

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Etiopatogenia e implicancia pronóstica en el infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas (MINOCA)

Ethiopathogenesis and prognostic implication in myocardial infarction without obstruction of the epicardial coronary arteries (MINOCA)

José Fernando Alderete Martínez^{1,2}, Osmar Antonio Centurión^{1,2}

¹Universidad Nacional de Asunción. División de Medicina Cardiovascular, Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay

²Sanatorio Metropolitano. Departamento de Investigación en Ciencias de la Salud. Fernando de la Mora, Paraguay

RESUMEN

El infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias coronarias (MINOCA) es un síndrome clínico caracterizado por la evidencia clínica de infarto de miocardio con arterias coronarias normales o con estenosis no significativas en la angiografía coronaria igual o menor a 50%. El MINOCA es un síndrome clínico con múltiples etiologías que pueden afectar tanto los vasos epicárdicos como la microcirculación, con una prevalencia de 6%. Se debe realizar un enfoque de medicina personalizado mediante el cual los pacientes con diferentes subtipos de angina, definidos por los resultados de pruebas coronarias de funcionalidad, puedan beneficiarse de una terapia individualizada y dirigida. Se requiere de un caudal mayor de investigación para determinar si este enfoque puede conducir al paciente a beneficios clínicos. Las pruebas invasivas más generalizadas permiten la identificación de subgrupos de diagnóstico para el desarrollo de terapias dirigidas guiado por estudios mecanicistas. El manejo terapéutico depende de la causa que lo origina, si es que llega a ser identificada. El pronóstico es variable, dependiendo de la causa, y en muchos casos es similar a aquellos casos con obstrucción coronaria. El diagnóstico correcto de la causa subyacente de la angina permite el tratamiento preciso, específico y estratificado de los diferentes tipos de causa etiológica. Esta manera de actuar ha demostrado que este enfoque es seguro, factible y con beneficios demostrables para los pacientes con MINOCA.

Palabras claves: infarto del miocardio, MINOCA, vasoespasmo coronario, microcirculación.

ABSTRACT

Myocardial infarction without coronary artery obstruction (MINOCA) is a clinical syndrome characterized by clinical evidence of myocardial infarction with normal coronary arteries or with non-significant stenosis in coronary angiography equal to or less than 50%. MINOCA is a clinical syndrome with multiple etiologies that can affect both epicardial vessels and microcirculation, with a prevalence of 6%.

Autor correspondiente:

Prof. Dr. Osmar Antonio Centurión, MD, PhD, FACC, FAHA


Profesor Titular de Medicina. F.C.M. – U.N.A.

Jefe de la División de Medicina Cardiovascular. Hospital de Clínicas.

Correo electrónico: osmarcenturion@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6903-6250

Artículo recibido: 28 agosto 2019 **Artículo aceptado:** 30 octubre 2019

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

A personalized medicine approach should be performed whereby patients with different angina subtypes, defined by the results of coronary functional tests, can benefit from an individualized and targeted therapy. A greater flow of research is required to determine if this approach can lead the patient to clinical benefits. The more generalized invasive tests allow the identification of diagnostic subgroups for the development of targeted therapies guided by mechanistic studies. The therapeutic management depends on the cause that originates it, if it becomes identified. The prognosis is variable, depending on the cause, and in many cases it is similar to those cases with coronary obstruction. The correct diagnosis of the underlying cause of angina allows the precise, specific and stratified treatment of the different types of etiological cause. This way of acting has shown that this approach is safe, feasible and with demonstrable benefits for patients with MINOCA.

Keywords: Acute myocardial infarction, MINOCA, coronary vasospasm, microcirculation.

INTRODUCCIÓN

El infarto de miocardio se define por un aumento y/o caída en los valores de troponina asociado a síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, nuevos cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia, evidencia de nueva pérdida de miocardio viable o alteración regional de la motilidad, e identificación de trombo intracoronario en estudios angiográficos o autopsia ⁽¹⁻⁵⁾. El infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias coronarias (MINOCA) es un síndrome clínico distinto, caracterizado por la evidencia de infarto de miocardio con arterias coronarias normales o con estenosis no significativas en la angiografía coronaria igual o menor a 50% ⁽⁶⁻⁸⁾. La presencia de enfermedad arterial coronaria no obstructiva en pacientes que presentan síntomas y desviación del segmento ST sugestivo de isquemia no excluye una etiología aterotrombótica, ya que la trombosis puede ser un fenómeno dinámico con una placa aterosclerótica no obstructiva. Por lo tanto, el diagnóstico de MINOCA debe considerarse un trabajo diagnóstico en equipo y su causa subyacente debe investigarse detalladamente ⁽⁹⁻¹⁴⁾.

En una revisión sistemática de estudios, la prevalencia de MINOCA entre pacientes con un infarto de miocardio fue 1 a 14%, con una media 6%. Sin embargo, cabe notar que la prevalencia varía ampliamente entre los distintos estudios ⁽³⁾. El manejo terapéutico del infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias no puede generalizarse, ya que depende principalmente de la causa que lo origina. Incluso en algunos casos, no es posible determinar la etiología. Para aquellos pacientes que tienen evidencia de enfermedad aterosclerótica en la circulación coronaria y no se encuentra una causa probable del evento isquémico, es razonable atribuir el síndrome coronario agudo a la enfermedad aterosclerótica e iniciar tratamiento con anti-agregantes plaquetarios, betabloqueantes y estatinas ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Esto nos genera una serie de interrogantes que en muchos casos no llegamos a dilucidar por completo: ¿Es el mismo mecanismo de daño miocárdico que el de los pacientes con obstrucción de las arterias coronarias?, ¿deberían ser manejados con las mismas estrategias terapéuticas?, ¿el pronóstico a largo plazo es el mismo en estos pacientes? Por lo tanto, es nuestra intención analizar estos aspectos interesantes de esta entidad nosológica a la luz de los últimos hallazgos de la medicina basada en la evidencia.

Etiopatogenia y características clínicas

El especialista en Cardiología a menudo adopta un enfoque centrado en la estenosis coronaria. Sin embargo, los clínicos deben apreciar la complejidad y los componentes que contribuyen a la isquemia en pacientes sin enfermedad obstructiva de arterias coronarias epicárdicas. Los factores sistémicos, incluida la frecuencia cardíaca, presión arterial y el buen flujo sanguíneo al miocardio son importantes ^(18,19). Las alteraciones coronarias están bien reconocidas, pero se pasan por alto ciertos

matices. Por ejemplo, Gould y Johnson recientemente usaron su base de datos de más de 5.900 pacientes con perfusión miocárdica cuantitativa para demostrar que la enfermedad coronaria obstructiva difusa oculta o la estenosis coronaria ostial pueden no ser objetivados adecuadamente en la angiografía y ser mal etiquetado como angina microvascular con tratamiento subóptimo⁽²⁰⁾. Otros factores coronarios que pueden causar isquemia y propensión a los síndromes coronarios agudos incluyen disfunción microvascular estructural, deterioro endotelial, puentes miocárdicos y vasoespasma epicárdico^(21,22).

El último grupo de factores que pueden conducir al MINOCA es cardíaco, incluidos hipertrofia ventricular izquierda o miocardiopatía restrictiva donde la isquemia subendocárdica resulta de los desafíos con vasos arteriolares que penetran más profundamente en el tejido miocárdico con diástoles más cortas y constricción sistólica miocárdica aumentada del vaso⁽²³⁾. La insuficiencia cardíaca (con fracción de eyección reducida o preservada) puede provocar elevadas presiones de fin de diástole que reducen el gradiente fisiológico de perfusión miocárdica. La enfermedad valvular del corazón, por ejemplo, la estenosis aórtica o la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo es una causa bien reconocida de MINOCA. Aunque existe controversia sobre si los síntomas en la obstrucción mecánica del tracto de salida (estenosis aórtica) se relacionan con disfunción microvascular⁽²⁴⁾.

La mayoría de los expertos apoyan los factores hemodinámicos como principal causa de isquemia aquí, especialmente porque los síntomas y la reserva de flujo coronario mejora inmediatamente después del reemplazo de la válvula. La presentación clínica de los pacientes con MINOCA, generalmente no difiere de aquellos que se presentan con infarto de miocardio y obstrucción de las arterias coronarias. Cabe destacar, sin embargo, que los pacientes son más jóvenes (edad media 55 años) y las mujeres representan un 40% de todos los casos⁽³⁾. Esto sugiere que los factores subyacentes son distintos, y que tanto el sexo como la influencia hormonal podrían tener un rol importante en la patogenia.

Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión arterial, y la historia familiar son similares, a excepción de la dislipidemia, que se observa menos frecuentemente entre los pacientes con MINOCA (21% vs 31%). Alrededor de 30% de los pacientes presentan una elevación del segmento ST en el electrocardiograma durante la admisión hospitalaria⁽³⁾.

MINOCA es un síndrome clínico con múltiples causas que pueden afectar tanto los vasos epicárdicos como la microcirculación. A continuación veremos las siguientes causas etiológicas de este síndrome⁽²⁵⁻³¹⁾.

1. Etiología macrovascular-arterias epicárdicas:

- **Espasmo coronario:** el espasmo coronario ocurre usualmente en un segmento localizado de una arteria coronaria epicárdica, pero en algunas ocasiones puede afectar 2 o más segmentos del mismo vaso (espasmo multifocal) o de diferentes arterias coronarias (espasmo de múltiples vasos)⁽⁶⁾. Refleja una hiperactividad del músculo liso vascular a sustancias vaso-espásticas endógenas (angina vaso-espástica) o exógenas (cocaína o metanfetaminas). Los test provocativos de espasmo coronario han demostrado un espasmo inducible en 27% de los pacientes con MINOCA, lo que sugiere que es un mecanismo patogenético frecuente e importante. Considerando que los nitratos y los calcio-antagonistas son terapias efectivas para el espasmo coronario, el diagnóstico y tratamiento de esta entidad debe ser cuidadosamente contemplado⁽⁶⁾. Entre los estudios de pacientes con MINOCA, la prevalencia de espasmo coronario es extremadamente variable (3 a 95%).

- **Trombosis aguda en el sitio de una placa excéntrica no obstructiva:** muchas placas ateroscleróticas se expanden de forma excéntrica en lugar de producir estenosis de la luz. En general, estas placas son ricas en lípidos, presentan una capa fibrosa fina y son vulnerables a la ruptura intraluminal ⁽⁴⁾. Una trombosis parcial y transitoria en el sitio de una placa no obstructiva, con la subsecuente fibrinólisis espontánea y embolización distal podría ser una de las causas responsables de MINOCA.
- **Disección de arterias coronarias:** la disección espontánea de las arterias coronarias típicamente causa un infarto de miocardio por obstrucción luminal, a pesar de que no siempre podría ser evidente en la angiografía coronaria, llevando al diagnóstico de MINOCA. Es más común en las mujeres, las causas son poco claras pero se presume que la displasia fibromuscular está presente en la mayoría de los casos ⁽⁵⁾.

2. Etiología microvascular:

- **Miocardopatía de Takotsubo:** se presenta generalmente como un síndrome coronario agudo con cambios en el segmento ST. Se caracteriza por un balonamiento apical del ventrículo izquierdo por disquinesia apical transitoria en ausencia de obstrucción coronaria. Debido a la disminución de la contractilidad miocárdica, se observa con frecuencia un abultamiento de la punta del ventrículo izquierdo con una hipercontractilidad de la base del ventrículo izquierdo. La prevalencia varía de 1,2 a 2,2% de todos los casos de síndromes coronarios agudos. Las mujeres posmenopáusicas son las más afectadas.
- **Disfunción coronaria microvascular:** también llamado "síndrome X", se caracteriza por isquemia miocárdica transitoria en ausencia de obstrucción coronaria o espasmo coronario ⁽⁶⁾.
- **Miocarditis:** la prevalencia de miocarditis entre los pacientes con diagnóstico clínico de MINOCA varía en relación a la población estudiada, con una prevalencia de 33% en un meta-análisis reciente ⁽⁷⁾. La causa más frecuente de miocarditis es la viral, siendo adenovirus, parvovirus B19, herpesvirus tipo 6 y coxsackie los agentes etiológicos comunes. Otras causas de miocarditis incluyen enfermedades autoinmunes, endocrinopatías, drogas y toxinas ⁽⁵⁾.
- **Trombofilia:** los estados procoagulantes predisponen a la formación de trombos. El Factor V de Leiden es el factor de riesgo más común para trombosis venosa, pero también ha sido asociado a MINOCA en pacientes jóvenes. La deficiencia de Proteína C y S, así como el aumento del factor VII han sido relacionados ocasionalmente a MINOCA. Los estudios de trombofilia en pacientes con MINOCA han reportado una prevalencia de 14% de estos desórdenes ⁽³⁻⁵⁾.
- **Embolismo arterial coronario:** el embolismo arterial coronario es una causa poco común de infarto agudo de miocardio que afecta frecuentemente a la microcirculación, aunque en algunos casos podría afectar a las arterias coronarias epicárdicas. Se debería sospechar en pacientes con MINOCA y algunas de las siguientes condiciones asociadas a riesgo alto de embolismo sistémico: válvulas protésicas, fibrilación auricular, miocardopatía dilatada con trombo apical, estenosis mitral reumática, endocarditis infecciosa y mixoma auricular. También podría ocurrir en el contexto de desórdenes de trombofilia hereditarios. La prevalencia y rasgos clínicos del embolismo coronario fueron evaluados en un estudio de 1776 pacientes con un primer infarto de miocardio que fueron sometidos a cateterismo cardíaco y ecocardiografía transtorácica: la prevalencia de embolismo coronario fue de 2,9% (15% presentaba embolismo de múltiples vasos); la fibrilación auricular fue la causa más frecuente de embolismo coronario (73%); los pacientes presentaron una mayor incidencia de muerte cardíaca que aquellos sin embolismo coronario ⁽⁸⁾. El embolismo arterial coronario distal puede ocurrir en pacientes con aneurismas coronarios, que pueden ser detectados mediante angiografía coronaria ⁽⁵⁾.

3. Infarto de miocardio tipo 2:

Se define por la necrosis miocárdica relacionada con el desequilibrio entre suministro y

demanda de oxígeno ⁽¹⁾. Entre las condiciones subyacentes que lo predisponen se encuentran anemia, taquicardia, bradicardia, insuficiencia respiratoria, hipotensión, shock, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular aórtica severa, insuficiencia cardiaca, miocardiopatías, agentes farmacológicos y sepsis. Igualmente, todas estas condiciones podrían enmascarar una enfermedad arterial coronaria obstructiva ⁽¹⁰⁾.

Implicancia pronóstica del MINOCA

El manejo terapéutico del infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias no puede generalizarse, ya que depende principalmente de la causa que lo origina. Incluso en algunos casos, no es posible determinar la etiología. Para aquellos pacientes que tienen evidencia de enfermedad aterosclerótica en la circulación coronaria y no se encuentra una causa probable del evento isquémico, es razonable atribuir el síndrome coronario agudo a la enfermedad aterosclerótica e iniciar tratamiento con aspirina, inhibidor del receptor P2Y12, betabloqueantes y estatinas ⁽³³⁻³⁷⁾. Los riesgos clínicos acumulativos, y los eventos cardiovasculares mayores como la mortalidad total, mortalidad por causa cardiaca, infarto agudo de miocardio, y las revascularizaciones repetidas tienen a ser peores en el infarto con obstrucción coronaria que en el MINOCA como podemos observar en las figuras 1 y 2.

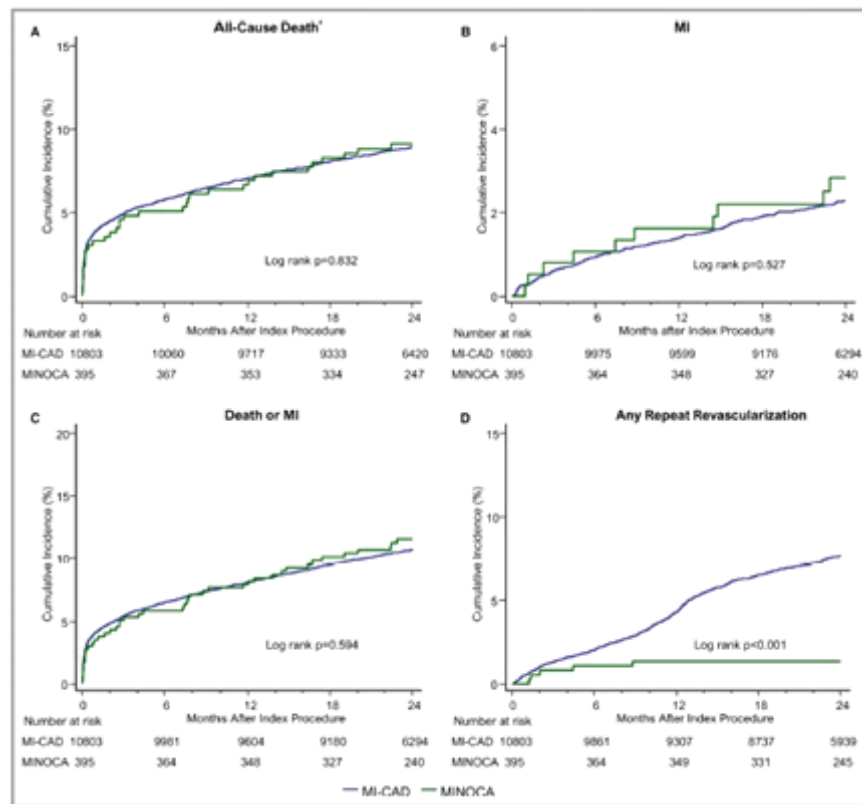


Figura 1. Incidencia acumulada de resultados primarios y secundarios en pacientes con MINOCA ⁽¹³⁾

Curvas de Kaplan-Meier con riesgos acumulativos de (A) muerte por todas las causas, (B) MI, (C) muerte o MI, y (D) cualquier revascularización repetida. MI indica infarto de miocardio; MI-CAD, infarto de miocardio con enfermedad obstructiva de la arteria coronaria; MINOCA, infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas.

* El resultado primario del estudio.

Reimpreso con permiso de Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, et al. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011990. DOI:10.1161/JAHA.119.011990.

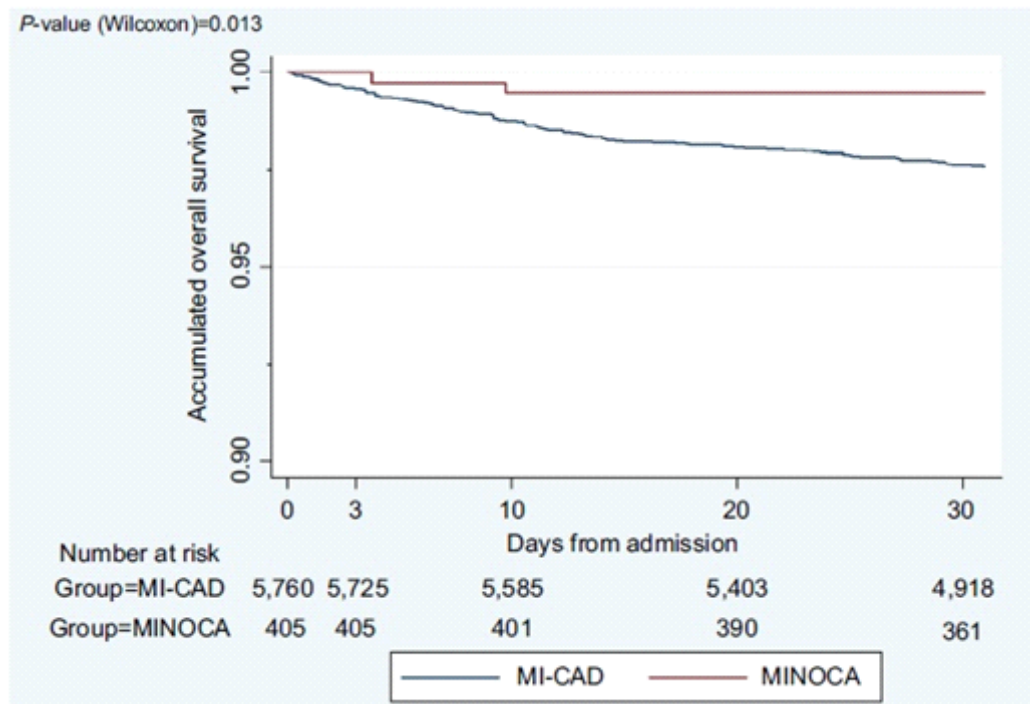


Figura 2. Mortalidad a los 30 días de seguimiento en pacientes con MINOCA ⁽¹⁴⁾

Los pacientes con seguimiento completado a los 30 días están incluidos en la figura.

Abreviaturas: MI-CAD, infarto de miocardio con enfermedad coronaria; MINOCA, infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas.

Reimpreso con permiso de Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Gómez-Casero RB, Quintana-Díaz M, Miguel-Balsa E, Martín-Parra C, et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:57-67.

El pronóstico en general depende de la causa que lo origina, y en muchos casos es similar a los casos de infarto de miocardio con obstrucción coronaria aterosclerótica ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Los pacientes con MINOCA y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada no presentaron eventos cardiovasculares mayores al año del evento, particularmente muerte súbita cardiaca. La mayoría de los pacientes interrumpieron el tratamiento al año del seguimiento. La elevación del segmento ST al ingreso hospitalario y el mayor daño miocárdico demostrable por resonancia magnética parecen ser buenos marcadores para identificar a aquellos pacientes con riesgo de arritmias ventriculares en estadios tempranos de la evolución ⁽¹¹⁾.

Choo EH et al. ⁽¹³⁾ en representación del estudio de investigación KAMIR-IH utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox multivariable para identificar los predictores independientes de muerte por todas las causas en 2 años en pacientes con MINOCA. Ellos observaron que la vejez, síntomas atípicos, elevación del segmento ST en el ECG, Killip Clase IV y diabetes mellitus fueron predictores independientes de muerte por cualquier causa a los 2 años. El infarto de miocardio por vasoespasmo no se asoció con riesgo de muerte por todas las causas en 2 años (HR, 0,54; IC del 95%, 0,16-1,84; P = 0,332). Los pacientes con elevación del segmento ST tuvieron una fracción de eyección más baja (54,1 12,1% versus 59,7 10,9%; P = 0,003), pero un índice de movimiento de pared regional más alto (1,41-0,43 versus 1,16-0,31; P <0,001). En cuanto al tratamiento médico, el no uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina (HR 2,63; IC 95% 1,08-6,25; P = 0,033) y estatinas (HR 2,17; IC 95% 1,04-4,54; P = 0,039) se asociaron independientemente con un mayor riesgo de muerte por todas las causas a los 2 años.

Es evidente que se debe realizar un enfoque de medicina personalizado mediante el cual los pacientes con diferentes subtipos de angina, definidos por los resultados de pruebas coronarias de funcionalidad, puedan beneficiarse de una terapia individualizada y dirigida. Se requiere de un caudal mayor de investigación para determinar si este enfoque puede conducir al paciente a beneficios clínicos.

Las pruebas invasivas más generalizadas permiten la identificación de subgrupos de diagnóstico para el desarrollo de terapias dirigidas guiado por estudios mecanicistas. Recientemente se han identificado anomalías vasculares sistémicas relacionadas a la endotelina en pacientes con angina microvascular y angina vaso-espástica, destacando un potencial papel terapéutico para los antagonistas del receptor de endotelina (Figura 3). Además, los inhibidores de la Rho-quinasa representan una futura opción potencial terapéutica con anti-efectos en pacientes con exceso de constricción vascular del músculo liso ⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾.

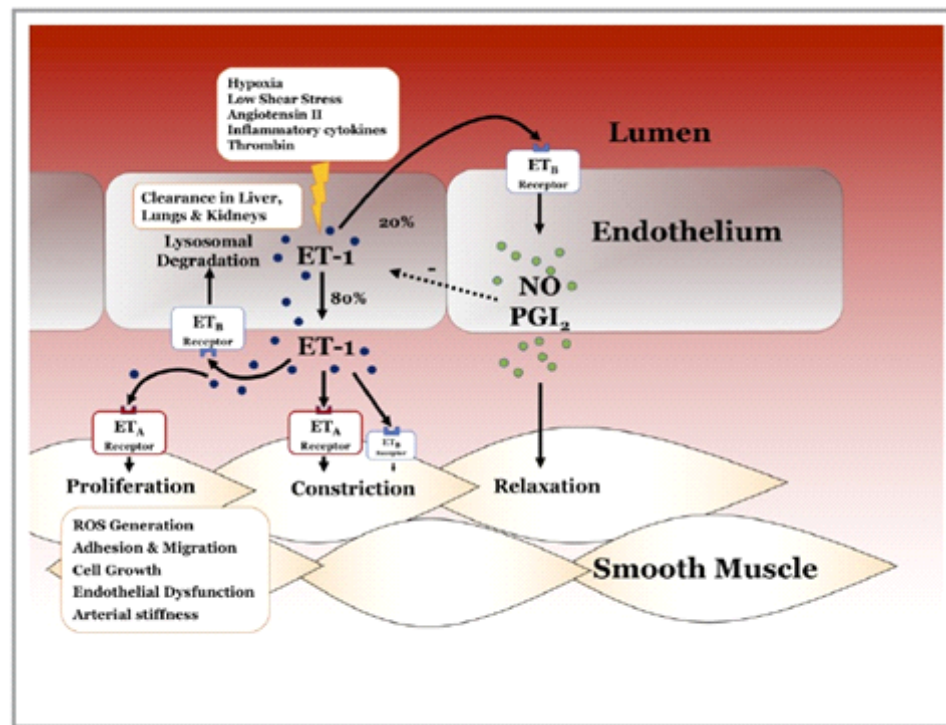


Figura 3. Función endotelial y armonía del sistema de endotelina vascular ⁽⁴⁶⁾

Existe una compleja interacción homeostática entre la función endotelial (dys) y los efectos de la ET-1 sobre el tono vascular y medio aterogénico. La disfunción endotelial causa enfermedad microvascular coronaria y sistémica (periférico) y los mecanismos subyacentes implican desregulación del sistema de endotelina-1 (ET-1). El gen de transcripción EDN1 en células endoteliales vasculares produce ET-1 pre-pro, que se divide en ET-1 grande y posteriormente a ET-1. Alrededor del 80% de la secreción de ET-1 se une a ET_A y ET_B que son receptores acoplados a proteínas G que se expresan en la superficie celular del músculo liso vascular como mediador de los efectos constrictor y mitogénico. En células endoteliales sanas, el ET-1 luminal se une a y activa los receptores ET_B, proporcionando un papel homeostático crucial. La activación endotelial de ET_B conduce a la activación y producción del eNOS y de PGI₂ y óxido nítrico (NO). La disfunción endotelial se asocia con reducciones en NO, prostaciclina y factor de hiperpolarización derivado del endotelio y una preponderancia de oxidantes, ET-1 y otras sustancias vasoconstrictoras y mitogénicas dentro de la pared vascular. ROS indica especies reactivas de oxígeno.

Reimpreso con permiso de Berry C, Sidik N, Pereira AC, Ford TJ, Touyz RM, Kaski JC, Hainsworth AH. Small-Vessel Disease in the Heart and Brain: Current Knowledge, Unmet Therapeutic Need, and Future Directions. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011104. DOI:10.1161/JAHA.118.011104.

CONCLUSIÓN

El infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias coronarias es un síndrome clínico con múltiples etiologías, con una prevalencia de 6%. El manejo terapéutico del MINOCA depende de la causa que lo origina, si es que llega a ser identificada. El pronóstico es variable, dependiendo de la causa, y en muchos casos es similar a aquellos casos con obstrucción coronaria.

El diagnóstico correcto de la causa subyacente de la angina permite el tratamiento preciso, específico y estratificado de los diferentes tipos de causa etiológica. Esta manera de actuar ha demostrado que este enfoque es seguro, factible y con beneficios demostrables para los pacientes con MINOCA.

Conflictos de interés: los autores no declaran conflictos de interés comercial

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2551–67.
2. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36(8):475-81.
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70.
4. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):1-11.
5. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017; 38(3):143-53.
6. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015; 1(1):65-71.
7. 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*. 2015; 241(1):87-91.
8. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation*. 2015; 132(4):241-50.
9. Alfonso F, Paulo M, Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(4):452-3.
10. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention?. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(20):2079-87.
11. Bière L, Niro M, Pouliquen H, Gourraud JB, Prunier F, Furber A, Probs V. Risk of ventricular arrhythmia in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries and normal ejection fraction. *World J Cardiol*. 2017;9(3):268-276.
12. Alderete JF, Torales JM, García LB, Centurión OA. Myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries (MINOCA) associated to diastolic dysfunction of the left ventricle. *J Cardiol Curr Res*. 2018; 11(4):161-4. doi:10.15406/jccr.2018.11.00391.
13. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, et al. Prognosis and predictors of mortality in patients suffering myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(14):e011990. doi:10.1161/JAHA.119.011990.
14. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Gómez-Casero RB, Quintana-Díaz M, de Miguel-

- Balsa E, Martín-Parra C, et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:57-67. doi:10.2147/VHRM.S185082.
15. Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol*. 2019; 14(2):76-82. doi:10.15420/icr.2019.04.R1.
16. Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, van de Hoef TP, Boekholdt SM, Sjauw KD, Piek JJ. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Neth Heart J*. 2019; 27(5):237-45. doi:10.1007/s12471-019-1232-7.
17. Gandhi H, Ahmed N, Spevack DM. Prevalence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) amongst acute coronary syndrome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 22: 148-149. doi:10.1016/j.ijcha.2018.12.015.
18. 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*. 2018; 250:16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
19. Tavella R, Cutri N, Tucker G, Adams R, Spertus J, Beltrame JF. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016; 2(2):117-24.
20. Gould KL, Johnson NP. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(21):2642-62. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.106.
21. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Coronary artery disease: physiology and prognosis. *Eur Heart J*. 2017; 38(25):1990-2. doi:10.1093/eurheartj/ehx226.
22. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B, Yong ASC, Barlis P, Fearon WF, Ng MKC. Physiological predictors of acute coronary syndromes: emerging insights from the plaque to the vulnerable patient. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(24):2539-47. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.059.
23. Raphael CE, Cooper R, Parker KH, Collinson J, Vassiliou V, Pennell DJ, et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(15):1651-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.751.
24. Ahn JH, Kim SM, Park SJ, Jeong DS, Woo MA, Jung SH, et al. Coronary microvascular dysfunction as a mechanism of angina in severe aortic stenosis: prospective adenosine-stress CMR study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(12):1412-22. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.013.
25. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *Am J Med*. 2019. pii: S0002-9343(19)30530-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.048.
26. 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 elevation: the 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*. 2018; 39(2):119-77.
27. Heidecker B, Ruedi G, Baltensperger N, Gresser E, Kottwitz J, Berg J, et al. Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20098. doi: 10.4414/smw.2019.20098.
28. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018; 104(4):284-92.
29. Vlastra W, Piek M, van Lavieren MA, Hassell MEJC, Claessen BE, Wijntjens GW, et al. Long-term outcomes of a Caucasian cohort presenting with acute coronary syndrome and/or out-of-hospital cardiac arrest caused by coronary spasm. *Neth Heart J*. 2018; 26(1):26-33.
30. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017; 135(11):1075-92.
31. Montone RA, Niccoli G, Russo M, Giaccari M, Del Buono MG, Meucci MC, et al. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with

- myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *Clin Res Cardiol.* 2019. doi: 10.1007/s00392-019-01523-w.
32. Gould KL, Johnson NP. Imaging coronary blood flow in AS: let the data talk, again. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(12):1423–6. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.053.
33. Gue YX, Corballis N, Ryding A, Kaski JC, Gorog DA. MINOCA presenting with STEMI: incidence, aetiology and outcome in a contemporaneous cohort. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(4):533-538. doi: 10.1007/s11239-019-01919-5.
34. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options : JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(21):2625–41. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
35. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(23 PtA):2841–55. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.006.
36. Ford TJ, Corcoran D, Oldroyd KG, McEntegart M, Rocchiccioli P, Watkins S, et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Angina (CorMicA) stratified medicine clinical trial. *Am Heart J.* 2018; 201:86–94. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.010.
37. 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.* 2017; 38(33):2565–8. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
38. Gaibazzi N, Martini C, Botti A, Pinazzi A, Bottazzi B, Palumbo AA. Coronary Inflammation by Computed Tomography Pericoronary Fat Attenuation in MINOCA and Tako-Tsubo Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013235. doi: 10.1161/JAHA.119.013235.
39. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018; 39(10):840-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx721.
40. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015; 373(24):2314–24. doi: 10.1056/NEJMoa1510774.
41. Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V, Horgan SJ, Taqueti VR, Murthy VL, et al. Ranolazine in symptomatic diabetic patients without obstructive coronary artery disease: impact on microvascular and diastolic function. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(5) pii: e005027. doi:10.1161/jaha.116.005027.
42. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J.* 2016; 37(19):1504-13. doi:10.1093/eurheartj/ehv647.
43. Corcoran D, Ford TJ, Hsu LY, Chiribiri A, Orchard V, Mangion K, et al. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR sub-study. *Open Heart.* 2018; 5(2):e000924. doi: 10.1136/openhrt-2018-000924.
44. Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2018; 39(46):4086-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehy529.
45. Gupta RM, Hadaya J, Trehan A, Zekavat SM, Roselli C, Klarin D, et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell.* 2017; 170(3):522-33.e15.
46. Berry C, Sidik N, Pereira AC, Ford TJ, Touyz RM, Kaski JC, Hainsworth AH. Small-vessel disease in the heart and brain: current knowledge, unmet therapeutic need, and future directions. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(3):e011104. doi:10.1161/JAHA.118.011104.