Universitat Internacional de Catalunya Facultat de Medicina i Ciències de la Salut Departament de Medicina



Treball Fi de Grau

Evaluación del tratamiento hipolipemiante en pacientes con MINOCA: ensayo clínico aleatorizado.

Laura Naqui Xicota



Aquest TFG està subject a la licencia Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional (CC BY-NC-

ND 4.0)

Este TFG está sujeto a la licencia <u>Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0</u> <u>Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)</u>

This TFG is licensed under the <u>Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)</u>





TRABAJO DE FIN DE GRADO

Evaluación del tratamiento hipolipemiante en pacientes con MINOCA: ensayo clínico aleatorizado

Grado en Medicina

Autor: Laura NAQUI XICOTA

Fecha de presentación: 26/04/2020

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Antecedentes	7
1.2. Objetivos	. 12
1.3. Hipótesis	. 12
2. METODOLOGIA	. 13
2.1. Diseño del estudio	. 13
2.2. Participantes	. 13
2.2.1. Criterios de selección de los participantes	. 13
2.3. Procedencia en que se registraron los datos	. 15
2.4. Intervención	. 15
2.5. Outcome	. 16
2.6. Seguimiento	. 16
2.7. Aleatorización	. 21
2.7.1. Generación de la secuencia	. 21
2.7.2. Mecanismo de ocultación de la asignación	. 21
2.8. Implementación	. 22
2.9. Enmascaramiento	. 22
2.10. Muestra	. 23
2.11. Plan estadístico	. 23
2.11.1. Métodos de análisis adicionales (análisis de subgrupos)	. 24
3. ASPECTOS ÉTICOS	. 25
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	. 27

5	. RESULTADOS ESPERADOS	. 28
6	. BIBLIOGRAFIA	. 29
7	. ANEXOS	. 33
	7.1. Anexo 1. Criterios diagnósticos de eventos cardiovasculares	. 33
	7.2. Anexo 2. SCORE Cardiovascular	. 39
	7.3. Anexo 3. Información para los diferentes miembros del equipo de investigación	. 40
	7.4. Anexo 4. Fichas para visita presencial	. 42
	7.5. Anexo 5. Fichas para visita telefónica	. 45
	7.6. Anexo 6. Actualización sobre el manejo de dislipemias (SEC/EAS 2019)	. 46
	7.7. Anexo 7. Hoja de información al paciente.	. 47
	7.8. Anexo 8. Hoja de consentimiento informado	. 52
	7.9. Anexo 9. Flow Chart de participantes	. 53
	7.10. Anexo 10. Flow Chart de ejecución	. 54
	7.11. Anexo 11. Cronograma	. 55
	7.12. Anexo 12. Fichas bibliográficas	. 56

RESUMEN DEL ENSAYO

Evaluación del tratamiento hipolipemiante en pacientes con MINOCA: ensayo clínico aleatorizado.

Introducción. Cada año se presentan cerca de 100.000 casos de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) en España, de los cuales un 5-6% son diagnosticados de MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). MINOCA presenta notables diferencias epidemiológicas y fisiopatológicas respecto al IAM con afectación coronaria obstructiva. Aunque el manejo agudo es similar en ambos casos, sus características sugieren que deben considerarse como entidades independientes en cuanto al tratamiento y seguimiento.

No existe evidencia científica sólida sobre la terapia hipolipemiante en pacientes con MINOCA y las recomendaciones actuales parecen ser dudosas, ya que este suele cursar con baja carga ateroesclerótica y ser más frecuente en pacientes de bajo riesgo cardiovascular, a diferencia del IAM.

Con el presente estudio se pretende analizar la indicación del tratamiento hipolipemiante como prevención secundaria en pacientes con MINOCA y niveles de c-LDL (low density lipoprotein cholesterol) en rango objetivo para riesgo cardiovascular bajo.

Métodos. Ensayo clínico aleatorizado farmacológico de equivalencia doble ciego unicéntrico. Incluye 488 pacientes diagnosticados de MINOCA y niveles de c-LDL en rango objetivo para riesgo cardiovascular bajo que acudan al Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona, España) y cumplan criterios de selección, entre mayo 2020 y mayo 2021.

Los pacientes serán asignados a los dos grupos de estudio mediante bloques aleatorios de 4 y 6 sujetos con una razón de asignación 1:1, utilizando un código generado por un ordenador.

El grupo intervención recibirá un comprimido de Simvastatina 40mg de igual apariencia, sabor y olor que el placebo que recibirá el grupo control. Ambos comprimidos serán de administración oral cada 24h, deberán iniciarse antes de los

30 días posteriores al MINOCA y mantenerse durante los 36 meses de seguimiento para medir la aparición de eventos cardiovasculares.

Todos recibirán el mismo tratamiento cardioprotector: IECA, beta-bloqueante y doble antiagregación.

Resultados esperados: se espera poder demostrar que el antecedente de MINOCA sin otros factores de riesgo cardiovasculares no sería suficiente para considerar dichos pacientes "Riesgo muy alto" y, por ello, no sería necesario extremar el objetivo terapéutico de c-LDL a <55mg/dl y al menos 50% de reducción, como ocurre en el IAM.

Palabras clave: cardiología, colesterol, estatinas, evento cardiovascular, prevención secundaria.

RESUM DE L'ASSAIG

Avaluació del tractament hipolipemiant en pacients amb MINOCA: assaig clínic aleatoritzat.

Introducció. Cada any es presenten prop de 100.000 casos d'Infart Agut de Miocardi (IAM) a Espanya, dels quals un 5-6% son diagnosticats de MINOCA (Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). MINOCA presenta notables diferències epidemiològiques i fisiopatològiques respecte al IAM amb afectació coronària obstructiva. Encara que el maneig agut és similar en ambdós casos, les seves característiques suggereixen que hagin de considerar-se com entitats independents en quant al tractament i seguiment.

No existeix evidencia científica sòlida sobre la teràpia hipolipemiant en pacients amb MINOCA i, les recomanacions actuals semblen ser dubtoses; ja que aquest sol cursar amb baixa càrrega ateroescleròtica i ser més freqüent en pacients de baix risc cardiovascular, a diferencia del IAM.

Amb el present estudi es pretén analitzar la indicació de tractament hipolipemiant com a prevenció secundària en pacients amb MINOCA i nivells de c-LDL (*low density lipoprotein cholesterol*) en rang objectiu per a risc cardiovascular baix.

Mètodes. Assaig clínic aleatoritzat farmacològic d'equivalència doble cec unicèntric. Inclou 488 pacients diagnosticats de MINOCA i nivells de c-LDL en rang objectiu per a risc cardiovascular baix que acudeixin a l'Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona, Espanya) i compleixin criteris de selecció, entre maig 2020 i maig 2021.

Els pacients seran assignats als dos grups d'estudi mitjançant blocs aleatoris de 4 i 6 participants amb una raó d'assignació 1:1, utilitzant un codi generat per un ordinador.

El grup intervenció rebrà un comprimit de Simvastatina 40mg d'igual aparença, gust i olor que el placebo que rebrà el grup control. Ambdós comprimits seran d'administració oral cada 24h, hauran d'iniciar-se abans dels 30 dies posteriors al MINOCA i mantenir-se durant els 36 mesos de seguiment per a mesurar l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars.

Tots rebran el mateix tractament cardioprotector: IECA, beta-bloquejant i doble antiagregant.

Resultats esperats. S'espera poder demostrar que l'antecedent de MINOCA sense altres factors de risc cardiovasculars no seria suficient per a considerar aquests pacients "Risc molt alt" i, per tant, no seria necessari extremar l'objectiu de c-LDL a <55mg/dl i al menys 50% de reducció.

Paraules clau: cardiologia, colesterol, esdeveniment cardiovascular, estatines, prevenció secundària.

ABSTRACT

Evaluation of lipid-lowering treatment in patient' with MINOCA: A randomized Clinical trial.

Introduction. Every year about 100,000 cases of Acute Myocardial Infarction (AMI) occur in Spain, of which 5-6% are diagnosed with MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries). MINOCA presents notable epidemiological and pathophysiological differences with AMI with obstructive coronary involvement. Although acute management is similar in both cases, its specific characteristics are determined as independent entities in terms of treatment and follow-up.

There is no severe scientific evidence on lipid lowering therapy in patients with MINOCA, and current recommendations appear to be dubious; since it usually presents with low atherosclerotic load and is more frequent in patients with low cardiovascular risk, unlike AMI.

This study aims to analyse the indication of lipid lowering treatment as secondary prevention in patients with MINOCA and LDL-c (*low density lipoprotein cholesterol*) levels in the target range for low cardiovascular risk.

Methods. Double-blind, unicentric pharmacological clinical trial of equivalency. It includes 488 patients from Vall d'Hebrón Hospital (Barcelona, Spain), diagnosed with MINOCA and LDL-c levels in the target range for low cardiovascular risk.

Patients who meet selection criteria between May 2020 and May 2021 will be assigned to one of the two study groups using random blocks of 4 and 6 subjects with a 1:1 allocation ratio through a computarized randomised selection program

Both groups will be given a tablet with the same morphology. The intervention group will be given Simvastatin 40 mg tablet. Both tablets will be administered orally every 24 hours. Intervention and control group will need to start the treatment 30 days after MINOCA and maintain through the following 36 months of follow-up to measure the occurrence of cardiovascular events.

All participants will receive the same cardioprotective treatment: ACEI, beta-blocker and double ant aggregation.

Expected results: with this clinical trial, it is expected to demonstrate that history of MINOCA without other cardiovascular risk factors would not be reason enough to consider such patients as "very high risk". Reason why the therapeutic goal of LDL-c at <55mg/dl and at least 50% reduction wouldn't be needed, contrary to AMI.

Keywords: cardiology, cardiovascular event, cholesterol, secondary prevention, statins.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Cada año se presentan cerca de 100.000 casos de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) en España,¹ de los cuales aproximadamente un 5-6% son diagnosticados de MINOCA (*Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*).^{2,3} Esta prevalencia puede variar en función de la bibliografía consultada, oscilando entre el 3,5% al 15%, pudiendo atribuirse estas diferencias a las distintas características que presentan las poblaciones estudiadas.⁴

Las características epidemiológicas del IAM con afectación coronaria obstructiva (IAM-ACO) y MINOCA son relevantemente diferentes. MINOCA suele presentarse en individuos más jóvenes, de hecho, en una gran revisión sistemática la edad promedio de los pacientes con MINOCA fue de 58 años, en comparación con 61 años en aquellos con IAM-ACO.² Además, cerca del 43% de la población con MINOCA son mujeres, a diferencia del IAM-ACO, en que estas solo representan el 24%.² Destacar también que MINOCA es más probable que ocurra en pacientes de raza negra y etnia hispana.⁵

La prevalencia de factores de riesgo también varía entre pacientes con MINOCA *versus* IAM-ACO. En MINOCA hay menor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo o antecedentes familiares de cardiopatía isquémica que en pacientes con IAM y afectación coronaria obstructiva.^{5,6}

Por lo que refiere a la etiología de MINOCA, parece de gran importancia identificarla, ya que puede comportar implicaciones pronosticas y justificar terapias específicas. Algunas de las etiologías o hipótesis descritas como causas de MINOCA son: espasmo de arterias coronarias, trombosis, disrupción plaquetaria, disección coronaria espontanea, síndrome de Takotsubo, arterioesclerosis no obstructiva con remodelamiento positivo, miocarditis y trombolisis espontánea o autolisis de trombosis coronaria.^{3,6-8}

Por lo que refiere al pronóstico de MINOCA, se calcula que la mortalidad por todas las causas durante el ingreso hospitalario es aproximadamente del 0,9-1,1%, alcanzando una tasa estimada de mortalidad general del 4,7%.^{2,6}

Aun así, se muestra que la enfermedad coronaria no obstructiva (MINOCA) tiene tasas más bajas de eventos adversos cardiovasculares que el IAM con afectación coronaria obstructiva (7,7% y 22,2% respectivamente) y menores tasas de revascularización coronaria (0% y 19,5%).⁹

Por lo que refiere al manejo de MINOCA, tal como indica la American Heart Association⁶ se distinguen cuatro etapas fundamentales: inicialmente se realiza el soporte emergente, debido a que pueden requerir tratamiento urgente para arritmias potencialmente mortales o shock cardiogénico. Seguidamente, debe tratarse de establecer la causa subyacente de esta entidad, ya que puede conllevar repercusiones terapéuticas. El tercer escalón de manejo corresponde a las terapias cardioprotectoras, que engloba el tratamiento farmacológico, la modificación de factores de riesgo con terapias no farmacológicas y la rehabilitación cardíaca. Por lo que refiere al tratamiento cardioprotector convencional, hasta el momento, se indica el mismo que en el IAM-ACO, consistente en doble antiagregación, estatinas, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor angiotensina II (ARAII) y betabloqueantes; tratamiento que debe considerarse de forma individual en pacientes MINOCA, ya que se dirigen en gran medida al proceso aterotrombótico, el cual es reducido o mínimo en esta entidad. Finalmente, como último eslabón deben indicarse terapias dirigidas a la etiología de MINOCA, en caso necesario.6

La dudosa indicación de estatinas de forma rutinaria como prevención secundaria en pacientes MINOCA reside tanto en las características propias de estos pacientes, siendo generalmente más jóvenes y con baja prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, como en la baja carga ateroesclerótica de la entidad no obstructiva. La toma de estatinas va dirigida en gran medida al tratamiento de la ateroesclerosis, una enfermedad crónica, progresiva y generalizada, con el objetivo de prevenir la aparición de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. En este caso, la baja carga ateroesclerótica de MINOCA, apoya la dudosa indicación de estatinas en esta entidad. 10

Por el contrario, los beneficios del uso de estatinas en prevención secundaria en pacientes que han sufrido IAM-ACO se han demostrado de forma inequívoca.¹¹ En este grupo de pacientes los beneficios aportados por el tratamiento hipolipemiante

superan sus riesgos. Es por ello que se recomienda en pacientes con infarto agudo de miocardio y afectación coronaria obstructiva el inicio del tratamiento con estatinas de forma precoz e intensiva, tras haber demostrado una mayor reducción de riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular frente a las terapias menos intensivas, 12,13,14 pese no haber demostrado superioridad en la reducción de la mortalidad total por todas las causas. 13

Además, según la guía de práctica clínica publicada por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)¹¹ para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST (IAMCEST), se recomienda iniciar o continuar el tratamiento con estatinas después del ingreso hospitalario en todos los pacientes con IAMCEST independientemente de los valores iniciales de colesterol, con un nivel de evidencia A (datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis) clase I (evidencia y/o acuerdo general de que determinado tratamiento es beneficioso, útil, efectivo. Está indicado, se recomienda).^{11,14} Habiéndose demostrado el beneficio de la terapia hipolipemiante en pacientes con IAM-ACO y valores adecuados de colesterol, podría realizarse un paralelismo en pacientes MINOCA y niveles adecuados de colesterol y sospechar que podrían beneficiarse también de la terapia hipolipemiante.

Cabe destacar que el tratamiento con estatinas no está exento de riesgos o reacciones adversas. Se ha observado en diferentes metaanálisis^{15,16} una mayor tasa de abandono del tratamiento debido a efectos adversos con las estatinas a dosis intensivas comparado con las dosis bajas. Destacar que la toma de estatinas a dosis altas puede llegar a comportar importantes efectos adversos, como miopatías, rabdomiolisis, transaminitis, diabetes mellitus¹⁷, hemorragia intracerebral, etcétera.

De acuerdo con los resultados de un reciente metaanálisis, ¹⁸ no se encontraron diferencias significativas en mortalidad cardiovascular entre el uso de diferentes estatinas; datos que concuerdan con los hallazgos de un anterior ensayo clínico aleatorizado, que compara estatinas a altas dosis (Atorvastatina) *vs* dosis habituales (Simvastatina) en pacientes en prevención secundaria, no encontrando diferencias en mortalidad cardiovascular o por todas las causas. ¹⁹

La SEC y la Sociedad Europea de Ateroesclerosis (EAS)²⁰ publicaron una actualización sobre el manejo de dislipemias en 2019, en la que definen los objetivos

terapéuticos de colesterol LDL (*low density lipoprotein*) para los respectivos niveles de riesgo cardiovascular. Para enfermedad cardiovascular (ECV) establecida coronaria, cerebral o periférica, considerado "riesgo muy alto", se debe extremar el objetivo terapéutico a <55mg/dl y al menos, una reducción del 50%. En dicha actualización no se especifican los objetivos terapéuticos de MINOCA. Al no haber evidencia científica al respecto, en la práctica clínica habitual, por paralelismo con IAM-ACO se extrema el objetivo terapéutico de MINOCA del mismo modo que se realiza en la entidad obstructiva.

A pesar de ello, las notables diferencias epidemiológicas, clínicas y de factores de riesgo respecto a IAM-ACO, sugieren que deban ser estudiadas y tratadas como patologías independientes. Debido a que el infarto agudo de miocardio sin afectación coronaria obstructiva suele aparecer en pacientes con menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y por la propia fisiopatología de dicha entidad, se pone en duda que deban tratarse como pacientes de alto riesgo cardiovascular, únicamente por haber sufrido dicho evento no obstructivo.

En 2016 la Sociedad Europea de Cardiología publicó el primer consenso de expertos internacional acerca de la clínica, diagnóstico, manejo y tratamiento de MINOCA⁷. En él, se propone el uso de aspirina y estatinas como tratamiento de rutina, aunque manifiesta que hasta el momento, por la evidencia disponible, se trata de recomendaciones empíricas. Además, expone la necesidad de conocer si las estrategias de tratamiento se traducen en una mejora en el número de eventos cardiovasculares.

Fue en 2018 cuando la Sociedad Española de Cardiología publica la cuarta definición universal de infarto agudo de miocardio, en la que se incluyen los criterios diagnósticos de MINOCA²¹.

Diferentes estudios observacionales^{22,23} respaldan dicho consenso internacional de expertos referente al beneficio de la terapia con estatinas en el tratamiento de prevención secundaria de MINOCA, además de concluir que la terapia con IECA o ARAII poseen un efecto beneficioso en estos pacientes.

Un estudio prospectivo publicado en enero 2020²⁴, investigó la asociación entre el tratamiento cardioprotector convencional y la aparición de eventos cardiovasculares

a medio plazo en pacientes con MINOCA, concluyendo que la terapia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona proporciona beneficios a pacientes con MINOCA, a diferencia de la doble antiagregación, β bloqueantes y estatinas, que no tuvieron efectos sobre la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores. Refiere además que estos resultados deben considerarse preliminares y justifican la confirmación de estudios más amplios.

La terapia con estatinas aporta grandes beneficios en pacientes con IAM-ACO, y por ello se recomienda su uso de forma precoz e intensiva posterior al episodio isquémico, independientemente de los niveles de colesterol. Al considerarse esta patología de riesgo cardiovascular muy alto,²⁰ se debe extremar el objetivo terapéutico a <55mg/dl y al menos, una reducción del 50%. En el caso de pacientes afectos de MINOCA, se desconoce el equilibrio riesgo-beneficio del uso de la terapia hipolipemiante, que podría diferir ampliamente del contexto IAM-ACO por la menor carga ateroesclerótica de esta entidad no obstructiva. Además, a pesar de sugerirse un potencial beneficio de las medidas de prevención secundaria con estatinas, se desconoce el tipo de fármaco, dosis y duración óptima.

Es por todo ello que, a pesar de la existencia de datos sugiriendo un beneficio de las terapias cardioprotectoras como prevención secundaria en pacientes MINOCA, ²⁵ al no haber datos de estudios de elevada evidencia disponibles, se desconoce el mejor tratamiento para esta patología.

La *American Heart Asociation* publica en marzo de 2019 la necesidad de investigación adicional para determinar la terapia óptima para individuos con MINOCA⁶. Expone la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para determinar la eficacia del tratamiento de prevención secundaria de MINOCA, sugiriendo como terapia candidata a investigarse: beta-bloqueantes, IECA/ARAII, estatinas, antiagregantes, bloqueantes de canales de calcio.

De este modo, debido a la controversia en la bibliografía disponible referente al uso de estatinas como prevención secundaria en pacientes con MINOCA, hasta la realización de nuevos estudios de mayor evidencia, el manejo óptimo de MINOCA sigue siendo desconocido.

1.2. Objetivos

El objetivo primario de este estudio es evaluar el tratamiento con estatinas en prevención secundaria para pacientes que han sufrido un MINOCA y poseen niveles de c-LDL en rango objetivo para riesgo cardiovascular bajo.

El objetivo secundario de este estudio es evaluar el periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MINOCA hasta un posible evento cardiovascular secundario.

1.3. Hipótesis

La incidencia de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de MINOCA y niveles de colesterol LDL en rango objetivo para riesgo cardiovascular bajo será equivalente en los pacientes que reciban tratamiento con estatinas y aquellos que reciban placebo.

El tratamiento con estatinas y placebo será equivalente en cuanto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MINOCA hasta un posible evento cardiovascular secundario.

2. METODOLOGIA

2.1. Diseño del estudio

El diseño consiste en un ensayo clínico aleatorizado farmacológico de equivalencia doble ciego para evaluar el tratamiento hipolipemiante en pacientes con MINOCA y niveles de colesterol LDL en rango objetivo para riesgo cardiovascular bajo, realizado en el Hospital Universitari Vall d'Hebrón. El periodo de reclutamiento se iniciará en mayo 2020 y finalizará en mayo 2021. Cada participante será seguido durante 36 meses a partir del momento de su reclutamiento.

2.2. Participantes

2.2.1. Criterios de selección de los participantes

La población de estudio incluye todos aquellos pacientes que sean diagnosticados de MINOCA en el Hospital Universitari Vall d'Hebrón y cumplan criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Edad entre 40 y 70 años.
- Diagnóstico de MINOCA según los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología. (Ver Anexo 1)
- Niveles de c-LDL <116mg/dl en el momento del diagnóstico de MINOCA.
 - Menor de 100mg/dl si SCORE cardiovascular ≥2 y <5. (Ver Anexo 2)
 - Menor de 100mg/dl si diabetes mellitus (tipo 1 o 2) sin factores de riesgo asociados y evolución inferior a 10 años.
- No estar tomando estatinas durante la aparición del evento ni 6 meses previos a él.
- Transcurso menor de 30 días del evento MINOCA.
- Entender, aceptar y firmar el consentimiento informado de participación en el ensayo.

Criterios de exclusión:

- Contraindicaciones para la toma de estatinas (como hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes...).
- Embarazo.

- Situaciones clínicas definidas por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y Sociedad Europea de Arterioesclerosis (EAS) (2019), como factores riesgo cardiovascular "muy alto" que obliguen a extremar el objetivo terapéutico de c-LDL a <55mg/dl y al menos 50% de reducción:</p>
 - Enfermedad cardiovascular ateromatosa (ECVA) establecida:
 coronaria, cerebral, periférica.
 - ECVA inequívocamente definida mediante técnicas de imagen (TAC, RMN, ecografía...).
 - Diabetes tipo 1 o 2, con lesión orgánica o tres o más factores de riesgo adicionales. Diabetes tipo 1 de larga evolución (>20 años).
 - Enfermedad renal crónica con Filtrado glomerular <30ml/min/1,7m3.
 - o Hipercolesterolemia familiar con ECVA o un factor de riesgo adicional
 - o SCORE ≥10
- Situaciones clínicas definidas por la SEC y EAS, como factores riesgo cardiovascular "extremo", que obliguen a extremar el objetivo terapéutico de c-LDL a <40mg/dl:
 - ECVA recidivante (<2años) a pesar de C-LDL en objetivos.
- Situaciones clínicas definidas por la SEC y EAS, como factores riesgo cardiovascular "alto", que obliguen a extremar el objetivo terapéutico de c-LDL a <70mg/dl y al menos 50% de reducción:
 - Colesterol LDL >4,9mmol/l o presión arterial >180/110mmHg.
 - Diabetes tipo 1 y 2 con más de 10 años de evolución o hasta dos factores de riesgo adicionales.
 - o SCORE ≥5 y <10.
 - Enfermedad renal crónica con Filtrado glomerular entre 59 y 30ml/min/1,7m3
 - Hipercolesterolemia familiar sin factores de riesgo adicionales
- Cualquier condición que, a juicio médico, pueda dificultar al paciente cumplir con el tratamiento y/o seguir el protocolo del estudio. (Ya sea por factores biológicos como la disfagia, o factores sociales como podría ser la presencia de barrera idiomática).

2.3. Procedencia en que se registraron los datos

El estudio tendrá lugar en el servicio de cardiología del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, por ser un centro con elevada actividad donde se realizan cateterismos cardíacos, situado en Barcelona (Catalunya, España).

El periodo de reclutamiento se iniciará en mayo 2020 y finalizará en mayo 2021. Cada participante se seguirá durante 36 meses a partir del momento de su reclutamiento, de forma que el estudio finalizará en mayo 2024.

2.4. Intervención

La intervención consiste en administrar Simvastatina 40mg o placebo, en función del grupo al que pertenece el participante, asignado de forma aleatoria. Deberá iniciarse antes de los 30 días posteriores al evento MINOCA y mantenerse durante 36 meses.

En el grupo intervención se indicará Simvastatina 40mg en comprimidos vía oral, auto-administrado cada 24h en la cena. Los participantes deberán recoger el fármaco en el hospital de referencia del estudio (Hospital Universitari Vall d'Hebrón). El tratamiento con Simvastatina se realizará durante los 36 meses de seguimiento del participante.

El control se realizará con un fármaco placebo (compuesto inocuo), que se presentará en el mismo formato, coincidiendo a su vez en estética, sabor, olor y posología con el fármaco activo. Del mismo modo, se deberá auto-administrará el participante cada 24h, en la cena, en forma de comprimido de administración vía oral. El participante, igual que en el grupo intervención, deberá recoger el fármaco en el Hospital Universitari Vall d'Hebrón. El tratamiento con placebo se realizará durante los 36 meses de seguimiento del participante.

Tanto grupo control como grupo intervención recibirán el mismo tratamiento cardioprotector: IECA, beta-bloqueante y doble antiagregación, de forma que, la única diferencia entre ambos grupos residirá en el tratamiento con Simvastatina/placebo.

2.5. Outcome

El *outcome* principal es la aparición de un evento cardiovascular, incluyendo:

- Nuevo diagnóstico de MINOCA.
- Enfermedad cardiovascular ateromatosa establecida: coronaria, cerebral o periférica.
- Debut de insuficiencia cardíaca.
- Éxitus de causa cardiovascular.

La aparición de estos eventos se evaluará en cada consulta presencial mediante la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias, cuando se requieran; y en visitas telefónicas mediante la anamnesis. El diagnóstico de cada uno de ellos deberá realizarse según los criterios indicados en el Anexo 1.

Como *outcome* secundario se evaluará el periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MINOCA hasta un posible evento cardiovascular secundario.

Otras variables que se recogerán son: edad (medida en años, recogida en cada visita), sexo (recogida al inicio del estudio) y etnia, hábito tabáquico, tensión arterial y niveles de colesterol total para el cálculo del SCORE cardiovascular (recogido en cada visita).

2.6. Seguimiento

En primer lugar, se contactará con el hospital en cuestión y se le planteará el estudio, su dinámica de seguimiento y monitorización.

Cada médico especialista del Hospital Universitari Vall d'Hebrón será el encargado de reclutar a pacientes. Cuando un paciente sea diagnosticado de MINOCA y cumpla los criterios de selección, el médico responsable deberá explicarle el funcionamiento y finalidad del estudio, ofreciéndole la hoja de información al paciente (ver Anexo 7) y el consentimiento informado (ver Anexo 8).

Una vez aceptado y firmado el consentimiento informado, este será enviado al grupo de investigación.

El equipo investigador estará formado por personal de diferentes disciplinas:

- Farmacia: encargados de preparar las píldoras de Simvastatina y placebo en cajas con el código correspondiente de cada participante (facilitado por el grupo de analistas). (Ver Anexo 3, Figura 2)
- Enfermería: quienes dispensarán la medicación, realizarán analíticas sanguíneas y urianálisis, harán determinaciones de peso y talla, y se encargarán del asesoramiento para el abandono del hábito tabáquico y recomendaciones de dieta cardiosaludable.
- Medicina: encargados de realizar las visitas presenciales y telefónicas para detectar la aparición de nuevos eventos cardiovasculares, reacciones adversas o efectos secundarios del medicamento, entre otros.
- Estadística: quienes serán conocedores de qué código corresponde a cada participante y el fármaco que está tomando. (Ver Anexo 3, Figura 3) De este modo, en caso de alergia, efectos secundarios graves, o cualquier otra causa mayor, podrá informarse al sujeto en cuestión o al profesional que le atienda de qué fármaco estaba recibiendo.

Cada participante será asignado informáticamente, de forma aleatoria, a un grupo (control o intervención) por una empresa externa. Esta empresa proporcionará diferentes listas a los diversos profesionales, de modo que el equipo de medicina y enfermería serán conocedores de qué código corresponde a cada paciente (para poder entregarles la medicación adecuada), el grupo de farmacia dispondrá de una lista que relacione los diferentes códigos con el fármaco correspondiente y, finalmente, el grupo de analistas, que no están cegados, serán conocedores de qué código y qué fármaco corresponde a cada participante. En el Anexo 3 se observan las diferentes tablas de qué dispondrán los diversos profesionales, creadas por dicha empresa externa.

Gracias a los datos de contacto presentes en el consentimiento informado, el equipo investigador contactará con los participantes, citándolos en consultas externas para realizar la primera visita.

En esta visita, se explicará detalladamente el funcionamiento del estudio, informando al participante de la importancia de informar al grupo de investigación ante cualquier evento que requiera hospitalización o acudir al servicio de urgencias, la realización

de analíticas sanguíneas y urianálisis rutinarios para monitorizar su evolución, entre otros. Posteriormente, se proseguirá la consulta como el resto de visitas presenciales. (Ver Anexo 4)

Se establecerá contacto con el participante cada 6 meses, intercalando visitas telefónicas y presenciales. De modo que se estructurará de la siguiente forma:

Mes 0	Mes 6	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30	Mes 36
Visita						
presencial	telefónica	presencial	telefónica	presencial	telefónica	presencial

Se considera "Mes 0" los primeros 30 días posteriores al evento MINOCA.

Al requerir los resultados de la analítica sanguínea y del urianálisis previamente a la visita (tanto presencial como telefónica), se realizará en el mismo mes pero días previos a dicha visita. Además, se aprovechará para entregar la medicación al participante. De forma que:

Mes 0	Mes 6	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30	Mes 36
Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación						

La medicación será dispensada en el Hospital Universitari Vall d'Hebrón por el grupo de enfermería cuando el participante acude a realizarse la analítica sanguínea y urianálisis. Tanto el placebo como el fármaco activo serán estéticamente iguales: mismo color, tamaño y forma, preparadas en cajas con el código del sujeto anotado en cada una de ellas.

En las consultas presenciales se realizará una visita con enfermería y otra con medicina. A continuación se detallan los aspectos que se trataran en cada una de las visitas:

- Enfermería realizará:

 Determinación de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (TA), tabaquismo y enolismo. Todos ellos son factores de

- riesgo cardiovascular, por lo que es importante tener un buen control de estos.
- Fomentar hábitos de vida saludables. En pacientes en prevención secundaria es muy importante un buen control de la dieta, ejercicio físico y hábitos tabáquicos y enólicos. En la visita se comentará con el participante este aspecto, ofreciendo información acerca de dieta, ejercicio físico y deshabituación tabáquica y/o enólica.
- Confirmar adherencia terapéutica. Durante esta visita se confirmará que el participante está tomando adecuadamente la medicación indicada.
- El equipo médico se encargará de:
 - Detectar eventos cardiovasculares. Se interrogará sobre posibles episodios de dolor torácico, debut de insuficiencia cardiaca, arteriopatía, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
 - Detectar posibles reacciones adversas o secundarias al medicamento. Se preguntará por la aparición de nueva clínica gastrointestinal (diarreas, digestiones pesadas, reflujo gastroesofágico), dolores musculares, peor descanso nocturno o neurológica (olvidos frecuentes, desorientación, alteraciones en la memoria), etcétera.
 - Resolver dudas. Se aprovechará la visita para resolver dudas de cualquier índole.

Cada 6 meses se realizará una analítica sanguínea, en la que se determinaran niveles de:

- Colesterol total.
- Colesterol LDL (low density lipoprotein).
- Colesterol HDL (high density lipoprotein).
- Triglicéridos.
- Función hepática (AST, ALT, GGT).
- Función renal (filtrado glomerular, creatinina).
- Iones (sodio, potasio, cloro).
- Glucemia (glucemia basal (en ayunas) y hemoglobina glicosilada).

Se realizará también un urianálisis en que se determinará la presencia de hematuria y proteinuria, ya que se han observado casos de ello con la toma de estatinas a dosis elevadas, no asociados a disminución de la actividad renal.

Además, se realizará un electrocardiograma para detectar de forma precoz posibles alteraciones eléctricas del miocardio.

En cada visita presencial deberá completarse una ficha (ver Anexo 4) en que se indicará el número de visita presencial y la fecha, los datos del participante (código, género, edad y etnia), información clínica básica (peso, talla, IMC, perímetro abdominal, antecedentes patológicos y antecedentes personales), factores de riesgo cardiovascular (tabaco, dieta, ejercicio físico....), datos obtenidos de la anamnesis dirigida y exploración física, y resultados de las exploraciones complementarias (electrocardiograma, analítica sanguínea y urianálisis).

Por otro lado, las visitas telefónicas, realizadas por el equipo médico, consistirán en:

- Confirmar adherencia terapéutica: asegurar que el participante está tomando adecuadamente la medicación indicada.
- Detectar eventos cardiovasculares. Se interrogará sobre posibles episodios de dolor torácico, debut de insuficiencia cardiaca, arteriopatía, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
- Detectar posibles reacciones adversas o efectos secundarios del medicamento. Se preguntará por la aparición de nueva clínica gastrointestinal (diarreas, digestiones pesadas, reflujo gastroesofágico), dolores musculares, peor descanso nocturno o neurológica (olvidos frecuentes, desorientación, alteraciones en la memoria), etcétera.
- Resolver dudas. Se aprovechará la llamada para resolver dudas de cualquier índole.

Del mismo modo que ocurre con las visites presenciales, deberá completarse una ficha para cada visita telefónica. (Ver Anexo 5) En ella se indicará el número de visita telefónica, la fecha, datos del participante (código, género, edad y etnia) y datos obtenidos de la anamnesis dirigida.

En caso de detectar alguna reacción adversa al fármaco, sospecha de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, o presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares añadidos que obliguen a la toma de estatinas (ver Anexo 6), se citará al participante en consultas para realizar una correcta anamnesis, exploración física y, en caso necesario, exploraciones complementarias. Con esta información se decidirá sobre la continuidad del sujeto en el estudio.

Criterios de finalización de la participación en el ensayo clínico:

- Aparición reacción alérgica a la estatina.
- Aparición efectos secundarios graves o incontrolables a las estatinas.
- Aparición de cualquier condición que obligue a la administración de estatinas.
 (Ver Anexo 6).
- Voluntad del participante de finalizar su participación en el estudio.

2.7. Aleatorización

2.7.1. Generación de la secuencia

La aleatorizar de los participantes en grupo "Control" y grupo "Intervención" se realizará mediante un código generado por un ordenador, ofrecido por una empresa externa. Se realizarán bloques aleatorios de 4 y 6 pacientes con una razón de asignación 1:1.

2.7.2. Mecanismo de ocultación de la asignación

Tanto Simvastatina como placebo se dispensarán en comprimidos de idéntica apariencia, sabor, olor y posología. Los comprimidos serán entregados en cajas de igual estética, que contendrán el código del participante que les habrá proporcionado el sistema informático de aleatorización, relacionando cada código con el grupo (intervención / control). (Ver Anexo 3, Figura 2).

De este modo, el equipo de farmacia será conocedor de qué fármaco corresponde a cada código numérico y, por el contrario, enfermería conocerá el código correspondiente a cada participante. (Ver Anexo 3)

2.8. Implementación

Los participantes serán reclutados por los especialistas de cardiología del Hospital Universitari Vall d'Hebrón. La aleatorización será realizada informáticamente por una empresa externa, que proporcionará a enfermería el código con el que identifica a cada participante para así poder entregar el fármaco correspondiente a cada uno.

2.9. Enmascaramiento

Se realizará un doble cegado de la asignación, que incluye participantes e investigadores. Todos ellos se mantendrán enmascarados durante todo el proceso de seguimiento y evaluación de resultados.

El cegado de los participantes permitirá reducir el riesgo de sesgo de información que pude surgir bajo la influencia física o psicológica del conocimiento de la intervención recibida. El grupo intervención, que recibe el fármaco activo (Simvastatina), puede considerar un estado de "falsa protección cardiovascular" y, por ello, por ejemplo, podría no seguir con las recomendaciones higiénico-dietéticas. Del mismo modo, el grupo control, si conociera que está tomando placebo podría consumir productos de herboristería, ser más estrictos con las medidas dietéticas y de ejercicio físico o sentirse "desprotegidos" para otro evento cardiovascular y vivirlo como un estresor, lo que podría sesgar los resultados. Además, el cegado de los sujetos puede mejorar la adherencia de los participantes a la intervención asignada, disminuyendo las pérdidas en el seguimiento.

Cegar a los investigadores permite mantener la igualdad de los grupos durante la ejecución del estudio. Al conocer que sus pacientes están recibiendo placebo podrían, inconscientemente, ser más estrictos en las recomendaciones de otras terapias (co-intervenciones) que podrían alterar los resultados. Por otro lado, si conocieran qué sujetos reciben placebo podrían relativizar la clínica de efectos adversos al fármaco que explicara el participante. Podrían ser más estrictos en la adherencia terapéutica en el grupo intervención que en el control, etcétera. Es por todo ello que se considera necesario cegar a los investigadores.

No se realizará un triple ciego porque no se considera una fuente de sesgo que el análisis y evaluación de datos se realice conociendo la identidad de los grupos. Los resultados no son susceptibles de interpretación, ya que la principal variable de

estudio es la aparición de eventos cardiovasculares (que considera el facultativo, que sí está cegado). El hecho de que los parámetros a evaluar no tengan un componente susceptible de interpretación permite no cegar a los analistas.

Por otro lado, en caso de que se requiriera saber el grupo (control o intervención) de un participante determinado, el grupo de analistas sería capaz de informar del fármaco que recibe ese sujeto en concreto.

2.10. Muestra

El tamaño muestral se calcula mediante la calculadora GRANMO para dos proporciones independientes. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 244 sujetos en el primer grupo y 244 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0.1 y el grupo 2 de 0.2.

Así pues, se requiere un tamaño muestral total de 488 participantes, distribuidos en dos grupos (control e intervención) de igual tamaño, formado cada uno por 244 sujetos.

2.11. Plan estadístico

El análisis del *outcome* primario (aparición de eventos cardiovasculares en los 36 meses de seguimiento), al ser una variable categórica nominal (evento sí / evento no), se evaluará mediante porcentajes. Para ver diferencias entre grupos se utilizará Chi-Cuadrado.

El método estadístico utilizado para evaluar el *outcome* secundario (tiempo transcurrido, en semanas, desde el diagnóstico de MINOCA hasta un posible evento cardiovascular secundario), al ser una variable cuantitativa, se evaluará media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo. Para ver diferencias entre grupos se realizará el test ANOVA.

Se realizará el análisis por intención de tratar, que incluye todos los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a cada grupo originariamente y el análisis por protocolo, incluyendo en el análisis únicamente los participantes que recibieron el

tratamiento y siguieron el protocolo. Se utilizarán ambos análisis para evitar posibles sesgos y aportar al estudio mayor validez.

Para valorar si los grupos son comparables, se realizará un análisis descriptivo de las variables en tabla según grupo. La variable categórica "sexo", será expresada en frecuencia. Las variables cuantitativas, como edad o SCORE cardiovascular serán descritas con la media y la desviación estándar para cada grupo.

El dintel mínimo de no inferioridad o margen de no inferioridad (valor δ), se fija en 0,2 como diferencia en ambos grupos, ya que se espera un efecto pequeño. Es decir, se permite como máximo que el efecto de Simvastatina (intervención) respecto a placebo (control) difiera como máximo 0,2.

Para asegurar significación estadística, se requiere un intervalo de confianza del 95% y un p-valor <0,05.

2.11.1. Métodos de análisis adicionales (análisis de subgrupos)

Se evaluarán otras variables secundarias: edad, sexo y SCORE cardiovascular.

Por lo que refiere a "edad", se dividirá a los participantes de cada grupo (tanto control como intervención) en tres franjas: (1) 40-50 años, (2) 51-60 años y (3) 61-70 años. Para conocer las posibles diferencias entre grupos se realizará el test estadístico Chi-Cuadrado.

Para saber si la aparición de eventos cardiovasculares está influida por el sexo de los participantes, se determinará para ambas intervenciones (placebo y Simvastatina), si existen diferencias significativas entre el grupo "Hombres" y "Mujeres", mediante Chi-Cuadrado.

Finalmente, por lo que refiere al SCORE cardiovascular, se estratificará en cuatro grupos: (1) 0-1%, (2) 2-4%, (3) 5-9%, (4) ≥10% (Ver Anexo 2). Para determinar las posibles diferencias entre grupos se realizará el test estadístico Chi-Cuadrado.

3. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizará siguiendo los requisitos legales actuales, de acuerdo con los principios generales establecidos en las guías éticas internacionales para la investigación biomédica que involucran sujetos humanos, la Declaración de Helsinki, las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2016) en su cuarta edición y la Comisión de la Unión Europea 2005/28.

Por otro lado, el tratamiento de datos personales se realizará en base a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de datos.

Dado que la investigación incluye muestras de material biológico como sangre y orina, este estudio se adhiere al Real Decreto 1716/2011 sobre el tratamiento de muestras biológicas de origen humano, que serán desechadas una vez hayan aportado la información necesaria.

El Comité de ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebrón deberá aprobar el protocolo previamente al inicio del reclutamiento de participantes. Destacar que, cualquier cambio en el protocolo de estudio y/o en el documento de consentimiento informado deberá ser aprobado por el comité de ética (excepto si únicamente se realizaran cambios de logística o cuando sea necesario para eliminar riesgos inmediatos).

El investigador informará a los participantes sobre las características y funcionamiento del estudio, así como el carácter voluntario y confidencialidad de los datos, tanto de forma verbal como escrita a través de la Hoja de Información al paciente. (Ver Anexo 7) Se informará también que, en cualquier momento, siempre que el participante lo desee puede revocar el consentimiento informado, tanto de forma verbal como escrita. Posteriormente, si el paciente acepta participar en dicho estudio, se obtendrá el consentimiento informado por escrito (Ver Anexo 8), que debe ser firmado y fechado personalmente por el paciente y uno de los investigadores. Se proporcionará una copia del mismo a los pacientes.

Si el participante no está capacitado para dar su consentimiento, se informará de las características del estudio al representante legal autorizado, quien deberá firmar el consentimiento informado.

Los consentimientos, que contienen el nombre completo del participante y firma, serán impresos y archivados.

Los participantes serán informados de que sus datos serán codificados mediante un número aleatorizado. Cada analista del grupo de investigación dispondrá de una lista que permitirá identificar a cada participante con su código correspondiente (número aleatorizado) y el fármaco que recibe, por si fuera necesario en algún momento del estudio, identificar qué fármaco toma un participante determinado.

El acceso a los datos codificados que desvelen la identidad y datos médicos de los participantes solo se otorgarán a personas autorizadas (auditores, autoridades competentes, comisión de ética...) para la validación de los datos.

Se garantizará la confidencialidad de los datos recopilados, también en caso de publicación de resultados.

Se informará también a los sujetos que los datos serán almacenados durante 10 años después a la finalización del estudio, y posteriormente serán destruidos.

Al finalizar el estudio, en caso necesario, los participantes deberán realizar el control y seguimiento de factores de riesgo cardiovascular y manejo de prevención secundaria en el centro de atención primaria que les corresponda.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La duración del estudio y la intervención puede ser una limitación para este proyecto. Por un lado, podría ser que al inicio, el tratamiento con placebo fuera equivalente al tratamiento con estatinas, pero que pasados los 36 meses, este tratamiento hipolipemiante sea superior en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Por otro lado, al seguir durante 3 años a los participantes, realizando visitas cada 6 meses, puede verse afectada la adherencia al proyecto.

Por otro lado, podrían existir co-intervenciones que sesgaran el estudio. Como ejemplo destacar la dieta cardiosaludable, el ejercicio físico o el abandono del hábito tabáquico. El control de estos factores de riesgo podría suponer un sesgo si hubiera más adherencia a ellos en un grupo que en otro (intervención *versus* control). Para ello, en las diversas visitas que se realizan, tanto presenciales como telefónicas, se interroga sobre estos hábitos.

Otra posible limitación sería el cumplimiento terapéutico, ya que podría existir mayor adherencia terapéutica en un grupo que en otro (intervención o control) y, convertirse por ello en una fuente de sesgo.

Se debe tener en cuenta también el sesgo de selección, ya que, aquellos pacientes con evolución más tórpida de su evento MINOCA o con complicaciones del cateterismo, tratamiento antiagregante u otros, no quisieran participar en el estudio, por lo que se estarían perdiendo casos, quizá, de peor pronóstico.

Destacar también el sesgo de pérdida de participantes, ya sea por aparición de efectos secundarios al fármaco o desconfianza del tratamiento. La determinación de colesterolemia puede realizarse en farmacias o en centros sanitarios autorizados. El sujeto podría acudir de forma autónoma y realizar dicha determinación, consultando sus niveles de colesterol en sangre. La observación de niveles elevados de colesterol puede derivar en la pérdida de participantes por desconfianza en el tratamiento que reciben. Por otro lado, ante la aparición de un evento cardiovascular, el participante podría acudir a otro centro sanitario y no informar al equipo de investigación, pudiendo ser esta una fuente de sesgo.

5. RESULTADOS ESPERADOS

Los principales beneficiarios de este estudio son aquellos pacientes con niveles de colesterol LDL en rango objetivo para riesgo cardiovascular bajo y, generalmente, sin otros factores de riesgo cardiovascular que sufren un infarto agudo de miocardio sin afectación coronaria obstructiva.

Con la realización de este proyecto se espera poder demostrar que MINOCA no supone un elevado riesgo cardiovascular por sí solo, por lo que no sería necesario extremar el objetivo terapéutico de c-LDL a <55mg/dl y al menos 50% de reducción. Se pretende concluir que en aquellos pacientes con el único antecedente cardiovascular de MINOCA, sin otros factores de riesgo, y niveles adecuados de colesterol (para riesgo cardiovascular bajo), el tratamiento con placebo es equivalente al tratamiento con estatinas en cuanto a la probabilidad de aparición de un evento cardiovascular.

Con ello se evitaría administrar estatinas de forma rutinaria a todos los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio sin afectación coronaria obstructiva y, de este modo, evitar los posibles efectos adversos de este tratamiento.

Por otro lado, este estudio podría ofrecer mayor conocimiento sobre este tipo de infarto, y ser un eslabón más para poder realizar nuevos proyectos de investigación en pacientes MINOCA, y de esta forma, seguir investigando y estudiando su tratamiento óptimo.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1. J. Marrugat, R. Elosua, M. Grau, S. Sayols-Baixeras, I. Dégano. Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo candidatos a doble tratamiento antiagregante prolongado. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(5):480-487.
- 2. 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.
- 3. S. Pasupathy, R. Tavella, S.McRae, F. Beltrame. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries Diagnosis and Management. Eur Cardiol. 2015; 10(2):79–82.
- 4. Tamis Holland, and Hani Jneid. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality! JAHA 2018;7(13): e009635.
- 5. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003443.
- 6. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. 2019 Apr 30;139(18):e891-e908.
- 7. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J. 2017;38(3):143-153.
- 8. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J. 2015 Feb 21;36(8):475-81.
- 9. Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with

- no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). Am J Cardiol. 2013 Mar 1;111(5):643-8.
- 10. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. Rev Esp Cardiol. 2007 Feb;60(2):184-95.
- 11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
- 12. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. Eur J Prev Cardiol. 2017 Aug; 24 (12):1294-1296.
- 13. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart J. 2011;32:1409-15.
- 14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495–504.
- 15. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther. 2006 Jan;28(1):26-35.
- 16. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther. 2007 Feb;29(2):253-60.
- 17. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011 Jun 22;305(24):2556-64.

- 18. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. QJM. 2011 Feb;104(2):109-24.
- 19. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005 Nov 16;294(19):2437-45
- 20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
- 21. K. Thygesen, S. Alpert, S. Jaffe, R. Chaitman, J. Bax, D. Morrow, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol 2019; 72(1):72.e1-e27
- 22. Cho YK, Nam CW, Koo BK, Schulman-Marcus J, Hartaigh BÓ, Gransar H. Usefulness of baseline statin therapy in non-obstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) study. PLoS One. 2018 Dec 12;13(12):e0207194.
- 23. 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; 135:1481–1489.
- 24. Paolisso P, Bergamaschi L, Saturi G, D'Angelo EC, Magnani I, Toniolo S, et al. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. Front Pharmacol. 2020 Jan 31;10:1606.
- 25. Eggers KM, Hadziosmanovic N, Baron T, Hambraeus K, Jernberg T, Nordenskjöld A et al. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries: The Importance of Achieving Secondary Prevention Targets. Am J Med. 2018 May;131(5):524-531.e6.

- 26. V. Aboyans, J. Ricco, M. Bartelink, M. Björck, M. Brodmann, T. Cohnert, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). Rev Esp Cardiol. 2018;71(2):111.e1-e69
- 27. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Stroke. Diagnosis and therapeutic management of cerebrovascular disease. Rev Esp Cardiol. 2007 Jul;60(7):753-69.
- 28. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker, A. Auricchio, M. Böhm, K. Dickstein, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):938.e1-e59
- 29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1279-90

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1. Criterios diagnósticos de eventos cardiovasculares

A continuación se detallan los criterios diagnósticos de los eventos cardiovasculares considerados *outcomes* primarios, que son: nuevos diagnóstico de MINOCA, enfermedad cardiovascular ateromatosa establecida: coronaria, cerebral o periférica, debut de Insuficiencia Cardíaca y *éxitus* de causa cardiovascular.

7.1.1. MINOCA

En base a la cuarta definición universal de Infarto de Miocardio de 2018 se establecen los criterios diagnósticos de MINOCA⁷:

- Criterios de IAM (modificados en la "Cuarta definición universal de Infarto agudo de miocardio"):
 - a. Biomarcador cardíaco positivo (Troponinas): aumento y/o disminución en los niveles en serie, con al menos 1 valor por encima del límite de referencia superior al percentil 99.
 - b. Evidencia clínica de infarto de miocardio, incluyendo cualquiera de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia miocárdica.
 - Cambios isquémicos en el ECG.
 - Ondas Q patológicas.
 - Nueva pérdida de miocardio viable en imágenes de perfusión miocárdica.
 - Nueva anormalidad del movimiento de la pared regional en la imagen ventricular izquierda.
- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva en angiografía (arterias coronarias no obstructivas, es decir, sin estenosis ≥ 50%).
 Incluye pacientes con: arterias coronarias sanas (sin estenosis angiográfica), irregularidades luminales leves (estenosis angiográfica <30%) y lesiones ateroescleróticas moderadas (estenosis entre 30-50%).
- 3. Ningún otro diagnóstico alternativo específico para la presentación clínica (por ejemplo: causas no isquémicas como sepsis, embolia pulmonar y miocarditis).

7.1.2. Enfermedad Aterotrombótica Periférica

En la guía de 2017 de la Sociedad Española de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS),²⁶ se definen los diferentes criterios diagnósticos de las enfermedades aterotrombóticas de arterias carotídeas, vertebrales, mesentéricas, renales y de extremidades inferiores.

7.1.3. Ictus

A continuación se detallan los criterios diagnósticos de los diferentes tipos de ictus.²⁷

Criterios de ictus aterotrombótico (aterosclerosis de grandes arterias). Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotidea o vertebrobasilar.

- Criterios obligatorios
 - Estenosis significativa (> 50%), oclusión o placa ulcerada (> 2 mm de profundidad) en la arteria intracraneal o extracraneal ipsilateral, demostrada mediante dúplex/Doppler o estudio angiográfico (convencional, angio-RM o angio-TC).
 - o Ausencia de cardiopatía embolígena u otra etiología.
- Otros criterios que apoyan el diagnóstico:

Clínicos	Imagen	
 Presencia de soplo ipsilateral al infarto. Presencia de AIT previos, ipsilaterales al infarto. Historia previa de cardiopatía isquémica. Historia previa de claudicación intermitente de las extremidades inferiores. 	 En la TC/RM, presencia de un infarto no hemorrágico, de tamaño > 1,5 cm, cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar. En la angiografía, estenosis u oclusión del territorio vascular afectado. 	

Criterios de ictus isquémico cardioembólico:

- Criterios obligatorios:
 - o Presencia de una cardiopatía embolígena.
 - Exclusión de lesiones ateromatosas cerebrovasculares significativas (véanse los criterios de infarto aterotrombótico) y otras etiologías posibles.
- Otros criterios que apoyan este diagnóstico:

Clínicos	Imagen
 Déficit neurológico máximo instaurado bruscamente. Aparición durante la vigilia. Pérdida de consciencia (transitoria) y/o crisis comiciales al inicio del 	- En la TC, infarto de tamaño > 1,5 cm de localización generalmente cortical, en ocasiones hemorrágico, o múltiples infartos en diferentes territorios vasculares.
cuadro. -Múltiples infartos cerebrales simultáneos. - Infartos cerebrales o AIT previos en diferentes territorios vasculares. - Historia o coexistencia de embolismos sistémicos.	- En la angiografía: oclusiones angiográficas evanescentes, oclusión arterial aislada sin evidencia de lesiones ateroescleróticas o defecto central de relleno en la porción proximal de una arteria sin cambios ateroscleróticos.

7.1.4. Infarto Agudo de Miocardio

Para el diagnóstico de IAM, deben cumplirle los criterios diagnósticos expuestos en la cuarta definición universal de Infarto Agudo de Miocardio de 2018.²¹

Criterios IM tipo 1. Detección de un aumento o descenso de los valores de troponinas cardíacas con al menos 1 de los valores por encima del límite superior de referencia del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda
- Nuevos cambios isquémicos en el ECG
- Aparición de ondas Q patológicas
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales en la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con etiología isquémica

- Identificación de un trombo coronario por angiografía con imagen intracoronaria o por autopsia.

Criterios IM tipo 2. Detección de un aumento o disminución de los valores de troponinas cardíacas con al menos 1 de los valores por encima del límite superior de referencia del percentil 99, y evidencia de desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno miocárdico no relacionado con trombosis coronaria, en presencia de al menos 1 de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda
- Cambios isquémicos nuevos en el ECG
- Aparición de ondas Q patológicas
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared con un patrón compatible con una etiología isquémica.

7.1.5. Debut de Insuficiencia Cardíaca

Para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca deberán cumplirle los criterios diagnósticos definidos en la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica.²⁸

A continuación se exponen brevemente los criterios diagnósticos:

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida, requiere que se cumplan tres condiciones:

- 1. Síntomas típicos de IC.
- 2. Signos típicos de IC.
- 3. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) disminuida.

El diagnóstico de IC con fracción de eyección conservada, requiere que se cumplan cuatro condiciones:

- 1. Síntomas típicos de IC.
- 2. Signos típicos de IC.
- 3. FEVI normal o solo levemente disminuida y VI no dilatado

4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del ventrículo izquierdo, agrandamiento de la aurícula izquierda) y/o disfunción diastólica.

En la siguiente tabla se detallan los síntomas y signos de la Insuficiencia Cardíaca:

Síntomas	Signos		
Típicos	Más específicos		
Disnea	Presión venosa yugular elevada		
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular		
Disnea paroxística nocturna	Tercer sonido del corazón (ritmo de galope)		
Baja tolerancia al ejercicio	Impulso apical desplazado lateralmente		
Fatiga, cansancio, más tiempo de recuperación tras practicar ejercicio	Soplo cardíaco		
Inflamación de tobillos			
Menos típicos	Menos específicos		
Tos nocturna	Edema periférico		
Sibilancias	Crepitaciones pulmonares		
Sibilancias Aumento de peso (>2Kg por semana)			
	Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la		
Aumento de peso (>2Kg por semana)	Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares		
Aumento de peso (>2Kg por semana) Pérdida de peso (IC avanzada)	Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares Taquicardia		
Aumento de peso (>2Kg por semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Sensación de hinchazón	Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares Taquicardia Pulso irregular		
Aumento de peso (>2Kg por semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Sensación de hinchazón Pérdida de apetito	Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares Taquicardia Pulso irregular Taquipnea		
Aumento de peso (>2Kg por semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión	Crepitaciones pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Hepatomegalia		

7.1.6. Éxitus de causa cardiovascular

En el caso de realizarse autopsia (según voluntad de paciente y familiares), se considerará éxitus de causa cardiovascular cualquier afectación cardíaca que, a criterio del anatomopatólogo o forense, sea causa primaria y fundamental del fallecimiento. Además, los hallazgos deberán coincidir con la clínica, resultados de exploraciones complementarias realizadas al paciente y la orientación diagnóstica del facultativo.

En el caso de no realizarse autopsia, se considerará *éxitus* de causa cardiovascular aquél que ocurra como consecuencia directa de:

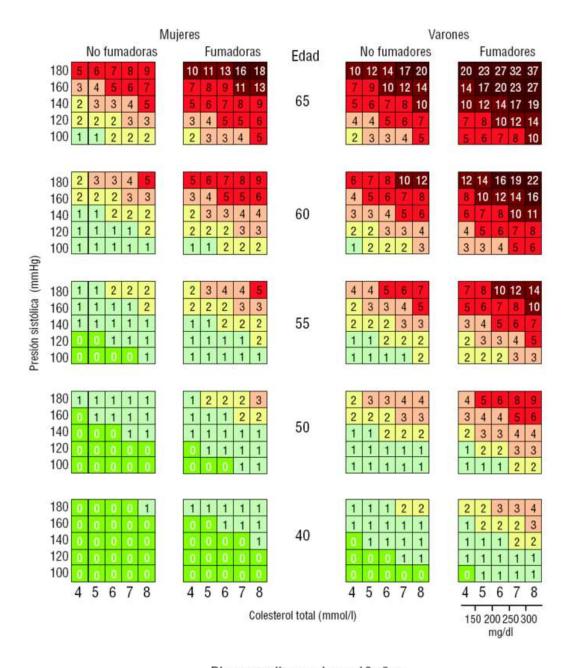
Infarto de miocardio tipo 3. Pacientes que sufren muerte cardiaca con síntomas compatibles con miocárdica isquemia acompañados de alteraciones presuntamente nuevas en el **ECG** 0 que mueren antes de obtenerse muestras sanguíneas para ventricular, la determinación de biomarcadores o antes de que se haya producido un aumento detectable.

Shock cardiogénico:

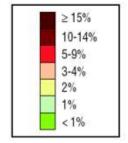
- Disminución de la presión arterial sistólica a <90mmHg o en pacientes hipertensos una reducción del 30% respecto a los niveles basales anteriores, por un tiempo mayor a 30 minutos.
- Presión de llenado ventricular elevada o normal, bajo gasto cardíaco y vasoconstricción periférica.
- Signos de hipoperfusión tisular y disfunción de órganos vitales.
- Tromboembolismo pulmonar diagnosticado por técnicas de imagen (Gammagrafía, angio TAC).
- Cualquier situación cardiovascular que, a criterio médico, sea causa fundamental o inminente del fallecimiento, y así lo haga constar en el certificado médico de defunción.

7.2. Anexo 2. SCORE Cardiovascular

Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad.



Riesgo cardiovascular en 10 años



7.3. Anexo 3. Información para los diferentes miembros del equipo de investigación

A continuación observaremos los modelos de cuadrante para cada miembro del equipo de estudio.

Fig1. Modelo de cuadrante del que dispondrán medicina y enfermería:

	Nombre completo del participante	Código
	Formato: Apellido1 Apellido2, Nombre	Código proporcionado por el sistema informático.
1	Ejemplo: Naqui Xicota, Laura	003498
2		
3		
4		

De este modo, cuando farmacia hace entrega de la caja de fármaco (placebo o estatina) con el código del participante correspondiente, el investigador sabrá cuál es la caja adecuada para cada paciente.

Fig2. Modelo de cuadrante del que dispondrá farmacia:

	Código del participante	Grupo intervención
	Código proporcionado por el sistema informático.	Placebo / Fármaco activo
1	003498	Fármaco activo
2		
3		
4		

Con esta tabla, farmacia sabrá que código corresponde a cada grupo intervención. Es decir: qué códigos debe poner en las cajas placebo y qué códigos debe poner en las cajas de estatinas. Además, de esta forma, no serían conocedores del nombre del sujeto.

Fig3. Modelo de cuadrante del que dispondrá el grupo de analistas:

	Nombre completo del participante	Código del participante	Grupo intervención
	Formato: Apellido1 Apellido2, Nombre	Código proporcionado por el sistema informático.	Placebo / Fármaco activo
1	Ejemplo: Naqui Xicota, Laura	003498	Fármaco activo
2			
3			
4			

Los analistas del equipo de investigación serán conocedores del brazo que corresponde a cada participante (placebo o fármaco activo) y su código, de forma que ante la aparición de alergia, hipersensibilidad, o necesidad, por causa mayor, de conocer el fármaco que está tomando un determinado sujeto, los analistas podrían proporcionar dicha información.

7.4. Anexo 4. Fichas para visita presencial

Ficha que deberá ser completada por el equipo médico en cada una de las visitas presenciales.

Visita presencial №		
Fecha/		
Datos del participante		
Participante (código): Género: [] Femenino [] Masculino Edad: años. Etnia:		
nformación clínica básica		
Peso : Kg.		
Гаlla: cm.		
MC : Kg/m ² .		
Perímetro abdominal: cm.		
Γ A : mmHg.		
Antecedentes patológicos: - Arritmia: [] Si (diagnostico en año)		
- Trasplante renal: [] Si (en año) [] No		
Antecedentes personales:		
 Historia familiar de primer grado de enfermedad coronaria prematura (<50años): [] Si [] No 		
Factores de riesgo cardiovasculares:		
Sobrepeso / Obesidad: [] Si [] No En caso afirmativo: grado		
Fabaco: [] Si [] No [] Exfumador (desde)		
Índice tabáquico: paquetes año.		
Enolismo: [] Si (UBEs/día) [] No		
Hipertensión arterial: []Si []No		

	Año diagnóstic	0:			
	Tratamiento: _				
Diabetes Mellitus:	[] Si [] No			
	Año diagnóstico:		_		
	Complicaciones r	micro/macro	ovascul	ares: []	Si []No
	En caso afirmativ	o, ¿Cuáles	?		
Ejercicio físico: [] Sedentarismo [] Leve [] Moderado [] Intenso					itenso
Dieta: cuestionario	de adherencia a la	a dieta med	diterráne	ea. ²⁹	
[] Menor de	9 puntos. Baja ad	herencia.			
[] Igual o ma	yor de 9 puntos. E	Buena adhe	erencia.		
<u>Anamnesis</u>					
Des de la última vi	sita:				
¿Ha presentado do	or torácico?	[] Si	[] No	0	
¿Ha presentado pa	pitaciones?	[] Si	[] N	[] No	
¿Ha aparecido disn	ea?	[] Si	[] No		
	Grado (según	NYHA):			
¿Ha presentado ma	reos?	[] Si	[] N	О	
¿Ha sufrido dolores	musculares?	[] Si	[] N	О	
¿Ha tenido digestio No	nes más pesadas	, dolor abd	ominal	o reflujo?	[]Si []
¿Ha percibido olvid	os o alteraciones o	de la memo	oria?	[] Si	[] No
¿Ha percibido peor descanso nocturno?			[] Si	[] No	
Otros síntomas:					
	_				
¿Ha requerido acuo	· ·			[] Si	
En caso afirmativo,	¿por qué motivo?				
¿Ha estado hospita	lizado?			[] Si	[] No
En caso afirmativo,	¿por qué motivo?				

Evalorosión físic	:a			
Exploración físic	<u>,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,</u>			
Soplos cardíaco	os	[] Si	[] No	
Ritmo de galope		[]Si	[] No	
Edemas en EEI	l	[] Si	[] No	
Reflujo hepatoyugular positivo		[] Si	[] No	
Ingurgitación yu	gular	[] Si	[] No	
Hepatomegalia		[] Si	[] No	
· ·				
	complementari			
Electrocardiog	rama: [] Norm	aı []Aitera	ado (describir la	as alteraciones
	Disminuido	Normalidad	Elevado	Cifra
C. Total	Diominatao	Hormanda	Liovado	
C- Iotai				l ma/a
C- Total C- HDL				_
				mg/d
C- HDL				mg/d mg/d
C- HDL C- LDL				mg/d mg/d
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado				mg/d mg/d mg/d %
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular				mg/d mg/d mg/d %
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular Creatinina Sodio Potasio				mg/d mg/d mg/d % mg/d mg/d mg/d mEq/L
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular Creatinina Sodio Potasio Cloro				mg/d mg/d mg/d % mg/d mg/d mg/d mEq/L mEq/L mEq/L
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular Creatinina Sodio Potasio Cloro Glucemia				mg/d mg/d mg/d % mg/d mg/d meq/L meq/L meq/L mg/d
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular Creatinina Sodio Potasio Cloro Glucemia HbA1c				mg/d mg/d mg/d % mg/d mg/d mg/d mEq/L mEq/L mg/d %
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular Creatinina Sodio Potasio Cloro Glucemia HbA1c AST				mg/d mg/d mg/d % mg/d mg/d mg/d mEq/L mEq/L mEq/L mg/d %
C- HDL C- LDL Triglicéridos Filtrado glomerular Creatinina Sodio Potasio Cloro Glucemia HbA1c				mg/dl mEq/L mEq/L mEq/L mg/dl

7.5. Anexo 5. Fichas para visita telefónica

Ficha que deberá ser completada por el equipo médico en cada una de las visitas telefónicas.

		a telefónica Nº cha//		
Datos del par	ticipante			
Género: [] Edad:	(código) : Femenino [años.] Masculino		
Factores de r	iesgo cardiovaso	culares		
Tabaco:	[] Si [] I		•)
Enolismo:	[] Si (UBI	Es/día) [] No	
Ejercicio físio	o: [] Sedentarisn	no []Leve []] Moderado []	Intenso
Anamnesis				
Des de la últi	ma visita:			
¿Ha presenta	do dolor torácico?	[] Si	[] No	
¿Ha presenta	do palpitaciones?	[] Si	[] No	
¿Ha aparecido	o disnea?	[] Si	[] No	
	Grado (s	egún NYHA):		
¿Ha presentado mareos? [] Si [] N		[] No		
¿Ha sufrido dolores musculares? [] Si [] No				
¿Ha tenido digestiones más pesadas, dolor abdominal o reflujo? [] Si [] No				
¿Ha percibido olvidos o alteraciones de la memoria? [] Si [] No			[] No	
¿Ha percibido peor descanso nocturno? [] Si [] No			[] No	
Otros síntomas:				
¿Ha requerido	acudir a urgencia	ıs?	[] Si	[] No
En caso afirma	ativo, ¿por qué mo	otivo?		
¿Ha estado ho	ospitalizado?		[] Si	[] No
En caso afirma	ativo, ¿por qué mo	otivo?		

7.6. Anexo 6. Actualización sobre el manejo de dislipemias (SEC/EAS 2019)

NIVEL DE RIESGO	SITUACIÓN CLÍNICA	OBJETIVO TERAPÉUTICO C-LDL (mg/dl)
	Enfermedad cardiovascular ateromatosa (ECVA) establecida: coronaria, cerebral, periférica	
Riesgo	ECVA inequívocamente definida mediante técnicas de imagen (TAC, RMN, ecografía)	<55mg/dl y al menos 50% de
muy alto	Diabetes tipo 1 o 2, con lesión orgánica o tres o más factores de riesgo adicionales. Diabetes tipo 1 de larga evolución (>20 años)	reducción
	SCORE ≥10%	
	Enfermedad renal crónica con Filtrado glomerular <30ml/min/1,7m3	
	Hipercolesterolemia familiar con ECVA o un factor de riesgo adicional	
Riesgo extremo	ECVA recidivante (<2años) a pesar de C-LDL en objetivos	Valorar <40mg/dl
	Un factor de riesgo muy elevado (C-LDL >4,9mmol/l o presión arterial >180/110mmHg)	<70mg/dl y al
Riesgo alto	Diabetes tipo 1 y 2 con más de 10 años de evolución o hasta dos factores de riesgo adicionales	menos 50% de reducción
	SCORE ≥5% y <10%	
	Enfermedad renal crónica con Filtrado glomerular entre 59 y 30ml/min/1,7m3	
	Hipercolesterolemia familiar sin factores de riesgo adicionales	
Riesgo moderado	Diabetes tipo 1 y 2 en personas jóvenes sin factores de riesgo asociados y evolución inferior a 10 años.	<100mg/dl
	Score ≥1% y <5%	
Riesgo bajo	SCORE <1%	<116mg/dl

7.7. Anexo 7. Hoja de información al paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio: Evaluación del tratamiento hipolipemiante en pacientes con

MINOCA: ensayo clínico aleatorizado

Por favor, lea esta hoja informativa con atención:

El Servicio de Cardiología está realizando un estudio en colaboración con La Universidad Internacional de Catalunya al que se le invita a participar. El objetivo del estudio es demostrar la equivalencia del placebo respecto a las estatinas como prevención secundaria en pacientes que han sufrido un MINOCA y poseen niveles de colesterol LDL en rango objetivo para riesgo

cardiovascular bajo.

Nos dirigimos a usted para solicitarle su autorización para participar en este estudio, en el cual está previsto incluir un total de 488 pacientes que acudan al servicio de Cardiología por infarto agudo de micoardio sin afectación coronaria

obstructiva (MINOCA).

Tiene que saber que su participación es voluntaria, por lo cual es necesario que antes de su inclusión en el estudio, haya otorgado por escrito su autorización mediante la firma de un consentimiento informado. Podrá retirarse del estudio o revocar su consentimiento para la utilización de sus datos cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación al equipo de investigación y sin que esto suponga ninguna alteración en la relación con su médico. Además, la atención médica que reciba siempre será la mejor para usted y solo estará determinada por las características clínicas de su dolencia y el criterio de su médico, independientemente de que su decisión sea la de participar o no.

Si tiene cualquier duda, por favor, pregunte a su médico libremente.

Su participación en el estudio consiste en lo siguiente: se incluyen en el estudio todos los pacientes que hayan sido diagnosticados de MINOCA, cumplan los

47

criterios de inclusión/exclusión y den su consentimiento informado para su participación. Una vez incluidos en el estudio, serán distribuidos en dos grupos de forma aleatoria mediante un sistema informático: 244 participantes al grupo control (recibirán un compuesto inocuo, comprimido vía oral) y 244 participantes al grupo intervención (recibirán Simvastatina 40mg, comprimido vía oral). Los participantes tendrán la misma probabilidad de pertenecer a ambos grupos.

Los sujetos se seguirán un total de 36 meses, realizando visitas presenciales y telefónicas intercaladas cada 6 meses, del siguiente modo:

	Visita	Analíticas + Entrega medicación
Mes 0	Presencial	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación
Mes 6	Telefónica	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación
Mes 12	Presencial	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación
Mes 18	Telefónica	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación
Mes 24	Presencial	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación
Mes 30	Telefónica	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación
Mes 36	Presencial	Analítica sanguínea + urianálisis + entrega medicación

Se considera "Mes 0" los primeros 30 días posteriores al evento MINOCA.

Farmacia preparará los comprimidos de Simvastatina y de placebo en *blisters* con el código que corresponderá a cada participante. Será enfermería quién se encargará de entregar las cajas de medicación a cada participante cuando se realice la extracción sanguínea y el urianálisis.

En las consultas presenciales se realizará una visita con enfermería y otra con medicina. A continuación se detallan los aspectos que se trataran en cada una de las visitas:

- Enfermería realizará:

- Determinación de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (TA), tabaquismo y enolismo. Todos ellos son factores de riesgo cardiovascular, por lo que es importante tener un buen control de estos.
- o Fomentar hábitos de vida saludables. En pacientes en prevención secundaria es muy importante un buen control de la dieta, ejercicio físico y hábitos tabáquicos y enólicos. En la visita se comentará con el participante este aspecto, ofreciendo información acerca de dieta, ejercicio físico y deshabituación tabáquica y/o enólica.
- Confirmar adherencia terapéutica. Durante esta visita se confirmará que el sujeto está tomando adecuadamente la medicación indicada.

- El equipo médico se encargará de:

- Detectar eventos cardiovasuclares. Se interrogará sobre posibles episodios de dolor torácico, debut de insuficiencia cardiaca, arteriopatía, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
- Detectar posibles reacciones adversas al medicamento o reacciones secundarias. Se preguntará por la aparición de nueva clínica gastrointestinal (diarreas, digestiones pesadas, reflujo gastroesofágico), dolores musculares, peor descanso nocturno o neurológica (olvidos frecuentes, desorientación, alteraciones en la memoria), etcétera.
- Resolver dudas. Se aprovechará la visita para resolver dudas de cualquier índole.
- Además, se realizará un electrocardiograma para detectar de forma precoz posibles alteraciones eléctricas del miocardio.

Por otro lado, las visitas telefónicas, realizadas por el equipo médico, consistirán en:

- Confirmar adherencia terapéutica.
- Detectar eventos cardiovasculares.

- Detectar posibles reacciones adversas o efectos secundarios del medicamento.
- Resolver dudas.

Previamente a cada visita, ya sea presencial o telefónica, (es decir, cada 6 meses) se realizará una analítica sanguínea, en que se determinaran niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, función hepática (AST, ALT, GGT), función renal (filtrado glomerular, creatinina), iones (sodio, potasio, cloro), glucemia (glucemia basal (en ayunas) y hemoglobina glicosilada). Se realizará también un urianálisis, en que se determinará la presencia de hematuria y proteinuria.

Se decidirá finalizar la participación del sujeto en el ensayo clínico ante la aparición de reacción alérgica o efectos secundarios graves o incontrolados al fármaco, aparición de cualquier evento que obligue a la administración de estatinas o por la voluntad del sujeto de finalizar su participación en el estudio.

La propuesta del estudio se realiza tras verificar que los beneficios compensan los riesgos para su salud. En todo momento se realizará un seguimiento clínico de su estado y en caso de aparición de riesgos para su salud. Su tratamiento no cambiará en ningún sentido por motivos relacionados con su participación en el estudio.

En el estudio recogeremos información sobre el nivel de colesterol en sangre, no hay beneficios específicos relacionados con su participación.

Todos los datos que se recojan en el estudio, serán utilizados por los investigadores de este estudio con la finalidad mencionada anteriormente, y serán tratados con total reserva.

Su participación en el estudio se tratará con la misma confidencialidad que su documentación clínica, y solo tendrán acceso los investigadores y el personal responsable del control de calidad de los datos y análisis de las mismas.

El tratamiento de sus datos personales se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a

la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación, supresión, limitación del tratamiento, portabilidad y oposición al tratamiento.

También es importante que sepa que este estudio ha sido sometido al criterio del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebrón y cumple con la legislación vigente.

Si en	cualqu	uier r	nomento	tiene	alguna	duda	У	quiere	contactar	con	el	médico
respo	nsable	del	estudio	del	centro,	Dr.						!
podrá	hacer	lo al	teléfono_									

Si está de acuerdo al participar en este estudio, por favor exprese su consentimiento llenando el documento disponible a continuación.

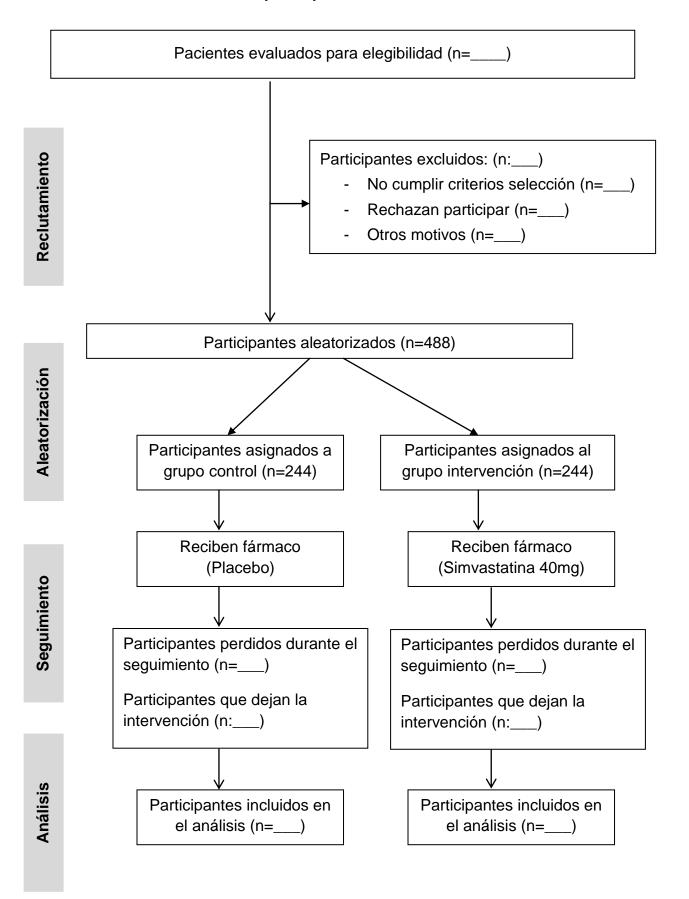
7.8. Anexo 8. Hoja de consentimiento informado

HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

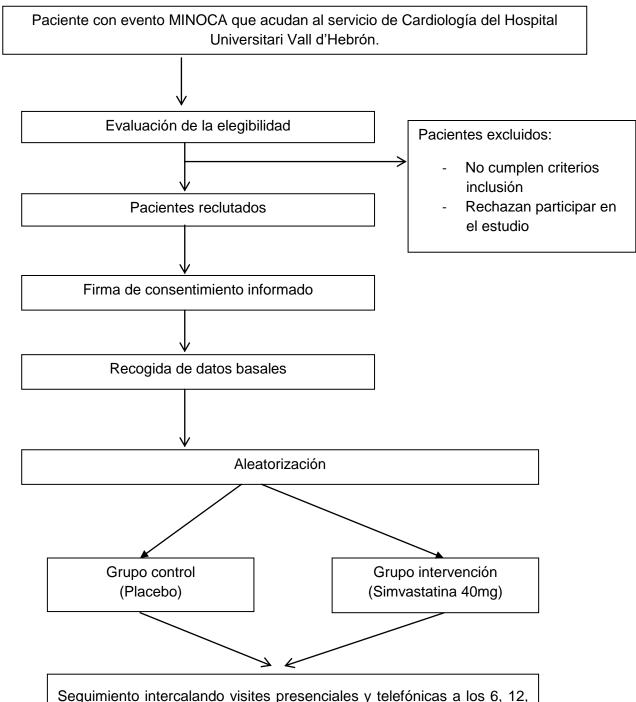
litulo	del	estudio:	Evaluacion	dei	tratamiento	nipolipemiante	en	pacientes
con N	IINC	CA: ens	sayo clínico	alea	ntorizado			

•				
Yo,				
He leído la hoja de información al paciente podido hacer preguntas sobre el estudio.	e que se me ha entregado, y he			
He recibido suficiente información sobre el es	studio.			
He hablado con el Dr				
Entiendo que mi participación es voluntaria y estudio cuando quiera, sin tener que dar exp en mi atención médica.				
He sido informado sobre el tratamiento de mis datos de carácter personal de acuerdo con las disposiciones que establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.				
Doy libremente mi conformidad para participa	ar en el estudio.			
Firma del participante.	Firma del Investigador Principal.			
	Fecha			
Si el paciente es menor de edad o incapaz	de dar consentimiento			
, mayor de edad, co	n DNI núm,			
en cualidad dedel paciente	, у			
dada la imposibilidad por mi reconocida que	el paciente de su consentimiento,			
autorizo libre y voluntariamente dicha actuación.				

7.9. Anexo 9. Flow Chart de participantes



7.10. Anexo 10. Flow Chart de ejecución



Seguimiento intercalando visites presenciales y telefónicas a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

- Datos analíticos.
- Recogida de datos clínicos (descartar patología cardiovascular).
- Valoración adherencia terapéutica.
- Detectar posibles reacciones adversas.

7.11. Anexo 11. Cronograma

Se observa a continuación el cronograma del estudio.

ACTIVIDADES		2019		20)20	2021	2022	2023		2024	
Meses	Sep	- Nov	Dic	Ene	May	May			May	Jul	Nov
Revisión de literatura											
Definir problema											
Objetivos											
Hipótesis											
Diseño del estudio											
Aspectos éticos y legales											
Selección participantes (muestra)											
Reclutamiento											
Criterios inclusión y exclusión											
Consentimiento informado											
Aleatorización											
Intervención											
Seguimiento y recogida de datos											
Visitas presenciales					A los C), 12 y 24	meses de	l reclutamie	ento.		
Visitas telefónicas					A los 6	6, 18 y 30	meses de	l reclutamie	ento.		
Determinación analítica y urianálisis					A los (18, 24, 30 <u>)</u> clutamient	/ 36 meses o.	del		
Análisis estadístico											
Interpretación resultados											
Memoria y publicación resultados											

7.12. Anexo 12. Fichas bibliográficas

1. Referencia del artículo	J. Marrugat, R. Elosua, M. Grau, S. Sayols-Baixeras, I. Dégano. Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo candidatos a doble tratamiento antiagregante prolongado. <i>Rev Esp Cardiol.</i> 2016; 69(5):480-487.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo expone que para los pacientes con IAM, la prevención secundaria es de crucial importancia para evitar recidivas. Por otro lado, estima el número anual de pacientes con infarto agudo de miocardio que presentan las características de los pacientes del estudio PEGASUS en España y analiza la evolución clínica de este tipo de pacientes a corto y largo plazo.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Revisión bibliográfica
Estrategia de búsqueda utilizada	("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms]) AND ("spain"[MeSH Terms] OR "spain"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Aporta información necesaria para introducir este estudio. Por un lado la necesidad de un tratamiento de prevención secundaria y, por otro, detalla la prevalencia de infarto agudo de miocardio en España.

2. Referencia del artículo	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 Mar 10; 131(10):861-70.
Idea general que transmite el artículo	Esta revisión sistemática y metaanálisis de 28 publicaciones evalúa la prevalencia, características clínicas y pronóstico de MINOCA.
	Expone que MINOCA no es infrecuente, no tiene una presentación clínica estrechamente definida y la existencia de múltiples causas potenciales de este evento.
	Indica que se requiere una evaluación de las causas subyacentes de MINOCA, debido a que las terapias dirigidas

	podrían mejorar su pronóstico. Asegura que se requiere más investigación para definir la terapia óptima en MINOCA.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Revisión Sistemática y Metaanálisis
Estrategia de búsqueda utilizada	((("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND nonobstructive[All Fields] AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "arteries"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields])) OR MINOCA[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[MeSH Terms]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND systematic[sb] (myocardial infarction and myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries OR MINOCA) AND epidemiology AND mortality
Por qué es importante para tu estudio	Esta revisión aporta solidez a la introducción y contextualización del problema. Define la prevalencia, características clínicas y pronóstico de MINOCA. Los resultados de este artículo justifican la realización de este estudio, ya que concluye la necesidad de más investigación para definir la terapia óptima en MINOCA.

3. Referencia del artículo	Pasupathy S, Tavella R, McRae S, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries – Diagnosis and Management Eur Cardiol. 2015 Dec; 10(2): 79–82.
Idea general que transmite el artículo	Establece la definición de MINOCA, los criterios diagnósticos y las pautes de manejo. Expone la necesidad de determinar la etiología subyacente en los casos de MINOCA para establecer un tratamiento más efectivo.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Observacional. Descriptivo.

Diseño de estudio	Revisión bibliográfica
Estrategia de búsqueda utilizada	coronary artery disease OR myocardial infarction AND MINOCA ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]) OR ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND MINOCA[All Fields]
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo aporta información necesaria para introducir este estudio, exponiendo la definición, criterios diagnósticos y manejo de MINOCA. Los resultados de este artículo justifican la realización de este estudio, ya que concluye la necesidad de más investigación para evaluar el tratamiento más efectivo en MINOCA.

4. Referencia del artículo	Tamis Holland, and Hani Jneid. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality! <i>JAHA</i> 2018;7(13): e009635.
Idea general que transmite el artículo	Esta revisión actualiza los conocimientos hasta el momento del infarto agudo de miocardio sin afectación coronaria obstructiva. Expone la epidemiologia, factores de riesgo y pronóstico de esta entidad.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Observacional. Descriptivo.
Diseño de estudio	Revisión
Estrategia de búsqueda utilizada	((("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND Nonobstructive[All Fields] AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields]) AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields]) AND "arteries"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields])) OR MINOCA[All Fields]) AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Expone los hallazgos descritos hasta el momento del infarto agudo de miocardio sin afectación coronaria obstructiva. Aporta información útil para contextualizar el proyecto; como, por ejemplo, la prevalencia de MINOCA.
	Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K,

	Gulati M, Reynolds HR. Mortality of myocardial infarction by
5. Referencia del artículo	sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003443.
Idea general que transmite el artículo	Evalúa las diferencias en cuanto a sexo, edad y mortalidad entre pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con afectación coronaria obstructiva y pacientes con MINOCA. Este artículo expone que la probabilidad de infarto de miocardio sin arterias coronarias obstructivas es mayor en pacientes más jóvenes, mujeres y pacientes de raza africana. Sus resultados muestran una tasa más elevada de muerte entre las mujeres con IAM-ACO en comparación con los hombres, con un riesgo excesivo asociado al sexo femenino y más pronunciado a edades más tempranas. El presente análisis confirma que las mujeres jóvenes tienen una mayor mortalidad hospitalaria post-IAM que sus homólogos masculinos, pero también tienen más probabilidades de tener MINOCA, un fenotipo de IAM de menor riesgo. Confirma que el exceso de riesgo de muerte post-IAM en mujeres está restringido a aquellas con IM-ACO. Los resultados a largo plazo de MINOCA indican una mortalidad por todas las causas a los 12 meses de 4.7%. Mortalidad a cuatro años de 13.4%, y la tasa de recurrencia de IAM de 7.1%.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (Circulation)
Tipo de estudio	Observacional. Analítico.
Diseño de estudio	Casos y controles.
Estrategia de búsqueda utilizada	nonobstructive coronary syndrome AND myocardial infarction OR MINOCA (nonobstructive[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields]) AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])) AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Ayuda a introducir y contextualizar la importancia y magnitud de MINOCA aportando datos epidemiológicos. Los resultados de este artículo ponen de manifiesto las diferencias entre MINOCA e IAM, por lo que pone en duda que deban tratarse del mismo modo, sustentando la realización de este proyecto.

6. Referencia del artículo	Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. 2019 Apr 30;139(18):e891-e908.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo define la epidemiológica, fisiopatología y etiología de MINOCA. Además, evalúa el manejo y pronóstico de esta entidad. Transmite la necesidad de determinar la causa específica de MINOCA en cada paciente, ya que de este modo podrían beneficiarse de terapias dirigidas. Cabe destacar que, por un lado, define y establece los criterios diagnósticos de MINOCA en base a la cuarta definición del IAM. Por otro lado, propone un algoritmo para la evaluación de MINOCA, con el objetivo de conseguir una mejor gestión del tratamiento de las diversas afecciones que resultan en MINOCA.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (Circulation)
Tipo de estudio	Observacional. Descriptivo. Scientific Statement de la American Heart Asociation
Diseño de estudio	Consenso de opinión de expertos
Estrategia de búsqueda utilizada	nonobstructive coronary syndrome AND myocardial infarction OR MINOCA (nonobstructive[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields]) AND ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])) AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo es importante para el estudio porque aporta datos epidemiológicos, fisiopatológicos, etiológicos y en cuanto a manejo y pronóstico de MINOCA. Además, define y establece los criterios diagnósticos de MINOCA. De este modo, contextualiza y permite introducir las características diferenciales de MINOCA, entendiendo sus disparidades frente al IAM-ACO.

7. Referencia	Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano
del artículo	G, Caforio AL. ESC working group position paper on
	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.
	Eur Heart J. 2017 Jan 14;38(3):143-153.

Idea general que transmite el artículo	Este es primer consenso de expertos internacional acerca de MINOCA, que define sus características, criterios diagnósticos, mecanismos, métodos de evaluación y evalúa posibles tratamientos como prevención secundaria. Propone como tratamiento de prevención secundaria en pacientes con MINOCA aspirina, estatinas y, en casos de vasoespasmo, bloqueadores de los canales de calcio.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (European Heart Journal)
Tipo de estudio	Observacional. Descriptivo.
Diseño de estudio	Consenso de opinión de expertos
Estrategia de búsqueda utilizada	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND non-obstructive[All Fields] AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "arteries"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Las conclusiones de este artículo justifican la realización de este proyecto, ya que recomienda el uso de estatinas, pero tal como indica, en ausencia de una evaluación sistemática de los mecanismos subyacentes y las características clínicas, cualquier recomendación de tratamiento sigue siendo empírica.

Estrategia de	(acute myocardial infarction with no obstructive coronary
Diseño de estudio	Revisión narrativa o de autor.
Tipo de estudio	Observacional. Revisión
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (European Heart Journal)
Idea general que transmite el artículo	Este artículo revisa la patogenia, diagnóstico, pronóstico y terapia de MINOCA y propone un algoritmo de manejo. Define diversas causas de MINOCA como espasmo coronario, embolismo coronario, síndrome de Takotsubo, miocarditis, aterosclerosis no obstructiva con remodelamiento positivo.
8. Referencia del artículo	Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. <i>Eur Heart J.</i> 2015 Feb 21;36(8):475-81.

búsqueda	arteries OR MINOCA) AND (causes OR mechanisms)
utilizada	((acute[All Fields] AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND obstructive[All Fields] AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "arteries"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields])) OR MINOCA[All Fields]) AND (("etiology"[Subheading] OR "etiology"[All Fields] OR "causes"[All Fields] OR "causality"[MeSH Terms] OR "causality"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo aporta datos relevantes referentes a la patogenia, diagnóstico, pronóstico y manejo de MINOCA, por lo que ayuda a introducir y contextualizar el problema del estudio.

O Deferencia	Leven Al Nilson DW Vv. I Mahana D Nilsolaha E Levela
9. Referencia del artículo	Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). Am J Cardiol. 2013 Mar 1;111(5):643-8.
Idea general que transmite el artículo	Este estudio concluye que los pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva versus afectación coronaria obstructiva tienen tasas más bajas de eventos adversos cardiovasculares (7,7% vs 22,2%), y menores tasas de revascularización coronaria posterior al procedimiento (0% vs 19,5%). Las diferencias en las tasas de muerte o reinfarto, accidente
	cerebrovascular y hemorragia mayor no fueron estadísticamente significativas. El pronóstico a 3 años para estos pacientes fue favorable en comparación con el de pacientes con afectación coronaria obstructiva.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (American Journal of Cardiology).
Tipo de estudio	Observacional. Analítico.
Diseño de estudio	Casos controles.
Estrategia de búsqueda	(myocardial infarction AND coronary artery disease AND non obstructive) AND prognosis
utilizada	(("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All

	Fields]) AND (non[All Fields] AND obstructive[All Fields])) AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este estudio es relevante para el proyecto propuesto porque evalúa el pronóstico de pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva, comparándola con ACO. La tasa de mortalidad de esta patología ayuda a sustentar y justificar la realización de este proyecto.

10. Referencia del artículo	Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. Rev Esp Cardiol. 2007 Feb;60(2):184-95.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo consiste en una puesta al día de la enfermedad ateroesclerótica. En ella se expone la epidemiología, factores de riesgo cardiovasculares, diagnóstico y tratamiento de la ateroesclerosis y, además, define los diversos territorios vasculares más frecuentemente afectados.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (Revista Española de Cardiología)
Tipo de estudio	Descriptivo.
Diseño de estudio	Revisión.
Estrategia de búsqueda utilizada	("atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND (("cholesterol, Idl"[MeSH Terms] OR ("cholesterol"[All Fields] AND "Idl"[All Fields]) OR "Idl cholesterol"[All Fields] OR ("cholesterol"[All Fields]) OR "cholesterol Idl"[All Fields]) OR ("hypercholesterolaemia"[All Fields]) OR "hypercholesterolemia"[MeSH Terms] OR "hypercholesterolemia"[All Fields])) AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields]) AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND ("spain"[MeSH Terms] OR "spain"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo es relevante para el estudio porque expone los factores de riesgo de la ateroesclerosis, entre los que se encuentra la hipercolesterolemia. Por otro lado, orienta la indicación de las estatinas al proceso ateroesclerótico, que es mínimo en MINOCA, lo que justifica la realización de este proyecto.

44 5 6	
11. Referencia	Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci
del artículo	C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for
	the management of acute myocardial
	infarction in patients presenting with ST-segment elevation:
	The Task Force for the management of acute myocardial
	infarction in patients presenting with ST-segment elevation of

	the Firmmon Conjety of Condictory (FCC) Firm Heart I 2010
	the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
Idea general que transmite el artículo	Esta guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST evalúa las evidencias relevantes sobre el manejo del IAM. Evalúa la atención en urgencias, el manejo durante la hospitalización y el alta (logística de la unidad coronaria y monitoriación, evaluación del riesgo, tests de imagen y tratamientos a largo plazo para el IAMEST) y las complicaciones tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (European Heart Journal)
Tipo de estudio	Descriptivo.
Diseño de estudio	Guía de práctica clínica
Estrategia de búsqueda utilizada	acute myocardial infarction AND management AND treatment (acute[All Fields] AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields])) AND ("organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields]) AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields]) OR "therapeutics"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo expone la evidencia actual sobre el tratamiento en el IAMEST. Entre otros tratamientos, detalla el tipo y dosis de estatina recomendada en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Por ello, permite contextualizar y justificar la indicación y elección de estatina de este proyecto.

12. Referencia del artículo	Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. Eur J Prev Cardiol. 2017 Aug; 24 (12):1294-1296.
Idea general que transmite el artículo	Este estudio evalúa el efecto de Atorvastatina en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares mayores después de un síndrome coronario agudo (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, paro cardíaco resucitado).

	Concluye que el tratamiento temprano e intensivo con estatinas estándar (Atorvastatina) es una intervención eficiente para reducir los eventos cardiovasculares mayores después de un síndrome coronario agudo.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (European Journal of Preventive Cardiology)
Tipo de estudio	Observacional.
Diseño de estudio	Estudio de Cohortes
Estrategia de búsqueda utilizada	(coronary artery disease OR acute coronary syndromes) AND intensive statin therapy (("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]) OR ("acute coronary syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute coronary syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "acute coronary syndromes"[All Fields])) AND (intensive[All Fields] AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields]) OR "therapeutics"[All Fields]))
Por qué es importante para tu estudio	Este estudio es relevante para el proyecto porque evalúa el efecto de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares mayores después de un síndrome coronario agudo. Sustenta la realización de este proyecto porque concluye la utilidad de Atorvastatina para reduir los eventos cardiovasculares comentados.

13. Referencia del artículo	Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart J. 2011;32:1409-15.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo determina, mediante un metaanàlisis de ensayos clínicos aleatorizados, que la teràpia intensiva con estatinas reduce el riesgo de eventos no fatales y puede tenir un papel en la reducción de la mortalidad. Concluye que la teràpia con dosis intensives de estatinas

	reduce estadisticamente significativa la mortalidad por todas las causes, aparcion de enfermedad cardiovascular, re-infarto agudo ed miocadio, accidente cerebrovascular fatal y no fatal.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (European Heart Journal)
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Metaanálisis
Estrategia de búsqueda utilizada	(coronary artery disease OR acute coronary syndromes) AND intensive statin therapy (("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]) OR ("acute coronary syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute coronary syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "acute coronary syndromes"[All Fields])) AND (intensive[All Fields] AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields]) OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields]) OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo es relevante para el proyecto porque determina con elevada evidencia que la teràpia intensiva con estatinas reduce el riesgo de eventos no fatales y puede tenir un papel en la reducción de la mortalidad.

14. Referencia del artículo	Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering withs statins after acute coronary syndromes. N Engl JMed 2004; 350:1495–504.
Idea general que transmite el artículo	Este estudio evalúa los eventos cardiovasculares mayores (muerte de cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular) entre los pacientes que recientemente han sufrido un síndrome coronario agudo y reciben diferentes tratamientos hipolipemiantes. Compara el tratamiento intensivo con estatinas (Atorvastatina 80mg) y el régimen estándar (Pravastatina 40mg), concluyendo que el tratamiento intensivo proporciona una mayor protección contra la muerte o eventos cardiovasculares mayores que el régimen estándar.

Tipo de documento	Artículo de Revista científica (New England Journal of Medicine)
Tipo de estudio	Experimental.
Diseño de estudio	Ensayo Clínico Randomizado Farmacológico
Estrategia de búsqueda utilizada	(coronary artery disease OR acute coronary syndromes) AND intensive statin therapy (("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]) OR ("acute coronary syndrome"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "acute coronary syndrome"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "coronary"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "acute coronary syndromes"[All Fields])) AND (intensive[All Fields] AND "coronary syndromes"[All Fields])) AND (intensive[All Fields] AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields]) OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields]] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
Por qué es importante para tu estudio	Este estudio aporta evidencia sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo. Los resultados de este estudio permiten sustentar la realización del proyecto, ya que en base a los conocimientos de prevención secundaria en pacientes con síndrome coronario agudo puede determinarse en pacientes con MINOCA.

15. Referencia del artículo	Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther. 2006 Jan;28(1):26-35.
Idea general que transmite el artículo	Este metaanálisis evalúa los efectos adveros observados en la terpia intensiva de estatinas. Concluye que la terpaia con estatinas se asocia con mayores probabilidades a efectos adversos comparado con el placebo, aunque aportan un beneficio clínico sustancial.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (Clinical Therapeutics)
Tipo de estudio	Analítico. Revisión

Diseño de estudio	Meta-análisis
Estrategia de búsqueda utilizada	statin AND adverse events ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND (adverse[All Fields] AND events[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Los resultados de este metaanálisis aportan información relevante para la realización de este proyecto, ya que define los riesgos y beneficios de la terapia intensiva de estatinas como prevención secundaria. Los resultados de este estudio permiten contextualizar el proyecto, ya que expone los diversos efectos adversos de las estatinas.

16. Referencia del artículo	Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther. 2007 Feb;29(2):253-60.
Idea general que transmite el artículo	Este metaanálisis compara los riesgos asociados a la terapia a dosis intensiva y moderada de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad coronaria estable, concluyendo que la terapia a dosis intensivas de estatinas se asocia a un riesgo menor de eventos cardiovasculares mayores, pero también a un mayor riesgo de eventos adversos inducidos por dicho tratamiento. Por ello, la terapia con estatinas a dosis moderadas puede ser la opción más adecuada para lograr la reducción del riesgo cardiovascular en la mayoría de individuos, mientras que la terapia con estatinas a dosis intensivas deberá reservarse para aquellos con mayor riesgo (en que el riesgo de los posibles efectos secundarios sea aceptable comparado con el beneficio de la reducción del riesgo cardiovascular).
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (Clinical Therapeutics Journal)
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Meta-análisis
Estrategia de búsqueda	intensive-dose statin therapy AND adverse events (intensive-dose[All Fields] AND ("hydroxymethylglutaryl-coa

utilizada	reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR
	"hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH
	Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND
	"reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR
	"hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields]
	OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR
	"therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR
	"therapeutics"[All Fields])) AND (adverse[All Fields] AND
	events[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Los resultados de este metaanálisis aportan información relevante para la realización de este proyecto, ya que define los riesgos y beneficios de la terapia intensiva y moderada de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad coronaria estable tratados con estatinas como prevención secundaria.

17. Referencia del artículo	Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(24):2556-64.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo evalúa si el tratamiento con dosis intensas de estatinas se asocia con un mayor riesgo de diabetes mellitus en comparación con el tratamiento a dosis moderadas de estatinas.
	Concluye que el tratamiento a dosis intensas de estatinas se asocia a un mayor riesgo de diabetes de inicio reciente en comparción con el tratamiento a dosis moderadas de estatinas.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (Journal of the American Medical Association)
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Meta-análisis
Estrategia de búsqueda utilizada	statin therapy AND dose AND risk diabetes (("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND dose[All Fields] AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR

	"diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]))
Por qué es importante para tu estudio	Los resultados de este metaanálisis aportan información relevante para la realización de este proyecto, ya que expone que el tratamiento a dosis intensas de estatinas se asocia a un mayor riesgo de diabetes de inicio reciente en comparción con el tratamiento a dosis moderadas de estatinas. Es por ello que sustenta y justifica la realización de este proyecto.

18. Referencia del artículo Idea general que transmite el artículo	Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. QJM. 2011;104(2):109-24. En este estudio se compara los resultados del tratamiento con estatina <i>versus</i> atención habitual con pacientes con y sin enfermedad coronaria previa.
	Concluye que la teràpia con estatinas ofrece claros beneficios.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (QJM: An International Journal of Medicine)
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Revisión Sistemática y Metaanálisis
Estrategia de búsqueda utilizada	Cardiovascular disease AND statin treatment AND efficacy AND safety ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields]) AND (("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND efficacy[All Fields] AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])
Por qué es importante para	Este artículo es relevante para el proyecto porque refuerza los beneficios de la terapia con estatinas.

tu estudio	Es por ello que sustenta y justifica la realización de este
	proyecto.
19. Referencia del artículo	Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(19):2437-45.
Idea general que transmite el artículo	Este articulo compara los efectos de dos tratamientos hipolipemiantes (Atorvastatina 80mg y Simvastatina 20mg) en cuanto al riesgo cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio previo (prevención secundaria). Transmite que los pacientes con infarto agudo de miocardio pueden beneficiarse de terapia hipolipemiante intensiva (Atorvastatina 80mg) ya que reduce el riesgo de aparición de nuevo infarto de miocardio, a pesar de no haber diferencias significativas en mortalidad cardiovascular o de cualquier causa.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Experimental.
Diseño de estudio	Ensayo Clínico Randomizado Farmacológico
Estrategia de búsqueda utilizada	Acute Myocardial Infarction OR cardiovascular risk AND statins AND secondary prevention (Acute[All Fields] AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields])) OR (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields]) OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields])) AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields]) AND ("secondary prevention"[MeSH Terms] OR ("secondary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "secondary prevention"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb])
Por qué es importante para tu estudio	Ayuda a sustentar la realización del proyecto y plantear las intervenciones, porque compara tratamiento hipolipemiante a altas dosis <i>versus</i> dosis habitual. Es un estudio parecido al planteado, difiriendo en la población a estudio, ya que este

hace referencia a pacientes con IAM, y el estudio planteado a
pacientes con MINOCA.

20. Referencia del artículo	Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <i>Eur Heart J</i> . 2020 Jan 1;41(1):111-188.
Idea general que transmite el artículo	Esta guía de práctica clínica define los objetivos terapéuticos para cada grupos de riesgo cardiovascular, expone los diferentes fármacos para el tratamiento de las dislipemias, el coste-efectividad de la prevención de enfermedades cardiovasculares mediante la disminución de la dislipemia, modificaciones del estilo de vida para mejorar el perfil lipídico y expone el manejo de las dislipidemias.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Guía de Práctica clínica
Estrategia de búsqueda utilizada	("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields]) AND (("dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields]) OR dyslipemia[All Fields]) AND (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields])) AND ("spain"[MeSH Terms] OR "spain"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	La información que aporta esta guía sustenta la realización de este estudio. Conocer el análisis del riesgo cardiovascular y los objetivos terapéuticos de colesterol para pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio, es fundamental para este proyecto.

21. Referencia del artículo	K. Thygesen, S. Alpert, S. Jaffe, R. Chaitman, J. Bax, D. Morrow, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. <i>Rev Esp Cardiol</i> 2019; 72(1):72.e1-e27.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo aporta la cuarta definición universal de infarto agudo de miocardio. En él se argumentan las etiologías, características patológicas, cínica, pronóstico, manejo, entre otros. Además, define el diagnóstico de MINOCA.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica

Tipo de estudio	Analítico. Revisión
Diseño de estudio	Consenso de expertos
Estrategia de búsqueda utilizada	((acute[All Fields] AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields])) OR ("infarction"[MeSH Terms] OR "infarction"[All Fields] OR "infarct"[All Fields]) OR ("Appl Med Inform"[Journal] OR "Adv J Mol Imaging"[Journal] OR "Acta Med Iran"[Journal] OR "ami"[All Fields])) AND definition[All Fields] AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo define el diagnóstico de MINOCA, aportando su prevalencia, por lo que ayuda a introducir y contextualizar el proyecto.

22. Referencia del artículo	Cho YK, Nam CW, Koo BK, Schulman-Marcus J, Hartaigh BÓ, Gransar H et al. Usefulness of baseline statin therapy in non-obstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) study. PLoS One 2018 Dec 12;13(12):e0207194.
Idea general que transmite el artículo	En este estudio se evalúa la mortalidad por todas las causas y eventos cardíacos mayores (infarto de miocardio, angina inestable y hospitalización relacionada con enfermedad coronaria) en pacientes MINOCA en tratamiento con estatinas.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (PLOS ONE)
Tipo de estudio	Observacional. Analítico.
Diseño de estudio	Cohorte
Estrategia de búsqueda utilizada	((("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND (non[All Fields] AND obstructive[All Fields] AND ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All

	Fields]))) AND ("2014/11/03"[PDat]: "2019/11/01"[PDat]) (statin therapy AND nonobstructive coronary artery disease)
Por qué es importante para tu estudio	Este estudio aporta evidencia sobre el tratamiento con estatinas y el riesgo cardiovascular, exponiendo que el tratamiento con estatinas se asocia a disminución de los eventos cardiacos en pacientes MINOCA. Sus resultados respaldan la intención de este estudio de comprar la terapia intensiva de estatinas con dosis bajas de estatinas.

23. Referencia del artículo	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; 135:1481–1489.
Idea general que transmite el artículo	Los resultados de este estudio indican efectos beneficiosos a largo término del tratamiento con estatinas e inhibidores de la enzima convertidos de angiotensina / bloqueantes del receptor de angiotensina en el resultado en pacientes con MINOCA, una tendència hacia un efecto positivo del tratamiento con beta-bloqueantes y un efecto neutró de la teràpia antiplaquetaria dual. Concluye además que se requieren de ensayos clínicos
	aleatorizados para confirmar estos resultados.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Descriptivo. Estudio Observacional
Diseño de estudio	Cohorte Prospectiva
Estrategia de búsqueda utilizada	((("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND non[All Fields] AND obstructive[All Fields] AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields]) AND "arteries"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields])) OR MINOCA[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields]) OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])
	(myocardial infarction with non obstructive coronary arteries OR MINOCA) AND treatment
Por qué es importante para tu estudio	Expone los efectos beneficiosos a largo término del tratamiento con estatinas en pacientes con MINOCA y concluye que se requieren de ensayos clínicos aleatorizados para confirmar estos resultados, por lo que apoya el objetivo

de este estudio.

24. Referencia del artículo	Paolisso P, Bergamaschi L, Saturi G, D'Angelo EC, Magnani I, Toniolo S, et al. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. <i>Front Pharmacol.</i> 2020 Jan 31;10:1606.
Idea general que transmite el artículo	Este estudio sugiere que la terapia con doble antiagrengantes, β-bloqueantes y estatinas no tiene efectos sobre la mortalidad ni eventos cardiovasculares mayores. Además, expone que dichos resultados deben considerarse preliminares y justifican la confirmación de estudios más amplios.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica
Tipo de estudio	Descriptivo. Estudio Observacional
Diseño de estudio	Cohorte Prospectiva
Estrategia de búsqueda utilizada	(MINOCA[All Fields] OR (("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND Non[All Fields] AND Obstructive[All Fields] AND ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields]))) AND ("secondary prevention"[MeSH Terms] OR ("secondary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "secondary prevention"[All Fields])
Por qué es importante para tu estudio	Este artículo es relevante para el proyecto porque pone en duda los beneficios de la terapia con estatinas en prevención secundaria. Además, expone la necesidad de realizar más estudios al respecto. Es por ello que sustenta y justifica la realización de este proyecto.
	Francis IVA Hadriagnania N. Bassa T. H. J.
25. Referencia del artículo	Eggers KM, Hadziosmanovic N, Baron T, Hambraeus K, Jernberg T, Nordenskjöld A et al. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries: The Importance of Achieving Secondary Prevention Targets. Am J Med. 2018 May;131(5):524-531.e6.
Idea general que transmite el artículo	Este artículo concluye que las medidas de prevención secundarias (control de tensión arterial, niveles de colesterol en rangos objetivos, no fumar y entrenamiento físico) se asocian a beneficios pronósticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con arterias coronarias no obstructives.

Los resultados de este estudio indican que estos pacientes

	deberian recibir un tratamiento de prevención secundaria similar al de los pacientes con infarto agudo de miocardio con estenosis coronaria significativa.
Tipo de documento	Artículo de Revista científica (The American Journal of Medicine)
Tipo de estudio	Observacional. Analítico.
Diseño de estudio	Casos controles.
Estrategia de búsqueda utilizada	((("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND nonobstructive[All Fields] AND ("coronary vessels"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields]) AND "vessels"[All Fields]) OR "coronary vessels"[All Fields]) OR ("coronary"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields]) OR "coronary arteries"[All Fields])) OR MINOCA[All Fields]) AND ("secondary prevention"[MeSH Terms] OR ("secondary"[All Fields]) AND "prevention"[All Fields]) OR "secondary prevention"[All Fields]) ((Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) OR MINOCA) AND Secondary prevention
Por qué es importante para tu estudio	Los resultados de este estudio ayudan a sustentar la realización del proyecto, ya que en este estudio se defiende que los pacientes con MINOCA deberían recibir un tratamiento de prevención secundaria similar al de los pacientes con infarto agudo de miocardio con estenosis coronaria significativa.