



# Isquemia miocárdica en pacientes con arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas

## Myocardial Ischemia in Patients with Coronary Arteries without Significant Angiographic Lesions

Yudmila Reina Borges Moreno<sup>1</sup>, Ana Margarita Jerez Castro<sup>1</sup>, Grisel Guevara Mirabal<sup>1</sup>, Anneris Martínez Carrillo<sup>1</sup>, Alexander Valdés Martín<sup>1</sup>, Clara Ortuño Aguilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** La isquemia con arterias coronarias normales agrupa un conjunto de enfermedades heterogéneas, caracterizadas por presentar signos y síntomas de isquemia miocárdica en ausencia de la obstrucción significativa de la arteria coronaria epicárdica.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y angiográficas de los pacientes con isquemia miocárdica y arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas.

**Método:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular entre enero de 2019 y diciembre de 2021. La muestra fue no probabilística y por conveniencia; quedó constituida por 155 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se evaluaron variables clínicas como la edad, el sexo, los factores de riesgos coronarios, los hallazgos ecocardiográficos, la coronariografía y la presencia de eventos adversos cardiovasculares.

**Resultados:** La media de edad fue de 61 años con predominio del sexo femenino. El principal factor de riesgo coronario fue la hipertensión arterial con 62,6 %. La manifestación clínica más frecuente fue el angor típico. El 32,9 % presentó alteraciones de la onda T y el 34,2 % una fracción de eyección menor de 50 %. El 17,4 % de los pacientes presentó eventos adversos cardiovasculares; las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fueron las más reportadas.

**Conclusiones:** Las características clínicas, epidemiológicas y angiográficas de los pacientes con isquemia miocárdica y arterias coronarias sin lesiones significativas mostraron un comportamiento similar al reportado en la literatura revisada.

**Palabras clave:** isquemia miocárdica; cardiopatía isquémica; arterias coronarias.

### Abstract

**Introduction:** Ischemia with normal coronary arteries groups a set of heterogeneous diseases, characterized by presenting signs and symptoms of myocardial ischemia in the absence of significant epicardial coronary artery obstruction.

**Objective:** To describe the clinical, epidemiological and angiographic characteristics of patients with myocardial ischemia and coronary arteries without significant angiographic lesions.

**Methods:** An observational, descriptive, cross-sectional study was performed at the Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery from January 2019 to December 2021. The sample was non-probabilistic and by convenience; it consisted of 155 patients who met the inclusion and exclusion criteria. Clinical variables such as age, sex, coronary risk factors, echocardiographic findings, coronary angiography and the presence of adverse cardiovascular events were evaluated.

**Results:** The average age was 61 years with a predominance of women. The main coronary risk factor was arterial hypertension (62.6%). The most frequent clinical manifestation was typical angina. Thirty-two-point nine percent presented T wave alterations and 34.2% had an ejection fraction of less than 50%. 17.4% of patients presented cardiovascular adverse events; hospitalizations for heart failure were the most reported.

**Conclusions:** The clinical, epidemiological and angiographic characteristics of patients with myocardial ischemia and coronary arteries without significant lesions showed similar behavior to that reported in the literature reviewed.

**Key words:** myocardial ischemia; ischemic heart disease; coronary arteries.

## Introducción

La cardiopatía isquémica (CI) ocasiona más muertes, discapacidad y costos monetarios que cualquier otra enfermedad en muchos países del mundo. Su incidencia aumenta en la medida en que la población mundial muestra mayores tasas de envejecimiento, aparejadas con hábitos y estilos de vida inadecuados, hecho que ha ido repercutiendo en el desarrollo de este tipo de afección.<sup>(1)</sup> Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 7 millones de personas mueren cada año como consecuencia de una CI, lo que

corresponde a un 12,8 % de todas las muertes, a la vez que cada año son reportados aproximadamente 650 000 nuevos casos; su prevención constituye un reto para las autoridades sanitarias de todos los países del mundo.<sup>(2)</sup>

En Cuba en 2021 las enfermedades del corazón ocuparon la primera causa de mortalidad, siendo responsable de 43 052 defunciones, lo cual ha motivado desde años atrás la creación de programas con

vistas a reducir su morbimortalidad.<sup>(3)</sup> No obstante, los resultados todavía no son lo suficientemente halagüeños pues, teniendo en cuenta los datos del Anuario Estadístico de Salud,<sup>(4)</sup> la cifra de defunción prematura por enfermedad cardíaca en 2021 fue de 10 460 (para una tasa de 171,0 x 10 000 habitantes). En la provincia de La Habana las enfermedades del corazón produjeron 10 190 muertes, siendo las de etiología isquémica las más representativas.

Los síndromes clínicos caracterizados por angina con coronarias, sin lesiones angiográficas significativas, enmarcan globalmente dos diagnósticos, denominados con los acrónimos MINOCA (*myocardial ischemia and non-obstructive coronary artery disease*) e INOCA (*ischemia and non-obstructive coronary artery disease*), según se presente como un síndrome coronario agudo o como un cuadro crónico, respectivamente.<sup>(5)</sup>

El Colegio Americano de Cardiología publicó una definición uniforme de INOCA consistente en: 1) síntomas persistentes de varias semanas o más que sugieren CI, 2) evidencia objetiva de isquemia miocárdica a partir del electrocardiograma u otra prueba de imagen cardíaca como la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca, 3) ausencia de obstrucción o limitación de flujo por angiografía coronaria, definida por estenosis  $\geq 50\%$  de la arteria coronaria epicárdica o reserva de flujo  $< 0,8$ .<sup>(6,7)</sup>

Según los datos actuales, se estima que alrededor de 4 millones de personas en el mundo tienen diagnóstico de esta entidad.<sup>(8,9)</sup> Este predice un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos mayores que incluyen muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) congestiva. Hasta no hace poco se consideraba que el pronóstico era benigno y se recomendaban medidas de apoyo, asegurando al paciente que su condición era de bajo riesgo. Nuevas evidencias apuntan a que la naturaleza de este síndrome no es tan benigna como se pensaba; a pesar de esto, actualmente no existen guías basadas en la evidencia para el manejo de estos pacientes.<sup>(10)</sup> Es por ello que ha cobrado especial relevancia, ya que se ha demostrado un aumento en la incidencia de desenlaces cardiovasculares mayores, reconsultas frecuentes por síntomas persistentes, disminución de su clase funcional y aumento en los costos hospitalarios. Lo anterior motivó la realización de este estudio con el objetivo de determinar las características clínicas, epidemiológicas y angiográficas de los pacientes con INOCA.

## Método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de INOCA, atendidos en la sala de cuidados intermedios coronarios del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en el período comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2021.

### Universo y/o Muestra

El universo quedó conformado por todos los pacientes sometidos a coronariografía. La muestra fue no probabilística y por conveniencia y quedó constituida por 155 pacientes con diagnóstico de INOCA, atendidos en el lugar y período mencionado. Los criterios de inclusión fueron: los pacientes mayores de 18 años y con antecedentes de angina en los 12 meses previos; los criterios de exclusión: los pacientes con síndrome coronario agudo con antecedentes de IAM o ACV en los seis meses previos, de enfermedad valvular significativa, de enfermedad renal crónica y los pacientes

que utilizaban fármacos antiinflamatorios no esteroideos de manera habitual, exceptuando las bajas dosis de aspirina (81 mg diarios).

### Variables

Algunas de las variables estudiadas fueron:

- ✓ Edad (en años cumplidos) y sexo (femenino o masculino).
- ✓ Presencia o no de factores de riesgos cardiovasculares mayores como tabaquismo, y sea fumador activo o exfumador, hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM) y dislipidemias.
- ✓ Manifestaciones clínicas: se consideró el ángor típico, síncope, disnea, palpitaciones y ángor atípico.
- ✓ Hallazgos electrocardiográficos: se consideraron las alteraciones de la onda T, del ST y los bloqueos de ramas.
- ✓ Hallazgos ecocardiográficos como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y trastornos de la contractilidad.
- ✓ Relacionadas con la coronariografía: incluye la severidad de la estenosis considerada sin estenosis coronaria, estenosis leve (menos de 30 %) y estenosis moderada (entre 30 y 50 %).
- ✓ Eventos adversos cardiovasculares: incluye IAM no fatal, muerte cardiovascular, ACV y hospitalización por IC.

### Técnicas y procedimientos

Una vez que se obtuvo el consentimiento de cada paciente, se recogieron sus datos durante la estancia en la sala de cuidados intermedios coronarios, a través del interrogatorio, las historias clínicas y los informes de coronariografía del Departamento de Hemodinámica. Se elaboró una planilla de recolección de datos con la cual se obtuvo la información relacionada con las variables del estudio.

La información se procesó de forma automatizada; se confeccionó una base de datos y se utilizó el programa Excel con la ayuda de una computadora y sistema operativo Windows 10. Todos los cálculos se realizaron a través del paquete estadístico SPSS versión 25.0. Para las variables cuantitativas se estimaron las medidas de tendencia central, como la media, dispersión y la desviación estándar. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se expusieron en forma de tablas para su mejor comprensión.

### Aspectos éticos

La realización de esta investigación no provocó un riesgo adicional para los pacientes, sino que contribuyó a una mejor evaluación de su enfermedad. Cumplió con la Declaración de Helsinki.<sup>(11)</sup> No originó afectaciones sociales, territoriales o ambientales de ningún tipo y tuvo la aprobación del Comité de Ética del centro.

## Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de  $61,8 \pm 10,2$  años con predominio del sexo femenino en 52,3 %. Los factores de riesgo cardiovascular sobresalientes fueron la HTA (62,6 %), seguida del tabaquismo con 39,3 %. Las enfermedades autoinmunes constituyeron la principal condición proinflamatoria con el 18,7 % de los casos, como se muestra en la tabla 1.

La manifestación clínica más frecuente fue el ángor típico en el 75,4 % de los pacientes y la clasificación funcional prevalente fue la clase II en el 60,6 % (tabla 2).

**Tabla 1** - Factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades asociadas

	N = 155	Frecuencia	
		155	100
<b>Factores de riesgo cardiovascular*</b>	Hipertensión arterial	97	62,6
	Diabetes mellitus	43	27,7
	Tabaquismo	61	39,3
	Dislipidemia	39	25,2
	Obesidad	35	22,6
<b>Otras comorbilidades</b>	Fibrilación auricular	17	10,9
	Enfermedades psiquiátricas	23	14,8
	Migraña	21	13,5
<b>Condiciones proinflamatorias</b>	Enfermedades autoinmunes	29	18,7
	Infarto agudo del miocardio previo	5	3,2
	Cáncer activo	7	4,5

Leyenda: \*Un mismo paciente tenía más de un factor de riesgo.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

**Tabla 2** - Manifestaciones clínicas al ingreso y clasificación funcional según la Sociedad Canadiense de Cardiología

	N = 155	Frecuencia	
		155	100
<b>Manifestaciones clínicas*</b>	Ángor típico	117	75,4
	Síncope	9	5,8
	Disnea	92	59,4
	Ángor atípico	28	18,1
	Fatiga	15	9,7
	Palpitaciones	21	13,5
<b>Clasificación funcional</b>	Clase I	25	16,1
	Clase II	94	60,6
	Clase III	36	23,2
	Clase IV	-	-

Leyenda: \*Un mismo paciente tenía más de un síntoma/signo.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

La tabla 3 muestra la distribución de las alteraciones eléctricas y ecocardiográficas. La alteración de la onda T fue el principal hallazgo electrocardiográfico, en el 32,9 % de los casos; mientras que, en la ecocardiografía el 34,2 % de los pacientes tenía una FEVI < 50.

**Tabla 3** - Hallazgos eléctricos y ecocardiográficos

	N = 155	Frecuencia	
		155	100
<b>Hallazgos electrocardiográficos</b>	BRIHH	20	13,5
	Alteración del ST	29	18,7
	Alteración de la onda T	51	32,9
	Otras	10	6,5
<b>Hallazgos ecocardiográficos</b>	FEVI < 50 %	53	34,2
	Enfermedad valvular	11	7,1
	Hipertensión pulmonar	7	4,5
	Trastorno de contractilidad	44	28,3

Leyenda: BRIHH = Bloqueo de rama izquierda del haz de His; FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

Las principales indicaciones de la coronariografía fueron los *test* de estrés positivos en el 32,9 % de los pacientes, seguidos del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) previo en el 25,8 % de ellos. De acuerdo con la severidad de la estenosis, se reportó el 51,6 % los casos con estenosis coronaria leve (tabla 4).

**Tabla 4** - Indicaciones y resultados angiográficos

	N = 155	Frecuencia		
		155	100	
<b>Indicaciones de la coronariografía</b>	Test de estrés positivos	51	32,9	
	SCASEST previo	40	25,8	
	Angina inestable	23	14,8	
	Angina estable	16	10,3	
<b>Severidad de la estenosis</b>	Insuficiencia cardíaca	19	12,3	
	Otras	6	3,9	
	Sin estenosis coronaria	41	26,4	
	Estenosis leve	80	51,6	
		Estenosis moderada	34	22,0

Leyenda: SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Fuente: Planilla de recolección de datos.

En la tabla 5 se observa que un 17,4 % de los pacientes sufrió un evento adverso cardiovascular mayor, siendo las hospitalizaciones por IC las más reportadas, en el 7,7 % del total.

**Tabla 5** - Evento adverso cardiovascular mayor

	N = 155	Frecuencia	
		155	100
<b>Evento adverso cardiovascular mayor</b>	Sí	27	17,4
	Infarto agudo de miocardio no fatal	7	4,5
	Muerte cardiovascular	4	2,6
	Accidente cerebrovascular	4	2,6
	Hospitalización por insuficiencia cardíaca	12	7,7

Fuente: Planilla de recolección de datos.

## Discusión

Como se observó en este y otros estudios, la edad promedio de la población estudiada es menor a la descrita para los pacientes con enfermedad cardíaca aterosclerótica.<sup>(12)</sup> En un trabajo publicado por Hanson y otros<sup>(13)</sup> se encontró que la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 63,7 ± 11,5 años. Equivalentemente, en el estudio de Lee y otros<sup>(10)</sup> se halló que la media de edad de los enfermos fue de 62,1 ± 10,0 años. De la misma forma, la edad reportada por otros investigadores estuvo entre 61 y 63 años.<sup>(14,15,16)</sup>

La relación entre la enfermedad arterial coronaria (EAC) no obstructiva y el sexo es un tema de gran actualidad; en este estudio se señala una mayor incidencia del sexo femenino. Aziz y otros<sup>(17)</sup> reportaron resultados similares, al prevalecer el sexo femenino con el 58,4 %, lo cual coincide con lo informado por otros investigadores en la literatura internacional.<sup>(18,19)</sup> Se ha sugerido que la disfunción microvascular coronaria es un mecanismo fisiopatológico particularmente relevante en el sexo femenino, por lo que existe consenso, como se observó en esta y otras investigaciones, en que la

presencia de enfermedad coronaria no obstructiva es más frecuente en la mujer.<sup>(20,21)</sup>

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con INOCA es relativamente mayor cuando se compara con la población general de similar edad y con los pacientes con diagnóstico de CI aterosclerótica;<sup>(22)</sup> este comportamiento se corresponde con el encontrado en esta y otras series. La HTA y el tabaquismo fueron los principales factores de riesgo reportados con 62,6 % y 39,3 %, respectivamente, lo cual coincide con una investigación conducida por Addison y otros,<sup>(23)</sup> donde señalan la HTA en el 85 % de los pacientes, seguida del tabaquismo (57 %), la historia familiar de EAC (47 %) y la DM en el 38 %. De manera similar, Wisniewski y otros<sup>(24)</sup> señalan en su casuística la misma prevalencia de factores de riesgo. También en el estudio de Gimelli y otros<sup>(25)</sup> se reporta la HTA en el 81 % de los casos, seguida del tabaquismo en el 63 % y la dislipidemia en el 51 %. La presión arterial sistólica es el árbitro más importante del riesgo con el envejecimiento y produce una mayor rigidez vascular y miocárdica, tanto en mujeres como en hombres, lo cual explica la alta proporción de pacientes con HTA.

Los antecedentes de enfermedades psiquiátricas y la migraña mostraron cierta prevalencia en los pacientes estudiados. Este comportamiento se corresponde con el de trabajos previos,<sup>(26)</sup> que proponen una conexión entre las enfermedades psiquiátricas y el INOCA.<sup>(27)</sup> Diferentes mecanismos pueden explicar esta asociación, el más razonable de ellos es el del impacto que produce el estrés psicológico en la regulación simpática;<sup>(28)</sup> los niveles de catecolaminas es el factor fundamental en la regulación de la función endotelial. Con respecto a la migraña, los mecanismos nociceptivos de esta parecen estar en relación con la regulación del tono vascular,<sup>(29)</sup> lo que constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad.

En relación con la frecuencia de pacientes con condiciones proinflamatorias, encontrada en la presente investigación, algunas publicaciones realizadas en este campo han relacionado la presencia de enfermedades inflamatorias sistémicas, como la artritis reumatoide<sup>(30)</sup> y el lupus eritematoso sistémico,<sup>(31)</sup> con el desarrollo de disfunción microvascular.

En correspondencia con los resultados de este estudio, la literatura plantea que el síntoma más encontrado en los enfermos fue la angina. La disnea, la fatiga y las palpitaciones pueden acompañar o sustituir a la angina en algunos pacientes. Además, la angina de pecho se debe, más a menudo, al ejercicio y se desencadena más frecuentemente por dolores musculares y palpitaciones en comparación con la EAC obstructiva.<sup>(32)</sup> A menudo, la angina en reposo se encuentra asociada a la angina de esfuerzo.<sup>(33)</sup> Estos ataques de angina en reposo implican que en algunos pacientes con enfermedad microvascular coronaria está presente un elemento de vasoespasmos.<sup>(34)</sup> La angina variante vasoespástica pura, debida al espasmo epicárdico, a diferencia de la angina clásica y microvascular, se caracteriza por angina de pecho, especialmente en las noches y primeras horas de la mañana. Sin embargo, la marcada variación diurna en la tolerancia al ejercicio con una reducción por la mañana, también es una característica de la angina vasoespástica. Además, los pacientes con disfunción vascular a menudo experimentan pérdida de energía y cansancio extremo que puede afectar su capacidad para trabajar, lo cual es un problema serio en esta población relativamente joven.

Los hallazgos ecocardiográficos muestran que, al igual que se observa en otros trabajos,<sup>(35,36)</sup> los pacientes con diagnóstico de

INOCA presentan menor compromiso de la FEVI y son menos propensos a desarrollar trastornos segmentarios de la contractilidad que los pacientes con EAC obstructiva. La FEVI es un marcador importante en el pronóstico a corto y largo plazo en estos pacientes, ya que altos valores de esta se relacionan con una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares.

En concordancia con los resultados encontrados en esta serie, la literatura<sup>(37)</sup> plantea que más del 50 % de las indicaciones de coronariografía en este tipo de pacientes se debe a la presencia de *test* de estrés positivo, lo cual puede estar relacionado con que, a pesar de no existir estenosis significativas de las arterias coronarias epicárdicas, las anomalías funcionales o estructurales de la microcirculación pueden ser responsables del deterioro de la perfusión miocárdica y la isquemia. Es por ello que estas técnicas no invasivas, como el ecocardiograma transtorácico, las pruebas de medicina nuclear y la resonancia magnética cardíaca, permiten evaluar dichos parámetros.

En este estudio la severidad de la estenosis coronaria se evaluó de manera visual por el hemodinamista y, a pesar de que dicho método se ha considerado por muchos años como el patrón de oro de referencia a nivel mundial, es de conocimiento general que esta apreciación de la anatomía para el diagnóstico angiográfico de isquemia coronaria tiene una amplia variabilidad interoperator, por lo que los resultados encontrados difieren entre los diferentes estudios. En esta serie el 51,6 % de los pacientes presentó una estenosis coronaria leve, lo cual pudiera explicarse porque una proporción significativa de los pacientes sometidos a coronariografía por angina y evidencia de isquemia miocárdica no tienen obstrucción significativa de las arterias coronarias, pero presentan isquemia demostrada por pruebas no invasivas. Hanson y otros<sup>(13)</sup> y Ouellette y otros<sup>(38)</sup> reportaron datos diferentes, pues los resultados angiográficos mostraron predominio de los pacientes con estenosis  $\geq 50$  % con un 55,6 y 55,5 %, respectivamente. Es importante señalar que deben implementarse estrategias invasivas que utilicen la coronariografía y los procedimientos diagnósticos intervencionistas para diferenciar la angina vasoespástica de la angina microvascular y el dolor no cardíaco.

El 17,4 % de los casos presentó eventos adversos cardiovasculares; las hospitalizaciones por IC son las más reportadas. Estos resultados difieren de los expuestos por Lee y otros,<sup>(10)</sup> quienes señalan que los pacientes con diagnóstico de INOCA presentaron como evento adverso cardiovascular mayor el IAM no fatal (8,6 %) y la muerte por todas las causas (4,9 %), de las cuales, el 3,7 % fue por causa cardiovascular. En tesis tesis realizada por Bustamante Gómez y Sarria Mosquera<sup>(39)</sup> se informa que el evento adverso cardiovascular mayor, que más se presentó, fue la reconsulta por angina (31,5 %), seguido de la muerte por todas las causas y la presencia de síndrome coronario agudo. De las 11 muertes por todas las causas, el 45,5 % correspondió a causa cardiovascular.

El pronóstico de los pacientes con INOCA está lejos de ser benigno, la angina sin cardiopatía obstructiva se asocia con una calidad de vida deteriorada, mayor riesgo de discapacidad, así como mayor incidencia de eventos adversos, incluyendo el aumento en la mortalidad, morbilidad y el costo por la atención médica por altas tasas de recurrencias de reingresos hospitalarios y de angiografías coronarias repetidas. Es por ello que en este tipo de pacientes es necesario el asesoramiento personalizado sobre el estilo de vida para abordar los factores de riesgo, reducir los síntomas, mejorar la calidad de vida y el pronóstico.

## Conclusiones

Las características clínicas, epidemiológicas y angiográficas de los pacientes con isquemia miocárdica y arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas, incluidos en este estudio, mostraron un comportamiento similar al reportado en la literatura revisada.

## Limitación

Se ha descrito que el riesgo de evento adverso cardiovascular mayor está relacionado con la extensión de la enfermedad arterial coronaria, la carga de placa no obstructiva y las características de las placas de alto riesgo, los cuales no se evalúan en la presente investigación, por lo que constituyen una limitación del estudio.

## Referencias bibliográficas

- Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation*. 2018;138:1463-80. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>.
- World Health Organization. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs (sustainable development goals). Ginebra: World Health Organization; 2019 [acceso 17/12/2022]. Disponible en: <https://www.apps.who.int/iris/handle/10665/324835>.
- Oficina nacional de estadísticas e información. Anuario Estadístico de Cuba 2021. La Habana: MINSAP; 2021 [acceso 10/10/2022]; 91-5 p. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu>.
- Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2021. La Habana: MINSAP; 2022 [acceso 20/12/2022]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>.
- Arazi HC, Iglesias R, Duronto E, Lescano A, Campisi R, Deviggiano A, et al. Isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas: MINOCA-INOCA. Revisión para la toma de decisiones GREECO (Grupo de Estudio de Enfermedades Coronarias). *Medicina (B Aires)*. 2020 Jun [acceso 20/12/2022];80:253-70. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0025-768020000400009](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-768020000400009).
- Widmer RJ, Samuels B, Samady H, Price MJ, Jeremias A, Anderson RD, et al. The functional assessment of patients with non-obstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group. *EuroIntervention*. 2019;14:1694-702. DOI: <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00982>.
- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas A, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>.
- Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020 Mar [acceso 20/12/2022];116(4):856-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061279/>.
- Albadri A, Bairey Merz CN, Jhonson D, Wei J, Mehta PK, Cook-Wiens G, et al. Impact of abnormal coronary reactivity on long-term clinical outcomes in women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:684-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.040>.
- Lee SH, Shin D, Lee JM, van de Hoef TP, Hong D, Choi KH, et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e025171. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025171>.
- Editorial E. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. *Arbor*. 2008 Abr [acceso 20/12/2022];184(730):349-52. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/183>.
- Domínguez A, González A, Avanzas P, Gómez MA, Kaski JC. Elevated circulating soluble form of CD40 ligand in patients with cardiac Syndrome X. *Atherosclerosis*. 2010 Dec [acceso 22/08/2022];213:637-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/209800002/>.
- Hanson CA, Lu E, Ghumman SS, Ouellette ML, Löffler AI, Beller GA, et al. Long-term outcomes in patients with normal coronary arteries, nonobstructive, or obstructive coronary artery disease on invasive coronary angiography. *Clin Cardiol*. 2021;44:1286-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.23686>.
- Bonanni A, d'Aiello A, Pedicino D, Di Sario M, Vinci R, Ponzio M, et al. Molecular hallmarks of ischemia with non-obstructive coronary arteries: The "INOCA versus obstructive CCS" Challenge *J Clin Med*. 2022;11:1711. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11061711>.
- Patel S, Fung M, Liang Z, Butalia S, Anderson TJ. Temporal trends of the prevalence of angina with no obstructive coronary artery disease (ANOCA). *Can J Cardiol*. 2023 Jan;39(1):63-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.10.018>.
- Toya T, Ahmad A, Corban MT, Özcan I, Sara JD, Faten Sebaali JE, et al. Risk stratification of patients with nonobstructive coronary artery disease using resistive reserve ratio. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020464. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020464>.
- Aziz A, Steen Hansen H, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *JACC*. 2017;70(19). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016>.
- Park JY, Choi SY, Rha SW, Choi BG, Noh YK, Kim YH. Sex difference in coronary artery spasm tested by intracoronary acetylcholine provocation test in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Journal of Interventional Cardiology*. 2022; a5289776. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5289776>.
- Safdar B, D'Onofrio G, Dziura J, Russell RR, Johnson C, Sinusas AJ. Prevalence and characteristics of coronary microvascular dysfunction among chest pain patients in the emergency department. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(1):5-13. DOI: <https://doi.org/10.1177/20488726187644>.
- Cambise N, Telesca A, Tremamunno S, Felici T, De Vita A, Filice M, et al. Clinical features and outcomes of patients with stable or unstable chest pain and no-obstructive coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:951183. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.951183>.
- Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong A, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131(12):1054-60. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636>.
- Wessel TR, Arant CB, McGorray SD, Sharaf BL, Reis SE, Kerensky RA, et al. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin Cardiol*. 2007;30:69-74. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.19>.
- Addison D, Singh V, Okyere-Asante K, Okafor H. Cardiovascular outcomes of a positive nuclear stress test but negative coronary angiography in a multiethnic male predominant cohort. *Niger Med J*. 2014 Jan.; 55(1):14-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0300-1652.128151> PMID: PMC4071656.
- Wisniewski OW, Dydowicz F, Salamaga S, Skulik P, Migaj J, Kałuzna-Oleksi M. Risk Factors Predisposing to angina in patients with non-obstructive coronary arteries: A retrospective analysis. *J Pers Med*. 2022;12:1049. DOI:



<https://doi.org/10.3390/jpm12071049>.

25. Gimelli A, Marzullo P, L'abbate A, Rovai D. 'False-positive' myocardial perfusion imaging: correlation with cardiovascular risk factors and effect on event-free survival. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Jul;9(7):707-13. DOI: <https://doi.org/10.2459/JCM.0bo13e3282f5f1> PMID:18545071.
26. Gu XH, He CJ, Shen L, Han B. Association between depression and outcomes in Chinese patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(5):e011180. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011180>
27. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski MJ, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929-38. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>.
28. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22):2032-46. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv076>
29. Siak J, Shufelt CL, Cook-Wiens G, Samuels B, Petersen JW, Anderson D, et al. Relationship between coronary function testing and migraine: results from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation-Coronary Vascular Dysfunction project. *Vessel Plus*. 2021; 5:45. DOI: <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.55>
30. Lee TH, Song GG, Choi SJ, Seok H, Jung JH. Relationship of rheumatoid arthritis and coronary artery disease in the Korean population: a nationwide cross-sectional study. *Adv Rheumatol*. 2019;59(40). DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0084-6>.
31. Manchanda AS, Kwan AC, Ishimori M, Thomson LEJ, Li D, Berman DS, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and chest pain. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr;9:867155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.867155>.
32. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study. *Clin Cardiol*. 2012 [acceso 20/12/2022] Mar;35(3):141-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297966/>
33. Bouzidi N, Messaoud MB, Maatouk F, Gamra H, Ferchichi S. Relationship between high sensitivity C-reactive protein and angiographic severity of coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol* 2020;17:25-663. DOI: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.05.003>
34. Suzuki S, Kaikita-K, Yamamoto-E, Jinnouchi-H, Tsujita K. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021 Jan;36 (1):39-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12928-020-00720-z>.
35. Handberg EM, Bairey Merz CN, Cooper-Dehoff RM, Wei J, Conlon M, Lo MC, et al. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to reduce events in nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J*. 2021; 237:90-103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.03.011>.
36. 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*. 2020 Apr;109:435-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01523-w>
37. 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 Rev*. 2019 [acceso 20/12/2022];14(2):76. Disponible en: <https://www.icrjournal.com/articles/Angina-Without-ObstructiveCAD-BHF-CorMicA-Trial>.

38. Ouellette ML, Löffler AI, Beller GA, Workman VA, Holland E, Bourque JM. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries, non-obstructive or obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007965. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007965>
39. Bustamante Gómez LV, Sarria Mosquera PD. Desenlaces cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con estratificación miocárdica positiva para isquemia con enfermedad coronaria no obstructiva (INOCA) [Tesis de Medicina Interna, Epidemiología y Cardiología]. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia; 2021. [acceso 20/08/2022]. Disponible en: <https://www.repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/33779/Desenlaces%202520cardiovasculares%2520mayores%2520n%2520pacientes%2520con%2520INOCA.pdf>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Yudmila Borges Moreno

*Curación de datos:* Yudmila Borges Moreno, Grisel Guevara Mirabal, Ana Margarita Jerez castro, Anneris Martínez Carrillo

*Análisis formal:* Yudmila Borges Moreno

*Supervisión:* Yudmila Borges Moreno, Clara Ortuño Aguilar

*Recursos:* Yudmila Borges Moreno, Grisel Guevara Mirabal, Anneris Martínez Carrillo, Ana Margarita Jerez castro

*Investigación:* Yudmila Borges Moreno, Grisel Guevara Mirabal, Ana Margarita Jerez castro, Anneris Martínez Carrillo

*Metodología:* Alexander Valdés Martín, Clara Ortuño Aguilar

*Administración del proyecto:* Yudmila Borges Moreno

*Redacción – borrador original:* Yudmila Borges Moreno

*Redacción – revisión y edición:* Yudmila Borges Moreno, Clara Ortuño Aguilar, Alexander Valdés Martín

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Yudmila Reina Borges Moreno, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba. E-mail: [yudmilaborge@infomed.sld.cu](mailto:yudmilaborge@infomed.sld.cu)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).