3%	75.0% / 82.7%	0.47 NS	.493	1.59	0.42 / 6.04

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

5.3.5.- Revascularización

En el análisis univariado la presencia de CN se asoció de forma significativa a una menor necesidad de revascularización en el seguimiento ($p < .01$). Dentro de los subtipos, las coronarias lisas son las que demostraron una asociación estadísticamente significativa con una menor revascularización ($p = .03$), mientras que las irregularidades parietales mostraron una tendencia protectora que no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = .088$). La presencia de placas ateroscleróticas 30-50% no se asoció a diferencias con la nueva revascularización.

Tabla 61: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y sus subtipos angiográficos en una nueva revascularización durante el seguimiento (N=591)

Factor Predictor		NUEVA REVASCULA- RIZACIÓN (N=55)	No REVASC. (N=536)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES	Sí / No	2.5% / 11.1%	97.5% / 88.9%	6.94**	.008	0.20	0.06 / 0.67
TIPO DE CN							
(n=75) LISAS	Sí / No	1.3% / 10.5%	98.7% / 89.5%	4.50 *	.034	0.12	0.02 / 0.85
(n=27) IRREGULAR<30%	Sí / No	0.0% / 9.8%	100% / 90.2%	2.90 †	.088	---	---
(n=19) PLACAS 30-50%	Sí / No	10.5% / 9.3%	89.5% / 90.7%	0.04 NS	.853	1.15	0.26 / 5.12

N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$)

† = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

La tabla 62 muestra las variables analizadas que se asociaron de forma univariada a la nueva revascularización en el seguimiento.

Tabla 62: Regresión de Cox univariante. Variables predictoras significativas de una nueva revascularización durante el seguimiento (N=591).

Factor Predictor		NUEVA REVASCULA- RIZACIÓN (N=55)	No REVASC. (N=536)	Regresión de Cox univariante			
				Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
ICP PREVIA	Sí / No	21.8% / 7.1%	78.2% / 92.9%	17.11**	.000	3.63	1.97 / 6.69
INFARTO A.M. PREVIO	Sí / No	19.2% / 7.2%	80.8% / 92.8%	13.61**	.000	3.08	1.69 / 5.58
TTO ANTIAGREGANTE	Sí / No	13.1% / 7.1%	86.9% / 93.0%	5.78 *	.016	1.98	1.14 / 3.46
TTO BETABLOQ.	Sí / No	13.8% / 7.7%	86.3% / 92.3%	5.00 *	.025	1.92	1.08 / 3.41
TTO ESTATINA	Sí / No	12.3% / 6.9%	87.7% / 93.1%	4.83 *	.028	1.88	1.07 / 3.30
TTO CON IECA	Sí / No	12.0% / 7.0%	88.0% / 93.0%	4.22 *	.014	1.81	1.03 / 3.18
CREATININA INICIAL	Media (D.E.)	1.31 (1.37)	1.09 (0.59)	3.94 *	.047	1.32	1.00 / 1.75
FILTR. GLOMERULAR	Media (D.E.)	57.9 (17.3)	63.7 (21.8)	3.69 †	.055	0.99	0.97 / 1.00
PR. ART. SITÓLICA	Media (D.E.)	151.6 (28.7)	144.0 (30.4)	3.12 †	.077	1.01	1.00 / 1.02
FIBRILAC. AURICULAR	Sí / No	1.9% / 10.1%	98.1% / 89.9%	3.05 †	.081	0.17	0.02 / 1.24

† = Casi significativo ($p < .100$)

* = Significativo al 5% ($p < .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Posteriormente, se construyó un modelo predictor multivariante (tabla 63) en la que las CN se mantuvieron como factor protector estadísticamente significativo de revascularización ($p=.015$, $HR=0.21$; $IC95\%$ 0.06 – 0.74). El área bajo la curva del modelo fue de apenas 0.578. Las coronarias lisas (tabla 64) también se mostraron como predictoras de menor necesidad de nueva revascularización en el modelo multivariante, aunque en el límite de la significación estadística ($p=0.053$).

Tabla 63: Regresión de Cox. Modelo predictor de una nueva revascularización durante el seguimiento introduciendo CN (N=591).

<i>Factores incluidos</i>	Wald	P-sig	OR	IC 95% de la OR
ICP PREVIA	12.76**	.000	2.79	1.59 / 4.91
CREATININA	10.67**	.001	1.46	1.16 / 1.83
CORONARIAS NORMALES	5.95 *	.015	0.21	0.06 / 0.74

* = Significativo al 5% ($p<.05$)

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

Tabla 64: Regresión de Cox. Modelo predictor de una nueva revascularización durante el seguimiento introduciendo coronarias lisas (N=591).

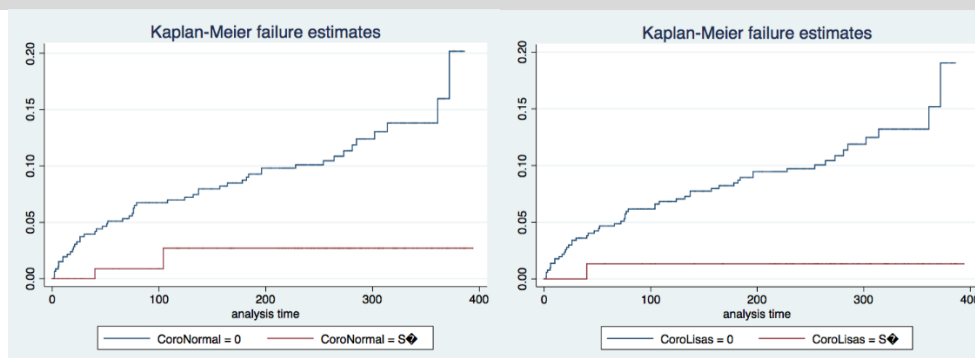
<i>Factores incluidos</i>	Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
ICP PREVIA	14.08**	.000	2.93	1.97 / 5.15
CREATININA	6.83 **	.009	1.31	1.07 / 1.60
CORONARIAS LISAS	3.76 †	.053	0.14	0.02 / 1.02

† = Casi significativo ($p<.100$)

** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

Al igual que con el evento de reinfarto, se realizó un análisis de eventos competitivos que tuviera en cuenta la posible influencia de la mortalidad sobre la necesidad de revascularización en el seguimiento. Los resultados fueron similares a los previamente expuestos, ya que tanto las CN como las lisas se asociaron de forma significativa al evento en el análisis univariado (figura 23), mientras que en los modelos multivariados solo mantuvo esta asociación las CN ($HR=0.22$ $IC\ 95\%$ 0.07-0.69, $p=.01$) pero no las lisas ($HR=0.16$ $IC\ 95\%$ 0.02-1.16, $p=.07$).

Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier del análisis de revascularización ajustado por mortalidad como evento competitivo. CN p=.01; coronarias lisas p=.037



Finalmente, se analizó el impacto pronóstico en función del género. El análisis univariado mostró que las CN alcanzaron la significación estadística como protector de nueva revascularización en mujeres (p=.01), quedando las coronarias lisas en el límite de la significación (p=.053). En los hombres, no se observaron diferencias significativas ni valorando CN ni sus subgrupos.

Tabla 65: Regresión de Cox univariante. Impacto de MINOCA y subtipos angiográficos en la nueva revascularización durante el seguimiento en mujeres (N=186)

Factor Predictor	NUEVA REVASCULACIÓN (N=14)	No REVASC. (N=172)	Regresión de Cox univariante			
			Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES Sí / No	0.0% / 10.9%	100% / 89.1%	6.69 *	.010	---	---
TIPO DE CN						
(n=37) LISAS Sí / No	0.0% / 9.4%	100% / 90.6%	3.76 †	.053	---	---
(n=13) IRREGULAR<30% Sí / No	0.0% / 8.1%	100% / 91.9%	1.14 NS	.286	---	---
(n=7) PLACAS 30-50% Sí / No	0.0% / 7.8%	100% / 92.2%	0.59 NS	.442	---	---

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100) † = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

Tabla 66: Regresión de Cox univariante Impacto de MINOCA y subtipos angiográficos en la nueva revascularización durante el seguimiento en hombres (N=405)

Factor Predictor	NUEVA REVASCULACIÓN (N=41)	No REVASC. (N=364)	Regresión de Cox univariante			
			Wald	P-sig	HR	IC 95% de la OR
CORONARIAS NORMALES Sí / No	4.7% / 11.1%	95.3% / 88.9%	2.31 NS	.392	0.39	0.12 / 1.31
TIPO DE CN						
(n=38) LISAS Sí / No	2.6% / 10.9%	97.4% / 89.1%	2.16 NS	.142	0.22	0.03 / 1.65
(n=14) IRREGULAR<30% Sí / No	0.0% / 10.5%	100% / 89.5%	0.20 NS	.201	---	---
(n=12) PLACAS 30-50% Sí / No	16.7% / 9.9%	83.3% / 90.1%	0.57 NS	.452	1.82	0.38 / 8.59

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100)

5.4 Predictores de eventos en pacientes con MINOCA

Se llevó a cabo un análisis en el subgrupo de pacientes con coronarias normales (n=121) con el objetivo de identificar variables pronósticas predictoras del objetivo primario combinado: mortalidad total, reinfarto y nueva revascularización.

En el análisis univariante según el subtipo angiográfico, la presencia de coronarias lisas se asoció significativamente con una menor probabilidad del evento combinado en comparación con el resto de las tipologías de CN (p=.004, OR=0.29 [IC 95% 0.13 – 0.68]). Por el contrario, los pacientes con placas no significativas tuvieron un número significativamente mayor de MACE en el seguimiento (p=.013, OR=3.61 [IC 95% 1.31 – 9.92]). Las irregularidades no significativas no se asociaron significativamente a eventos mayores (tabla 67).

Tabla 67: Regresión de Cox univariante. Impacto de las CN en la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento (N=121)

Factor Predictor	EVENTO CV MAYOR (N=34)	No evento (N=87)	Regresión de Cox univariante			
			Wald	P-sig	OR	IC 95% de la OR
TIPO DE CN						
(n=75) LISAS Sí / No	18.7% / 43.5%	81.3% / 56.5%	8.3**	.004	0.29	0.13 / 0.68
(n=27) IRREGULAR<30% Sí / No	37.0% / 25.5%	63.0% / 74.5%	1.3 ^{NS}	.244	1.72	0.69 / 4.25
(n=19) PLACAS 30-50% Sí / No	52.6% / 23.5%	47.4% / 76.5%	6.2 *	.013	3.61	1.31 / 9.92

N.S.= NO significativo al 10% (p>.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

En cuanto al resto de variables, la tabla 68 muestra aquellas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con el evento cardiovascular mayor en el seguimiento en el análisis univariante.

Tabla 68: Regresión de Cox univariante. Variables predictoras significativas de la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento en pacientes con MINOCA (N=121).

Factor Predictor	EVENTO CV MAYOR (N=230)	No evento (N=361)	Regresión de Cox univariante			
			Wald	P-sig	OR	IC 95% de la OR
EDAD Media (D.E.)	75.3 (10.2)	66.5 (12.2)	11.1**	.001	1.07	1.03 / 1.12
FG <30 Sí / No	66.7% / 23.9%	33.3% / 76.1%	9.3**	.002	0.97	0.95 / 0.98
FG Media (D.E.)	52.5 (26.5)	67.7 (21.1)	9.3**	.002	0.97	0.95 / 0.99
Hb Media (D.E.)	12.8 (1.7)	13.7 (1.5)	7.5**	.006	0.67	0.54 / 0.90
CREATININA Media (D.E.)	1.7 (1.9)	1.0 (0.6)	5.5 *	.018	2.10	1.11 / 3.70
TTO BETABLOQ. Sí / No	44.4% / 23.4%	55.6% / 76.6%	4.4 *	.035	2.6	1.11 / 6.42
HVI Sí / No	37.3% / 21.4%	62.7% / 78.6%	3.6 †	.058	2.17	0.97 / 4.87
TTO CON AAS al alta Sí / No	23.6% / 34.7%	76.4% / 59.4%	3.3 †	.059	0.45	0.19 / 1.06

† = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariado incluyendo todas aquellas variables que se habían asociado a MACE en el seguimiento de forma univariada. Se construyó así un modelo en el que sólo mantuvieron la significación estadística la presencia de coronarias lisas en la coronariografía, el tratamiento con AAS al alta y la edad. No obstante, la capacidad predictiva del modelo fue limitada, con un área bajo la curva de 0.547.

Tabla 69: Regresión de Cox multivariante. Modelo predictor de la presencia de evento cardiovascular mayor durante el seguimiento en pacientes con MINOCA (N=121).

<i>Factores incluidos</i>	Wald	P-sig	OR	IC 95% de la OR
CORONARIAS LISAS	5.87	.015	0.40	0.19 / 0.84
Tratamiento con AAS	5.49	.019	0.42	0.21 / 0.87
MAYOR EDAD	3.98**	.046	1.04	1.01 / 1.09

† = Casi significativo (p<.100)

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

6. Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran una elevada prevalencia de CN en una serie no seleccionada de pacientes con IAMSEST. Estos pacientes presentan un perfil diferencial con respecto a aquellos con enfermedad coronaria obstructiva, tanto teniendo en cuenta los antecedentes como las características del episodio índice. Las variables identificadas son consistentes con las evidenciadas en otras series, lo novedoso de nuestro trabajo es que con dichas variables se pudo construir una escala con un buen rendimiento diagnóstico global para la predicción de CN, pero con un bajo valor predictivo positivo, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica.

Con respecto al pronóstico de estos pacientes, se observó que el diagnóstico de MINOCA se asocia con un menor número de eventos cardiovasculares en el seguimiento (combinado de muerte, reinfarto y revascularización en el seguimiento) principalmente a expensas de reinfarto y revascularización, se asoció a menos mortalidad total en el análisis univariado, pero no en el multivariado. La literatura disponible al respecto en general apoya el mejor pronóstico de estos pacientes, aunque existen datos discordantes, nuestros resultados vienen a confirmar la mayoría de las observaciones y además aportan la solidez de un seguimiento significativamente más largo del de la mayoría de las series publicadas previamente. Por otra parte, este estudio aborda un análisis muy poco habitual en la literatura, que es el impacto diferencial de los distintos subtipos angiográficos de coronarias sin lesiones angiográfica significativas. Nuestros resultados demuestran que el subgrupo de coronarias lisas es el que presenta un mejor pronóstico, mientras que aquellos con irregularidades o placas del 30-49% no presentan diferencias significativas con respecto a los pacientes con enfermedad coronaria, de hecho, en el último grupo mencionado se observa una mayor mortalidad en el análisis univariado (que no se confirma de forma independiente en el multivariado).

Finalmente, dentro de los pacientes con MINOCA se pueden identificar como variables asociadas a un mejor pronóstico (MACE) el subtipo de coronarias lisas, el tratamiento con AAS y una menor edad. En los siguientes puntos se discuten en detalle todos estos resultados.

6.3. Epidemiología

6.3.4. Prevalencia

La prevalencia de CN en nuestra serie de pacientes con IAMSEST fue del 22,1% y de MINOCA del 20%. Se trata de un valor elevado con respecto a los datos de la bibliografía, Pasupathy et al en un metaanálisis reciente de 28 estudios (incluyendo 176502 pacientes con IAM) encontraron una prevalencia de MINOCA del 6% (33). No obstante, existe una importante variabilidad (entre un 5 y un 25%) en las distintas series publicadas (24–34). Esta variabilidad puede ser atribuida a diversos factores:

- *Población de estudio.*

Cabe destacar que la muestra incluida excluye pacientes con SCACEST. El espectro global de IAM incluye estos pacientes y pueden tener CN en la coronariografía y, consecuentemente, un diagnóstico de MINOCA. Se ha reportado que aproximadamente un tercio (33%, IC 95%: 22-44%; en un análisis combinado de 10 estudios, n=1998) de los pacientes con MINOCA se presentan como SCACEST (33). Por otro lado, la prevalencia de CN en pacientes con SCACEST se ha reportado del 11% en una serie de 4793 pacientes recientemente publicada (25). La exclusión de pacientes con SCACEST puede haber aumentado la prevalencia de MINOCA con respecto a otras series que sí que lo incluyen.

En la mayoría de las series publicadas no son excluidos, aunque incluso dentro del metaanálisis mencionado existen ejemplos de series únicamente con IAMSEST (68). A la hora de diseñar el presente estudio decidimos excluir el IAMCEST por los siguientes motivos: (1) el diagnóstico de SCACEST es evidente a la llegada del paciente y la actitud inmediata debe ser una reperfusión urgente en todos los casos, por lo que los posibles predictores de MINOCA en estos pacientes no cambiarían esta actitud, mientras que dentro de los IAMSEST si se define un subgrupo de muy alta probabilidad de MINOCA se podría optar por un manejo conservador inicial sin coronariografía sistemática, y (2) los pacientes con IAMCEST tienen un pronóstico distinto a los IAMSEST y en él influyen de forma muy importante variables, como el tiempo de evolución del IAM, eficacia de la terapia de reperfusión o extensión de la necrosis, que no aplican en el IAMSEST ni en el MINOCA, por lo que consideramos que incluir este grupo en la comparativa puede introducir factores de confusión.

- *Uso de Tn de alta sensibilidad.*

La generalización del uso de troponinas de alta sensibilidad en la evaluación del dolor torácico ha incrementado el diagnóstico de IAM ya que ha aumentado la capacidad de detección de mínimas elevaciones de este marcador (16–19). Consecuentemente ha aumentado el número y proporción de MINOCA, ya que es esperable que en el contexto de posibles causas secundarias de IAM (IAM tipo 2) se detecte una elevación de troponina con las determinaciones de alta sensibilidad frente a los análisis convencionales (61,82).

En todos los pacientes de nuestra serie se usó un análisis de alta sensibilidad para las determinaciones de troponina. Los 28 estudios incluidos en el mencionado metaanálisis de Pasupathy et al. abarcan un periodo de publicación entre 1995 y 2013, por lo que sin duda incluyen periodos previos al uso de troponina de alta sensibilidad, de manera que es posible que si en la totalidad de pacientes se hubiera usado este tipo de análisis en la evaluación en urgencias por dolor torácico el número de IAM y la proporción de MINOCA fueran mayores por los motivos anteriormente expuestos (33).

- *Limitaciones en la interpretación de la coronariografía*

Aunque la estimación visual es el método más usado para la cuantificación de la severidad de las estenosis en la coronariografía, tiene conocidas limitaciones con una amplia variabilidad inter e intraobservador así como una tendencia a sobreestimar la severidad de las lesiones en función del contexto clínico (83). En grandes series, en especial en registros, con frecuencia no es posible una revisión detallada de las imágenes que permita garantizar una homogeneidad de criterio y disminuyan los posibles errores. Este punto puede ser una fuente de variabilidad a la hora de clasificar a un paciente como CN. En el presente estudio se revisaron las imágenes de las coronariografías para confirmar los datos obtenidos de los informes en cuanto a la presencia de CN y del subtipo de estas; desafortunadamente, el almacenamiento de imágenes sistemático se implementó a mitad del periodo del estudio, por lo que solo el 60% de los casos pudieron ser revisados a posteriori. No obstante, en las coronariografías revisadas se observó una elevada concordancia entre la descripción del informe y la revisión independiente de las imágenes.

- *Definición de MINOCA*

El MINOCA es un diagnóstico principalmente de exclusión que incluye un grupo heterogéneo de posibles causas, por lo que tradicionalmente se ha basado en el diagnóstico de IAM con estenosis coronarias <50% sin referirse a una definición estandarizada. En los últimos años el interés creciente en esta entidad y en su correcta identificación ha conllevado la adopción de criterios más específicos, con especial énfasis en descartar casos de daño miocárdico no isquémico y elevación de troponina de causa no cardíaca (23,39). No obstante, las series publicadas son previas a esta definición de consenso. Como ejemplos de esta discordancia en las definiciones empleadas en la literatura, encontramos artículos de revisión no sistemática que abordan el MINOCA e incluyen la miocardiopatía de takotsubo y la miocarditis como causas de esta entidad, cuando la 4ª definición universal de IAM no los considera como tal ya que se consideran entidades distintas con mecanismos no isquémicos de daño miocárdico (14,23,34,39). En nuestro caso, el diagnóstico de los pacientes se realizó según la práctica clínica habitual también previamente a estas recomendaciones; de esta manera, el diagnóstico de MINOCA ha sido revisado según los criterios actuales a efectos del análisis realizado, pero es posible que un estudio más exhaustivo hubiera identificado pacientes no MINOCA dentro del grupo que hemos analizado. Es una limitación reconocida en la mayoría de las series (y aplicable en nuestro caso) que hay un porcentaje de etiologías no isquémicas (miocarditis y takotsubo) no reconocidas dentro de los pacientes con MINOCA debido al bajo uso de técnicas de imagen (76,84).

- *IAM tipo 2*

Una de las causas reconocidas de MINOCA es el IAM tipo 2, en el que la isquemia miocárdica no se produce por un fenómeno aterotrombótico coronario causante de una estenosis limitante de flujo, sino por un desequilibrio entre el aporte y las demandas de oxígeno miocárdico (14,61). Se ha observado que entre el 22 y el 47% de los pacientes con IAM tipo 2 a los que se les realiza coronariografía no tienen lesiones coronarias obstructivas y, por tanto, son clasificados como MINOCA. Sin embargo, la indicación de coronariografía en este contexto es variable, se ha reportado la realización de coronariografía en un 25-50% de los pacientes con IAM tipo 2 (26,61,62,85,86). De esta manera, es posible que la prevalencia de MINOCA en una

serie dependa del manejo realizado con los IAM tipo 2, posiblemente si el manejo es más invasivo realizando coronariografía a todos estos pacientes la prevalencia de MINOCA aumente, y viceversa.

- Frecuencia de uso de técnicas complementarias

El estudio de pacientes con MINOCA debe de incluir las pruebas complementarias necesarias en cada caso para intentar establecer un diagnóstico etiológico concreto. Pruebas no invasivas como la RM, e invasivas como la imagen intracoronaria (IVUS, OCT), FFR, provocación de espasmo, aumentan la capacidad diagnóstica en este campo (23,39). Desafortunadamente, en la práctica clínica habitual no se realizan de forma sistemática, debido probablemente a motivos logísticos y económicos, y quizás también apoyado por una falsa percepción de buen pronóstico en estos pacientes. Pasupathy et al en su metaanálisis sobre MINOCA, encontraron hasta 81 estudios enfocados a identificar los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad, pero reconocen que en ellos se usaron enfoques distintos: 26 se enfocaron principalmente en los hallazgos de RM, 15 en pruebas de provocación de espasmo, 8 estudios de trombofilia, y en los 35 restantes el estudio fue completamente heterogéneo y centrado en aspectos individuales de fisiopatologías concretas (33). Esto ilustra que el estudio diagnóstico no está estandarizado ni en la investigación en el campo ni en la práctica clínica. Es lógico pensar que en función del estudio diagnóstico más o menos intenso, la prevalencia de MINOCA puede cambiar significativamente, ya que muchos de estos estudios pueden identificar o bien causas de daño miocárdico no isquémico (que no entrarían estrictamente dentro de la definición de MINOCA) u ofrecer una mejor evaluación de la enfermedad coronaria, reclasificando como lesiones obstructivas algunas de las identificadas como CN inicialmente. En nuestra serie se realizó RM al 40% de los pacientes con CN, identificando el 4,6% del total de CN como miocarditis. Las pruebas de imagen intracoronaria o de provocación de espasmo fueron anecdóticas.

En definitiva, la heterogeneidad en los datos refleja el conocimiento incompleto de esta entidad y las marcadas diferencias en cuanto al manejo de esta. Por lo cual es especialmente importante en la práctica clínica ser estricto en la definición de MINOCA (siguiendo la definición estandarizada en las recomendaciones ESC y AHA) y realizar

un estudio exhaustivo encaminado a identificar la causa subyacente en el mayor número de pacientes posible (23,39).

Las limitaciones reseñadas de nuestro trabajo limitan la generalización de resultados, pero consideramos que se trata de un reflejo de la práctica clínica real en nuestro medio, por lo que las conclusiones son válidas en tanto en cuanto ofrecen información de valor con respecto a los objetivos marcados (predictores de CN y valor pronóstico de MINOCA) dentro del marco actual de práctica clínica. La aplicación de protocolos de actuación diferentes a los empleados en el estudio (por ejemplo, realización de RM a todos los pacientes con MINOCA) pueden conllevar unos resultados substancialmente diferentes principalmente en cuanto al pronóstico, ya que se podría identificar un número mayor de miocarditis o miocardiopatías. Es fundamental incidir en la necesidad de ser estrictos en el diagnóstico de MINOCA y en la identificación de etiologías concretas para ampliar el conocimiento de esta entidad y ayudar en el manejo de estos pacientes.

6.3.4.1. Prevalencia de subtipos angiográficos de CN

Como se ha descrito en el apartado de métodos, se identificó dentro de los pacientes con coronarias sin lesiones obstructivas en la coronariografía tres subtipos en función de la visualización de aterosclerosis: coronarias lisas, irregularidades parietales (placas que condicionan una estenosis inferior al 30%) y lesiones no significativas (estenosis 30-49%). Dentro de nuestra serie, la prevalencia de los subgrupos descritos fue 64.7%, 21.1% y 14.3% respectivamente. En un análisis combinado de pacientes de ensayos clínicos TIMI se incluyeron 6756 pacientes con MINOCA, observando una distribución aproximada del 50% con coronarias lisas y 50% con algún tipo de enfermedad aterosclerótica con estenosis <50% (36). Andersson et al también reportaron un porcentaje similar de coronarias lisas vs placas 1-49% en una cohorte de MINOCA en el contexto de STEMI (25).

6.3.5. Variables demográficas

Dentro de las variables demográficas cabe destacar la mayor prevalencia de MINOCA en mujeres (un 33% frente a 16.8% en hombres). Esta diferencia es muy consistente a lo largo de la literatura, reportando una prevalencia de entre 3 y 5 veces superior, más marcada en subgrupos de pacientes más jóvenes (24,29,33,37). Se ha especulado una influencia hormonal en la función endotelial y un debilitamiento de la íntima y los vasa vasorum (65,87). Esta marcada diferencia observada puede tener relevancia en el manejo de estos pacientes, por lo que se decidió realizar un análisis exploratorio de subgrupos (hombre y mujeres) en todos los objetivos del estudio: predictores de CN e impacto pronóstico de estas.

En cuanto a la edad, no existe diferencia entre la edad media de la cohorte global (68.8) frente a la del subgrupo de CN (68.3). En otras series publicadas hay una tendencia a una menor edad media de los pacientes con MINOCA frente a IAM con lesiones coronarias obstructivas (58.8 vs 61.3)

6.4. Estudio diagnóstico y manejo de pacientes con MINOCA

Como se ha comentado previamente, en un 40% de los pacientes con CN se realizó una RM, y el uso de técnicas complementarias durante el cateterismo (imagen intracoronaria, FFR, provocación de espasmo) fue anecdótico. Esto sin duda constituye una limitación del estudio, ya que por un lado un uso sistemático de la RM podría haber identificado un número mayor de pacientes con daño miocárdico no isquémico (miocarditis, takotsubo, miocardiopatías) que hubieran sido excluidos del análisis del pronóstico de MINOCA (como se explica en el punto correspondiente). Por otro lado, solo en un 14,3% de los pacientes con MINOCA se llegó a un diagnóstico etiológico, por lo que no se pudo realizar un análisis del impacto pronóstico de los distintos mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. No obstante, para poder llevar a cabo ese tipo de análisis se hubiera requerido un estudio sistemático similar en todos los pacientes y un número muestral mayor para poder detectar diferencias. Se ha comentado previamente que la literatura disponible también refleja una heterogeneidad en el estudio etiológico de los pacientes con MINOCA y globalmente un porcentaje bajo de diagnósticos.

En cuanto al manejo terapéutico, en nuestro trabajo se observaron diferencias estadísticamente significativas consistentes en un menor uso de antiagregación, IECA, betabloqueante y estatinas en los pacientes con CN y específicamente en los pacientes con coronarias lisas dentro de ellas. En los grupos con aterosclerosis no obstructiva únicamente se evidenció de forma estadísticamente significativa un menor uso de clopidogrel y doble antiagregación, aunque cabe desatacar que es probable que el número de pacientes fuera insuficiente para alcanzar la significación estadística con respecto a otros tratamientos. En la misma línea, Baaney et al encontraron un uso significativamente menor de tratamientos con evidencia en cardiopatía isquémica en pacientes con MINOCA con respecto a pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, menor aún en el caso de coronarias lisas, de forma destacada sólo un 40% fue tratado con antagonistas de los receptores P2Y₁₂ (88). No existen recomendaciones terapéuticas claras para estos pacientes, más allá de una individualización en función del diagnóstico etiológico.

6.5. Predictores de coronarias normales

Uno de los objetivos principales del estudio fue identificar variables que se asociaran significativamente con la presencia de CN en pacientes con IAMSEST. La utilidad clínica de encontrar estas variables sería el poder identificar un perfil de paciente que con alta probabilidad tuviera CN, ya que, como se discutirá más adelante, en este tipo de paciente es posible que la prueba inicial a realizar no sea una coronariografía.

Como se ha descrito ampliamente en el apartado 1.3 “infarto agudo de miocardio sin lesiones angiográficas significativas”, los criterios actuales de MINOCA excluyen el daño miocárdico no isquémico. Sin embargo, para este análisis decidimos emplear la variable CN (es decir, todo aquel que presentaba enfermedad coronaria <50%) y no el diagnóstico de MINOCA, por lo que se incluyeron pacientes que posteriormente a la coronariografía pudieron tener un diagnóstico diferente a MINOCA (miocarditis, takotsubo, miocardiopatía...). El motivo es que el interés está en identificar a todo aquel paciente con clínica compatible con SCA, diagnóstico de IAMSEST e indicación de coronariografía, que tenga una elevada probabilidad de tener CN, ya que independientemente de que el diagnóstico final sea algún tipo de MINOCA o un daño miocárdico no isquémico, hasta este punto el paciente ha seguido un algoritmo de diagnóstico común. Es decir, no nos interesa solo identificar pacientes con riesgo de MINOCA, sino todo el espectro de CN, ya que es sobre ese grupo global sobre el que se podría realizar un algoritmo de manejo distinto al habitual y no realizar una coronariografía directamente. En la literatura la mayoría de las series también usa un objetivo similar, principalmente porque la definición de MINOCA empleada en muchas de ellas incluye entidades como miocarditis o takotsubo (33,34,57).

En la tabla 25 se muestra nuevamente el modelo obtenido, que incluye las variables: sexo femenino, ausencia de DM, ausencia de antecedentes de IAM, no tratamiento previo con antiagregantes, dolor en reposo, episodio único de dolor, ausencia de descenso del segmento ST, ECG no interpretable (por BRI o ritmo de marcapasos), Tn máxima <80 ng/L, FG <30 ml/min y ausencia de disfunción regional en la ecografía.

Tabla 25: Regresión logística multivariante. Modelo predictor con respecto a CN. OR como probabilidad de CN. (N=603).

<i>Factores incluidos</i>	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de la OR
SEXO MUJER	17.75**	.000	.058	.116	2.71	1.70 / 4.30
AUSENCIA DE DM	5.21 *	.023	.011	.295	1.81	1.09 / 3.00
AUSENCIA ANTECEDENTES DE INFARTO A.M.	6.06 *	.014	.014	.284	3.15	1.26 / 7.85
NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES	4.46 *	.035	.009	.304	1.81	1.04 / 3.15
DOLOR EN REPOSO	7.00**	.008	.026	.232	1.96	1.19 / 3.23
DOLOR ÚNICO	6.11 *	.013	.019	.270	1.80	1.13 / 2.88
AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST	9.48**	.002	.041	.206	2.99	1.49 / 6.01
PRESENCIA DE BLOQUEO R.I. O RITMO MARC.	13.27**	.000	.049	.165	3.54	1.79 / 6.99
TROPONINA MÁXIMA <80	25.53**	.000	.058	.058	3.33	2.09 / 5.31
FILTRADO GLOMERULAR <30	4.32 *	.038	.008	.312	2.56	1.05 / 6.20
AUSENCIA DE DISFUNCIÓN REGIONAL	6.42 *	.011	.019	.251	2.00	1.17 / 3.42
<i>Constante poblacional</i>	91.29**	.000	--	--	--	--

* = Significativo al 5% (p<.05)

** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

En cuanto a los antecedentes, se identificó el sexo femenino, la ausencia de DM, ausencia de antecedentes de IAM y de tratamiento previo con antiagregantes como predictores de CN. Estos resultados entran dentro de lo esperable, ya que están identificando un perfil de paciente con bajo riesgo coronario. Planer et al identificaron en una cohorte de IAMSEST también el sexo femenino como predictor de CN y la DM y el tabaquismo como únicos predictores de enfermedad coronaria dentro de los factores de riesgo cardiovascular, dentro de otros antecedentes, el IAM previo se asoció también a enfermedad coronaria, todos ellos resultados superponibles a los de nuestro trabajo; la edad mostró una asociación significativa con la presencia de enfermedad coronaria, hecho que no coincide con nuestros resultados (69). Otras series también encontraron una edad media menor en los pacientes con CN: en el metaanálisis llevado a cabo por Pasupathy et al. la edad media fue de 58,8 vs 61,3 (p<0,001), y Safdar et al. encontraron una prevalencia de MINOCA del 55% en una cohorte de 2690 pacientes menores de 55 años (33,37).

De forma muy consistente se ha observado en distintas series que el sexo femenino se asocia a una mayor probabilidad de MINOCA: hasta el 50% de los pacientes con MINOCA son mujeres, mientras que sólo constituyen un 25% de los pacientes con IAM y enfermedad coronaria; por otra parte, una mujer con IAM tiene más del doble de probabilidad que un hombre de tener un MINOCA (24,27,33,37–39).

En pacientes jóvenes (menores de 55 años) las mujeres tienen una probabilidad de hasta 5 veces más de tener MINOCA, especialmente en edad fértil (37). Consideramos que la asociación tan marcada entre el sexo femenino y MINOCA justifica un análisis independiente de los objetivos de este estudio en función del sexo.

En cuanto al perfil de factores de riesgo cardiovascular, se ha observado de forma consistente una menor prevalencia de dislipemia, no así en nuestro trabajo (27,33,37,38). Otros factores de riesgo como el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes se han encontrado en menor proporción en pacientes con MINOCA en algunas series, especialmente en menores de 55 años (27,31,37,38), pero estos hallazgos no han sido confirmados en otros estudios (33). Como se ha descrito, nuestro trabajo encuentra que los factores de riesgo que se muestran predictores independientes son el tabaquismo y la diabetes, y es de destacar que el tabaquismo deja de serlo al incluir las variables del episodio índice. Al analizar la ausencia de cualquier factor de riesgo cardiovascular, se encontró una asociación con una mayor probabilidad de CN en el análisis univariado pero no en el multivariado.

Con respecto a los antecedentes de cardiopatía isquémica previa, en este caso se eligió el antecedente de IAM debido a que: el diagnóstico es más sólido y objetivo como antecedente que el de cardiopatía isquémica, que puede incluir de forma más genérica antecedentes no bien estudiados o no correctamente clasificados; valorar únicamente la ICP previa excluye el posible efecto de pacientes con MINOCA o IAM no revascularizado; en la mayoría de las series publicadas sobre MINOCA se valora el antecedente de IAM y no el de cardiopatía isquémica. Entra dentro de lo esperable que un paciente con antecedentes de IAM tenga enfermedad coronaria en un nuevo evento. Por este motivo, se podría haber planteado excluir a estos pacientes de la población del estudio, pero consideramos que debían ser incluidos ya que un paciente con IAM previo puede tener episodios posteriores de MINOCA (diversos mecanismos pueden coexistir en un mismo paciente a lo largo del tiempo) excluir este grupo introduciría un sesgo dentro de la población general con IAMSEST. En ninguna de las series de MINOCA publicadas se excluyeron pacientes con antecedentes de IAM. En una cohorte de 9466 pacientes con MINOCA procedentes del registro SWEDEHEART el 7,6% tenían antecedentes de IAM, otras series han observado porcentajes entre el 10 y el 25 (25–27,31,89), en algunos trabajos no se encontraron diferencias significativas con respecto a los pacientes con IAMSEST y lesiones coronarias (31).

El uso de antiagregantes previamente al episodio disminuye la probabilidad de encontrar CN. La indicación de este tratamiento es siempre aterosclerosis o coronaria o en otro territorio o alto riesgo de esta. Por tanto, probablemente no se trata de una variable con una relación directa, sino un marcador. En nuestro estudio se ha mostrado predictor independiente a pesar de incluir antecedentes que pueden estar relacionados como la enfermedad arterial periférica o el ictus. Es posible que estos antecedentes de forma independiente no hayan alcanzado la significación estadística, pero el tratamiento antiagregante reúna todos los pacientes con este tipo de patología y por eso si la alcance; de hecho, algunas series han mostrado una menor prevalencia de ictus o enfermedad arterial periférica en pacientes con MINOCA (24). En el caso del análisis independiente del subgrupo de mujeres es aún mayor el papel de esta variable, siendo el único predictor independiente. Aunque la prevalencia de MINOCA es elevada en mujeres, no tiene sentido clínico identificar como alta probabilidad de CN únicamente a los pacientes con antecedentes de enfermedad aterosclerótica (interpretamos el tratamiento antiagregante como marcador de esta), por lo que no podemos establecer un modelo basado exclusivamente en los antecedentes en mujeres.

Dentro de las variables del episodio índice, se asociaron con CN el dolor único, el dolor en reposo, ausencia de descenso del segmento ST, bloqueo de rama izquierda o ritmo de marcapasos, Tn pico inferior a 80 ng/L, FG <30 ml/min y ausencia de alteraciones en la contractilidad segmentaria en el ecocardiograma.

El perfil clínico del dolor tiene utilidad en la evaluación del dolor torácico. Algunos trabajos apuntan a que el dolor de esfuerzo, la aparición de 2 o más episodios de dolor torácico o un dolor típico (opresivo, irradiación, característica, relación con el esfuerzo) predicen el diagnóstico de IAM en pacientes con dolor torácico (1,5,90). Gelinjse et al encontraron una asociación significativa entre una puntuación alta en una escala semicuantitativa basada en las características del dolor torácico y la positividad para isquemia en la ecografía de estrés en pacientes con dolor torácico (91). Trabajos posteriores han confirmado esta asociación, aunque la adición de otros factores al perfil clínico del dolor han demostrado mejorar significativamente la información diagnóstica y pronóstica (1,90,92). Además, todos estos trabajos usan como objetivo o bien el diagnóstico final de IAM o evaluar el pronóstico de pacientes con dolor torácico, con lo cual no valoran su utilidad para predecir CN.

En concordancia con nuestros resultados, algunas series se observa una menor frecuencia de alteraciones en el segmento ST en el ECG (24,27,37). Kang et al encontraron en el registro Coreano una menor frecuencia de descenso de segmento del ST en pacientes con MINOCA pero solo con respecto a pacientes con enfermedad coronaria extensa (3 vasos) (31). Por otro lado, un ECG que no permita evaluar cambios isquémicos por tener BRI o ritmo de marcapasos se asoció también a CN, también en la línea de otros estudios (24).

Se ha observado un nivel pico de troponina menor en pacientes con MINOCA con respecto aquellos con lesiones obstructivas (24,27,37). En nuestro estudio, el nivel pico de troponina presenta una asociación significativa con CN de forma dicotómica con un valor umbral de 80 ng/L, lo que simplifica su aplicabilidad clínica. Este valor se ha obtenido de trabajos previos de nuestro grupo (71). Los niveles de troponina de alta sensibilidad deben interpretarse como marcadores cuantitativos de daño miocárdico, de manera que cuanto mayores sean mayor es la probabilidad de IAM. Una elevación por encima de 5 veces el valor de referencia tiene un valor predictivo positivo mayor del 90% para IAM tipo 1, mientras que para elevaciones hasta 3 veces el límite superior de la normalidad el valor predictivo positivo disminuye hasta un 50-60% y puede asociarse a un amplio espectro de situaciones clínicas (3). De esta manera, es plausible que pequeñas elevaciones de troponina reflejen daños miocárdicos menores por fenómenos isquémicos transitorios o relacionados con la microcirculación, todos ellos mecanismos posibles de MINOCA.

Como análisis adicional, se exploró el valor del cambio absoluto de Tn (delta Tn) en el subgrupo de pacientes con dos determinaciones en 6 horas (se eligió este punto de corte para asegurar una homogeneidad y en consonancia con las recomendaciones y práctica clínica habitual). Se encontró que la variable que se asociaba de forma independiente a la presencia de CN era la dicotómica $\Delta Tn < 20$ (cambio en valor absoluto inferior a 20) y que al introducirla en el modelo global incluso desplazaba al pico de $Tn < 80$. En la práctica clínica se ha propuesto el análisis de la dinámica de los cambios en los valores (llamado comúnmente “delta troponina” o “curva de troponina”) para mejorar el rendimiento diagnóstico en el IAM (13,14,93,94). Sin embargo, la evidencia disponible al respecto es controvertida. Bjurman et al evaluaron la delta troponina para el diagnóstico y pronóstico del dolor torácico,

observando que hasta en el 37% de los pacientes con troponina elevada, pero sin delta troponina significativa (<20% de incremento relativo o <9 ng/L de incremento absoluto) se llegó al diagnóstico de IAM (21). La “National Academy of Clinical Biochemistry” recomienda usar un cambio relativo del 20% de los niveles de troponina para mejorar el diagnóstico del IAM, sin embargo, otros estudios han propuesto puntos de corte de hasta el 200% (95–98). Por otro lado, Reichlin et al observaron una superioridad del valor absoluto de delta frente al porcentual (16). Consuegra et al encontraron que un delta absoluto pero no el relativo se asociaba de forma independiente al diagnóstico de IAM tipo 1 frente al tipo 2, aunque el valor que añadía a un modelo clínico era escaso (99). En nuestro trabajo se encontró una asociación significativa con una delta absoluta y no de forma porcentual. En cualquier caso, parece que los cambios significativos en los niveles de Tn aportan un valor incluso superior al del pico máximo de troponina, posiblemente porque en el caso de IAM con lesiones coronarias obstructivas se produzca una curva de liberación de troponina más marcada, mientras que en los MINOCA los niveles alcanzados sean menores y con una cinética menos marcada, además de la posibilidad de que este último grupo incluya pacientes con daño no isquémico en los que la liberación de troponina es diferente. No obstante, cabe destacar que en nuestra serie hasta un 45% de los pacientes con IAM y lesiones coronarias significativas presentaron un delta Tn absoluto inferior a 20 ng/L, y un 38% un cambio porcentual inferior a lo recogido en la definición universal de IAM. Por tanto, aunque el cambio de Tn se asocia indudablemente a la presencia de enfermedad coronaria significativa, su ausencia no excluye en ningún caso la misma.

La ausencia de alteraciones en la contractilidad segmentaria se correlacionó con CN, aunque cabe destacar que no sucedió lo mismo con la FEVI. No encontramos en la bibliografía análisis sobre la contractilidad segmentaria la aparición de CN en estos pacientes. Algunas series sí encontraron una menor FEVI en pacientes con enfermedad coronaria significativa frente a CN, aunque la diferencia no se puede considerar clínicamente relevante (31). Entra dentro de lo razonable pensar que las alteraciones en la contractilidad segmentaria son más probables en pacientes que presenten un daño miocárdico mayor y una isquemia más prolongada por una lesión obstructiva que en el contexto de un MINOCA, aunque cabe destacar que un gran porcentaje de los pacientes con lesiones significativas no presentan este tipo de alteraciones.

Por último, se llevó a cabo un análisis independiente por sexo. El motivo fue la prevalencia tan distinta de CN en hombres y mujeres. En mujeres, la principal variable en el modelo global sigue siendo el no tratamiento con antiagregación, a la que se suma la ausencia de descenso de ST. Es de destacar que los niveles de Tn máxima no se asociaron a CN, aunque sí lo hizo un valor de $\Delta Tn < 20$. En hombres, sin embargo, el modelo fue muy similar al global. En un análisis del registro CRUSADE se encontró que las mujeres con MINOCA eran más jóvenes presentaban menos frecuentemente HTA, DM, dislipemia, tabaquismo y antecedentes de IC o ictus que los hombres, pero no establecieron un perfil de mujeres con IAMSEST con mayor probabilidad de MINOCA (29). Smilowitz et al analizaron las características de 18918 MINOCA del registro ACTION-GWTG en función del sexo, encontraron que tanto hombres como en mujeres con MINOCA presentaban con respecto a los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva una menor edad, menos factores de riesgo y antecedentes de enfermedad cardiovascular y más FA e IC; en cuanto al episodio índice, en ambos sexos los pacientes con MINOCA tenían menos cambios ECG (descenso de ST o alteraciones en la onda T), más BRIHH y menor pico de Tn (24). Con los resultados de ese estudio, no se establece un perfil diferencial de MINOCA entre hombres y mujeres, si bien es cierto que la comparativa se limita a MINOCA vs enfermedad coronaria en cada sexo y no MINOCA en hombres vs en mujeres, y que el análisis es univariado y no multivariado. Los resultados del subanálisis por sexo de nuestro estudio no alcanzan una potencia estadística para establecer conclusiones sólidas, pero apuntan a que existe un perfil diferencial de MINOCA en hombres y mujeres, que requiere un estudio mayor.

6.3.1 Escala predictora de CN

En nuestro trabajo, para facilitar la aplicación clínica de los predictores de CN obtenidos en el análisis, se decidió construir un SCORE que mediante la suma de puntos en función de la presencia o ausencia de las variables predictoras nos dieran una puntuación global que mantuviera la capacidad predictora del modelo. Se realizó el modelo recogido en el punto 5.2.4 y tabla 27 (se incluye nuevamente aquí) en el que se asignaba una puntuación a cada variable proporcional a su OR como predictor de CN. Encontramos que al transformar el modelo en un score no perdía capacidad predictiva globalmente, ya que el área bajo la curva seguía siendo alta (0.804 (IC 95%: .766 - .841)), por tanto, a mayor puntuación obteníamos una probabilidad significativamente mayor de evidenciar CN en la coronariografía.

Tabla 27: Escala para predicción de CN derivada del modelo multivariado

<i>Factores incluidos</i>	<i>Puntuación</i>
<i>SEXO MUJER</i>	27
<i>AUSENCIA DE DM</i>	30
<i>AUSENCIA ANTECEDENTES DE IAM</i>	31
<i>NO TTO PREVIO CON ANTIAGREGANTES</i>	18
<i>DOLOR EN REPOSO</i>	20
<i>DOLOR ÚNICO</i>	18
<i>AUSENCIA DE DESCENSO DEL SEGMENTO ST</i>	30
<i>PRESENCIA DE BLOQUEO R.I. O RITMO MARC.</i>	35
<i>TROPONINA MÁXIMA <80</i>	33
<i>FILTRADO GLOMERULAR <30</i>	26
<i>AUSENCIA DE DISFUNCIÓN REGIONAL</i>	20
	288

Para su aplicación práctica, se trató de identificar un valor que ofreciera un punto de corte óptimo. Se evidenció que un umbral de 150 aportaba una sensibilidad del 82.7%, una especificidad del 65%, valor predictivo negativo de 93%, pero un valor predictivo positivo del 40,1%. Aunque la sensibilidad es alta y la especificidad adecuada, lo más interesante desde el punto de vista de la aplicación en este contexto es un umbral con alto valor predictivo positivo, ya que en ese caso el tener un paciente con una puntuación elevada nos daría una gran probabilidad de que se trata de un paciente con CN. Partimos de la base de que los pacientes con IAMSEST tienen un elevado riesgo de enfermedad coronaria, ya que la prevalencia de esta es alta, y que las guías

clínicas recomiendan en la mayoría de los casos realizar una coronariografía. Pues bien, si nuestra escala aportara un alto valor predictivo positivo ante un paciente con una puntuación por encima del umbral tendríamos una probabilidad muy alta de encontrarnos con CN y sería planteable no realizar una coronariografía, al menos de entrada, sino una RMC. La RMC es una técnica de imagen que ofrece información muy relevante para el diagnóstico etiológico de MINOCA:

- En algunos casos puede realizarse directamente el diagnóstico con RM, como en la miocarditis o el síndrome de takotsubo (76,100). En una revisión sistemática de pacientes con IAM y CN, se identificó mediante RM un 33% de miocarditis, 18% de takotsubo y un 12% de diferentes tipos de miocardiopatías (33). Dastidar et al encontraron en una serie reciente de 388 MINOCA estudiados con RM un porcentaje de en torno al 25% de miocarditis y 25% de miocardiopatías (100).
- Puede identificar zonas de necrosis de etiología isquémica, mediante captación tardía de gadolinio subendocárdica o transmural (64,101–103). El tener estos datos previamente a la coronariografía puede ayudar a la toma de decisiones en la misma, de manera que la identificación de placas de severidad dudosa en la arteria que irriga un territorio con datos de necrosis isquémica en la RM probablemente apoye el intervencionismo coronario. También ante la ausencia de lesiones coronarias significativas en la arteria que irriga el territorio necrótico probablemente justifique la realización de técnicas de imagen intracoronaria (OCT) para evaluar la posible presencia de placas rotas o erosionadas no visibles en la angiografía. Opolski et al en una serie de 38 pacientes con MINOCA correlacionaron los hallazgos de OCT y de RMC, encontrando que los pacientes con evidencia de isquemia en la RMC tenían más frecuentemente algún fenómeno de disrupción de placa, y estos aparecían con más frecuencia en la arteria que irrigaba el territorio isquémico (48).
- Ausencia de hallazgos patológicos. En las distintas series entre un 26 y un 67% de los pacientes con MINOCA no muestran hallazgos patológicos en la RM (28,33,100). Esto puede orientar a etiologías que no cursen con una necrosis de suficiente entidad como para ser identificada (aunque sí para elevar troponina) como por ejemplo el vasoespasmo o la disfunción endotelial (39).

Desafortunadamente, el valor predictivo positivo de la escala es bajo con el umbral óptimo de sensibilidad y especificidad, y al intentar obtener otro umbral con mayor VPP no se consigue superar el 60% y además es a costa de disminuir mucho la sensibilidad, así que quedarían muchos pacientes con CN sin identificar y aún habría más de un 40% de falsos positivos de la prueba. Así que consideramos que, a pesar de su buen rendimiento, no es una escala adecuada para esta estrategia, ya que, aunque identificaría más del 80% de los pacientes con CN, incluiría un elevado número de falsos positivos en los que se retrasaría innecesariamente la coronariografía.

El punto fuerte de la escala obtenida es el alto valor predictivo negativo con el punto de corte de 150, de manera que podemos afirmar con alta seguridad (93%) que un paciente con valores inferiores a esa puntuación no tiene CN, es decir tiene enfermedad coronaria con estenosis significativas. Sin embargo, esto no viene a mejorar ningún aspecto de la práctica clínica habitual, ya que lo indicado en estos pacientes es realizar una coronariografía precisamente porque hay una alta sospecha de enfermedad coronaria significativa, así que no estaríamos seleccionando un grupo de pacientes para una actitud diferente.

Las series que evalúan los predictores de MINOCA han identificado variables que de forma habitual indican una mayor probabilidad de CN, aunque ningún trabajo plantea un punto de corte para iniciar una estrategia diagnóstica en la que la primera prueba fuera diferente a la coronariografía. En nuestra opinión, se requiere trabajar en una escala que ofrezca el valor predictivo positivo adecuado para introducirla en los algoritmos de manejo de IAMSEST. Este objetivo está justificado debido a la prevalencia significativa de MINOCA en la población con IAMSEST y la necesidad de establecer algoritmos claros y eficaces para obtener el número máximo de diagnósticos etiológicos en el MINOCA.

6.6. Valor pronóstico de coronarias normales

Uno de los objetivos principales del estudio fue evaluar el impacto pronóstico del hallazgo de CN en pacientes con IAM. Antes de analizar los resultados encontrados, hay que recordar que para el mismo se excluyeron (tal y como se describe en el apartado de métodos) aquellos pacientes en los que durante el ingreso se llegó a un diagnóstico definitivo de: miocardiopatía hipertrófica o dilatada; daño miocárdico no isquémico: miocarditis y síndrome de takotsubo, o patología no cardiológica justificante del cuadro clínico. El motivo de la exclusión es que en todos los casos se consideran entidades independientes en sí mismas con un manejo y un pronóstico diferenciado. Así se recomienda en los documentos de consenso sobre MINOCA de la ESC y la AHA (23,39). Dicho de otra manera, los pacientes con CN incluidos en este análisis son aquellos en los que el diagnóstico final fue de MINOCA. De esta forma, en este apartado siempre que hable del impacto pronóstico de CN, se hace referencia concretamente al impacto pronóstico del diagnóstico de MINOCA.

En general, la bibliografía que aborda este tema se basa en estudios observacionales que presentan heterogeneidad en cuanto a: criterios de inclusión y exclusión (IAMSEST, IAMCEST o ambos), variables de evaluación (lo más frecuente es mortalidad total, algunos aportan datos de mortalidad cardiovascular y en otros casos se evalúan eventos cardiovasculares mayores con distintas definiciones, menos frecuente es la evaluación de la angina y calidad de vida) y seguimiento (la mayoría ofrece datos al año, algunos se centran en eventos intrahospitalarios, y es excepcional un seguimiento medio mayor). En el diseño del presente trabajo (ver métodos) decidimos con respecto a estos puntos:

1. Excluir pacientes con IAMCEST. La presencia de elevación del segmento ST en el ECG de presentación en urgencias hace obvio el diagnóstico de SCACEST y marca de forma inequívoca la actitud posterior. Por tanto, este grupo de pacientes fueron excluidos del estudio. El análisis de predictores o impacto pronóstico de coronarias normales en pacientes con SCACEST no forma parte del objetivo del presente estudio.
2. Evaluar la aparición de eventos cardiovasculares mayores sólidos, relevantes en este contexto y frecuentemente utilizados en ensayos clínicos y estudios observacionales de cardiopatía isquémica: mortalidad total, mortalidad

cardiovascular, reinfarto y necesidad de revascularización en el seguimiento. La variable principal de evaluación fue el combinado de estos eventos, con el objetivo de tener una variable con mayor número de eventos y, por tanto, mayor poder estadístico para encontrar diferencias. No obstante, se realizó un análisis independiente de cada componente para evaluar el peso de cada uno de ellos. Consideramos, además, importante la distinción entre mortalidad total y cardiovascular.

3. Planificar un seguimiento a largo plazo, ya que los datos de la literatura a este respecto son escasos. Al finalizar el seguimiento se consiguió una mediana de 61.6 meses (más de 5 años).

De forma global, nuestros resultados indican que el diagnóstico de MINOCA en pacientes con IAMSEST a los que se realiza coronariografía se asocia a un número significativamente menor de eventos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto o nueva revascularización) en el seguimiento con respecto a los pacientes con enfermedad coronaria. Este valor pronóstico se mantiene al evaluarlo con otras variables de interés clínico (análisis multivariado), y es principalmente a expensas de una menor tasa de reinfarto y de necesidad de revascularización en el seguimiento. Se observa una menor mortalidad cardiovascular, significativa de forma univariante pero que pierde su capacidad predictiva significativa en el análisis multivariante. En cuanto a la mortalidad global, no se observa ninguna diferencia entre ambos grupos. Una de las principales aportaciones de nuestro trabajo es el seguimiento a largo plazo, que no es común en la mayoría de las series publicadas, y que creemos que ofrece una visión más amplia sobre el pronóstico de esta entidad.

De forma intuitiva es esperable que la ausencia de enfermedad coronaria tenga un mejor pronóstico que la presencia de esta. Sin embargo, la literatura disponible a cerca del pronóstico de pacientes con MINOCA es contradictoria. Las distintas series publicadas han encontrado datos discordantes sobre el impacto pronóstico de no encontrar lesiones coronarias significativas en un paciente con IAM, habiéndolo descrito como mejor (24,27,32,33,68,88), similar (25,30,31,37) o incluso peor (25,69) que el hallazgo de enfermedad coronaria.

Pasupathy et al en su metaanálisis sobre MINOCA, identificaron 8 estudios en los que se ofrecían datos sobre la mortalidad total a 12 meses, siendo del 4.7% (similar

al 4.5% encontrado en nuestro estudio), 6 de los cuales comparaban el evento frente a pacientes con enfermedad coronaria, encontrando una mortalidad significativamente menor en el grupo MINOCA (3.5% vs 6.7%; OR= 0.59 [0.41 – 0.83]; p=.003) (33). Otros estudios aportan datos sobre una menor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con MINOCA (24,68), mientras que el estudio con mayor seguimiento encontró una menor tasa de MACE (mortalidad total y reinfarto) a 2 años en estos pacientes (27).

Por el contrario, los estudios en los que MINOCA no se asoció a un mejor pronóstico muestran los siguientes hallazgos:

- En un subestudio del ensayo clínico ACUITY, se realizó un análisis “propensity matching” que encontró una mayor mortalidad a los 12 meses en pacientes con IAMSEST y MINOCA frente a IAMSEST con lesiones coronarias (5.2% vs 1.6%), principalmente derivado de un aumento de la mortalidad no cardiovascular (69). Sin embargo, los pacientes con enfermedad coronaria mostraron una tasa más alta de reinfarto y nueva revascularización al año. No se analizó el combinado de eventos cardiovasculares mayores.
- Andersson et al. realizaron un estudio del pronóstico de MINOCA en pacientes con IAMCEST, por lo que no es la población de nuestro estudio. Sin embargo, es de destacar que encontraron una mortalidad similar a 30 días en pacientes con y sin lesiones coronarias y una mayor mortalidad total en el seguimiento a largo plazo (mediana 2.6 años) pero una menor mortalidad cardiovascular en el grupo MINOCA (25).
- El estudio VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients) reportó una mortalidad total al mes y 12 meses similar en pacientes entre 18 y 55 años con IAM comparando MINOCA y lesiones coronarias. También fue similar la angina y calidad de vida a 12 meses en ambos grupos (37).
- El registro Coreano de IAM (IAMSEST e IAMCEST) muestra que los pacientes con MINOCA tienen una tasa de eventos mayores (muerte, reinfarto o nueva revascularización) similar a pacientes con IAM y enfermedad coronaria de uno o dos vasos, pero inferior a pacientes con enfermedad de 3 vasos (31).
- Grodzinsky et al encontraron una tasa similar de angina evaluada mediante el “Seattle Angina Questionnaire” a 12 meses tras el evento en MINOCA y enfermedad coronaria (30).

También existen datos que sugieren un peor pronóstico de pacientes con IAM tipo 2 frente a tipo 1, pero este diagnóstico incluye pacientes con y sin enfermedad coronaria, y en las series que abordan su pronóstico el porcentaje de pacientes a los que se realiza coronariografía es muy bajo como para establecer conclusiones sobre el impacto de la presencia de enfermedad coronaria (61,86,104).

En resumen, solo un estudio muestra aumento de mortalidad total en pacientes con IAMSEST y MINOCA y es a expensas de un aumento de la mortalidad no cardiovascular. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en mortalidad total, pero sí una menor tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes MINOCA (que no fue significativa en el análisis multivariante). En cuanto al análisis de MACE, el único estudio que no encuentra diferencias estratifica la enfermedad coronaria según su extensión, siendo similar el pronóstico si la enfermedad coronaria es de uno o dos vasos y peor si es de 3 vasos. Nuestro estudio muestra una reducción clara de MACE, sin estratificar por extensión de enfermedad coronaria, aunque el número de vasos fue una variable analizada y no se correlacionó con el pronóstico.

Valorando nuestros resultados junto con la evidencia disponible expuesta, consideramos que podemos sacar las siguientes conclusiones:

- El pronóstico de los pacientes con IAMSEST y MINOCA no es benigno, ya que la literatura muestra de forma consistente una tasa de mortalidad total anual entre el 4 y el 5%. Los estudios que comparan con población general pareados por edad y sexo confirman un peor pronóstico de MINOCA (25,27). A largo plazo, se ha reportado una mortalidad superior al 15% en una mediana de seguimiento de 6.5 años, siendo mayor en nuestra muestra (24%) (88)
- Los datos disponibles acerca de la mortalidad total de pacientes con MINOCA comparada con pacientes con IAMSEST y enfermedad coronaria no son concluyentes. No obstante, parece haber una tendencia a menor mortalidad cardiovascular y mayor mortalidad no cardiovascular en los pacientes con MINOCA en los estudios que los analizan de forma diferencial. En nuestra serie se encontró una menor tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes con CN pero que perdió su valor predictivo en el análisis multivariante, mientras que no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad total.

- Los datos sobre el impacto de MINOCA en el contexto de IAMSEST evaluando otros eventos cardiovasculares mayores son escasos, pero apoyan de forma consistente las conclusiones de nuestro estudio, con una menor tasa de reinfarto y nueva revascularización.

La discordancia de datos encontrados en la literatura se debe a diversos factores previamente expuestos (diferencia en población incluida, criterios diagnósticos, variables de evaluación, tiempo de seguimiento, etc., ver también punto 6.1.1 acerca de la prevalencia). Pero posiblemente, una de las principales limitaciones a la hora de establecer conclusiones definitivas sobre el pronóstico de los pacientes con MINOCA sea que se trata de un grupo heterogéneo que incluye distintos mecanismos fisiopatológicos con distintas implicaciones clínicas y terapéuticas, además el proceso diagnóstico es principalmente por exclusión y es frecuente que haya etiologías infradiagnosticadas que finalmente se cataloguen erróneamente de MINOCA (miocarditis, miocardiopatías, Takotsubo...). En nuestro trabajo el diagnóstico de MINOCA según los criterios actualmente aceptados se pudo establecer en el 91% de los pacientes sin lesiones coronarias significativas en la coronariografía (se excluyeron 6 pacientes en los que el daño miocárdico fue de origen no isquémico (5 miocarditis y 1 takotsubo), 3 diagnósticos de miocardiopatía hipertrófica y 2 casos secundarios a patología no cardíaca), pero se llegó a un diagnóstico específico en menos de un 15%, se realizó RMC solo en el 40,6% y el uso de técnicas de diagnóstico intracoronario (técnicas de imagen o de evaluación fisiológica) o de provocación fue muy escaso, por lo que no es descartable que nuestra cohorte MINOCA incluya pacientes que pudieran haber sido excluidos con un estudio sistemático exhaustivo o que tras un diagnóstico etiológico concreto hubieran recibido un tratamiento adecuado con posible impacto en el pronóstico. No obstante, nuestros resultados reflejan la práctica clínica habitual y ponen de relieve el interés pronóstico del hallazgo de unas coronarias sin lesiones significativas en la coronariografía de pacientes con IAM.

Con respecto al resto de variables que se mostraron predictoras de eventos en nuestra serie, definen un perfil clínico de paciente de riesgo: edad y antecedentes de ICP, ICC, FA o enfermedad arterial periférica, a lo que se suma únicamente del episodio índice los niveles de creatinina y hemoglobina, que en realidad están definiendo también más un perfil del paciente más que del episodio. Cabe destacar que los niveles de Tn no se relacionaron de forma independiente con el pronóstico (ni de

forma continua ni dicotómica). En otros trabajos sí han mostrado valor pronóstico, incluso en estudios centrados en IAM tipo 2 (105). Dado que existe una relación entre los niveles de Tn y la presencia de CN, es posible que al incluir esta última variable se anule el posible impacto de la primera.

6.4.1 Subgrupos angiográficos de CN

La definición angiográfica recomendada de coronarias sin lesiones obstructivas es que haya una estenosis inferior al 50% en la angiografía (3,23,39,70). Esta definición es útil y ampliamente usada en la práctica clínica habitual, pero es en cierto modo arbitraria y asume que la estimación angiográfica es precisa y que hay una correlación lineal entre el grado de estenosis y la repercusión fisiológica de la misma, ambas afirmaciones inexactas. Por tanto, hay que tener en cuenta las limitaciones de esta definición, ya que la estimación visual angiográfica es subjetiva y sometida a variabilidad interobservador (83) y la relación entre el porcentaje de estenosis y la repercusión funcional está sometida a factores modificadores (longitud de la estenosis, extensión del territorio miocárdico distal, tono vasomotor, fenómenos trombóticos, etc.) (23,39). Además, esta definición incluye un grado variable de enfermedad coronaria dentro de las coronarias sin lesiones obstructivas. Por ese motivo los documentos de consenso sobre MINOCA de la ESC y AHA recomiendan una clasificación angiográfica que distinga coronarias con ausencia total de aterosclerosis de aquellas con aterosclerosis no obstructiva ya que pueden traducir distintas entidades y tener implicaciones diagnósticas y pronósticas (23,39). No obstante, hasta la fecha la evidencia sobre el impacto de estos subtipos angiográficos de MINOCA en el pronóstico es muy escasa.

Siguiendo estas recomendaciones decidimos clasificar a nuestros pacientes en función del subtipo angiográfico y evaluar el impacto de este en el pronóstico. La clasificación que usamos fue la recomendada por el documento de consenso de la AHA (39): coronarias lisas si no existía ninguna evidencia de aterosclerosis en la angiografía; irregularidades parietales si había placas ateroscleróticas que condicionaran una estenosis inferior al 30%, y placas con estenosis ≥ 30 pero $< 50\%$ (ver apartado de métodos).

Encontramos que el subtipo de coronarias lisas se asoció de forma significativa a un número menor de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento (asociación uni y multivariante). Además, se asoció también de forma independiente a cada uno de los eventos que componen el objetivo combinado. Es decir, que en este subgrupo se reprodujeron los resultados encontrados al evaluar las CN globalmente, añadiendo la asociación a una menor mortalidad total (no así la cardiovascular). Pero lo más interesante es que los otros dos subgrupos con aterosclerosis angiográfica no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a MACE ni sus eventos evaluados de forma independiente con respecto a los pacientes con IAMSEST y enfermedad coronaria, salvo una mayor mortalidad total en el grupo de placas 30-50% únicamente en el análisis univariante. Es decir, que el subgrupo angiográfico es determinante en el pronóstico de estos pacientes, de manera que realmente son las coronarias lisas las que determinan un mejor pronóstico (y son la causa de que se encuentre un mejor pronóstico en el grupo global de CN) mientras que la aterosclerosis no significativa tiene un pronóstico similar al IAM con obstrucción coronaria (tabla 70).

Tabla 70. Resumen de los resultados en cuanto al impacto pronóstico de CN y subgrupos en los distintos eventos analizados. Uni: análisis univariado; multi: análisis multivariado

Variable	MACE		Mortalidad total		Mortalidad CV		ReIAM		Nueva revasc	
	Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi	Uni	Multi
CN	↓	↓	NS	-	↓	NS	↓	↓	↓	↓
C. lisas	↓	↓	↓	↓	↓	NS	↓	↓	↓	↓
Irreg	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-	NS	-
30-49%	NS	-	↑	NS	NS	-	NS	-	NS	-

Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los subgrupos angiográficos constituyen entidades independientes dentro de MINOCA, posiblemente con mecanismos fisiopatológicos distintos y con implicaciones diagnóstico-terapéuticas. Se necesitan más estudios en este sentido que confirmen esta hipótesis.

Como se ha comentado, los datos que sobre el impacto de los subtipos angiográficos de MINOCA son escasos en la literatura. Di Fiore et al realizaron una revisión no sistemática sobre MINOCA en la que recogiendo series que ofrecían datos sobre coronarias lisas y otras con coronarias con enfermedad no significativa se sugiere que la mortalidad total es menor en los pacientes con coronarias lisas, aunque no hay un análisis que aporte una significación estadística (106). Las series incluidas son

heterogéneas y antiguas (la mayoría entre 1973 y 1994) por lo que las definiciones y manejo diagnóstico-terapéutico son muy diferentes a las actuales, además es posible que los criterios empleados para distinguir entre uno y otro tipo de CN no sean consistentes entre las diferentes cohortes. Dentro de las series incluidas en esta revisión, encontramos que sólo 3 diferencian en la misma cohorte pacientes con coronarias lisas y aterosclerosis no significativa. Brusckhe y Proudfit et al analizaron en la década de los 70 una cohorte de 500 pacientes a los que se realizó coronariografía por diversos motivos (principalmente dolor torácico, incluyendo angina estable y SCA), observando un mejor pronóstico a largo plazo en cuanto a mortalidad y reinfartos del grupo de coronarias lisas frente a enfermedad coronaria moderada (107,108). Kemp et al publicaron en 1986 un subestudio del registro CASS en el que observaron en pacientes sometidos a coronariografía que la tasa de supervivencia a los 7 años de pacientes sin aterosclerosis coronaria fue del 96%, mientras que disminuyó al 92% en pacientes con enfermedad aterosclerótica no significativa ($p < 0.001$) (109). Nuevamente tanto la inclusión como las definiciones difieren significativamente de las empleadas en este estudio.

Más recientemente, Bugiardini et al realizaron un análisis conjunto de pacientes con IAMSEST de 3 ensayos clínico del grupo TIMI, incluyendo 7656 pacientes con MINOCA, y encontraron que los pacientes con coronarias lisas tuvieron un menor número de eventos en el seguimiento que los pacientes con aterosclerosis no obstructiva (36). No obstante, el único evento que evaluado de forma individual fue significativamente menor en coronarias lisas fue la nueva revascularización, y el endpoint global incluía angina inestable, que, aunque no llegó a la significación estadística existió una diferencia numérica muy marcada entre ambos grupos que pudo contribuir a la diferencia en el objetivo combinado. Bainey et al, por el contrario, analizando una serie de 35928 pacientes con IAM (2092 MINOCA) no encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad o reinfarto al año en función del tipo angiográfico (lisas vs aterosclerosis no significativa) (88). Por otro lado, Andersson et al encontraron que en pacientes con IAMCEST y MINOCA, los que tenían enfermedad aterosclerótica $< 50\%$ tenían un pronóstico similar a los que presentaban lesiones coronarias, mientras que los pacientes con coronarias lisas tenían una mayor mortalidad en el seguimiento, principalmente a expensas de mortalidad no cardiovascular (25).

El hallazgo de un pronóstico diferente en función de la presencia o no de aterosclerosis no significativa en la coronariografía traduciría probablemente mecanismos fisiopatológicos distintos, constituyendo en realidad entidades independientes dentro del MINOCA. El pronóstico similar o peor del MINOCA con aterosclerosis no significativa frente al IAM con lesiones coronarias obstructivas, podría ser explicado por que en realidad la enfermedad coronaria haya sido infravalorada en la coronariografía (bien infraestimación de la severidad o de su repercusión fisiológica) y no se haya realizado una revascularización que hubiera estado indicada o bien al considerarse no significativa no haya sido tratada médicamente de forma adecuada, o quizás sea un marcador de riesgo en este tipo de pacientes, traduciendo una enfermedad aterosclerótica subclínica pero relacionada con eventos en el seguimiento. En cualquier caso, esta situación conllevaría un riesgo de eventos aterotrombóticos en el seguimiento. Diversos datos de la literatura apoyan estas hipótesis:

- *Limitaciones de la estimación visual en la coronariografía.* Se ha comentado previamente la variabilidad interobservador en la estimación de la severidad angiográfica de las lesiones (83).

- *Existencia de placas inestables no visualizables en la coronariografía.* El substrato fisiopatológico del SCA no es una estenosis coronaria fija de un determinado porcentaje, sino la inestabilización de la placa con un fenómeno trombótico secundario a esta. Esta formación de trombo puede causar un IAM debido a oclusión transitoria con lisis espontánea, embolización distal o incluso espasmo, todas ellas situaciones que pueden no ser identificadas en la coronariografía tras un IAMSEST. La inestabilización de una placa se puede producir por una rotura o erosión de esta, que con frecuencia son difíciles de identificar en la angiografía (o incluso no visualizables) y que requieren una técnica de imagen intracoronaria para su diagnóstico definitivo. Es bien conocido que hasta un tercio de los pacientes con SCA presentan erosiones en placas ateroscleróticas que pueden no causar una estenosis significativa ni mostrar trombo angiográficamente relevante en el momento de la coronariografía (41,42,110). Series pequeñas de casos han encontrado que en torno a un tercio de los pacientes con MINOCA presentan placas ateroscleróticas rotas o ulceradas en el análisis con IVUS (ecografía intracoronaria) (44,45). No obstante, la OCT es la técnica de imagen intracoronaria con mayor resolución espacial y que, por tanto, es capaz de evaluar con mayor detalle el endotelio e identificar tanto roturas como erosiones, por lo que sería la técnica de elección

(46,47). Es esperable que el análisis sistemático de las coronarias de pacientes con MINOCA mediante OCT revelara una prevalencia aún mayor de placas inestables, ya que podría identificar erosiones, hasta la fecha no hay datos concluyentes al respecto. Opolski et al en una serie de 38 pacientes con MINOCA correlacionaron los hallazgos de OCT y de RMC, encontrando que los pacientes con evidencia de isquemia en la RMC tenían más frecuentemente algún fenómeno de disrupción de placa, y estos aparecían con más frecuencia en la arteria que irrigaba el territorio isquémico (48). Es interesante destacar que los estudios con imagen intravascular muestran que pueden placas rotas o erosionadas aparecer en segmentos angiográficamente sanos (sin ninguna evidencia de enfermedad coronaria) pero todos los pacientes con este tipo de placas tenían evidencia de aterosclerosis en algún segmento coronario (111). Esto ayudaría a explicar el pronóstico similar de pacientes con aterosclerosis coronaria no obstructiva al de pacientes con estenosis significativas. El hallazgo de placas con erosión como causa de un IAM es más frecuente con mujeres como ocurre en el global de MINOCA.

En nuestra serie el uso de técnicas de imagen intracoronaria fue muy escaso de forma global y se llevó a cabo en menos del 2% de los pacientes con MINOCA. Por tanto, no podemos aportar datos que sugieran que el peor pronóstico de los pacientes con aterosclerosis no obstructiva en nuestra cohorte se explique por la presencia de lesiones inestables no diagnosticadas. Sería recomendable investigar de forma sistemática la presencia de este tipo de placas para determinar su prevalencia exacta y establecer sus posibles implicaciones pronósticas.

- *Correlación inexacta entre el grado de estenosis y la repercusión funcional de una lesión coronaria.* La evidencia avala ampliamente la valoración de lesiones intermedias mediante índices de presión intracoronaria, principalmente FFR (fractional flow reserve) pero también índices de reposo como iFR, para determinar la repercusión funcional de estas e indicar la necesidad de revascularización en el contexto de enfermedad coronaria estable (70). De esta manera lesiones angiográficamente no severas pueden causar isquemia y en ese caso estaría indicada su revascularización. Sin embargo, la evidencia no es concluyente para la evaluación de lesiones posiblemente culpables en el contexto de IAMSEST (3). Es posible que esta evaluación fisiológica pudiera tener un papel en establecer las repercusiones de lesiones coronarias no significativas (30-49%) en el contexto de MINOCA y el documentos de consenso de la AHA sugiere la posibilidad de realizarlo en casos seleccionados, pero sin evidencia que

lo respalde, reconociendo la necesidad de investigar la aplicación en estos pacientes (39).

- *Progresión de aterosclerosis en pacientes con MINOCA.* En un análisis de 9092 pacientes con MINOCA del registro sueco SWEDEHEART (112) con una mediana de seguimiento de 4,3 años se observó una recurrencia de IAM del 6%. Al 59,6% de estos pacientes se les realizó una nueva coronariografía y en el 47% de los casos se evidenció enfermedad coronaria significativa (113). En nuestro trabajo, la tasa de recurrencia de infarto fue del 8.2% (10/121), en la mitad de los casos (5/10) se realizó coronariografía, con nueva revascularización en el 3 de ellos (60%). El número de casos es muy bajo, pero los porcentajes son similares a los descritos en el trabajo sueco. Los resultados del registro SWEDEHEART probablemente indican que en este subgrupo de pacientes haya habido una progresión de una enfermedad aterosclerótica que en el evento inicial no llegaba a ser obstructiva. No obstante, la naturaleza observacional de este registro no permitió a los autores realizar una comparación detallada entre la primera y segunda coronariografía que pudiera apoyar con mayor evidencia esta hipótesis. Otro hallazgo muy interesante de este estudio es que entre los pacientes con reinfarcto tras MINOCA tenían peor pronóstico en el seguimiento posterior aquellos que fueron manejados conservadoramente y no se les realizó nueva coronariografía (mortalidad del 34,3% en el grupo sin nueva coronariografía vs 12,9% en los que sí se llevó a cabo, $p > 0,01$), mientras que dentro del grupo con nueva coronariografía no hubo diferencias significativas entre aquellos con y sin enfermedad coronaria significativa. Esto sugiere que los pacientes no estudiados de forma invasiva en el reinfarcto incluirían un grupo de sujetos que habría desarrollado enfermedad coronaria significativa y no habrían sido tratado adecuadamente, mientras que una vez identificada y tratada la enfermedad coronaria el pronóstico no difiere de aquellos con un MINOCA recurrente, por tanto apoyaría la hipótesis de que el peor pronóstico en el MINOCA está al menos en parte justificado por enfermedad coronaria aterosclerótica no tratada. Nuevamente, al ser un estudio observacional no se pueden excluir sesgos significativos como que el grupo al que no se realizó coronariografía era de mayor edad y con más comorbilidades.

- *Beneficio de tratamiento médico en pacientes con MINOCA.* La evidencia sobre el tratamiento médico óptimo de estos pacientes es escasa y se basa principalmente en una individualización en función de la causa y las circunstancias clínicas. No obstante, existen datos observacionales que sugieren el beneficio de medicaciones con papel

establecido en la enfermedad coronaria. Lindahl et al. evidenciaron la asociación del tratamiento con estatinas e IECA/ARAII con una menor tasa del combinado de mortalidad total, rehospitalización por reinfarto, ICC o ictus en una cohorte de 9138 pacientes con MINOCA del registro SWEDHEART con una mediana de seguimiento de 4 años. El tratamiento con betabloqueantes mostró una tendencia no significativa a menos eventos y no se encontró beneficio de la doble antiagregación. Al respecto de la antiagregación, cabe destacar que se trataba de todo tipo de pacientes con MINOCA y que tal vez el subgrupo con aterosclerosis no significativa pudiera beneficiarse de esta terapia. Actualmente no tenemos datos que apoyen esta hipótesis en MINOCA.

En nuestro trabajo se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al manejo médico entre los pacientes con y sin MINOCA consistentes en un menor uso de antiagregación, IECA, betabloqueante y estatinas en los pacientes con CN y con coronarias lisas dentro de ellas. En los grupos con aterosclerosis no obstructiva únicamente se evidenció de forma estadísticamente significativa un menor uso de clopidogrel y doble antiagregación, aunque cabe desatacar que es probable que el número de pacientes fuera insuficiente para alcanzar la significación estadística. En la misma línea, Baine et al encontraron un uso significativamente menor de tratamientos con evidencia en cardiopatía isquémica en pacientes con MINOCA con respecto a pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, menor aún en el caso de coronarias lisas, de forma destacada sólo un 40% fue tratado con antagonistas de los receptores P2Y12 (88). Cabe destacar que ninguno de los tratamientos tras el evento índice mostró impacto en el pronóstico en los análisis multivariantes.

6.4.2 Análisis del impacto pronóstico de CN por sexo

Dada la importante diferencia de prevalencia de CN entre hombres y mujeres, se planteó analizar ambos sexos de forma independiente (ver apartado 6.1.2). Las mujeres con CN tuvieron menos MACE, reinfarto y nueva revascularización, en el análisis univariante, sin llegar a la significación al testarlo junto a otras variables de interés en el multivariante, posiblemente por el bajo número muestral. Sin embargo, las coronarias lisas fueron predictoras de un menor número de MACE en el seguimiento en mujeres, tanto en el análisis uni como multivariante. Así mismo, las mujeres con coronarias lisas

presentaron una menor mortalidad total, mortalidad cardiovascular y reinfarto. Cabe destacar en cuanto a los eventos analizados de forma independiente, que no hubo ningún reinfarto en mujeres con coronarias lisas.

Tabla 71. Resumen de los resultados en cuanto al impacto pronóstico de CN y subgrupos en los distintos eventos analizados en **función del sexo**. M: mujer; h: hombre. En MACE: análisis univariante / análisis multivariante; en el resto de los eventos únicamente univariante

Variable	MACE		Mortalidad total		Mortalidad CV		ReIAM		Nueva revasc	
	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H
CN	↓/ NS	NS	NS	NS	NS	NS	↓	NS	↓	NS
C. lisas	↓/↓	↓/ NS	↓	NS	↓	NS	↓	NS	NS	NS
Irreg	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
30-49%	NS	NS	NS	↑	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Sin embargo, en el subgrupo de hombres, las CN no se asociaron a menos eventos (ni MACE ni ninguno de los eventos independientes), y únicamente unas coronarias lisas tuvieron menos MACE en el seguimiento de forma univariante (no significativo en el multivariante a pesar del mayor número muestral que las mujeres). Además, se observó una mayor mortalidad total en varones con placas 30-49% en el análisis univariante. Por tanto, los resultados de este subgrupo parecen diferir de la cohorte global, sin confirmarse claramente un mejor pronóstico en los hombres con coronarias lisas.

Existen pocos datos en la literatura sobre el valor pronóstico de MINOCA en función del sexo. Por el contrario, las series publicadas tratan de establecer el valor pronóstico del sexo en el MINOCA. De esta manera, Gehrie et al encontraron una tasa de eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios similares en hombres y mujeres con MINOCA (29). Smilowitz et al en un análisis de un registro 322523 pacientes con IAMCEST e IAMSEST sometidos a coronariografía, también encontraron que no había diferencias en la mortalidad intrahospitalaria en función del sexo en pacientes con MINOCA, sin embargo, este evento fue mayor en mujeres que en hombres en pacientes con enfermedad coronaria (24). Esto sugiere que la que la presencia o no de enfermedad coronaria tiene impacto pronóstico en las mujeres y no en los hombres (aunque no se realizó un análisis directo para confirmarlo), lo que estaría en la línea de los resultados encontrados en nuestro estudio. Cabe recordar que en el análisis global de nuestra cohorte la variable sexo no se asoció con ningún evento en el seguimiento.

6.7. Variables pronósticas en MINOCA

Dado que el diagnóstico de MINOCA no es tan benigno, nos planteamos identificar variables pronósticas dentro de este grupo de pacientes. El número limitado de pacientes con MINOCA (121) limita la potencia estadística para identificar predictores sólidos de eventos, si bien es de destacar que el 28.1% de pacientes presentó un evento cardiovascular mayor, probablemente esta tasa elevada de eventos sea debida al largo seguimiento de la muestra. El resultado del análisis multivariante refleja que la principal variable asociada a un menor número de eventos en el seguimiento fue la presencia de coronarias lisas en la angiografía del evento índice. Dicho de otra manera, los pacientes con MINOCA y coronarias no lisas en la angiografía (irregularidades no significativas inferiores al 30% o estenosis 30-49%) presentan un riesgo 2,5 veces mayor de presentar un evento cardiovascular mayor en el seguimiento (muerte, reinfarto o necesidad de nueva revascularización) que aquellos con coronarias lisas. Este hallazgo refuerza la conclusión obtenida en el impacto de los subtipos angiográficos en el pronóstico del global de pacientes en la muestra, de manera que los MINOCA con coronarias lisas tienen un riesgo claramente menor de eventos tanto con respecto a los pacientes con lesiones coronarias significativas como con relación a los pacientes con otro tipo angiográfico de MINOCA. El tratamiento con AAS, la edad y, en menor medida, el filtrado glomerular son las otras variables relevantes para el pronóstico.

Nordenskjöld et al evaluaron los predictores independientes de MACE en una cohorte de 9092 pacientes con MINOCA del registro sueco SWEDHEART (84). La incidencia de MACE en una media de seguimiento de 4.5 años fue del 24%, por lo que se acercó a los datos de nuestro estudio (con un seguimiento algo menor). Identificaron como variables asociadas a MACE en el seguimiento la edad, hipertensión arterial, tabaquismo activo, ictus previo, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción ventricular izquierda, niveles de colesterol total y creatinina; este estudio no recogió el subtipo angiográfico de CN. Al interpretar estos resultados destaca que las variables encontradas reflejan probablemente la comorbilidad del paciente (enfermedad vascular en territorios no coronarios, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, disfunción ventricular) más que características diferenciales del episodio de MINOCA en sí mismo. Desde ese punto de vista, es esperable encontrar que un paciente con más comorbilidad tenga peor pronóstico. Lo novedoso de nuestros

datos es que es el propio subtipo angiográfico del evento índice el que marca principalmente el pronóstico y no las variables clínicas (incluidas las mismas que se asociaron en el estudio de Nordenskjöld et al) salvo la edad. Es cierto que el número de pacientes limita la capacidad de identificar variables predictoras y estos resultados deben ser confirmados en una muestra mayor. Por otro lado, la presencia de enfermedad coronaria no significativa puede traducir una mayor carga aterosclerótica que se relacione con enfermedad vascular en otros territorios, de manera que no podemos determinar si el peor pronóstico se debe a progresión de la enfermedad coronaria detectada inicialmente o por el desarrollo de comorbilidades clínicas derivadas de la afectación vascular de otro territorio. En cualquier caso, los pacientes con MINOCA y enfermedad coronaria no significativa deben tener un seguimiento clínico más estrecho y un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

Hjort et al analizaron el valor pronóstico de los niveles de TnT en un registro de 1639 MINOCA, encontrando que los niveles de dicho biomarcador se asociaron con un mayor número de eventos cardiovasculares mayores, mortalidad total y mortalidad cardiovascular en el seguimiento (114).

Bugiardini et al encontraron una relación entre el score TIMI y el pronóstico de los pacientes con MINOCA, con un riesgo de muerte o reinfarto anual desde el 0.6% para valores TIMI=1 hasta el 4% en puntuaciones mayor de 4 (36).

En un análisis posterior de la cohorte de 9092 pacientes con MINOCA del registro sueco SWEDEHEART (112) se observó una recurrencia de IAM del 6% tras una mediana de seguimiento de 4,3 años. El evento de reinfarto ocurrió en una media de 1,5 años tras el evento inicial, al 59,6% de estos pacientes se les realizó una nueva coronariografía y en el 47% de los casos se evidenció enfermedad coronaria significativa (estenosis $\geq 50\%$). En el análisis multivariado el sexo masculino, la diabetes y la presentación con ascenso del segmento ST en el ECG se asociaron a la presencia de enfermedad coronaria, mientras que la historia de IAM recurrentes se asoció a un nuevo MINOCA. Estos pacientes fueron seguidos tras el reinfarto durante una mediana de 38 meses y se encontró una mortalidad del 21,6%. La mortalidad fue significativamente mayor en aquellos pacientes a los que no se les realizó coronariografía en el reinfarto (34,4% vs 12,9% $p < 0,01$); sin embargo, dentro del grupo de pacientes a los que se les realizó coronariografía, no hubo diferencias significativas

en función del diagnóstico de lesiones coronarias significativas o no (11,9% vs 13,9% $p=0,73$). Los autores concluyen, por tanto, que en los eventos tras un episodio de MINOCA no es descartable la presencia de enfermedad coronaria y que es recomendable la realización de una nueva coronariografía, especialmente en el caso de factores de riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria (113). Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de la progresión aterosclerótica como causa principal de la morbimortalidad de pacientes en el seguimiento. Desde este punto de vista, resultaría especialmente interesante conocer si los pacientes con reinfarto en el seguimiento tenían con más frecuencia enfermedad coronaria no significativa en el evento inicial y si esto se asocia a la progresión a enfermedad significativa en el reinfarto. En nuestra muestra, 10 pacientes con MINOCA presentaron un reinfarto en el seguimiento, de los cuales se hizo coronariografía a 5, mostrando lesiones coronarias significativas en 4 de ellos, ninguno de esos pacientes había tenido coronarias lisas en el evento inicial.

7. Conclusiones

1. En una cohorte no seleccionada de pacientes con IAMSEST a los que se realiza coronariografía, la prevalencia de arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas es elevada.
2. La prevalencia de CN en pacientes con IAMSEST es significativamente mayor en mujeres
3. Los hallazgos angiográficos de los pacientes etiquetados de arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas son diversos, siendo el hallazgo más frecuente las coronarias lisas (sin imágenes de aterosclerosis), repartiéndose el resto entre irregularidades parietales (estenosis <30%) y placas con una estenosis 30-49%.
4. En la gran mayoría de pacientes con IAMSEST y CN se puede establecer un diagnóstico de MINOCA según los criterios actualmente aceptados
5. Se puede definir un perfil clínico de antecedentes y características del episodio índice que se relaciona con una alta probabilidad de CN en pacientes con IAMSEST. Este incluye las siguientes variables: sexo mujer, ausencia de DM, ausencia de antecedentes de IAM, no tratamiento previo con antiagregantes, dolor en reposo, episodio único de dolor, ausencia de descenso del segmento ST en el ECG, BRIHH o ritmo de marcapasos en el ECG, troponina máxima inferior a 80 ng/L, FG<30 ml/min y ausencia de alteraciones en la contractilidad segmentaria en la ecografía. En pacientes con dos determinaciones de Tn en menos de 6 horas, una diferencia absoluta de 20 ng/L también se asoció de forma independiente a CN. Existen diferencias significativas en las variables predictoras de CN en hombres y mujeres.
6. A partir del modelo multivariado para la predicción de CN se puede derivar una escala con buen rendimiento diagnóstico global (ABC 0.804) cuyo punto de corte óptimo ofrece una elevada sensibilidad (82,7%), moderada especificidad (65%), y un alto valor predictivo negativo (93%) pero con un bajo valor predictivo positivo (40%).

7. La presencia de CN en la coronariografía de pacientes con IAMSEST se asocia de forma independiente con un mejor pronóstico en el seguimiento a muy largo plazo, ya que estos pacientes presentan, con respecto a aquellos con enfermedad coronaria, una tasa de eventos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto o revascularización) significativamente menor. Esto es a expensas principalmente de un menor número de reinfartos y revascularizaciones.
8. Dentro de los subtipos angiográficos, la presencia de coronarias lisas se asocia de forma significativa e independiente a un menor número de MACE en el seguimiento a muy largo plazo. También se asociaron a un menor número de eventos (mortalidad total, reinfarto y revascularización) evaluados de forma independiente. Las CN distintas a coronarias lisas no muestran un pronóstico distinto a los pacientes con enfermedad coronaria.
9. La presencia de coronarias lisas en mujeres con IAMSEST se asocia con un mejor pronóstico (menos MACE), mientras que en hombres no parece tener un impacto diferencial.
10. Más del 25% de los pacientes con MINOCA presentan un evento cardiovascular mayor en el seguimiento a largo plazo. Las coronarias lisas, el tratamiento con AAS y la menor edad se asocian de forma independiente con un menor número de eventos en este grupo.

8. Bibliografía

1. Martínez-Sellés M, Bueno H, Sacristán A, Estévez A, Ortiz J, Gallego L, et al. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics and risk stratification. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2008;61(9):953-9.
2. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary. *Adv Data.* 29 de junio de 2007;(386):1-32.
3. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 de enero de 2016;37(3):267-315.
4. Gupta M, Tabas JA, Kohn MA. Presenting complaint among patients with myocardial infarction who present to an urban, public hospital emergency department. *Ann Emerg Med.* agosto de 2002;40(2):180-6.
5. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* marzo de 2002;9(3):203-8.
6. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 26 de octubre de 2010;122(17):1756-76.
7. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bosch X, Loma-Osorio P, Mainar L, et al. Limitations of clinical history for evaluation of patients with acute chest pain, non-diagnostic electrocardiogram, and normal troponin. *Am J Cardiol.* 1 de marzo de 2008;101(5):613-7.
8. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, Simel DL, Newby LK. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical

- Examination Systematic Review. JAMA. 10 de noviembre de 2015;314(18):1955-65.
9. Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart Br Card Soc.* febrero de 2005;91(2):229-30.
 10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 23 de diciembre de 2014;130(25):2354-94.
 11. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bosch X, Heras M, Bonanad C, et al. Usefulness of pain presentation characteristics for predicting outcome in patients presenting to the hospital with chest pain of uncertain origin. *Emerg Med J EMJ.* octubre de 2011;28(10):847-50.
 12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 7 de enero de 2018;39(2):119-77.
 13. Thygesen Kristian, Alpert Joseph S., Jaffe Allan S., Simoons Maarten L., Chaitman Bernard R., White Harvey D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 16 de octubre de 2012;126(16):2020-35.
 14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 14 de enero de 2019;40(3):237-69.
 15. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* septiembre de 2012;33(18):2252-7.

16. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 2009;361(9):858-67.
17. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 2009;361(9):868-77.
18. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. marzo de 2014;35(9):552-6.
19. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, et al. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 3 de julio de 2012;126(1):31-40.
20. Sanchis J, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Abellán L, Ventura S, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart Br Card Soc*. octubre de 2014;100(20):1591-6.
21. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, Petzold M, Lindahl B, Fu MLX, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 1 de octubre de 2013;62(14):1231-8.
22. Sanchis J, Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J, Bardají A. High-sensitivity Cardiac Troponin for the Evaluation of Patients With Suspected ACS: A True or a False Friend? *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de junio de 2019;72(6):445-8.
23. 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. *Eur Heart J*. 14 de enero de 2017;38(3):143-53.
24. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry–GWTG (Acute Coronary Treatment and

- Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 20 de julio de 2019]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCOUTCAMES.116.003443>
25. Andersson HB, Pedersen F, Engstrøm T, Helqvist S, Jensen MK, Jørgensen E, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 7 de enero de 2018;39(2):102-10.
 26. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med*. 1 de abril de 2016;129(4):398-406.
 27. Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ*. 1 de febrero de 2018;27(2):165-74.
 28. Collste O, Sörensson P, Frick M, Agewall S, Daniel M, Henareh L, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med*. 2013;273(2):189-96.
 29. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non–ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 1 de octubre de 2009;158(4):688-94.
 30. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 1 de noviembre de 2015;1(2):92-9.

31. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol.* 21 de enero de 2011;146(2):207-12.
32. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 15 de enero de 2005;95(2):261-3.
33. Pasupathy Sivabaskari, Air Tracy, Dreyer Rachel P., Tavella Rosanna, Beltrame John F. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation.* 10 de marzo de 2015;131(10):861-70.
34. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 21 de febrero de 2015;36(8):475-81.
35. Sanchis J, Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J, Bardají A. La troponina cardiaca de alta sensibilidad en la evaluación del paciente con sospecha de SCA: ¿verdadera o falsa amiga? *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2019;72(6):445-8.
36. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med.* 10 de julio de 2006;166(13):1391-5.
37. Safdar Basmah, Spatz Erica S., Dreyer Rachel P., Beltrame John F., Lichtman Judith H., Spertus John A., 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.* 3 de julio de 2018;7(13):e009174.
38. Daniel M, Agewall S, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, Frick M, et al. Effect of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries on Physical Capacity and Quality-of-Life. *Am J Cardiol.* 1 de agosto de 2017;120(3):341-6.

39. Tamis-Holland Jacqueline E., Jneid Hani, Reynolds Harmony R., Agewall Stefan, Brilakis Emmanouil S., Brown Todd M., 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*. 0(0):CIR.0000000000000670.
40. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. enero de 2014;167(1):59-67.
41. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 5 de noviembre de 2013;62(19):1748-58.
42. White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016;115(03):509-19.
43. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J*. 2016;80(1):11-6.
44. Reynolds Harmony R., Srichai Monvadi B., Iqbal Sohah N., Slater James N., Mancini G.B. John, Feit Frederick, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 27 de septiembre de 2011;124(13):1414-25.
45. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. febrero de 2012;61(1):20-6.
46. Johnson T, Räber L, Mario CD, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular

- Interventions [Internet]. EuroIntervention. [citado 8 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://eurointervention.pcponline.com/article/clinical-use-of-intracoronary-imaging-part2-acute-coronary-syndromes-ambiguous-coronary-angiography-findings-and-guiding-interventional-decision-making-an-expert-consensus-document-of-the-european-association-of-percutaneous-cardiovascular-interventions>
47. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 4 de septiembre de 2007;50(10):933-9.
 48. Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, Debski A, Knaapen P, Schumacher SP, et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. octubre de 2018 [citado 21 de abril de 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X18307502>
 49. Tomaiuolo R, Bellia C, Caruso A, Di Fiore R, Quaranta S, Noto D, et al. Prothrombotic gene variants as risk factors of acute myocardial infarction in young women. *J Transl Med*. 21 de noviembre de 2012;10:235.
 50. Mannucci PM, Asselta R, Duga S, Guella I, Spreafico M, Lotta L, et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. *J Thromb Haemost JTH*. octubre de 2010;8(10):2116-21.
 51. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AAR. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(6):1451-8.
 52. Popovic B, Agrinier N, Bouchahda N, Pinelli S, Maignat CH, Metzdorf PA, et al. Coronary Embolism Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients: Mechanisms and Management. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(1):e005587.

53. Hayes Sharonne N., Kim Esther S.H., Saw Jacqueline, Adlam David, Arslanian-Engoren Cynthia, Economy Katherine E., et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 8 de mayo de 2018;137(19):e523-57.
54. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 29 de agosto de 2017;70(9):1148-58.
55. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J*. 2016;80(2):289-98.
56. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 1 de septiembre de 2017;38(33):2565-8.
57. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J*. 7 de enero de 2018;39(2):91-8.
58. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ*. febrero de 2009;18(1):19-27.
59. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 1 de enero de 2018;250:16-20.
60. Mauricio R, Srichai MB, Axel L, Hochman JS, Reynolds HR. Stress Cardiac MRI in Women With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol*. 1 de octubre de 2016;39(10):596-602.
61. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 16 de abril de 2019;73(14):1846-60.

62. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* septiembre de 2013;126(9):789-97.
63. Leurent G, Langella B, Fougerou C, Lentz P-A, Larralde A, Bedossa M, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis.* marzo de 2011;104(3):161-70.
64. Christiansen JP, Edwards C, Sinclair T, Armstrong G, Scott A, Patel H, et al. Detection of myocardial scar by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with troponin-positive chest pain and minimal angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 15 de marzo de 2006;97(6):768-71.
65. Alfonso F, Bastante T. Spontaneous coronary artery dissection: novel diagnostic insights from large series of patients. *Circ Cardiovasc Interv.* octubre de 2014;7(5):638-41.
66. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J.* enero de 2013;34(4):258-67.
67. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical Usefulness, Angiographic Characteristics, and Safety Evaluation of Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing Among 921 Consecutive White Patients With Unobstructed Coronary Arteries. *Circulation* [Internet]. abril de 2014 [citado 30 de diciembre de 2019]; Disponible en: <https://ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.113.004096>
68. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV, Brindis RG, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J.* 1 de octubre de 2006;152(4):641-7.

69. Planer David, Mehran Roxana, Ohman E. Magnus, White Harvey D., Newman Jonathan D., Xu Ke, et al. Prognosis of Patients With Non–ST–Segment–Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 1 de junio de 2014;7(3):285-93.
70. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 7 de enero de 2019;40(2):87-165.
71. Sanchis J, Abellán L, García-Blas S, Mainar L, Mollar A, Valero E, et al. Usefulness of delta troponin for diagnosis and prognosis assessment of non-ST-segment elevation acute chest pain. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* septiembre de 2016;5(5):399-406.
72. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 16 de agosto de 2000;284(7):835-42.
73. Pollack CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population. *Acad Emerg Med.* enero de 2006;13(1):13-8.
74. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 25 de noviembre de 2006;333(7578):1091.
75. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J.* septiembre de 2009;158(3):392-9.
76. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, et al. Myocarditis or «true» infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A

- meta-analysis of individual patient data. *Atherosclerosis*. julio de 2015;241(1):87-91.
77. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. enero de 2008;29(2):270-6.
78. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 de octubre de 2014;35(39):2733-79.
79. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. marzo de 2008;155(3):408-17.
80. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 p.
81. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied statistics for the behavioral sciences* [Internet]. 2nd ed. Boston Houghton Mifflin; 1988 [citado 30 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://trove.nla.gov.au/work/7755336>
82. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. febrero de 2011;32(4):404-11.
83. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*. 30 de abril de 2013;127(17):1793-800.
84. Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol*. 15 de junio de 2018;261:18-23.

85. Ambrose JA, Loures-Vale A, Javed U, Buhari CF, Aftab W. Angiographic correlates in type 1 and 2 MI by the universal definition. *JACC Cardiovasc Imaging*. abril de 2012;5(4):463-4.
86. Landes U, Bental T, Orvin K, Vaknin-Assa H, Rechavia E, Iakobishvili Z, et al. Type 2 myocardial infarction: A descriptive analysis and comparison with type 1 myocardial infarction. *J Cardiol*. enero de 2016;67(1):51-6.
87. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 27 de octubre de 2015;66(17):1918-33.
88. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 1 de agosto de 2018;264:12-7.
89. Lindahl Bertil, Baron Tomasz, Erlinge David, Hadziosmanovic Nermin, Nordenskjöld Anna, Gard Anton, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 18 de abril de 2017;135(16):1481-9.
90. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2 de agosto de 2005;46(3):443-9.
91. Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, Rambaldi R, Van Domburg RT, Cornel JH, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J*. 1 de marzo de 2000;21(5):397-406.
92. Sanchis J, Bosch X, Bodí V, Bellera N, Núñez J, Benito B, et al. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation

- of patients with acute chest pain without ST-segment deviation or troponin elevation. *Heart Br Card Soc.* marzo de 2008;94(3):311-5.
93. Pretorius CJ, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade JH, Tate JR, Wilgen U, et al. Towards a consistent definition of a significant delta troponin with z-scores: a way out of chaos? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* junio de 2014;3(2):149-57.
94. Jaffe AS, Moeckel M, Giannitsis E, Huber K, Mair J, Mueller C, et al. In search for the Holy Grail: suggestions for studies to define delta changes to diagnose or exclude acute myocardial infarction: a position paper from the study group on biomarkers of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* diciembre de 2014;3(4):313-6.
95. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem.* abril de 2007;53(4):552-74.
96. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem.* mayo de 2009;55(5):930-7.
97. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem.* abril de 2010;56(4):642-50.
98. Kavsak PA, Ko DT, Wang X, Macrae AR, Jaffe AS. Increasing cardiac troponin changes measured by a research high-sensitivity troponin I assay: absolute vs percentage changes and long-term outcomes in a chest pain cohort. *Clin Chem.* diciembre de 2010;56(12):1902-4.
99. Consuegra-Sánchez L, Martínez-Díaz JJ, de Guadiana-Romualdo LG, Wasniewski S, Esteban-Torrella P, Clavel-Ruipérez FG, et al. No additional value of conventional and high-sensitivity cardiac troponin over clinical scoring systems in

- the differential diagnosis of type 1 vs. type 2 myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 25 de 2018;56(5):702-9.
100. Dastidar AG, Baritussio A, De Garate E, Drobni Z, Biglino G, Singhal P, et al. Prognostic Role of Cardiac MRI and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. febrero de 2019 [citado 21 de abril de 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X19300658>
 101. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J.* mayo de 2007;28(10):1242-9.
 102. Laraudogoitia Zaldumbide E, Pérez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, Rumoroso Cuevas JR, Onaindía JJ, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2009;62(9):976-83.
 103. Panovský R, Borová J, Pleva M, Feitová V, Novotný P, Kincl V, et al. The unique value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute coronary syndrome and culprit-free coronary angiograms. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 28 de junio de 2017 [citado 5 de enero de 2020];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490179/>
 104. Cediél G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(8):616-22.
 105. Cediél G, Sandoval Y, Sexter A, Carrasquer A, González-del-Hoyo M, Bonet G, et al. Risk Estimation in Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: The TARRACO Risk Score. *Am J Med.* 1 de febrero de 2019;132(2):217-26.
 106. Fiore DPD, Beltrame JF. Chest pain in patients with ‘normal angiography’: could it be cardiac? *Int J Evid Based Healthc.* 2013;11(1):56-68.

107. Bruschke AV, Proudfit WL, Sones FM. Clinical course of patients with normal, and slightly or moderately abnormal coronary arteriograms. A follow-up study on 500 patients. *Circulation*. mayo de 1973;47(5):936-45.
108. Proudfit WL, Bruschke VG, Sones FM. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation*. octubre de 1980;62(4):712-7.
109. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. marzo de 1986;7(3):479-83.
110. Xing Lei, Yamamoto Erika, Sugiyama Tomoyo, Jia Haibo, Ma Lijia, Hu Sining, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management in Plaque Erosion). *Circ Cardiovasc Interv*. 1 de diciembre de 2017;10(12):e005860.
111. Iqbal SN, Feit F, Mancini GBJ, Wood D, Patel R, Pena-Sing I, et al. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Am Heart J*. mayo de 2014;167(5):715-22.
112. Jernberg T, Attebring MF, Hambraeus K, Ivert T, James S, Jeppsson A, et al. The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Heart*. 15 de octubre de 2010;96(20):1617-21.
113. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR, et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. marzo de 2019;132(3):335-46.
114. Hjort M, Lindahl B, Baron T, Jernberg T, Tornvall P, Eggers KM. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *Am Heart J*. 2018;200:60-6.