Instituto Nacional Cardiovascular
Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2025;6(2):69-74. doi: 10.47487/apcyccv.v6i2.472.
Sociedad Científica de Medicina Cardiovascular del Perú

Artículo original

Seguimiento de pacientes con isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas

Ana Liuvys Cuba Rodríguez[1,a,b], **Lázaro Isralys Aldama Pérez**[2,a,b], **Myder Hernández Navas**[3,a], **Snayder José Goelkel Pérez**[2,4,c,d]

Recibido: 18 de marzo del 2025
Aceptado: 26 de mayo del 2025
En línea: 16 de junio del 2025

Filiación de los autores
[1] Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), La Habana, Cuba.
[2] Departamento de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.
[3] Instituto de Medicina Deportiva, La Habana, Cuba
[4] Universidad Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.
[a] Médico especialista de segundo grado en Cardiología.
[b] Doctor en Ciencias Médicas.
[c] Médico especialista en Medicina Interna.
[d] Fellowship en Cardiología.

Correspondencia
Snayder José Goelkel Pérez
Calle 17 y 190 Siboney, apartamento 401, inmobiliaria Simona, Playa, La Habana, Cuba.

Correo
snayderjose@gmail.com

Fuente de financiamiento
Autofinanciado.

Conflictos de interés
Ninguno.

Citar como
Cuba Rodríguez AL, Aldama Pérez LI, Hernández Navas M, Goelkel Pérez SJ. Seguimiento de pacientes con isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2025;6(2):69-74. doi: 10.47487/apcyccv.v6i2.472.

Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

RESUMEN

Objetivo. La presencia de lesiones coronarias menores al 50%, en pacientes con isquemia miocárdica, es un diagnóstico frecuente en los laboratorios de cateterismo cardíaco. El objetivo del estudio es determinar la evolución de los pacientes con isquemia miocárdica en ausencia de lesiones coronarias obstructivas. **Materiales y métodos**. Se desarrolló un estudio prospectivo analítico, en 110 pacientes de ambos sexos con isquemia miocárdica documentada y lesiones coronarias menores del 50% en la angiografía coronaria, con un período de seguimiento de tres años. **Resultados**. La edad promedio fue 64,5 ± 7,2, años con predominio del sexo femenino (57%). Los factores de riesgo de mayor prevalencia fueron la hipertensión arterial y la dislipidemia, con 58,2 y 44,5%, respectivamente. En el 8,3% de los casos fue necesaria una nueva hospitalización y se reportó la insuficiencia cardiaca como principal causa (6,5%). La supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento fue del 80%, superior en pacientes sin lesiones coronarias. La mayor incidencia de eventos cardiovasculares se relacionó con la presencia de diabetes *mellitus*, el antecedente familiar de cardiopatía isquémica y la enfermedad renal crónica. **Conclusiones**. Los pacientes con isquemia miocárdica en ausencia de lesiones coronarias obstructivas mostraron eventos adversos durante el seguimiento, más frecuentes en presencia de diabetes *mellitus*, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Microcirculación; Isquemia Miocárdica; Angiografía Coronaria (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Follow-up of patients with myocardial ischemia and non-obstructive coronary lesions

Objective. The presence of coronary lesions of less than 50% in patients with myocardial ischaemia is a common diagnosis in cardiac catheterisation laboratories. The aim of this study was to determine the clinical course of patients with myocardial ischaemia in the absence of obstructive coronary lesions. **Materials and methods.** A prospective analytical study was conducted in 110 patients of both sexes with documented myocardial ischaemia and coronary lesions of less than 50% on coronary angiography. The follow-up period was three years. **Results.** The mean age was 64.5 ± 7.2 years, with a predominance of females (57%). The most prevalent risk factors were hypertension (58.2%) and dyslipidaemia (44.5%). In 8.3% of cases, re-hospitalisation was required, with heart failure reported as the leading cause (6.5%). Cardiovascular event-free survival during follow-up was 80%, and was higher in patients without coronary lesions. A higher incidence of cardiovascular events was associated with diabetes mellitus, a family history of ischaemic heart disease, and chronic kidney disease. **Conclusions.** Patients with myocardial ischaemia in the absence of obstructive coronary lesions experienced adverse events during follow-up, particularly those with diabetes mellitus, a family history of ischaemic heart disease, and chronic kidney disease.

Keywords: Microcirculation; Myocardial Ischemia; Coronary Angiography (Source: MeSH-NLM).

Introducción

La cardiopatía isquémica constituye la principal causa de muerte e invalidez a nivel mundial [1,2]. La mitad o más de los pacientes con isquemia miocárdica documentada no presentan lesiones coronarias angiográficamente significativas, considerándose el diámetro de estenosis <50% [3]. Este síndrome, conocido globalmente como INOCA (*Ischemia With no Obstructive Arteries*), se atribuye principalmente a la disfunción microvascular coronaria en cualquiera de sus variantes; alteración de la capacidad vasodilatadora o espasmo en la microcirculación [4].

Se ha descrito un aumento en la prevalencia de INOCA durante la última década como resultado del creciente reconocimiento de este como un diagnóstico clínicamente importante, aparte de la enfermedad arterial coronaria (EAC) obstructiva. Según reportes del Registro Nacional de Datos Cardiovasculares del American College of Cardiology, se estima que aproximadamente entre 3 y 4 millones de personas experimentan anualmente signos y síntomas de isquemia sin EAC obstructiva; sin embargo, esta estadística refleja solo aquellos pacientes remitidos para angiografía invasiva. Es importante señalar que la prevalencia reportada en la literatura varía de un 35% a un 50%. Además, se describe una mayor prevalencia en mujeres (65% versus 32% en hombres) [3,5,6].

Aunque anteriormente se pensaba que tenían un pronóstico benigno, las mujeres con INOCA tienen un riesgo elevado de sufrir eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), un aumento de diez veces en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, accidente cerebrovascular y disfunción microvascular coronaria (DMC). La edad avanzada, la diabetes, la hipertensión y el tabaquismo predicen peores resultados en los pacientes de INOCA, incluido un aumento de la mortalidad por todas las causas. Además, los pacientes con EAC no obstructiva en tres arterias coronarias tienen un riesgo anual de sufrir un infarto de miocardio y muerte similar al de los pacientes con EAC obstructiva de un solo vaso [6].

La disfunción microvascular ha sido relacionada con mecanismos inflamatorios de diversas etiologías, como la modificación del tono autonómico, la alteración del transporte de iones a través de las membranas celulares, el aumento de la liberación de la endotelina y la deficiencia de estrógenos [6-8]. Su desarrollo genera deterioro de la calidad de vida e incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes afectados [9].

El objetivo del presente estudio es determinar la evolución de los pacientes con isquemia miocárdica en ausencia de lesiones coronarias significativas.

Materiales y métodos

Diseño y población

Se llevó a cabo un estudio analítico y prospectivo en el que participaron pacientes de ambos sexos que padecían isquemia miocárdica, comprobada mediante una prueba de esfuerzo cardiovascular. Estos pacientes tenían lesiones con menos del 50% de estenosis según los resultados de la angiografía coronaria, la cual se realizó en el laboratorio de hemodinámica del Cardiocentro CIMEQ entre los años 2017 y 2019. Los pacientes fueron seleccionados conforme a ciertos criterios de inclusión: se consideraron aquellos que presentaban angina estable crónica y que tenían un nivel de riesgo alto o intermedio, de acuerdo con la escala de DUKE, durante la prueba de esfuerzo cardiovascular, y que mostraban lesiones con menos del 50% de estenosis en la angiografía coronaria. Se descartaron aquellos pacientes que habían tenido antecedentes de revascularización o de síndrome coronario agudo en los tres meses previos.

Prueba de esfuerzo cardiovascular

La prueba de esfuerzo cardiovascular se realizó en pacientes estables utilizando el protocolo de Bruce en una cinta sin fin. Se registraron las doce derivaciones del electrocardiograma y la presión arterial antes, durante y después de realizado el esfuerzo físico. La presencia de angina, disnea, hipotensión, arritmias ventriculares o depresión marcada del segmento ST (≥ 3 mm) se consideraron criterios para la finalización de la prueba. La respuesta anormal del segmento ST durante el esfuerzo fue definida como depresión de trazo horizontal o descendente ≥ 1 mm medida a 80 milisegundos del punto J o una elevación ≥ 1 mm en derivaciones sin onda Q patológica, excluyendo la derivación AVR. Para la estratificación de riesgo se empleó el índice de Duke, que permite la estimación de la mortalidad cardiovascular mediante los resultados de la prueba de esfuerzo convencional. Para el cálculo se tienen en cuenta las siguientes variables: (tiempo de ejercicio en minutos) – (5 x la desviación del segmento ST en mm) – (4 x índice de angina). Las puntuaciones oscilan desde (-25 hasta + 15), estableciendo las diferentes escalas: bajo riesgo (≥ 5), riesgo moderado (4 y -11) y alto riesgo (<-11). Los pacientes con riesgo alto o intermedio, según los valores de la puntuación, fueron derivados al laboratorio de cateterismo cardiaco para la realización de coronariografía.

Procedimientos

Se utilizaron los angiógrafos Integris Allura Xper FD-20 de Phillips Medical System-Holanda B. V. y ArtisZee de Siemens Medical System-Alemania y los correspondientes *softwares* de cuantificación de esta línea de equipos en la angiografía coronaria cuantitativa que usa el principio de la detección automática del contorno arterial y la calibración de la imagen. Los pacientes permanecieron en vigilancia en la sala de cuidados de hemodinámica. Los pacientes fueron dados de alta cuatro horas después del procedimiento, siempre que no se presentaran complicaciones. Durante un periodo de tres años, se les realizó un seguimiento en consultas de control. Además, se mantuvo contacto a través de consultas telefónicas o llamadas a familiares en casos donde el paciente no pudiera asistir a las citas programadas. La información se obtuvo a partir de la base de datos Angycor, conformada por un *software* diseñado para el reporte e informe automático de los procedimientos diagnósticos e intervencionistas del laboratorio de hemodinámica del CIMEQ.

Los acápites referidos a los antecedentes, los informes de los procedimientos y las consultas de seguimiento se obtuvieron de la historia clínica.

Variables

Las variables estudiadas fueron la edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, tabaquismo, obesidad, dislipidemia y enfermedad renal crónica. Durante el seguimiento se determinó la incidencia de eventos adversos cardiovasculares (la mortalidad cardiovascular, síndromes coronarios agudos, hospitalización por insuficiencia cardiaca e ictus), necesidad de nueva hospitalización por causas cardiovasculares, necesidad de nueva coronariografía y la supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos.

Análisis de datos

Para el análisis de la información se confeccionaron tablas de distribución de frecuencias y gráficos, aplicando métodos estadísticos mediante el programa SPSS (Stadistical Pachage for Social Sciences) versión 21.0 para Windows. Se obtuvieron medidas de resumen: media, desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo a la distribución de la variable; asimismo, se calculó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza. Para el análisis de supervivencia se usó el método estadístico no paramétrico conocido como Kaplan-Meier y la prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox). En todos los análisis se asumió $p < 0,05$ como nivel de significación estadística

Consideraciones éticas

La presente investigación cumplió con las normas establecidas en la Declaración de Helsinki y la legislación vigente en Cuba para la realización de investigaciones en seres humanos. Cada paciente recibió la explicación de los objetivos, beneficios y riesgos del estudio, dejando en claro su carácter voluntario de participación y la posibilidad de retirarse en determinado momento si así lo consideraba. La aceptación de inclusión en el estudio quedó documentada por escrito en el modelo de consentimiento informado. Los resultados obtenidos serán utilizados solamente con fines científicos.

Resultados

Se incluyeron 110 pacientes, antes de someterse a la angiografía coronaria mostraron características clínicas tales como una alta prevalencia de hipertensión arterial (58,2%), dislipidemia (44,5%) y tabaquismo (25,5%). Un 24,5% de los pacientes manifestó el hábito de fumar, y el 21,8% tuvo antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. La media de edad se estableció en 64,5 ± 7,2 años, con un mayor número de mujeres (57%); **(Tabla 1)**.

Durante un período de seguimiento de tres años, se evaluaron los eventos adversos cardiovasculares, resultando en una tasa de mortalidad cardiovascular del 3,7%. Las rehospitalizaciones ocurrieron en un 11% de los casos, donde la insuficiencia cardiaca se destacó como la causa principal, representando el 10%. Además, el 10% de los pacientes necesitó someterse a un nuevo procedimiento angiográfico, siendo en su mayoría debido a la aparición de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, que afectó al 7,2%. Se observó un porcentaje relativamente bajo de casos de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (2,7%) y de ictus (0,9%); **(Tabla 2)**.

La tasa de supervivencia sin eventos adversos cardiovasculares alcanzó el 80% en el seguimiento a tres años **(Figura 1)**.

La diabetes *mellitus* (p=0,04), la historia familiar de cardiopatía isquémica y la enfermedad renal crónica (p=0,01) fueron, en ese orden, los principales factores de riesgo cardiovascular asociados con la aparición de eventos cardíacos adversos a lo largo del seguimiento **(Tabla 3)**.

La tasa de supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos fue similar en aquellos pacientes que no tenían lesiones coronarias en comparación con los que presentaban lesiones coronarias menores al 50% **(Figura 2)**.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados

Variables demográficas y clínicas	N (%)
Edad (Edad ± DE)	64,5±7,2
Sexo femenino	63 (57)
Hipertensión arterial	64 (58,2)
Diabetes mellitus	28 (25,5)
Dislipidemia	49 (44,5)
Hábito de fumar	27 (24,5)
Obesidad	19 (17,3)
Antecedente familiar de CI	24 (21,8)
Enfermedad renal crónica	5 (4,5)

DE: desviación estándar. CI: cardiopatía isquémica.

Tabla 2. Eventos cardiovasculares adversos en tres años de seguimiento

Eventos adversos	1 año	2 años	3 años	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Rehospitalización	3 (2,7)	1 (0,9)	9 (8,2)	13 (11)
Nueva coronariografía	3 (2,7)	1 (0,9)	7 (6,5)	11 (10)
SCACEST	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (1,9)	3 (2,7)
SCASEST	3 (2,7)	1 (0,9)	4 (3,7)	8 (7,2)
Ictus	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,9)
Insuficiencia cardíaca	2 (1,8)	1 (0,9)	7 (6,5)	11 (10)
Muerte cardiovascular	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,9)	4 (3,7)

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

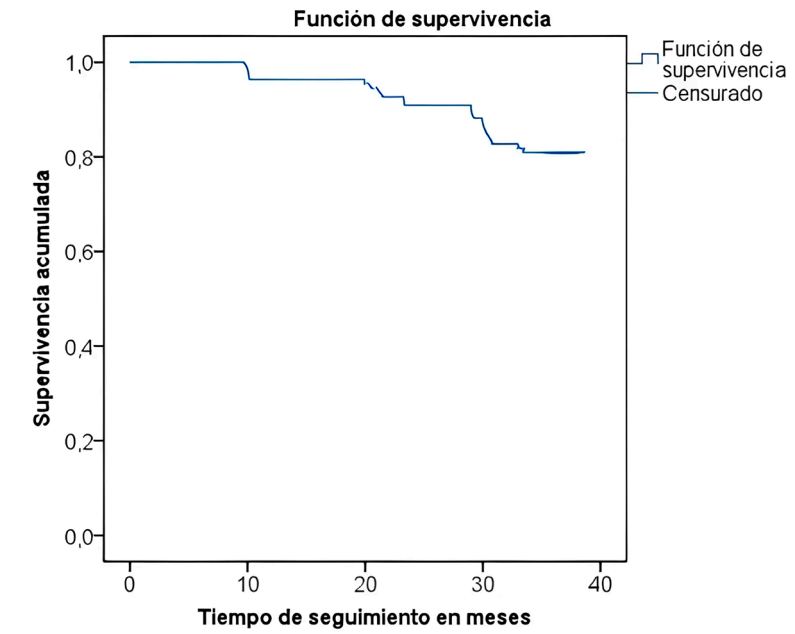

Figura 1. Curva de supervivencia libre de eventos cardíacos adversos.

Discusión

La ausencia de lesiones coronarias significativas es un diagnóstico frecuente en los laboratorios de cateterismo cardiaco, con una incidencia variable de 35% - 50% según las características de las poblaciones en estudio [5]. Un reporte de Patel MR *et al.* mostró lesiones <50% en el 37,6% de las angiografías coronarias realizadas en 397 954 pacientes con pruebas positivas de isquemia miocárdica [10]. La edad media fue de 58 años con un 65% de hipertensos, dislipidemia (56%), diabéticos (22%) y con hábito de fumar (20%). Los resultados no difieren del presente estudio con relación a la distribución y frecuencia de los factores de riesgo coronario, con predominio de hipertensión arterial y dislipidemia seguidos de diabetes *mellitus* y el hábito de fumar. A pesar de que los factores de riesgo cardiovascular influyen en la inflamación y el estrés oxidativo, lo que provoca alteraciones en la función microvascular, la conexión directa con el surgimiento de INOCA no está completamente clara [11].

Tabla 3. Eventos cardiacos adversos según variables clínicas y demográficas

Variables demográficas y clínicas	Eventos adversos		Valor de p	RR (IC 95%)
	Sí n (%)	No n (%)		
Sexo femenino	13 (61,9)	50 (56,2)	0,63	0,7 (0,3 - 2,1)
Hipertensión arterial	14 (66,7)	50 (56,2)	0,38	1,5 (0,5 - 4,2)
Diabetes mellitus	9 (42,9)	19 (21,3)	0,04	2,7 (1,0 - 7,5)
Dislipidemia	12 (57,1)	37 (41,6)	0,19	1,8 (0,7 - 4,9)
Hábito de fumar	8 (38,1)	19 (21,3)	0,11	2,3 (0,8 - 6,3)
Obesidad	6 (28,6)	13 (14,6)	0,19	2,3 (0,8 - 7,1)
Antecedente familiar de CI	10 (47,6)	14 (15,7)	0,01	4,8 (1,7 - 13,6)
Enfermedad renal crónica	5 (23,8)	0 (0,0)	0,01	6,5(4,1 - 10,3)
Edad (Edad ± DE)	64,2 ± 8,3	64,6 ± 6,9	0,83	-

DE: desviación estándar. RR: riesgo relativo.

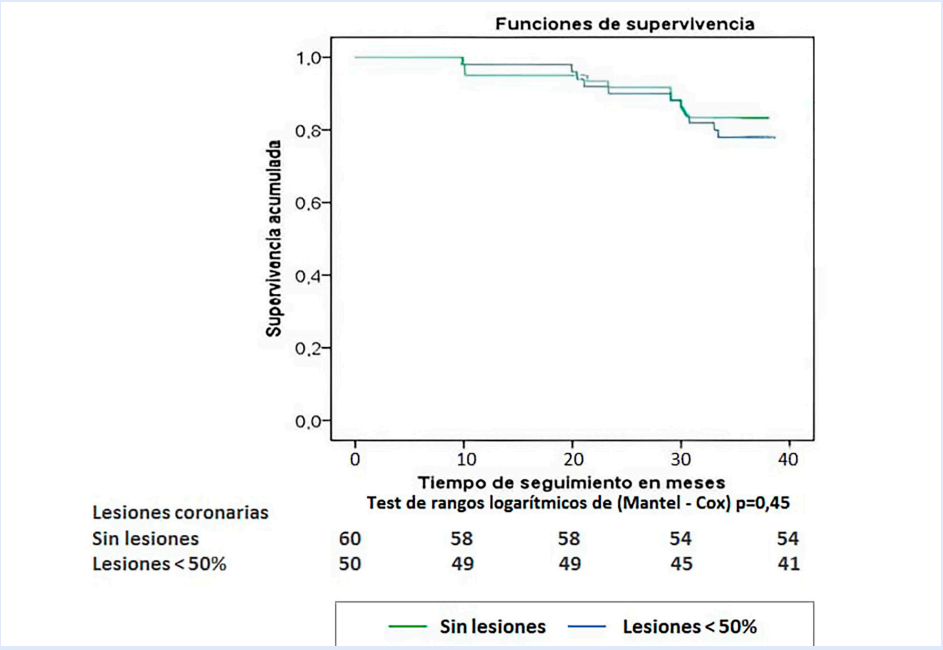

Figura 2. Curva de supervivencia libre de eventos cardíacos adversos según la presencia de lesiones coronarias.

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud sobre enfermedades isquémicas del corazón, reportan predominio del sexo masculino con edades comprendidas entre la sexta y séptima década de la vida [1]; sin embargo, el diagnóstico de INOCA es más prevalente en mujeres jóvenes. En concordancia con la literatura consultada, el mayor porcentaje de la población en estudio estuvo representado por el sexo femenino [3,5,6]. Los datos del Colegio Americano del Cardiología muestran que el 51% de las mujeres y el 32% de los hombres que se realizan angiografía coronaria no tienen lesiones significativas [12]. Reportes de años anteriores consideraban los pacientes con INOCA de bajo riesgo cardiovascular con pronóstico benigno; sin embargo, los reportes actuales revelan una población con elevado riesgo de eventos cardiovasculares a mediano y largo plazo coincidiendo con el presente trabajo.

Un subanálisis del estudio *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches* (ISCHEMIA) mostró la ausencia de lesiones coronarias significativas en el 13% de los pacientes, a pesar de la isquemia severa diagnosticada en pruebas no invasivas. Un 50% reportó dolores precordiales recurrentes y un deterioro marcado de la capacidad funcional y calidad de vida [13]. Un análisis retrospectivo de 11 223 pacientes con coronarias normales realizado en Dinamarca reportó un riesgo elevado de rehospitalización y necesidad de nuevos estudios angiográficos en este grupo poblacional [14].

El estudio *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) reportó un 12,8% de mortalidad cardiovascular e infarto agudo del miocardio en mujeres con INOCA en 10 años de seguimiento, identificando la disfunción microvascular como principal causa en la mayoría de los pacientes [15]. En comparación con mujeres que presentaban lesiones coronarias significativas en el primer año del estudio, el infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte cardiovascular fue menor en las pacientes con INOCA; sin embargo, la frecuencia de angina recurrente y los nuevos estudios angiográficos fueron significativamente mayores. Respecto a los hombres, las tasas de reingresos por angina o síndrome coronario agudo fueron 4 veces mayores.

Existen informes que indican una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, así como accidentes cerebrovasculares y problemas de disfunción microvascular en mujeres. Esto se traduce en un deterioro de la calidad de vida, con una disminución de la capacidad funcional y una mayor frecuencia de episodios anginosos [16]. Los datos no difieren del presente estudio con relación a la causa de nuevas hospitalizaciones atribuibles en mayor frecuencia a la insuficiencia cardiaca. El C*oronary Vasomotor Disorders International Study* (COVADIS) muestra reducción progresiva de la actividad física relacionada con crisis anginosas recurrentes en pacientes con INOCA [17].

En este estudio, se observaron, a lo largo del seguimiento, informes de síndromes coronarios agudos, destacando una mayor prevalencia del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La ruptura o fisura de una placa ateromatosa, ya sea significativa o no, provoca trombosis o vasoespasmo, lo que resulta en una disminución en la perfusión miocárdica. A pesar de la variabilidad en los mecanismos de isquemia que no involucran lesiones coronarias obstructivas, múltiples autores han señalado un aumento en la morbilidad y mortalidad asociadas a los síndromes coronarios agudos [18,19].

La existencia de lesiones no obstructivas en tres arterias coronarias conlleva un riesgo anual de infarto agudo de miocardio y decesos que es comparable al de aquellos pacientes que

presentan enfermedad coronaria significativa en un solo vaso [18]. En concordancia con otros autores, la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y el tabaquismo se asocian con mayor mortalidad [18]. El sexo, la dislipidemia y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria no parecen relacionados con la mortalidad en los pacientes con INOCA, según varios reportes, pero sí con el deterioro de la calidad de vida por reducción de la capacidad funcional y mayor frecuencia de los episodios anginosos [20].

Constituye una limitación para el presente estudio la no disponibilidad de medios diagnósticos (Tomografía de coherencia óptica, ultrasonido intravascular, pruebas de fisiología coronaria y resonancia magnética cardiovascular) lo que dificulta precisar el mecanismo desencadenante de la isquemia miocárdica. También, se debe resaltar como limitación que los resultados obtenidos en esta investigación proceden de una institución hospitalaria, los cuales pueden no ser extrapolables a las poblaciones de otras instituciones de salud.

En conclusión, aquellos pacientes que presentan isquemia miocárdica sin evidencia de lesiones obstructivas en las arterias coronarias experimentaron eventos adversos a lo largo del seguimiento. Estos eventos fueron más comunes en individuos que tenían diabetes *mellitus*, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica.

Contribuciones de los autores

ALCR, LIAP, MHN, SJGP: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, *software*, supervisión, validación, visualización, redacción.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares, datos y cifras [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; c2023 [citado el 12 de enero del 2025]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
2. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. Med (NY) [Internet]. 2024;5(1):10–31. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.medj.2023.12.007
3. AlShaikh S, Rohm CL, Sutton NR, Burgess SN, Alasnag M. INOCA: Ischemia in non-obstructive coronary arteries. Am Heart J Plus. 2024;42:100391. doi: 10.1016/j.ahjo.2024.100391.
4. Mehta PK, Huang J, Levit RD, Malas W, Waheed N, Bairey Merz CN. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. Atherosclerosis [Internet]. 2022;363:8–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009
5. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction - Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. Circ J. 2016;81(1):3-11. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1002.
6. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, Khan N, Kaur G, Varma B, *et al*. Ischemia with no obstructive arteries (INOCA): A review of the prevalence, diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2023;48(1):101420. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101420.
7. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. Circulation. 1997;96(10):3390-5. doi: 10.1161/01.cir.96.10.3390.
8. Frobert O, Molgaard H, Botker HE, Bagger JP. Autonomic balance in patients with angina and a normal coronary angiogram. Eur Heart J. 1995;16(10):1356-60. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060742.
9. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, *et al*. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J. 2012;33(6):734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
10. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack CV Jr, Brindis RG, *et al*. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. Am Heart J. 2006;152(4):641-7. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.035.
11. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, *et al*. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2011;58(8):849-60. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.074.
12. Izquierdo Coronel B, Lopez País J, Galan Gil D, Espinosa Pascual MJ, Awamleh P, Martínez Peredo CG, *et al*. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) according to definitions of 2016 ESC position paper, perfil clinic. J American Col Cardiol. 2018;71(11_Supplement):A19.
13. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, *et al*. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. J Am Coll Cardiol. 2019;74(13):1645-1654. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.055.
14. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, *et al*. Burden and Hospital Admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry based cohort study. PLoS One. 2014;9(4):e93170. doi: 10.1371/journal.pone.0093170.
15. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, *et al*. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. Am Heart J. 2013;166(1):134-41. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
16. Konst RE, Meeder JG, Wittekoek ME, Maas AHEM, Appelman Y, Piek JJ, *et al*. Ischemia with no obstructive coronary arteries. Neth Heart J. 2020;28(Suppl 1):66-72. doi: 10.1007/s12471-020-01451-9.
17. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, *et al*. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. Eur Heart J. 2021;42(44):4592-4600. doi: 10.1093/eurheartj/ehab282.
18. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). Clin Cardiol. 2018;41(2):185-193. doi: 10.1002/clc.22894.
19. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, *et al*. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. JAMA. 2014;312(17):1754-63. doi: 10.1001/jama.2014.14681.
20. Schumann CL, Mathew RC, Dean JL, Yang Y, Balfour PC Jr, Shaw PW, *et al*. Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(7):1369-1379. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.01.041.