



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON MINOCA LLEVADOS A
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDIACA EN
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL**

Sergio Andrés Higuera Leal, MD

Médico Internista

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Especialista en
Cardiología

Bogotá D.C. – Colombia

2020

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON MINOCA LLEVADOS A
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CARDIACA EN
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL**

Sergio Andrés Higuera Leal, MD

Médico Internista

Fellow de Cardiología

Héctor Manuel Medina Zuluaga, MD, MPH

Especialista en Medicina Interna, Cardiología e Imágenes Cardiovasculares

Máster en Salud Pública y Epidemiología Clínica

Tutor Temático

Oscar Mauricio Pérez Fernández, MD, MSc

Especialista en Epidemiología, Medicina Interna y Cardiología

Tutor Metodológico

Facultad de Medicina

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Cardiología

Universidad del Rosario

Bogotá D.C. – Colombia

2020

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica: Universidad del Rosario.

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Caracterización de Pacientes con MINOCA Llevados a Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca en Fundación Cardioinfantil.

Instituciones Participantes: Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

Tipo de investigación: Estudio descriptivo.

Investigador Principal: Sergio Andrés Higuera Leal, MD.

Médico Internista

Fellow de Cardiología

seanhile@hotmail.com, sergio.higuera@urosario.edu.co

Investigadores Asociados: Héctor Manuel Medina Zuluaga, MD, MPH

Médico Internista Cardiólogo, Especialista en Imágenes
Cardiovasculares

Oscar Mauricio Pérez Fernández, MD.

Médico Internista, Cardiólogo, Epidemiólogo.

Asesor clínico o temático: Héctor Medina Zuluaga, MD, MPH.

Asesor metodológico: Oscar Mauricio Pérez Fernández, MD.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	- 4 -
RESUMEN.....	- 5 -
ABSTRACT	- 6 -
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	- 7 -
2. JUSTIFICACIÓN	- 8 -
3. MARCO TEÓRICO.....	- 9 -
<i>Principios de la RMNC</i>	- 9 -
<i>Infarto agudo del miocardio sin obstrucción coronaria (MINOCA)</i>	- 13 -
<i>Uso de RMNC en pacientes con MINOCA</i>	- 15 -
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	- 18 -
5. OBJETIVOS	- 19 -
6. METODOLOGÍA	- 20 -
6. 1. <i>Formulación de hipótesis</i>	- 20 -
6. 2. <i>Tipo y diseño de estudio</i>	- 20 -
6. 3. <i>Población y muestra</i>	- 20 -
6. 4. <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	- 20 -
6. 5. <i>Definición y operacionalización de variables</i>	- 21 -
6. 6. <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos</i>	- 35 -
6. 7. <i>Plan estadístico</i>	- 37 -
6. 8. <i>Alcances y limitaciones del estudio</i>	- 38 -
6. 9. <i>Aspectos éticos</i>	- 38 -
6. 10. <i>Presupuesto y financiamiento del estudio</i>	- 40 -
6. 11. <i>Cronograma de actividades</i>	- 40 -
7. RESULTADOS.....	- 42 -
7. 1. <i>Flujograma del estudio</i>	- 42 -
7. 2. <i>Características de la Población</i>	- 42 -
7. 3. <i>Análisis bivariado de IAM versus Miocarditis</i>	- 46 -
7. 4. <i>Comparación entre grupos por categorías diagnósticas en RMNC</i>	- 46 -
7. 5. <i>Impacto terapéutico de la RMNC</i>	- 49 -
8. DISCUSIÓN	- 51 -
8.1 <i>Limitaciones y Fortalezas del Estudio</i>	- 56 -
9. CONCLUSIONES	- 59 -
10. REFERENCIAS.....	- 60 -

RESUMEN

Introducción: El infarto agudo del miocardio sin obstrucción coronaria es una condición clínica frecuente causada por diversas enfermedades. La ausencia de diagnóstico definitivo puede dificultar un tratamiento apropiado. Ante la posibilidad de lograr caracterización tisular, la resonancia cardiaca puede ser de utilidad en estos pacientes.

Métodos: Estudio de corte transversal, ambispectivo, de todos los pacientes hospitalizados por infarto agudo del miocardio con arteriografía coronaria que descartara estenosis significativas y que fueran llevados a resonancia cardiaca. Se evaluaron los hallazgos de resonancia y el impacto que tuvo sobre el manejo de los pacientes al alta hospitalaria.

Resultados: 144 pacientes fueron incluidos entre junio/2016 y febrero/2020. La edad promedio era de 50,7 años, con un 56,9% (n= 82) de mujeres. El diagnóstico más frecuente fue la miocarditis en 50% de los casos (n= 71), seguidos de infarto agudo de miocardio en 22% (n= 31) y cardiomiopatía de estrés en 12% (n= 17). Solo el 11% (n= 15) de las resonancias fueron normales. Hubo cambios significativos en la prescripción antes y después de la resonancia en antiplaquetarios (88,9% antes; 36,8% después), anticoagulantes (86,8% antes; 4,9% después), estatinas (91,0% antes; 45,8% después), betabloqueadores (62,5% antes; 73,6% después), colchicina (4,9% antes; 34,0% después) y AINE (6,3% antes; 28,5% después).

Discusión y conclusiones: La utilización de resonancia cardiaca para la evaluación de pacientes con infarto sin estenosis coronaria significativa permite alcanzar un diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes. Este diagnóstico se acompaña de cambios favorables en el uso de medicamentos al alta hospitalaria.

ABSTRACT

Introduction: Acute myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries is a frequent clinical condition caused by a wide array of diseases. Absence of a definitive diagnosis can difficult proper treatment. Given the capability to achieve tissue characterization, cardiac magnetic resonance can be useful in these patients.

Methods: Cross-sectional, ambispective study of all hospitalized patients with acute myocardial infarction and coronary angiography ruling-out significant stenosis undergoing cardiac magnetic resonance. We assessed resonance findings as well as its impact on management at discharge.

Results: 144 patients were included between June/2016 and February/2020. Mean age was 50,7-year-old and 56,9% were females (n= 82). The most frequent diagnosis was myocarditis in 50% of cases (n= 71), followed by acute myocardial infarction in 22% (n= 31) and stress cardiomyopathy in 12% (n= 17). Only 11% (n= 15) of cardiac magnetic resonances were normal. There were significant changes in prescription before and after cardiac magnetic resonance of antiplatelets (88,9% before; 36,8% after), anticoagulants (86,8% before; 4,9% after), statins (91,0% before; 45,8% after), beta-blockers (62,5% before; 76,3% after), colchicine (4,9% before; 34,0% after) and NSAIDs (6,3% before; 28,5% after).

Discussion and conclusions: Use of cardiac magnetic resonance for the evaluation of patients with acute myocardial infarction and no significant coronary stenosis allows for making a definitive diagnosis in most patients. This proper diagnosis is accompanied by favorable changes in the patterns of pharmacological prescriptions at discharge.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca (RMNC) es una herramienta dentro del diagnóstico por imágenes en medicina cardiovascular de uso relativamente reciente¹. Por los aspectos técnicos y tecnológicos de la adquisición de imágenes puede proveer en ciertos casos información de mejor calidad o incluso información que normalmente no está disponible con otras modalidades de imagen². Su uso creciente, y la riqueza de datos que pueden obtenerse de ella han expandido sus indicaciones, haciéndola objeto de continuos estudios para entender y aprovechar mejor su aporte en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes³.

El infarto agudo del miocardio es una causa muy importante de enfermedad y muerte a nivel mundial. Hay un subgrupo de pacientes en los cuales la arteriografía coronaria no muestra obstrucción coronaria significativa, denominados infarto agudo del miocardio (IAM) sin obstrucción coronaria (MINOCA, del inglés *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*). Estos pacientes son cada vez más frecuentes, pudiendo corresponder hasta a una cuarta parte de todos los pacientes con IAM⁴. Son importantes en la práctica clínica no solo por su frecuencia sino porque pueden corresponder a una amplia gama de condiciones, y por su pronóstico a largo plazo que en algunos estudios ha mostrado ser peor que el de pacientes en los cuales se documenta obstrucción coronaria⁵.

Parte de la razón por la cual su pronóstico a largo plazo no es benigno puede ser la ausencia de diagnóstico etiológico de la causa del infarto. A este respecto, las ventajas de caracterización tisular propias de la RMNC permiten que se alcance un diagnóstico definitivo en estos pacientes. El alto rendimiento diagnóstico, y la posibilidad de hacer ajustes del tratamiento en concordancia han hecho que se sugiera la utilidad de la RMNC para la evaluación de los pacientes con MINOCA⁶. A pesar de sus ventajas, la RMNC es una alternativa más. Hasta la fecha, se desconoce si el perfil epidemiológico de los pacientes con MINOCA en Latinoamérica es similar al de otras latitudes, y si la RMNC puede tener el la misma utilidad diagnóstica e impacto terapéutico.

2. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con MINOCA representan una creciente proporción de todos los infartos agudos del miocardio, pudiendo corresponder hasta a una cuarta parte de estos ⁴. Su pronóstico a largo plazo no solamente no es benigno (por cuanto pueden presentar eventos adversos cardiovasculares mayores), sino que incluso puede ser peor que el de pacientes con obstrucción coronaria⁵. Por lo anterior, un adecuado diagnóstico y tratamiento es de vital importancia en este grupo de pacientes.

Las características diagnósticas de la RMNC la ubican como una alternativa atractiva para el estudio de estos pacientes. Estudios realizados en países del primer mundo han demostrado su utilidad en este aspecto, llegando a sugerirse incluso su incorporación como parte del estudio estándar de esta patología⁶. Sin embargo, la RMNC tiene requerimientos tecnológicos y de talento humano muy demandantes y necesarios para su correcta y segura realización e interpretación. Esto hace que sea un recurso de mayor costo y de poca disponibilidad en comparación con otras modalidades de imagen cardiovascular.

Latinoamérica en general, y Colombia en particular tiene condiciones endémicas ausentes en otros países donde se ha estudiado el uso de RMNC para la evaluación del MINOCA. Adicionalmente, nuestro sistema de salud tiene una mucho menor disponibilidad de recursos, con un gasto *per capita* menor a una cuarta parte del gasto promedio de la OCDE y menos de una decima parte de los mayores gastadores de la OCDE⁷. En vista de esto, es necesario establecer si la RMNC tiene el mismo rendimiento diagnóstico y si tiene un impacto terapéutico que justifique la realización en nuestro medio para el estudio de pacientes con MINOCA. Ante la ausencia de estos datos, se decidió diseñar y realizar el siguiente protocolo para llenar este vacío del conocimiento y así asistir en la práctica clínica diaria y en el desarrollo de protocolos para el estudio de pacientes con MINOCA en nuestro medio.

3. MARCO TEÓRICO

Principios de la RMNC

Múltiples avances científicos se requirieron para poder alcanzar el desarrollo de lo que hoy en día es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los aportes de varios científicos (Fourier con su método de transformación matemática, Tesla con la descripción de campos magnéticos terrestres, Larmor con la ecuación que permite establecer la absorción de energía de los protones) se sumaron para sentar los que serían los principios físicos de la RMN. Posteriormente se desarrollaron técnicas que permitían aprovechar el fenómeno de resonancia para generar señales que, aunque podían ser medidas, no podían localizarse espacialmente. El trabajo de Paul Lauterbur en EE.UU. y de Peter Mansfield en Inglaterra permitió por primera vez generar imágenes a partir del uso del fenómeno de resonancia magnético; por estos aportes recibieron el premio Nobel de Medicina en 2003⁸. Finalmente en 1975 Richard Ernst describió la utilización de la transformación de Fourier para la reconstrucción de las imágenes 2D de Resonancia, método usado hoy en día para la realización de resonancias⁹. Este pequeño contexto histórico nos muestra la relativa novedad que representa la RMN dentro del catálogo de opciones de imagenología médica.

La RMN es una modalidad de imagen que aprovecha la presencia de núcleos con protones o neutrones no apareados, lo cual les confiere una carga nuclear neta. Estos núcleos con carga nuclear neta tienen un momento angular, o *spin*, el cual es intrínseco a cada átomo y sus distintos isótopos. El *spin* genera un “pequeño campo magnético” al nivel de cada átomo, por lo tanto este campo magnético puede ser influenciado por otro campo magnético (por ejemplo, el generado por la máquina de RMN) para modificarlo¹⁰ (Figura 1).

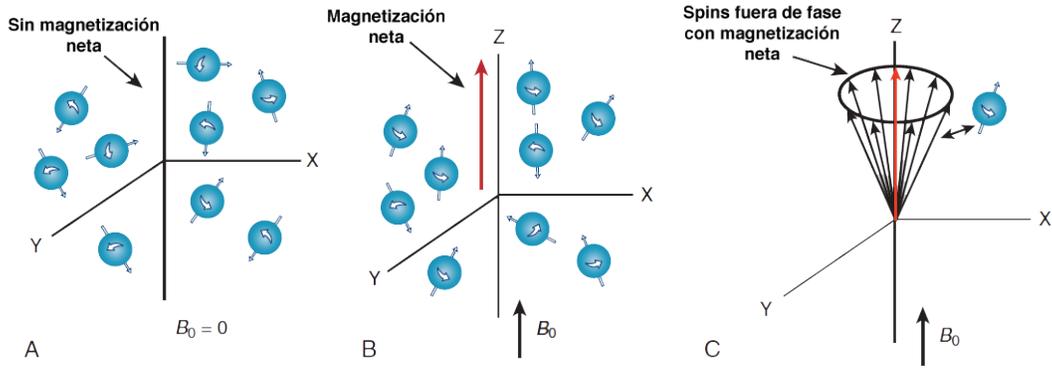


Figura 1. Efecto del campo magnético externo B_0 en los spins (tomado y adaptado de ¹⁰).

Para la generación de imágenes, la máquina de RMN aplica primero un campo magnético externo que alinea la mayoría de los *spins* paralelos a este campo magnético externo. Luego la maquina emite un pulso de radiofrecuencia cuya frecuencia vendrá determinada por la frecuencia de Larmor del isotopo que se está utilizando para la resonancia, el más utilizado es el hidrogeno con una frecuencia de 42,5 MHz a 1 Tesla. Este pulso de radiofrecuencia es absorbido por los isotopos (ya que es emitido a la que es su “frecuencia fundamental”, la frecuencia de Larmor) haciendo que se ecualicen los *spins* paralelos y antiparalelos al campo magnético externo, estando a su vez en fase y generando un vector de magnetización horizontal al del campo magnético externo. Finalmente, el pulso de radiofrecuencia finaliza, los isotopos se relajan retornando al estado basal y liberan la energía en forma de un nuevo pulso de radiofrecuencia, esta vez originado desde el isotopo, que puede ser medido y de esta manera generar las imágenes de RMN¹¹ (Figura 2).

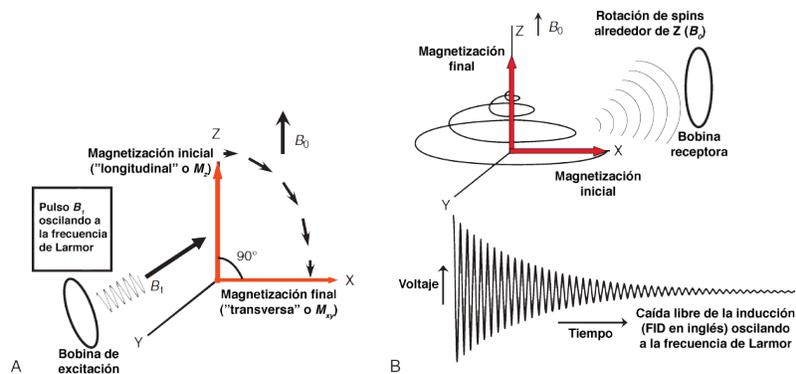


Figura 2. Efecto de un pulso de radiofrecuencia y liberación posterior de energía (tomado y adaptado de ¹⁰).

La energía liberada por los isótopos una vez dejan de estar bajo la influencia del pulso de radiofrecuencia puede ser medida de varias maneras. Las mediciones elementales son la T1 (que corresponde al retorno de los *spins* de una orientación antiparalela a una paralela) y la T2 (que corresponde al paso de *spins* en fase a *spins* fuera de fase), con distintas variaciones que permiten generar las distintas secuencias. Estas señales no solo pueden ser medidas sino además localizadas en el espacio mediante la aplicación de pequeños campos magnéticos en distintos ejes (campos magnéticos de gradiente) que hacen que cada *voxel* (la “unidad fundamental” de la imagen en RMN, correspondiente a un punto en el espacio) posea unas características de frecuencia distintas las cuales pueden ser identificadas por la máquina de RMN y de esta manera localizar cada señal de radiofrecuencia¹².

Los equipos de RMN están compuestos básicamente de los siguientes elementos (Figura 3)¹²:

- Un magneto principal que se encarga de generar el campo al cual se alinean paralelamente los *spins* y que genera la magnetización neta. Este campo magnético se denomina por convención B_0 .
- Tres bobinas para la generación de los campos magnéticos de gradiente que permiten la localización de las señales de resonancia generadas en el paciente, necesarias para la reconstrucción de imagen.
- Una bobina emisora de radiofrecuencia, la cual emite los pulsos a la frecuencia de Larmor del isótopo usado para la generación de imágenes.
- Una bobina receptora de los pulsos de radiofrecuencia emitidos por el cuerpo al ser liberados de la influencia del pulso de radiofrecuencia emitidos con la bobina anterior.
- El sistema de software encargado de recibir las señales eléctricas captadas por la bobina receptora e interpretar toda la información para la reconstrucción de las imágenes clínicas.

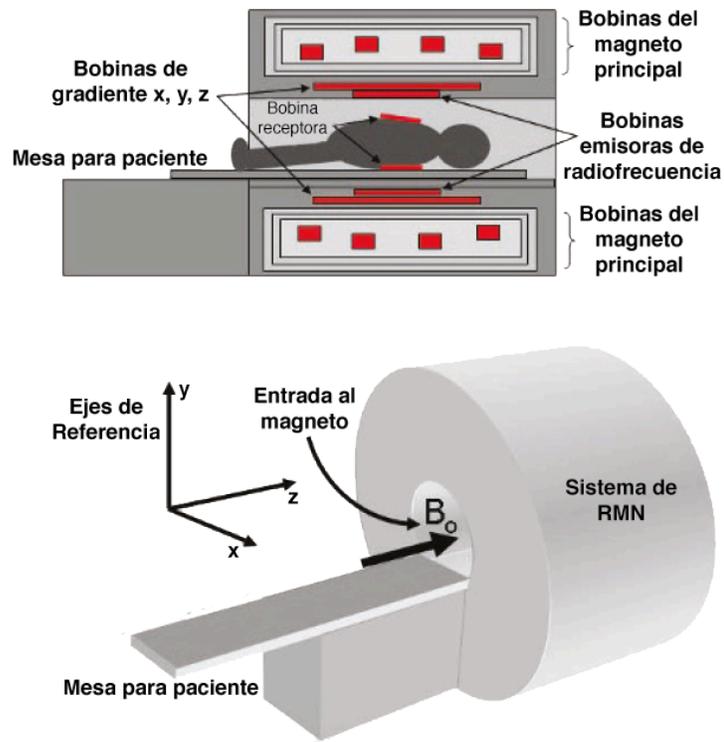


Figura 3. Representación esquemática de un equipo de RMN (tomado y adaptado de ¹²).

Ya que la frecuencia de las señales utilizadas para la generación de imágenes se encuentra en el rango de la radiofrecuencia, está sujeta a la interferencia por parte de señales de radiofrecuencia externa (v. g. señales de radio). Para permitir una adecuada generación de imágenes todos los elementos electromagnéticos del sistema de RMN deben encontrarse en un ambiente sin estas señales externas, esto se logra aislando los componentes mediante una jaula de Faraday.

La seguridad es un elemento indispensable para la utilización clínica de la RMN. Se ha demostrado que la influencia directa del magneto principal genera interacciones biológicas (v. g. con el hierro de la hemoglobina) que no son de significancia clínica. Más importante es la interacción con los iones cargados, moviéndolos en direcciones opuestas (según sus cargas sean positivas o negativas) lo cual genera un campo eléctrico que genera interferencia con el electrocardiograma, principalmente incrementando el voltaje de la onda T (relevante para el gatillado de la adquisición de imágenes). Aunque en teoría los campos magnéticos (principalmente los pulsos de la bobina emisora de radiofrecuencia) pueden calentar los

tejidos, mediciones al respecto no han mostrado cambios significativos en la temperatura corporal. Otro problema distinto de seguridad ocurre con objetos ferromagnéticos (v. g. hechos de hierro, níquel o cobalto) los cuales dependiendo de su tamaño, geometría, pureza, localización y tiempo insertados en el cuerpo podrán o no ser seguros de exponer al campo magnético del sistema de RMN^{13,14}.

Infarto agudo del miocardio sin obstrucción coronaria (MINOCA).

El IAM es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en el mundo, con una incidencia estimada de 168 por 100 000 personas-año en los Estados Unidos¹⁵. En Colombia, la mortalidad por infarto agudo del miocardio y enfermedad cardíaca isquémica para el 2017 fue de 176 por cada 100 000 habitantes, siendo la octava mayor dentro de la OCDE, y el único país de este grupo en el cual dicha mortalidad incrementó en comparación con el año 2000⁷. El impacto de esta enfermedad es tan grande que la Organización Mundial de la Salud estableció 16 intervenciones (“*best buys*”) consideradas muy costoefectivas ($\leq 1\$$ 100 por año ajustado por discapacidad evitado en países de bajos y medianos ingresos) de las cuales más de la mitad guardan relación con la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo¹⁶.

Dentro de los pacientes con IAM hay un grupo en los cuales el estudio con arteriografía coronaria no demuestra obstrucción de las arterias coronarias (estenosis $<50\%$), denominado MINOCA (del inglés *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*)¹⁷. Estos pacientes son de creciente interés pues se detectan cada vez con mayor frecuencia: estudios actuales muestran que hasta un 25% de los pacientes que se presentan con un IAM entraran en esta categoría⁴. Es necesario entender que el MINOCA es un diagnóstico sindrómico, no es una enfermedad en sí misma por lo que incluye un diverso grupo de distintas patologías, todas las cuales pueden tener esta presentación clínica (Figura 4).

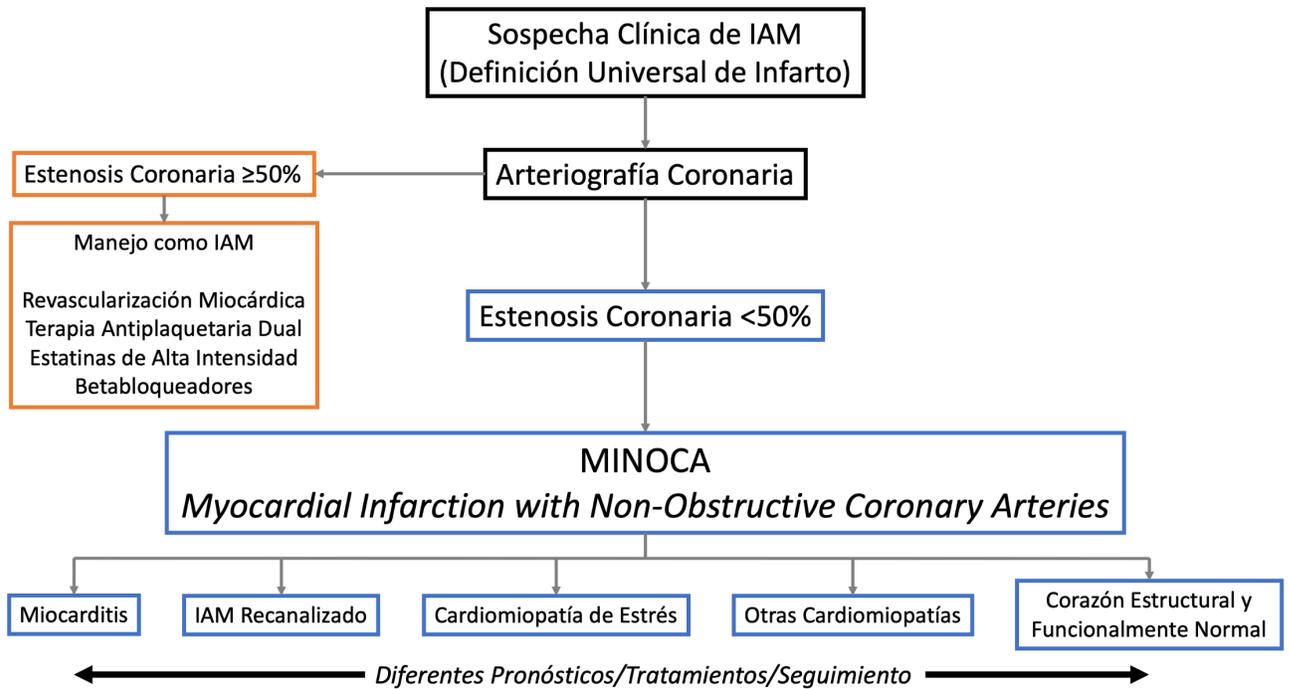


Figura 4. Diagnóstico Clínico del MINOCA (tomado, traducido y modificado de ¹⁸).

Aunque pudiera pensarse que la ausencia de enfermedad coronaria indica “benignidad” en la condición del paciente esto no es así. La mortalidad a un año de este grupo de pacientes se acerca al 5%, esto debido a un amplio grupo de condiciones etiológicas subyacentes y los diversos pronósticos que estas acarrearán. En el estudio ACUITY, el subgrupo de pacientes con MINOCA incluso mostraron un peor pronóstico, con una mortalidad total a un año más de tres veces mayor que la de los pacientes en los cuales se encontraba enfermedad coronaria obstructiva⁵. El comportamiento pronóstico de estos pacientes puede explicarse por la amplia cantidad de condiciones que comprenden el MINOCA, ya que algunas de ellas requieren tratamiento y seguimiento específico para el manejo de prevención secundaria. Por ejemplo, cerca de un cuarto de los pacientes con MINOCA tienen cardiomiopatía isquémica, con necesidad de estatinas y doble antiagregación plaquetaria dual; mientras que hasta un tercio tienen miocarditis, para la cual a diferencia de la cardiomiopatía isquémica se requiere reposo físico¹⁹. Esto demuestra como es necesario buscar un diagnóstico apropiado de estos pacientes, que permita identificar la etiología de su presentación clínica y de esta manera ajustar el tratamiento para la mejoría de desenlaces.

La necesidad de obtener un adecuado diagnóstico para ajustar correspondientemente el tratamiento es especialmente importante teniendo en cuenta los riesgos inherentes a las medicaciones. En uno de los estudios más grandes realizados de pacientes con MINOCA, se analizaron más de 9000 pacientes participantes del registro SWEDEHEART que habían cursado con este síndrome clínico²⁰. Con un seguimiento promedio de cuatro años se logró identificar que el 23,9% de los pacientes presentaban al menos un evento adverso cardiovascular mayor. Uno de los datos más importantes de este estudio es que el uso de terapia antiplaquetaria dual por 12 meses no reducía el riesgo de estos eventos adversos e incluso se acompañaban de una tendencia (no significativa) a incrementar en un 33% los eventos de sangrado con necesidad de manejo intrahospitalario. Con estos datos, se hace evidente que es necesario poder ajustar la terapia médica de estos pacientes según su patología de base y de esta manera ofrecer el mayor beneficio en prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores sin exponerles innecesariamente a riesgo de eventos adversos como sangrado.

Uso de RMNC en pacientes con MINOCA

Por las características técnicas de la RMNC no solo se pueden obtener datos sobre la morfología y la función cardíaca sino que además permite evaluar el tejido miocárdico (caracterización tisular) para detectar la presencia de edema, cicatrices, evaluar la presencia de trombos, entre otros. Gracias a su capacidad para realizar esta caracterización tisular, se han logrado identificar criterios imagenológicos claros para establecer el diagnóstico de miocarditis²¹, cardiopatía isquémica^{22,23}, cardiomiopatía de estrés^{24,25}, cardiomiopatía hipertrófica²⁶; todas estas enfermedades pueden cursar con dolor torácico y elevación de troponina sin obstrucción coronaria y por ende cumplir diagnóstico de MINOCA. Otras ventajas como son la naturaleza no invasiva, y la ausencia de exposición a radiación ionizante hacen de la RMNC una excelente técnica de imagen para el estudio del MINOCA.

Algunos estudios han evaluado justamente como es el desempeño diagnóstico en este escenario clínico. En un análisis consecutivo de 204 pacientes con síndromes coronarios agudos y troponina elevada llevadas a RMNC se encontró que el 70% de los pacientes

lograban tener un diagnóstico etiológico con la realización de este estudio. El lograr hacer estos diagnósticos no solamente mostró ser de interés para la identificación de la etiología de la presentación clínica de los pacientes sino que además tenía un franco impacto clínico: en el 66% de los pacientes la RMNC generaba cambios en el diagnóstico o el manejo de los pacientes, con un 29% de pacientes en los cuales cambiaron tanto el diagnóstico como el tratamiento. Este rendimiento diagnóstico depende del tiempo de realización del estudio, siendo mayor cuando se realiza en las primeras dos semanas, comparado con su realización después de las dos semanas. Esta diferencia viene dada principalmente por un mayor diagnóstico de miocarditis (33% versus 21%) y cardiomiopatías de estrés (16% versus 3%) con la realización del estudio en las primeras dos semanas²⁷.

Además del valor para obtener un diagnóstico apropiado de estos pacientes, la RMNC en los pacientes con MINOCA puede proveer datos sobre el pronóstico posterior al egreso hospitalario. En un estudio de casi 400 pacientes consecutivos llevados a RMNC para la evaluación de MINOCA, apenas un 25% del total de los pacientes tenían un estudio normal. Según el grupo diagnóstico al cual se asignaba cada paciente (infarto agudo del miocardio, miocarditis, cardiomiopatías, normal) los pacientes mostraban diferencias significativas en la mortalidad en un seguimiento promedio de tres años y medio, siendo mayor en el grupo de cardiomiopatías y menor en el de normales y miocarditis. En el análisis multivariado, solamente la presentación electrocardiográfica de los pacientes (elevación/no elevación del segmento ST) y la categoría diagnóstica por RMNC predecían significativamente el riesgo de mortalidad²⁸. Esto demuestra que la RMNC en pacientes con MINOCA no solamente llena un vacío diagnóstico (etiológico), y permite ajustar el tratamiento en consecuencia, sino que además identifica a los pacientes de mayor riesgo para realizar un seguimiento apropiado.

Dados los beneficios mencionados, las guías de manejo de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST dedican una sección al estudio del MINOCA, proponiendo el uso de RMNC como una de las ayudas diagnósticas de utilidad para obtener un diagnóstico completo del paciente¹⁸. Posterior a la publicación de estas guías se han publicado varios estudios mostrando los beneficios que se han mencionado con la utilización de RMNC en este grupo de pacientes, llevando a llamados a incluir la RMNC como parte del estudio de

esta patología de manera más amplia⁶. En las guías Europeas para el estudio de IAM sin elevación del segmento ST publicadas este año se incluyó por primera vez la recomendación de realizar RMNC en todos los pacientes que cursen con MINOCA, con una recomendación de clase I (a favor) y nivel de evidencia B (datos de estudios grandes no aleatorizados)²⁹.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y por RMNC de los pacientes con MINOCA, y cuál es el impacto de la realización de RMNC en el manejo de estos pacientes?

5. OBJETIVOS

General:

- Identificar las características clínicas e imagenológicas de los pacientes que son llevados a RMNC en Fundación Cardioinfantil para estudio de MINOCA.

Específicos:

- Describir las características demográficas, de factores de riesgo y electrocardiográficas de los pacientes a quienes se solicita RMNC para estudio de MINOCA.
- Enumerar las características imagenológicas identificadas en los estudios de RMNC de estos pacientes.
- Definir el impacto clínico que tuvo la información que brindó la RMNC en el diagnóstico y/o tratamiento de estos pacientes.

6. METODOLOGÍA

6. 1. Formulación de hipótesis

No aplica para el presente estudio.

6. 2. Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo ambispectivo (retrospectivo desde junio/2016 hasta el momento de inicio del estudio y prospectivo desde el inicio del mismo).

6. 3. Población y muestra

La población de este estudio la constituyen todos los pacientes hospitalizados desde junio/2016 y hasta febrero/2020 en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología y que hayan sido llevados a RMNC para el estudio de MINOCA.

El muestreo para el estudio será consecutivo no probabilístico.

6. 4. Criterios de inclusión y exclusión

El estudio incluirá a todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados desde junio/2016 en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología y que hayan sido llevados a RMNC para el estudio de MINOCA, teniendo como único criterio de inclusión la disponibilidad de imágenes en formato DICOM (*Digital Imaging and Communication On Medicine*) de dichos estudios. Para la definición de MINOCA el paciente debe cumplir las dos siguientes condiciones:

- Tiene una sospecha clínica inicial de infarto agudo del miocardio cumpliendo la Definición Universal de Infarto³⁰.
- Tiene arteriografía coronaria previa a la RMNC que reporta ausencia de estenosis coronaria $\geq 50\%$.

Se considerará como único criterio de exclusión la no realización de secuencias de realce tardío (bien sea por pobre colaboración del paciente para maniobras de apnea o por no administración de gadolinio intravenoso).

6. 5. Definición y operacionalización de variables

Variables sociodemográficas basales, clínicas y de laboratorio:

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Años cumplidos al momento del ingreso a FCI extraída de la primera nota en la historia clínica de ingreso	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Sexo	Sexo reportado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Hombre, mujer
Peso	Peso en kilogramos reportado en el informe de RMNC	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Talla	Talla en metros reportada en el informe de RMNC	Cuantitativa	Continua	Metros
Índice de masa corporal	Calculado como el peso dividido por la talla elevada al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/metro cuadrado
Área de superficie corporal	Calculada a partir del peso y la talla mediante la fórmula de DuBois	Cuantitativa	Continua	Metros cuadrados
Hipertensión arterial	Antecedente reportado en la historia de ingreso de hipertensión arterial o uso	Cualitativa	Nominal	Sí, No

	crónico reportado de medicación antihipertensiva			
Dislipidemia	Antecedente reportado en la historia de ingreso de dislipidemia o uso crónico reportado de medicación hipolipemiente	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Diabetes mellitus	Antecedente reportado en la historia de ingreso de diabetes mellitus o uso crónico reportado de medicación antidiabética	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Tabaquismo	Antecedente reportado en la historia de ingreso de consumo de tabaco actual o previo	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Tasa de filtración glomerular	Tasa de filtración glomerular calculada por la fórmula de CKD-EPI a partir del valor de creatinina en los laboratorios de ingreso del paciente	Cuantitativa	Continua	Mililitros/minuto/1,73 m ²
Tipo de dolor torácico	Tipo de dolor torácico según la descripción semiológica en la sección “Enfermedad actual” de la historia clínica de ingreso	Cualitativa	Nominal	Angina típica, dolor torácico atípico, dolor pleurítico

Presentación electrocardiográfica	Hallazgos en el electrocardiograma de ingreso según las alteraciones del segmento ST	Cualitativa	Nominal	IAM sin elevación del segmento ST, IAM con elevación del segmento ST
Shock	Presentación al ingreso con PAS <90 mmHg o necesidad de vasopresores/inotrópicos/IABP para mantener PAS >90 mmHg, acompañado de signos de hipoperfusión	Cualitativa	Nominal	Sí, No
GRACE	Puntaje de GRACE al ingreso hospitalario calculado a partir de los datos consignados en la historia clínica de ingreso	Cuantitativa	Continua	Puntos
Troponina I	Valor de troponina I medida en la hospitalización. Si hay varias mediciones se toma la medición más alta	Cuantitativa	Continua	Nanogramos/mililitro
Colesterol LDL	Valor de colesterol LDL medido en la hospitalización. Si hay valores calculados y valores medidos se prefiere el valor medido	Cuantitativa	Continua	Miligramos/decilitro

Hormona estimulante de la tiroides	Valor de hormona estimulante de la tiroides medido en la hospitalización. Si hay varias mediciones en la misma hospitalización, se prefiere el valor más bajo	Cuantitativa	Continua	Microunidades internacionales/mililitro
------------------------------------	---	--------------	----------	---

Variables ecocardiográficas:

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo dividido por el área de superficie corporal	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado
Fracción de eyección ventricular izquierda	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reportada	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Trastornos segmentarios de contractilidad	Reporte de trastornos segmentarios de la contractilidad	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Trastornos segmentarios de	Reporte de trastornos	Cualitativa	Nominal	Sí, No

contractilidad compatibles con enfermedad coronaria	segmentarios de la contractilidad distribuidos en un territorio de perfusión coronaria			
Insuficiencia mitral	Reporte de insuficiencia mitral más que leve	Cualitativa	Nominal	Ausente, moderada, severa
Insuficiencia aórtica	Reporte de insuficiencia aórtica más que leve	Cualitativa	Nominal	Ausente, moderada, severa
Derrame pericárdico	Reporte de presencia de derrame pericárdico	Cualitativa	Nominal	Ausente, leve, moderado, severo

Variables de manejo farmacológico antes de RMNC:

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Aspirina	Formulación de aspirina a dosis ≤ 300 mg	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Doble antiagregación plaquetaria	Formulación de aspirina y un segundo antiplaquetario (clopidogrel,	Cualitativa	Nominal	Sí, No

	prasugrel, ticagrelor)			
Anticoagulación	Formulación de anticoagulantes (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux o warfarina)	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Estatinas	Formulación de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina) a dosis de moderada/alta intensidad	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Betabloqueadores	Formulación de betabloqueadores (metoprolol, carvedilol, bisoprolol, nebivolol)	Cualitativa	Nominal	Sí, No
IECA/ARA2	Formulación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, ramipril) o	Cualitativa	Nominal	Sí, No

	bloqueadores del receptor de angiotensina 2 (losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán)			
Colchicina	Formulación de colchicina a dosis $\geq 0,5$ mg/día	Cualitativa	Nominal	Sí, No
AINE	Formulación de aspirina a dosis ≥ 300 mg o de otros antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno, ibuprofeno)	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Variables de RMNC:

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo	Volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Mililitros
Volumen telesistólico del	Volumen de fin de sístole del	Cuantitativa	Continua	Mililitros

ventrículo izquierdo	ventrículo izquierdo			
Volumen latido del ventrículo izquierdo	Diferencia entre el volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Mililitros
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado	Volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo dividido por el área de superficie corporal	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado	Volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo dividido por el área de superficie corporal	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado
Volumen latido del ventrículo izquierdo indexado	Volumen latido del ventrículo izquierdo dividido por el área de	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado

	superficie corporal			
Fracción de eyección ventricular izquierda	Fracción de eyección ventricular izquierda	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Volumen telediastólico del ventrículo derecho	Volumen de fin de diástole del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Mililitros
Volumen telesistólico del ventrículo derecho	Volumen de fin de sístole del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Mililitros
Volumen latido del ventrículo derecho	Diferencia entre el volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Mililitros
Volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado	Volumen de fin de diástole del ventrículo derecho dividido por el área de superficie corporal	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado
Volumen telesistólico del	Volumen de fin de sístole del	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado

ventrículo derecho indexado	ventrículo derecho dividido por el área de superficie corporal			
Volumen latido del ventrículo derecho indexado	Volumen latido del ventrículo derecho dividido por el área de superficie corporal	Cuantitativa	Continua	Mililitros/metro cuadrado
Fracción de eyección ventricular derecha	Fracción de eyección ventricular derecha	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Trastornos segmentarios de contractilidad	Reporte de trastornos segmentarios de la contractilidad	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Trastornos segmentarios de contractilidad compatibles con enfermedad coronaria	Reporte de trastornos segmentarios de la contractilidad distribuidos en un territorio de perfusión coronaria	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Realce tardío	Presencia de realce tardío con gadolinio en el miocardio en las secuencias PSIR. En caso de estar presente, se reportarán el número de segmentos de la AHA afectados	Cuantitativa	Discreta	Número de segmentos
Distribución del realce tardío	Tipo de distribución del realce tardío en la pared del ventrículo izquierdo	Cualitativa	Nominal	Subendocárdico, mesocárdico, subepicárdico, transmural, mesocárdico y subepicárdico, transmural y subendocárdico, transmural y mesocárdico
Edema	Presencia de edema del miocardio en las secuencias STIR. En caso de estar presente, se	Cuantitativa	Discreta	Número de segmentos

	reportarán el número de segmentos de la AHA afectados			
Edema pericárdico	Presencia de edema del pericardio en las secuencias STIR	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Realce tardío pericárdico	Presencia de realce tardío con gadolinio en el pericardio las secuencias PSIR	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Derrame pericárdico	Reporte de presencia de derrame pericárdico	Cualitativa	Nominal	Ausente, leve, moderado, severo
Diagnóstico	Diagnóstico según los hallazgos de RMNC	Cualitativa	Nominal	Miocarditis, infarto agudo del miocardio, cardiomiopatía de estrés, cardiomiopatía hipertrófica, otras cardiomiopatías, disfunción

				sistólica leve aislada, normal
Diagnóstico nuevo	Diagnóstico final de RMNC no contemplado dentro de las posibilidades diagnósticas previas a RMNC. Se extraerá de la sección “Análisis” de las notas de historia previas a la RMNC	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Revisión de cateterismo	Revisión de la arteriografía coronaria realizada previa a la RMNC con identificación de alteraciones que no habían sido detectadas inicialmente	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Variables de manejo farmacológico al egreso hospitalario:

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
--------	------------	------------	--------	-----------------------

Aspirina	Formulación de aspirina a dosis ≤ 300 mg	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Doble antiagregación plaquetaria	Formulación de aspirina y un segundo antiplaquetario	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Anticoagulación	Formulación de anticoagulantes (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, warfarina, anticoagulantes orales directos)	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Estatinas	Formulación de estatinas a dosis de moderada/alta intensidad	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Betabloqueadores	Formulación de betabloqueadores	Cualitativa	Nominal	Sí, No
IECA/ARA2	Formulación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del	Cualitativa	Nominal	Sí, No

	receptor de 2 de angiotensina (ARA2)			
Antialdosterónicos	Formulación de espironolactona o eplerenona	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Colchicina	Formulación de colchicina a dosis $\geq 0,5$ mg/día	Cualitativa	Nominal	Sí, No
AINE	Formulación de aspirina a dosis ≥ 300 mg o de otros antiinflamatorios no esteroideos	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Variables de mortalidad:

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Mortalidad intrahospitalaria	Muerte del paciente antes del egreso hospitalario	Cualitativa	Nominal	Sí, No

6. 6. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

Para la recolección de datos primero se generará el listado de todas las RMNC realizadas en Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre las fechas del estudio mediante la consulta individualizada del PACS (*Picture Archiving and Communication System*). De los informes de lectura clínica de cada una de las RMNC se extraerán la fecha del estudio, el ámbito de realización (hospitalizado/ambulatorio), la indicación clínica por la cual se ordena

la RMNC (como se haya reportado en el informe de la RMNC) y la conclusión principal (diagnóstico) de la RMNC.

Una vez construida esta base de datos, se procederá a seleccionar las RMNC cuya indicación clínica por la cual se remite al paciente a RMNC sea compatible con MINOCA. Con la selección de estos pacientes, se accederá a las historias clínicas de cada paciente en el aplicativo ClinicalSuite para verificar que efectivamente el paciente cumpla criterios de MINOCA. Con la identificación de los pacientes que cumplen criterios de MINOCA se construirá la base de datos para análisis en Excel para macOS (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos), extrayendo la información clínica del aplicativo ClinicalSuite y la de ecocardiografía del aplicativo SuiteEstensa. La recolección de datos se realizará siguiendo las previsiones de confidencialidad que se describen en el apartado de aspectos éticos.

Todas las RMNC fueron realizadas en un resonador de 1,5 Tesla (Philips Ingenia, Amsterdam, Países Bajos) bajo un protocolo de escaneo sistemático con las siguientes secuencias:

- Imágenes potenciadas en T1 de sangre negra y sangre blanca para el análisis de morfología.
- Imágenes de cine en SSFP (*Steady State Free Precession*) para la evaluación de la contractilidad global y segmentaria así como medición de volúmenes ventriculares.
- Imágenes potenciadas en T2 con supresión grasa (STIR) para la evaluación de edema.
- Administración de gadolinio intravenoso como gadobutrol (Gadovist, Bayer AG, Leverkusen, Alemania) a dosis de 0,1 – 0,15 mmol/kg.
- Imágenes de perfusión de primer paso tras la administración del gadobutrol intravenoso.
- Tras 10-15 minutos de la administración de gadobutrol se adquirieron imágenes en secuencias de PSIR (*Phase-Sensitive Inversion Recovery*) y 2D IR (*Inversion Recovery*) para la evaluación del realce tardío de Gadolinio. En cada caso se escogió

un tiempo de inversión que permitiera una apropiada anulación de la señal del miocardio mediante técnica *look locker*.

Todas las adquisiciones de imágenes fueron supervisadas por un Especialista de Imágenes Cardíacas (Cardiólogo o Radiólogo) con entrenamiento específico en RMNC.

Para el análisis de este estudio se ignoraron las lecturas originales de las RMNC. Se hizo nuevamente posprocesado de las imágenes en un software dedicado (Philips Intellispace, Amsterdam, Países Bajos) para la medición de volúmenes ventriculares. Se revisaron las imágenes adquiridas en T1 en sangre negra y sangre blanca, SSFP, T2 con supresión grasa, perfusión de primer paso y PSIR/2D IR para llegar a un diagnóstico de la RMNC y elaborar las conclusiones de caracterización tisular para alimentar la base de datos. En esta fase se descartaron los estudios que no contaran con imágenes en secuencias para evaluación de realce tardío ante la imposibilidad de determinar con seguridad el diagnóstico.

6. 7. Plan estadístico

Se realizó inicialmente una descripción de las variables demográficas, clínicas, ecocardiográficas y de la RMNC. Para esto se utilizaron proporciones para variables categóricas y nominales y para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central (medias/medianas) con sus respectivas medidas de dispersión (desviaciones estándar/rangos intercuartílicos), de acuerdo a pruebas de normalidad para cada variable.

Para evaluar el impacto terapéutico de la RMNC se compararon las proporciones de cada medicamento prescrito antes y después de la realización de la RMNC por medio del test de McNemar.

Por último, la población se dividió en grupos de acuerdo a los diagnósticos por RMNC. Inicialmente se compararon los grupos IAM vs Miocarditis, por ser de interés particular en varios aspectos. Para esta comparación se utilizaron pruebas estadísticas apropiadas de acuerdo a la distribución de cada variable. Posteriormente se determinaron otros grupos de importancia de acuerdo al diagnóstico por RMNC (IAM, miocarditis, cardiomiopatías, normales). Para comparar las características principales de cada grupo se utilizaron las

siguientes pruebas estadísticas: análisis de la varianza (ANOVA) aplicando pruebas post-hoc de Bonferroni (en caso de significancia estadística entre grupos con la prueba de ANOVA) para las variables continuas y pruebas de χ^2 para comparar las variables categóricas.

Todas las comparaciones se consideraron estadísticamente significativas para un valor de $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron en el software SPSS Statistics v. 19.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

6. 8. Alcances y limitaciones del estudio

Este estudio pretende describir las características de los pacientes llevados a RMNC en Fundación Cardioinfantil para estudio de MINOCA, especialmente en los aspectos imagenológicos y como estos tienen impacto en la terapéutica de los pacientes. No responderá preguntas sobre implicaciones pronósticas de los estudios imagenológicos por cuanto no tiene seguimiento de los pacientes. Este es un estudio realizado en población altamente seleccionada de una institución de cuarto nivel y de referencia nacional, por lo tanto, los resultados de este estudio pueden que no sean aplicables a otras poblaciones.

6. 9. Aspectos éticos

Este protocolo en su diseño como en la ejecución se adhiere a las regulaciones nacionales e internacionales existentes en cuanto a investigación biomédica, incluyendo los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización³¹ y los principios éticos de la Declaración de Helsinki³². El investigador principal se compromete a velar por el cumplimiento de estos aspectos éticos por parte de todo el equipo de trabajo, verificar que cumplan con las buenas prácticas clínicas durante todo el estudio y realizar las retroalimentaciones y capacitación en los aspectos éticos si fuese necesario.

Según los criterios consignados en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993³³ esta investigación cumple puede considerarse sin riesgo. Así mismo y por ser una investigación sin riesgo puede ser amparada por el párrafo primero del artículo 16 de la resolución en

mención para no requerir la obtención de consentimiento informado por parte de los pacientes.

Con respecto a la privacidad de la información, no se identifican datos sensibles dentro de los datos personales que serán recolectados. La base de datos del estudio será almacenada en un dispositivo de almacenamiento externo (pendrive) la cual será custodiada por el Investigador Principal. A este dispositivo solo tendrán acceso el Investigador Principal y los Tutores. Si por alguna razón el Investigador Principal requiere entregar en custodia de manera temporal el dispositivo a alguno de los tutores (por ejemplo, para la revisión de los datos o para análisis estadísticos) estas transferencias de la custodia quedarán registradas en una bitácora creada para tal fin en la cual consten los detalles sobre motivo de la transferencia de la custodia, fecha en la que se entrega al tutor y fecha en la que retorna al Investigador Principal. Será responsabilidad del Investigador Principal y los Tutores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Este estudio fue sometido a evaluación y aprobación por parte de la Vicedecanatura de Investigación y Consultoría, con carta de registro en dicha Vicedecanatura del 6 de noviembre del 2019. Así mismo, fue sometido al Comité de Ética en Investigación Clínica

de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología siendo aprobado según concepto consignado en el Acta No. 01-2020 del 29 de enero del 2020.

6. 10. Presupuesto y financiamiento del estudio

CONCEPTO	VALOR
Honorarios del investigador principal	10'000.000 COP
Honorarios del tutor temático	15'000.000 COP
Honorarios del tutor metodológico	10'000.000 COP
Portátil para la recolección de datos	11'199.000 COP
Disco duro externo para la custodia de los registros del estudio	249.900 COP
Gastos para publicación de resultados	1'000.000 COP
<u>TOTAL</u>	<u>47'448.900 COP</u>

Los gastos del estudio serán asumidos por el investigador principal, con la posibilidad de aplicar a esquemas de financiamiento de investigación externa, en cuyo caso se reembolsarán los gastos al investigador principal.

6. 11. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	2019					2020			
	03-04	05-06	07-08	09-10	11-12	01-02	03-04	05-06	07-08
Diseño									
Sometimiento y aprobación de comités									
Recolección de información									

Ingeniería de datos/análisis									
Envío de publicaciones									

7. RESULTADOS

7. 1. Flujograma del estudio

Para el primer paso del estudio se revisaron todos los estudios de RMNC almacenados en el PACS de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología desde junio/2016 y con fecha de corte a febrero/2020. De un total inicial de 3224 RMNC se identificaron 144 estudios que cumplían con los criterios de selección (Figura 5).

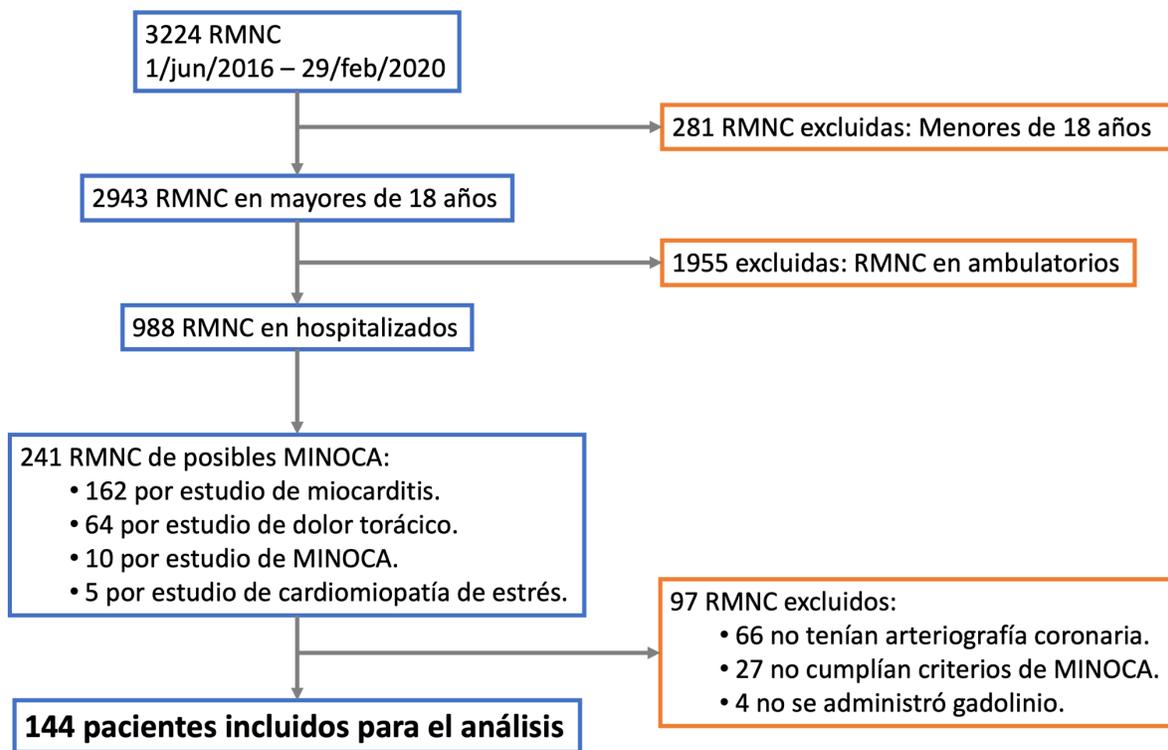


Figura 5. Flujograma del estudio.

7. 2. Características de la Población

Las características basales demográficas se describen en la Tabla 1. En general se trata de pacientes adultos medios con una leve predominancia del sexo femenino y tendencia al sobrepeso. La historia de factores de riesgo cardiovascular ateroscleróticos previos era escasa, siendo el factor de riesgo más frecuente la presencia de hipertensión arterial observada en una cuarta parte de los pacientes. La función renal derivada a partir de la tasa

de filtración glomerular era normal en la mayoría de pacientes (esperable teniendo en cuenta que la disfunción renal es uno de los criterios para la no administración de gadolinio intravenoso).

Variable	Resultados
Edad (años)	50,7 ± 14,8
Sexo femenino	56,9% (n= 82)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,4 ± 3,9
Factores de riesgo cardiovascular previos:	
• Hipertensión arterial	27,8% (n= 40)
• Dislipidemia	16,0% (n= 23)
• Diabetes mellitus	6,9% (n= 10)
• Tabaquismo	20,8% (n= 30)
Tasa de filtración glomerular estimada (ml/min)	94,2 ± 18,8

Tabla 1. Variables basales sociodemográficas y de factores de riesgo.

Las características de la presentación clínica de los pacientes se resumen en la Tabla 2. El síntoma más frecuente fue la angina típica presente en la mitad de la población del estudio. La presentación como dolor torácico pleurítico (esperada por la posibilidad de miopericarditis como diagnóstico diferencial de MINOCA) fue escasa, observándose en alrededor del 5% de los pacientes. En el electrocardiograma de ingreso la mayoría de los casos correspondían a IAM sin elevación del segmento ST, en su mayoría de bajo riesgo por el puntaje de GRACE. Solo tres pacientes presentaban shock cardiogénico.

Con respecto al ecocardiograma 5 pacientes no tenían reporte disponible en SuiteEstensa por lo que los análisis se hicieron con los 139 pacientes restantes (Tabla 3). La mayoría de los pacientes tenían ventrículos de tamaño normal con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (estimada por la fracción de eyección) leve. La disfunción valvular, así como el derrame pericárdico por ecocardiograma fueron infrecuentes.

Variable	Resultado
Presentación clínica:	
• Angina típica	50,0% (n= 72)
• Dolor torácico atípico	44,4% (n= 64)
• Dolor pleurítico	5,6% (n= 8)
Presentación electrocardiográfica:	
• IAM sin elevación del segmento ST	81,9% (n= 118)
• IAM con elevación del segmento ST	18,1% (n= 26)
Shock al ingreso	2,1% (n= 3)
Puntaje de GRACE (puntos)	80,6 ± 23,6
Parámetros de laboratorio:	
• Troponina I (ng/ml)*	3,0 (0,38 – 9,2)
• Colesterol LDL (mg/dl)†	110,3 ± 34,5
• Hormona estimulante del tiroides (uUI/ml) ‡	3,7 ± 12,7

* Esta variable mostró comportamiento no normal por lo que se reporta como mediana con rango intercuartílico. Dato disponible en 142/144 pacientes.

† Dato disponible en 129/144 pacientes.

‡ Dato disponible en 131/144 pacientes.

Tabla 2. Presentación clínica y hallazgos de laboratorio.

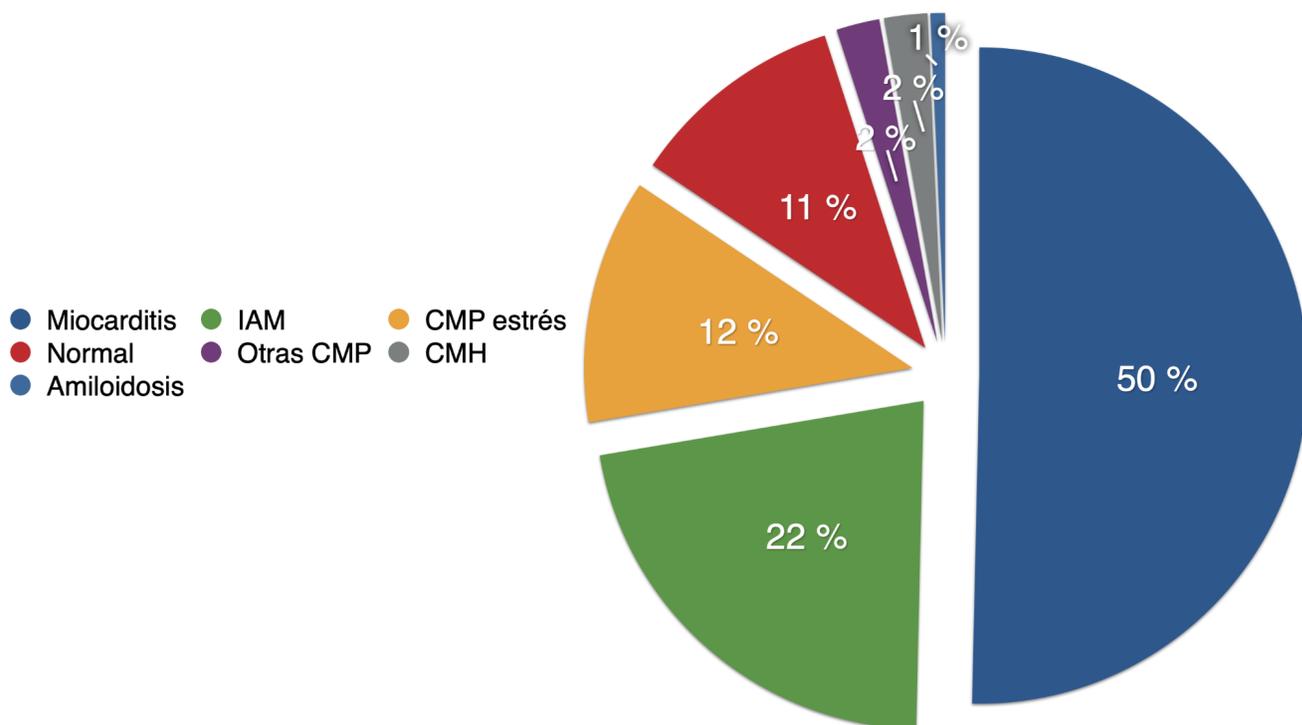
Cinco pacientes no tenían reporte de ecocardiograma disponible en SuiteEstensa por lo que los análisis se hicieron con los 139 restantes (Tabla 3). La mayoría de los pacientes tenían ventrículos de tamaño normal con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (estimada por FEVI) leve. La disfunción valvular y el derrame pericárdico fueron infrecuentes.

De los 144 pacientes incluidos, 3 (2,0%) tenían RMNC con realces tardíos de calidad técnica subóptima por lo que no se pudo establecer un diagnóstico definitivo y fueron excluidos del análisis sobre los diagnósticos etiológicos. Los diagnósticos finales por RMNC se resumen en la Figura 6; solo el 11% de los pacientes tenían RMNC normales. La RMNC demostró un diagnóstico que clínicamente no se había sospechado en 31,9% (n= 46) de los casos.

Variable	Resultado
Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo (ml/m ²)	55,3 ± 14,9
Fracción de eyección ventricular izquierda (porcentaje)	49,4 ± 10
Trastornos segmentarios de la contractilidad:	49,6% (n= 69/139)
• Distribución coronaria	60,8% (n= 42/69)
Disfunción valvular moderada/severa:	
• Insuficiencia mitral	4,3% (n= 6/139)
• Insuficiencia aórtica	0,7% (n= 1/139)
Derrame pericárdico	0,7% (n= 1/139)

Análisis realizados con 139 pacientes (dato disponible de ecocardiograma).

Tabla 3. Hallazgos en ecocardiografía.



IAM: Infarto Agudo del Miocardio, CMP: Cardiomiopatía, CMH: Cardiomiopatía hipertrófica.

Figura 6. Distribución de diagnósticos finales etiológicos por RMNC.

7. 3. Análisis bivariado de IAM versus Miocarditis

Se realizó un análisis bivariado entre estas dos condiciones pues representan las dos patologías más frecuentes en pacientes con MINOCA. Adicionalmente, hay importantes divergencias en el manejo farmacológico (especialmente respecto a terapia antiplaquetaria y estatinas) y no farmacológico (indicaciones sobre actividad física al egreso hospitalario).

Con respecto a los estudios paraclínicos de ingreso no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. Para los valores de troponina I no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,749$, U Mann-Whitney) (Mediana para miocarditis: 5,2 ng/ml, rango intercuartílico (RIQ): 1,3 – 15,8; IAM: mediana 3,86 ng/ml, RIQ: 2,0 – 8,6). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol LDL entre los 2 grupos; para miocarditis el colesterol LDL promedio fue de $106,4 \pm 34,5$ mg/dl y para IAM $111,5 \pm 38,8$ mg/dl ($p= 0,517$, T de Student). En cuanto a los valores de TSH, aunque se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,035$, U de Mann-Whitney), esta diferencia se encuentra dentro de rangos que clínicamente no son significativos (miocarditis: 1,8 uUI/ml, RIQ: 0,81 – 2,96; IAM: 2,35, RIQ: 1,3 – 3,8) y puede ser producto de un valor extremo en el grupo de IAM (TSH >140 uUI/l).

En el ecocardiograma una de las principales diferencias que pudiera esperarse sería con la distribución de los trastornos segmentarios de la contractilidad: teóricamente se esperaría que en pacientes con IAM fuera más frecuente la distribución regional compatible con un territorio de perfusión coronaria. Al realizar el análisis correspondiente no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de trastornos segmentarios de contractilidad con distribución coronaria ($p= 0,10$, X^2).

7. 4. Comparación entre grupos por categorías diagnósticas en RMNC

Para comparar los hallazgos encontrados en RMNC los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos de interés ya mencionados previamente, los resultados de esta comparación se encuentran en las Tablas 4 y 5. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (siendo mayor en los pacientes con

Variable	Total* (n=144)	IAM (n= 31)	Miocarditis (n= 71)	Cardiomiopatías (n= 24)	Normal (n= 15)	P
VTDVli (ml/m ²)	79,0 ± 16,4	73,0 ± 15,2	80,2 ± 14,3	86,2 ± 19,6	75 ± 19,3	0,018
VTSVli (ml/m ²)	37,3 ± 12,3	32,6 ± 14,0	38,0 ± 9,7	45,4 ± 13,9	30,1 ± 10,1	0,000
VLVli (ml/m ²)	41,8 ± 9,6	40,4 ± 7,5	42,2 ± 10,2	40,7 ± 9,3	44,9 ± 11,3	0,466
FEVI	53,5 ± 9,2	56,6 ± 10,3	52,6 ± 8,2	47,9 ± 8,1	60,6 ± 7,3	0,000
Trastornos segmentarios de la contractilidad	42,3% (n= 71)	77,4% (n= 24)	39,4% (n= 28)	75,0% (n= 18)	6,7% (n= 1)	0,000
• Distribución coronaria	57,7% (n= 41)	87,5% (n= 21)	46,4% (n= 13)	38,9% (n= 7)	0%	0,003
Edema miocárdico	75,7% (n= 109)	87,1% (n= 27)	93,0% (n= 66)	62,5% (n= 15)	0%	0,000
Edema pericárdico	0,7% (n= 1)	3,2% (n= 1)	0%	0%	0%	0,311
Derrame pericárdico	9,3% (n= 12)	3,2% (n= 1)	9,9% (n= 7)	4,2% (n= 1)	13,3% (n= 2)	0,793
ECG con elevación del segmento ST	18,1% (n= 26)	9,6% (n= 3)	25,4% (n= 18)	12,5% (n= 3)	13,3% (n= 2)	0,198

ECG: Electrocardiograma, FEVI: Fracción de Eyección Ventricular Izquierda, IAM: Infarto Agudo del Miocardio, VLVli: Volumen Latido del Ventriculo Izquierdo Indexado, VTDVli: Volumen Telediastólico del Ventriculo Izquierdo Indexado, VTSVli: Volumen Telesistólico del Ventriculo Izquierdo Indexado.

*En los 144 totales se incluyen los 3 estudios de calidad subóptima; en el resto de subgrupos se excluyen estos pacientes.

Tabla 4. Hallazgos en la RMNC del total de pacientes y divididos en los subgrupos diagnósticos de interés. Se señalan en rojo las comparaciones que demostraron significancia estadística.

cardiomiopatías en comparación con los pacientes con IAM, pero sin diferencias entre los otros grupos), en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (mayor en las cardiomiopatías comparada con todos los otros grupos) y la fracción de eyección ventricular izquierda (siendo mayor en el grupo normal en comparación con las miocarditis y cardiomiopatías; y mayor en el grupo IAM en comparación con el grupo de cardiomiopatías).

Los trastornos segmentarios de la contractilidad se observaron más frecuentemente en pacientes con cardiomiopatías y con IAM. En este último grupo, eran mucho más frecuentes la distribución coronaria de dichos trastornos segmentarios de la contractilidad. El edema miocárdico se observó más frecuentemente en pacientes con IAM y miocarditis en comparación con los otros dos grupos.

Variable	Grupo índice	Versus	<i>p</i>
VTDVIi	IAM	Miocarditis	0,235
		Cardiomiopatía	0,019
		Normal	1,000
	Miocarditis	IAM	0,235
		Cardiomiopatía	0,723
		Normal	1,000
	Cardiomiopatía	IAM	0,019
		Miocarditis	0,723
		Normal	0,220
	Normal	IAM	1,000
		Miocarditis	1,000
		Cardiomiopatía	0,220
VTSVIi	IAM	Miocarditis	0,189
		Cardiomiopatía	0,000
		Normal	1,000
	Miocarditis	IAM	0,189
		Cardiomiopatía	0,045
		Normal	0,107

	Cardiomiopatía	IAM	0,000
		Miocarditis	0,045
		Normal	0,001
	Normal	IAM	1,000
		Miocarditis	0,107
		Cardiomiopatía	0,001
FEVI	IAM	Miocarditis	0,199
		Cardiomiopatía	0,002
		Normal	0,830
	Miocarditis	IAM	0,199
		Cardiomiopatía	0,126
		Normal	0,008
	Cardiomiopatía	IAM	0,002
		Miocarditis	0,126
		Normal	0,000
	Normal	IAM	0,830
		Miocarditis	0,008
		Cardiomiopatía	0,000

FEVI: Fracción de Eyección Ventricular Izquierda, IAM: Infarto Agudo del Miocardio, VTDVi: Volumen Telediastólico del Ventriculo Izquierdo Indexado, VTSVi: Volumen Telesistólico del Ventriculo Izquierdo Indexado.

Tabla 5. Análisis posthoc para comparaciones entre los grupos diagnósticos de interés. Se señalan en rojo los grupos que presentan diferencias estadísticamente significativas para cada variable.

7. 5. Impacto terapéutico de la RMNC

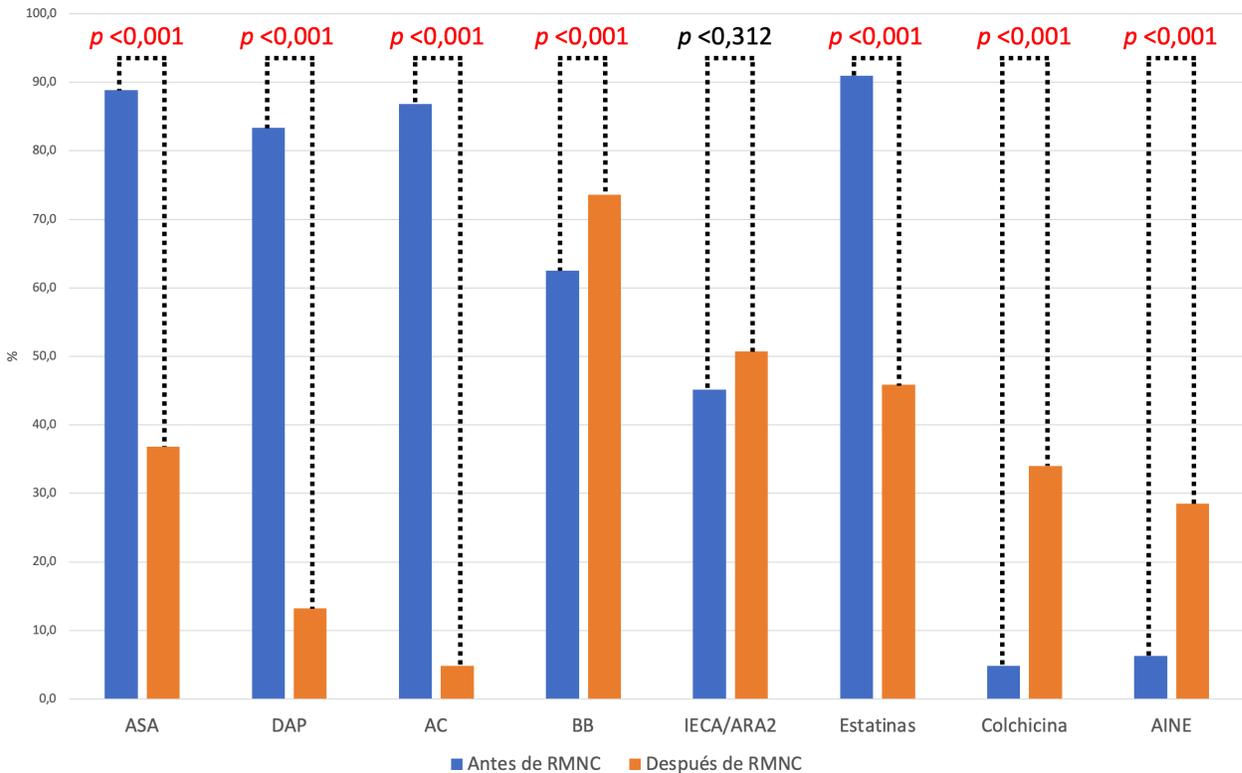
Con respecto al impacto terapéutico de la RMNC se pudo establecer que hubo diferencias significativas en los patrones de prescripción antes y después de la realización de RMNC. Todos los grupos de medicamentos analizados (excepto IECA/ARA2) mostraban diferencias estadísticamente significativas en esta comparación (Tabla 6 y Figura 7).

Medicamento	Antes de RMNC	Después de RMNC
Aspirina	88,9% (n= 128)	36,8% (n= 53)

Doble antiagregación plaquetaria	83,3% (n= 120)	13,2% (n= 19)
Estatinas	91,0% (n= 131)	45,8% (n= 66)
Anticoagulación	86,8% (n= 125)	4,9% (n= 7)
Betabloqueadores	62,5% (n= 90)	73,6% (n= 106)
IECA/ARA2	45,1% (n= 65)	50,7% (n= 73)
Colchicina	4,9% (n= 7)	34,0% (n= 49)
AINE	6,3% (n= 9)	28,5% (n= 41)

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA2: Antagonistas del receptor de angiotensina 2, AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos.

Tabla 6. Patrones de prescripción de medicamentos antes y después de la RMNC.



AC: Anticoagulación, AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos, ASA: Aspirina, BB: Betabloqueadores, DAP: Doble Antiagregación Plaquetaria, IECA/ARA2: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina 2.

*p derivada de Test de McNemar para comparación de proporciones en grupos relacionados.

Figura 7. Comparación de la prescripción de medicamentos antes y después de RMNC.

En el seguimiento intrahospitalario ningún paciente tuvo eventos de mortalidad.

8. DISCUSIÓN

Los avances diagnósticos en la medicina cardiovascular han permitido mejorar la evaluación de los pacientes, para de esta manera individualizar los tratamientos y lograr maximizar sus beneficios y reducir los riesgos. En este estudio hemos encontrado que en nuestro medio la utilización de la RMNC en el estudio de pacientes con MINOCA permite alcanzar un diagnóstico definitivo e impactar de manera beneficiosa el manejo de los pacientes.

Las características demográficas de nuestra población son similares a las que se han descrito en publicaciones anteriores¹⁹. Los pacientes típicamente son jóvenes, con leve predominancia de mujeres y una baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular aterosclerótico en comparación con poblaciones de pacientes con similar edad pero que cursan con enfermedad obstructiva coronaria³⁴. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular aterosclerótico es incluso menor a la reportada en estudios previos de pacientes con MINOCA¹⁹. A pesar de lo anterior no debe perderse de vista que más del 20% de los pacientes tenían infartos, los cuales pueden asociarse a placas ateroscleróticas coronarias excéntricas no visibles en angiografía coronaria³⁵; por lo anterior la decisión de terapias de prevención secundaria enfocada en los factores de riesgo cardiovascular debe siempre ser individualizada a la condición de cada paciente.

Los pacientes con MINOCA pueden tener una presentación clínica muy heterogénea en los síntomas, hallazgos electrocardiográficos y en las pruebas iniciales³⁶ lo cual dificulta la evaluación no invasiva de esta población de pacientes³⁷. En nuestro estudio podemos observar como la mitad de los pacientes se presentan con angina típica a pesar de que apenas el 20% tienen IAM por RMNC, por lo anterior la actitud clínica basada únicamente en los síntomas es insuficiente para poder predecir la etiología del MINOCA. Por la prevalencia observada de miocarditis podría haberse esperado una mayor presentación como dolor pleurítico al momento de la consulta (por cursar con pericarditis concurrente), sin embargo este síntoma fue muy infrecuente (en menos del 5%) de los casos; estas observaciones

resaltan como la presencia de angina típica no necesariamente indica que curse con IAM, así como la ausencia de dolor pleurítico tampoco descarta que curse con miocarditis.

La frecuencia cada vez mayor con la cual se observan casos de MINOCA⁴ y el pronóstico observado en el seguimiento de estos pacientes^{5,38,39} hacen necesaria determinar la mejor estrategia de evaluación para esta población. Aunque hay estudios previos que han mostrado la utilidad de RMNC en la evaluación de estos pacientes^{27,28,40}, las características epidemiológicas y de disponibilidad de recursos en nuestro sistema de salud hacen necesario evaluar como es la utilidad diagnóstica en nuestro medio. Ya se ha demostrado previamente que el momento de realización de la RMNC tras el inicio de los síntomas es importante para su utilidad clínica, teniendo un mayor rendimiento diagnóstico los estudios realizados en las primeras dos semanas desde el inicio de síntomas⁴¹. En este estudio encontramos que aún con las limitaciones de acceso propias de nuestro sistema de salud, una población hospitalizada no seleccionada de pacientes con MINOCA se benefició de la realización de RMNC con más de un 85% de diagnósticos patológicos obtenidos con la RMNC. En este punto debe resaltarse la importancia de realizar la RMNC tan pronto como sea posible. Estudios más antiguos sobre el uso de RMNC en MINOCA reportaban más de dos terceras partes de estudios normales⁴², sin embargo eran RMNC realizadas más tardíamente (mediana de tiempo de 12 días (rango intercuartílico 6 - 28) que se ubica justo en el límite de las dos primeras semanas en las cuales la RMNC tiene mayor probabilidad de alcanzar un diagnóstico apropiado⁴¹.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio es la elevada proporción de pacientes con miocarditis. En estudios más antiguos, la miocarditis representaba menos del 10% del total de los pacientes con MINOCA que eran llevados a RMNC⁴², sin embargo estos estudios eran realizados usualmente de manera más tardía lo cual puede disminuir el rendimiento diagnóstico de la RMNC para esta patología²¹. En nuestro estudio, la mitad de todos los pacientes con MINOCA cursaban con miocarditis, lo cual se encuentra dentro de los rangos que se han reportado previamente en la literatura más moderna⁴⁰. Es importante poder mostrar que el rendimiento diagnóstico para la miocarditis es similar al de centros de referencia, aún a pesar de las limitaciones de disponibilidad de recursos propios de nuestro sistema de

salud que pudieran repercutir en demoras para la realización de RMNC. El hecho de que la miocarditis sea el diagnóstico más frecuente también es importante por las diferencias del manejo al alta, particularmente con respecto a la actividad física: en pacientes con IAM se recomienda el inicio temprano de la rehabilitación cardíaca mientras que en los pacientes con miocarditis la actividad física está contraindicada por el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita⁴³. La elevada prevalencia de miocarditis que observamos en nuestro análisis resalta la importancia de la incorporación de la RMNC para la confirmación diagnóstica y de esta manera lograr el ajuste del tratamiento apropiado.

La identificación de patologías como cardiomiopatía hipertrófica y amiloidosis también deben ser resaltados. En el caso de la cardiomiopatía hipertrófica la adecuada evaluación del gradiente obstructivo y su reducción (farmacológica y/o quirúrgica), así como la prevención primaria/secundaria de arritmias ventriculares y muerte súbita juegan un papel central en la reducción de mortalidad por esta enfermedad⁴⁴. En el caso de la amiloidosis la distinción de formas primarias causadas por neoplasias hematolinfoides es vital para evitar la morbimortalidad asociada a la neoplasia⁴⁵; en casos de amiloidosis por transtiretina la identificación temprana del paciente puede hacerle candidato a nuevos tratamientos con tafamidis que logran reducir la mortalidad total y cardiovascular, así como mejoría de desenlaces funcionales⁴⁶. Todas las intervenciones mencionadas, las cuales son efectivas para mejoría en los desenlaces clínicos son también muy específicas de cada enfermedad, por lo que en la ausencia de diagnóstico etiológico un paciente con MINOCA que curse con estas enfermedades no las recibirá. Esto resalta una vez más la importancia y el impacto que tiene un adecuado diagnóstico (como el que se alcanza con el uso de RMNC en pacientes con MINOCA) para la mejoría de desenlaces.

Los parámetros de laboratorio no mostraron diferencias significativas en los análisis exploratorios entre los dos principales grupos de pacientes según el diagnóstico en RMNC (IAM versus miocarditis). Aunque típicamente se ha mencionado que los IAM tienden a tener valores de troponina mucho más elevados⁴⁷, las miocarditis también pueden tener elevaciones importantes en los valores de troponina. En nuestro análisis no se evidencia una

diferencia significativa entre estas dos condiciones que permita a partir de los valores de troponina sospechar la etiología del MINOCA.

En nuestro centro se han realizado observaciones clínicas (datos no publicados) que sugieren una posible tendencia a valores de TSH menores en pacientes con miocarditis, indicando algún grado de tiroiditis concurrente. Esta observación podría entenderse si recordamos que la causa más frecuente de miocarditis es la de etiología viral⁴⁸, y que varios de los virus relacionados con el desarrollo de miocarditis (como los Coxsackie y los adenovirus) también pueden producir tiroiditis⁴⁹. En el análisis exploratorio no se encontró que hubieran diferencias significativas en los valores de TSH de los pacientes con miocarditis comparados con pacientes con IAM, por lo que al igual que ocurre con los síntomas, la ausencia de alteraciones de la TSH no es suficiente para incrementar o disminuir la probabilidad de una etiología de MINOCA en particular.

El ecocardiograma es la ayuda diagnóstica no invasiva cardiovascular más ampliamente disponible (después del electrocardiograma), y suele ser el primer paso en la evaluación de los pacientes con patologías cardiovasculares. A pesar de las descripciones de patrones “típicos” de alteraciones segmentarias de la contractilidad en algunas de las etiologías de MINOCA (como el balonamiento apical en la cardiomiopatía de estrés²⁵ o los trastornos de distribución coronaria en el IAM³⁰), estas alteraciones pueden no ser suficientes para diferenciar de manera concluyente las etiologías del MINOCA. En concordancia con esto, nuestro análisis exploratorio no mostró diferencias significativas entre la presencia de trastornos segmentarios de distribución coronaria entre los pacientes con miocarditis y aquellos con IAM.

Finalmente, un hallazgo muy importante de nuestro estudio es la identificación del impacto terapéutico de la RMNC. Todas las medicaciones en estos pacientes tuvieron cambios significativos en su prescripción antes y después de la RMNC, exceptuando el uso de IECA/ARA2. La utilización aislada de aspirina en pacientes en prevención primaria (como correspondería por ejemplo a un paciente con diagnóstico de miocarditis sin enfermedad

aterosclerótica previa) ha demostrado asociarse a riesgos importantes de sangrado: en una revisión sistemática sobre el uso de aspirina a dosis bajas se evidenció un incremento del 40% en los sangrados mayores gastrointestinales, más del doble de sangrado gastrointestinal alto y un 40% de incremento en hemorragia intracraneal, siendo todos estos incrementos estadística y clínicamente significativos⁵⁰. Estos incrementos, que son similares a los observados en estudios clínicos, demuestran que la terapia antiplaquetaria con aspirina tiene riesgos de sangrado importantes, por lo que pacientes en quienes no se espere un beneficio clínico significativo no deberían recibirla.

Si a la terapia con aspirina agregamos un segundo agente antiplaquetario (inhibidores del receptor P2Y₁₂ como clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) el riesgo de sangrado es aún mayor. En pacientes con duración prevista de doble terapia antiplaquetaria menor de un año, el uso de clopidogrel se asocia con un incremento del 37% en la tasa de sangrados mayores. Con otros antiplaquetarios más potentes como el ticagrelor, y uso por encima de los 12 meses, la doble terapia antiplaquetaria duplica el riesgo de tener eventos de sangrado mayor en comparación con el uso solo de aspirina⁵¹. Teniendo claros los riesgos de la terapia plaquetaria cuando esta no se encuentra indicada, la reducción encontrada del 88,9 al 36,8% en el uso de aspirina, y del 83,3% al 13,2% en el uso de doble terapia antiplaquetaria demuestra como el uso de la RMNC en este estudio logra un claro beneficio para los pacientes al poder evitar la exposición a terapias con riesgos significativos y sin indicación clínica.

Con respecto al uso de estatinas, se observó una reducción en la prescripción del 91,0% antes de la RMNC a 45,8% después de la misma. Aunque las estatinas son medicamentos muy efectivos y parte del pilar en la terapia de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, no están exentas de riesgos. En los estudios observacionales se ha encontrado que entre 10 y 29% de pacientes reportan molestias musculares asociadas al uso de estatinas. Así mismo, hay un pequeño incremento en el riesgo de diabetes que puede ir desde el 9 hasta el 44% en diversos estudios clínicos y metanálisis. Finalmente, hay una tasa muy baja de elevación de pruebas de función hepática, con una incidencia de 1/100 000 para falla hepática asociada a estatinas⁵². De igual manera a como ocurre con la terapia

antitrombótica, la posibilidad de retirar de manera apropiada esta medicación basado en los resultados de RMNC ofrece a los pacientes un importante beneficio clínico.

Los incrementos observados en la prescripción de betabloqueadores y de IECA/ARA2 (estos últimos sin alcanzar la diferencia estadísticamente significativa) podrían asociarse a la leve disfunción sistólica por FEVI que se observaba en RMNC, en comparación con la misma estimación realizada por ecocardiografía. Así mismo, el incremento en la prescripción de colchicina y AINE podría deberse al desarrollo de dolor pleurítico en el curso clínico de los pacientes, lo cual puede ocurrir tanto en pacientes con miocarditis (por evolución hacia una forma de miopericarditis) como en pacientes con IAM (por desarrollo de pericarditis posinfarto), esta última siendo menos frecuente.

8.1 Limitaciones y Fortalezas del Estudio

Existen varias limitaciones del estudio que deben ser tenidas en cuenta para la adecuada interpretación de los resultados. En primera instancia, los resultados de este estudio son extrapolables únicamente a pacientes que son candidatos a ser llevados a estudios de RMNC. Algunos pacientes no son llevados a estudios de RMNC por la presencia de enfermedad renal crónica avanzada en ausencia de hemodiálisis por preocupaciones sobre el uso de gadolinio y el desarrollo de fibrosis nefrogénica sistémica⁵³. Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada a su vez tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente de enfermedad aterosclerótica, por lo que si estos pacientes fuesen incluidos en estos estudios podría esperarse un cambio en la proporción de pacientes con IAM. Un metaanálisis reciente mostró que la incidencia de eventos de fibrosis nefrogénica sistémica con el uso de contrastes de gadolinio macrocíclicos (como el gadobutrol utilizado en nuestro estudio) es muy baja⁵⁴, por lo que es posible que en un futuro estos pacientes sean elegibles para llevarse a RMNC y se pueda determinar si su inclusión y el cambio en el perfil de pacientes afecta los resultados y el impacto de la RMNC.

Así mismo, el desarrollo de este estudio en un centro de alta complejidad cardiovascular afecta el perfil de los pacientes observados y pudiera introducir un sesgo de referencia. Sin

embargo, las características mismas de la RMNC impide su utilización en centros de menor complejidad. Es posible que por los límites de referencia que impone nuestro sistema de salud también se genera una selección de los pacientes que terminaban llegando a RMNC (y por ende, que eran incluidos en nuestro estudio); sin embargo estas circunstancias son ajenas al control de los investigadores, igualmente y como se mencionó previamente las características clínicas basales y de factores de riesgo cardiovascular guardan similitudes con lo que se ha reportado previamente en la literatura.

La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio conlleva también una limitación en la disponibilidad de información. Aunque hubo algunos datos sobre los cuales no había información disponible esto ocurrió con pocas variables, siendo mayor del 10% únicamente con el colesterol LDL el cual no estaba disponible en 10,5% (n= 15) de los registros. El dato central y más importante del estudio, los hallazgos de RMNC, estaba disponible en todos los pacientes y los únicos pacientes excluidos del análisis entre grupos diagnósticos fueron aquellos en los cuales la calidad técnica era subóptima, quienes a su vez representaban tan solo el 2% de los estudios (n= 3).

Con respecto al impacto terapéutico, aunque se registraron los cambios de medicación antes y después de la RMNC, no se recolectaron de manera explícita los motivos que generaron estos cambios. Todos los estudios de RMNC de este grupo de pacientes se realizan cuando ya han sido llevados a ecocardiograma transtorácico y arteriografía coronaria previos, y en una condición clínica estable (por la naturaleza misma de la RMNC) por lo que es poco probable que otras variables clínicas u otros datos distintos a los de la RMNC hubieran conducido los cambios de prescripción, menos aún en la magnitud y dirección que fue observada.

Finalmente, aunque la mortalidad intrahospitalaria fue de 0%, no se cuenta con datos para hacer un seguimiento a largo plazo de mortalidad. Futuros estudios podrán buscar solventar este problema con diseños prospectivos en los cuales el paciente consienta para contactos

periódicos que permitan por lo menos establecer su estatus vital y en el mejor de los casos obtener datos clínicos sobre su evolución.

Así como debilidades, este estudio posee fortalezas para destacar. Hasta donde tenemos conocimiento es el primer estudio de este tipo realizado en Latinoamérica y específicamente en Colombia. Como hemos mencionado previamente, las enfermedades endémicas a nuestro país y región, así como las limitaciones de recursos podrían introducir cambios y/o demoras que afectarán el desempeño diagnóstico de la RMNC. El poder demostrar un rendimiento diagnóstico similar al observado en centros de referencia mundial refuerza la importancia de mejorar las redes de referencia para poder ofrecer a todos los pacientes elegibles la realización de RMNC para el estudio de MINOCA.

Para la realización de los análisis de las RMNC los estudios fueron nuevamente posprocesados como se describió previamente en la sección metodológica. Este nuevo posprocesado fue realizado con cegamiento a la historia clínica e información de estudios previos a la RMNC. Esta metodología permite asegurar que la interpretación de los hallazgos de RMNC fue imparcial y refleja objetivamente la condición de cada paciente.

Así mismo, la recolección de información sobre los patrones de prescripción de medicamentos antes y después del desarrollo de los estudios de RMNC provee una demostración del impacto que tiene la realización de RMNC. La evidencia de como afecta favorablemente el manejo de los pacientes constituye una clara indicación del beneficio al llevar los pacientes a este estudio. Estos resultados sirven para sustentar la incorporación de la RMNC en el estudio sistemático de los pacientes con MINOCA, como de hecho lo sugieren las más recientes guías sobre el manejo de pacientes con IAM sin elevación del segmento ST²⁹.

9. CONCLUSIONES

El MINOCA es una condición frecuente en la práctica clínica, con una amplia diversidad de enfermedades responsables y por ende con diversos tratamientos apropiados para cada una de ellas. Su estudio por técnicas convencionales como la ecocardiografía y el cateterismo puede ser insuficiente para alcanzar un diagnóstico etiológico definitivo y por ende, ofrecer al paciente un manejo y seguimiento adecuado.

La utilización de RMNC en el estudio sistemático de pacientes con MINOCA es capaz de alcanzar un diagnóstico causal concluyente en una amplia mayoría (más del 85%) de los casos. Este diagnóstico refinado y exacto genera a su vez un impacto benéfico para los pacientes en terminos de prescripción de medicamentos, evitandoles la exposición a medicaciones innecesarias con eventos adversos que no son de ninguna manera despreciables. Así mismo la identificación temprana de causas infrecuentes pero complejas de MINOCA permite un manejo oportuno, antes de que complicaciones más severas o irreversibles se hayan instaurado.

Los resultados de este estudio apoyan la incorporación de la RMNC en la evaluación de todos los pacientes hospitalizados con MINOCA, con el objetivo de definir el diagnóstico etiológico de este síndrome y de guiar la selección de manejo farmacológico y no farmacológico a largo plazo.

10. REFERENCIAS

1. Kwong RY. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editores. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11.^a ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2019. p. 301-20.
2. Ferreira V, Robson M, Karamitsos T, Bissell M, Tyler D, Neubauer S. Magnetic resonance imaging. En: Nieman K, Gaemperli O, Lancellotti P, Plein S, editores. Advanced Cardiac Imaging. 1.^a ed. Cambridge: Elsevier; 2015. p. 127-69.
3. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. J Cardiovasc Magn Reson. noviembre de 2016;18(1):89.
4. 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.
5. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(3):285-93.
6. Ferreira VM. CMR Should Be a Mandatory Test in the Contemporary Evaluation of "MINOCA". JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(10):1983-6.
7. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2019 nov. (Health at a Glance).
8. The Nobel Prize Organisation. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003 - Press release [Internet]. 2003 [citado 10 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/summary/>
9. Geva T. Magnetic resonance imaging: Historical perspective. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8(4):573-80.
10. Balaban RS, Peters DC. Basic Principles of Cardiovascular Magnetic Resonance. En: Manning WJ, Pennell DJ, editores. Cardiovascular Magnetic Resonance: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 3.^a ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2019. p. 1-14.
11. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. J Magn Reson Imaging. 2012;35(5):1038-54.
12. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:71.
13. Panych LP, Madore B. The physics of MRI safety. J Magn Reson Imaging. 2018;47(1):28-43.
14. Ahmed S, Shellock FG. Magnetic resonance imaging safety: Implications for cardiovascular patients. J Cardiovasc Magn Reson. 2001;3(3):171-82.
15. Reynolds K, Go AS, Leong TK, Boudreau DM, Cassidy-Bushrow AE, Fortmann SP, et al. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). Am J Med. 2017;130(3):317-27.
16. World Health Organization. «Best buys» and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. World Health Organization.

- Geneva; 2017.
17. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182-5.
 18. 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. Vol. 39, *European Heart Journal*. 2018. p. 119-77.
 19. 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.
 20. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-9.
 21. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. p. 3158-76.
 22. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, et al. The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
 23. Quinaglia T, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR. State-of-the-Art Quantitative Assessment of Myocardial Ischemia by Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(3):491-505.
 24. Eitel I, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(3):277-86.
 25. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955-71.
 26. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):13.
 27. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1204-6.
 28. 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*. 2019;12(10):1973-82.
 29. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;1-79.
 30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
 31. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for

- Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice. 1996.
32. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.
 33. Ministerio de Salud de la República de Colombia. Resolución No. 8430 de 1993. Bogotá D.C.; 1993.
 34. Higuera S, Hernández-Delgado LM, Vesga BE. Síndrome coronario agudo en adultos jóvenes llevados a arteriografía coronaria. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(2):77-83.
 35. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn A V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34(10):719-28.
 36. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circulation*. 2017;135(16):1490-3.
 37. 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*. 2017;38(3):143-53.
 38. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Limbruno U, Molfese M, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):150-5.
 39. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-9.
 40. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac MRI in Patients with Troponin-Positive Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8(8).
 41. Dastidar AG, Rodrigues JCL, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1204-6.
 42. 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.
 43. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy in Athletes: Diagnosis, Management, and Recommendations for Sport Activity. *Cardiol Clin*. 2007;25(3):423-9.
 44. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, 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*. 2014;35(39):2733-79.
 45. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54.
 46. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.

- N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16.
47. Wildi K, Twerenbold R, Mueller C. How acute changes in cardiac troponin concentrations help to handle the challenges posed by troponin elevations in non-ACS-patients. *Clin Biochem.* 2015;48(4-5):218-22.
 48. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48.
 49. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology.* 2009;6:5.
 50. Rodríguez LAG, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanan A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160046.
 51. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
 52. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(12):757-69.
 53. Grobner T. Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):1104-8.
 54. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(2):223-30.