



Seminario Bibliográfico

Carrera de posgrado de especialización en Cardiología - Universidad Nacional de Rosario.

Agosto 2026
Mattos, Julián

Coordina: Dr. Pedro Zangroniz



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2026) **47**, 1456–1466
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf917>

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH

Ischaemic heart disease

Stratified treatment of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: the PROMISE trial

Montone RA, et al. European Heart Journal 2026;47:1456-1466.

Financiamiento y conflicto de interés

- **Financiación** por la beca 'Ricerca Finalizzata 2019' del Ministerio de Salud de Italia, otorgada al Dr. Rocco A. Montone.
- **Aprobación regulatoria** por la Agencia Italiana del Medicamento (AIFA) y por el comité de ética de cada centro participante.
- **Conflicto de interés:** "todos los autores declaran no tener conflictos de interés para esta contribución".

Financiamiento y conflicto de interés

- **Financia**
otorgad
- **Aproba**
comité c
- **Conflict**
para est:



Rocco A. Montone ✓

MD, PhD, FESC - Interventional Cardiologist & Intensive Cardiac Care
Consultant @ Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli
IRCCS



Società Italiana di Cardiologia



Università Cattolica del Sacro
Cuore

Introducción

- **MINOCA** infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (sin estenosis $\geq 50\%$ en vaso epicárdico mayor), tras excluir causas no cardíacas, cardíacas no coronarias y Takotsubo.
- **6-8%** de los pacientes que se presentan con infarto y son sometidos a angiografía coronaria.
- **Heterogeneidad:** inestabilidad de placa, espasmo epicárdico o microvascular, disección coronaria espontánea (SCAD), embolia coronaria.
- **El problema:** No es benigno (eventos isquémicos recurrentes, angina persistente, rehospitalización y mortalidad)
- **El vacío:** las recomendaciones vigentes se basan únicamente en estudios observacionales y consenso de expertos.

Diseño del ensayo

Aleatorizado	Multicéntrico	Prospectivo	Abierto
Controlado con 'standard of care' (no placebo)	Superioridad	Fase IV	Iniciado por investigador

- El comité de eventos clínicos (CEC) fue externo e independiente, ciego a la asignación de tratamiento, y administró personalmente el cuestionario SAQ a todos los pacientes para minimizar el sesgo de medición.

Análisis PICOS

P Población	Adultos hospitalizados con diagnóstico de trabajo de MINOCA, sometidos a angiografía coronaria invasiva; IAM agudo (4.ª Definición Universal) sin estenosis $\geq 50\%$ en ningún vaso epicárdico mayor.
I Intervención	Tratamiento estratificado: estudio diagnóstico avanzado (OCT, test de acetilcolina, ecocardiograma transesofágico/con contraste, RMN cardíaca) seguido de terapia dirigida a la etiología identificada.
C Comparación	Cuidado estándar: algoritmo diagnóstico y terapéutico habitual post-infarto, sin estudios adicionales; RMN cardíaca a criterio del médico tratante.
O Outcomes (resultados)	Primario: cambio en el estado anginoso (SAQSS) a 12 meses. Secundario: incidencia de MACE a 12 meses (muerte, IAM, ACV, hospitalización por IC, nueva angiografía).
S Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (4 centros en Italia), prospectivo, abierto, de superioridad, fase IV.

Población del ensayo

Definición de MINOCA (los 2 criterios)

- IAM agudo según la 4ta Definición Universal de IAM
- Enfermedad coronaria no obstructiva: sin estenosis $\geq 50\%$ en ningún vaso epicárdico mayor
- **Exclusiones clave:** Takotsubo, SCAD tipo 1 ya evidente en la angiografía basal, causas no cardíacas o cardíacas no coronarias de IAM, contraindicación a la RMN cardíaca con contraste

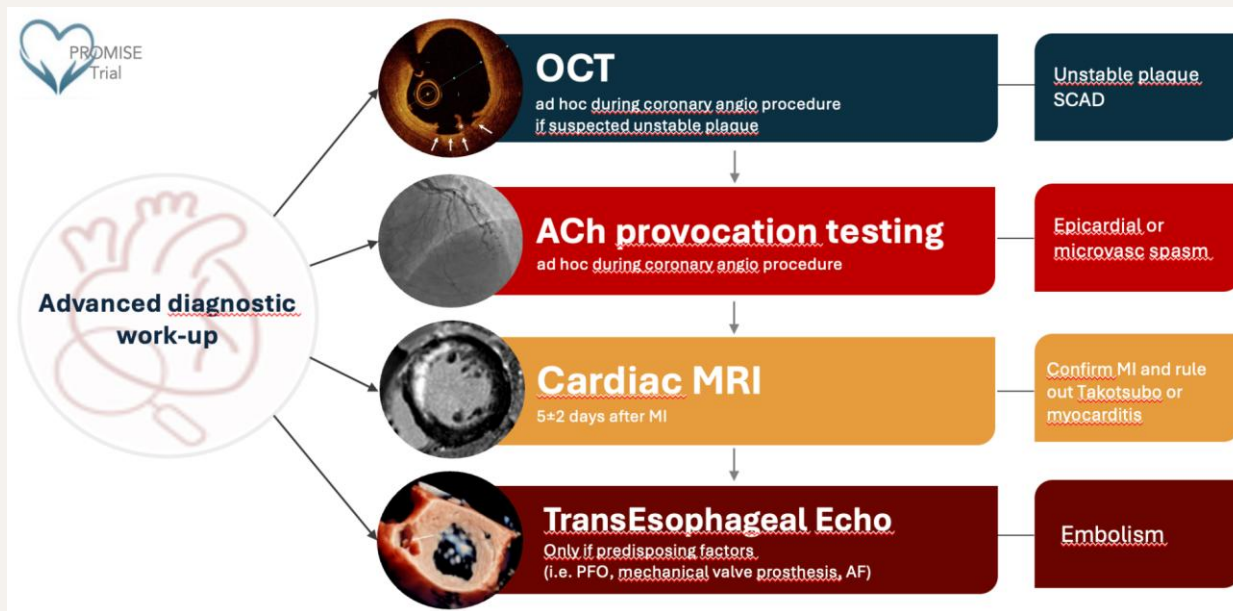
Aleatorización

- Inmediatamente después de la angiografía coronaria invasiva, al confirmarse la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva
- Herramienta web segura, disponible las 24 horas en cualquiera de los centros
- 4 hospitales universitarios terciarios en Italia
- Consentimiento verbal inicial aceptado en el contexto agudo, seguido de consentimiento escrito

Intervención: tratamiento estratificado vs. estándar



Secuencia del estudio diagnóstico avanzado



Cumplimiento real

- OCT: no realizada en 2 pacientes (vasos muy tortuosos)
- ACh: no realizado en 8 (dx. previo por OCT: 6 SCAD, 1 placa, 1 embolia)
- RMN cardíaca: 80% del grupo estratificado
- ETE: solo si factores predisponentes a embolia

La secuencia no es un "paquete" aplicado a todos por igual: OCT y acetilcolina se realizan ad hoc durante la angiografía índice, la RMN a los 5±2 días, y la ETE solo ante factores predisponentes. Cada test se indica según el hallazgo previo.

Puntos finales (endpoints)

PRIMARIO

- Diferencia entre grupos en el cambio del estado anginoso a los 12 meses
- Medido con el puntaje resumen del Seattle Angina Questionnaire (SAQSS)
- Instrumento validado, autoadministrado, que evalúa 5 dominios de la calidad de vida relacionada con la angina

SECUNDARIO

- Incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) a los 12 meses
- Compuesto de: muerte por cualquier causa, IAM no fatal, ACV, hospitalización por insuficiencia cardíaca y nueva angiografía coronaria

Análisis estadístico (I): tamaño muestral

- **Cálculo original:** para detectar una diferencia media entre grupos de 9 puntos en el cambio de SAQSS (DE=19), se necesitaban 70 pacientes por grupo (140 en total) para una potencia del 80% con α bilateral de 0,05.
- **Ampliación inicial:** a 180 pacientes, para compensar posibles abandonos o incumplimiento.
- **Enmienda del protocolo:** por reclutamiento más lento de lo previsto durante la pandemia de COVID-19 (2021-2022), y dado que finalmente no hubo pérdidas de seguimiento, la muestra se redujo a 145 pacientes, manteniendo la potencia del 80% planeada para detectar la diferencia de 9 puntos.

Análisis estadístico (II): interrupción temprana

- **Análisis interino:** realizado en la reunión del DSMB de junio de 2024, tras la inclusión de 92 pacientes con MINOCA confirmado.
- **Límite estadístico:** método de O'Brien-Fleming (única mirada interina; el límite equivale a un α bilateral de 0,05 con $k=2$, $Z=2,74$).

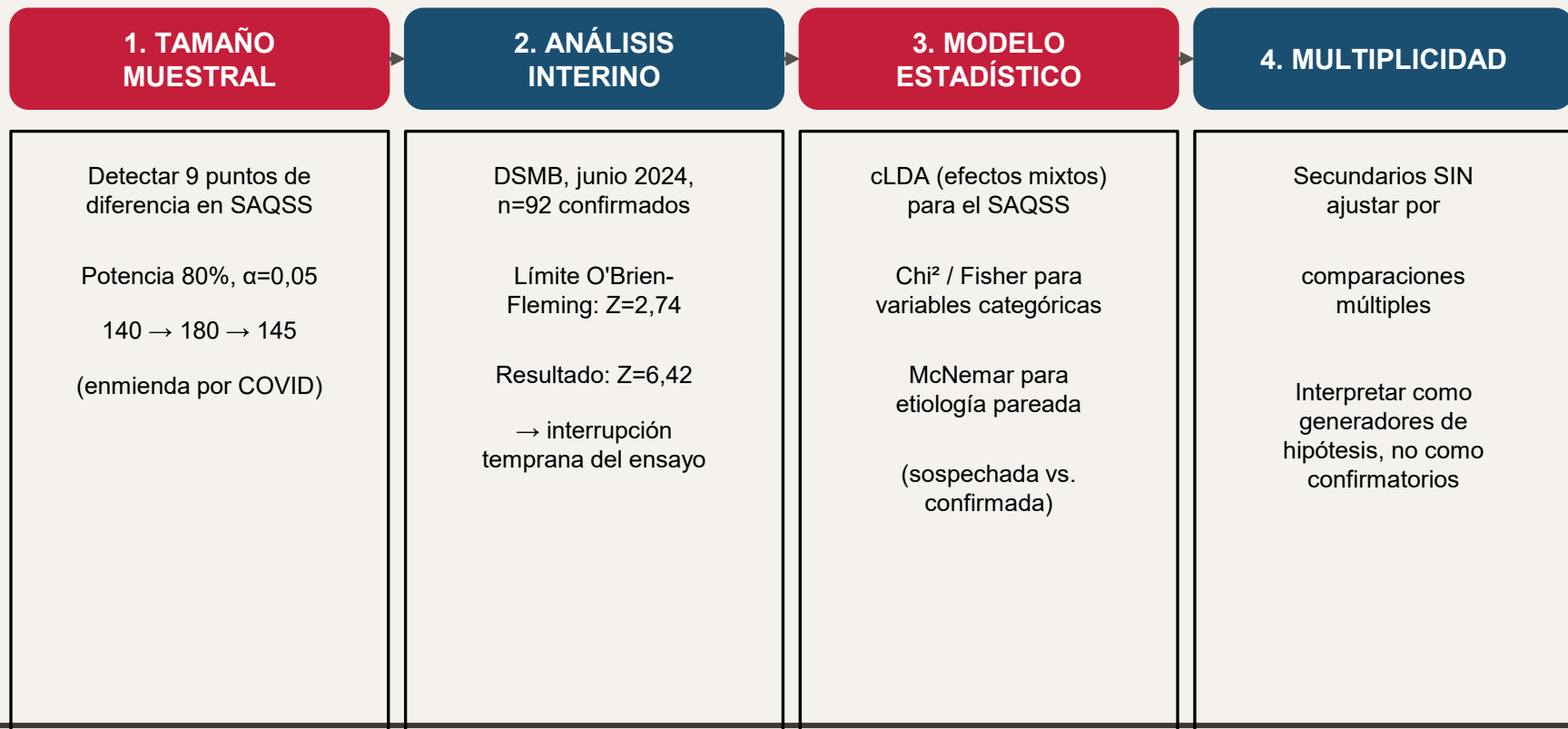
El DSMB recomendó detener el reclutamiento por:

- Beneficio claro en el punto final primario ($t=7,25$; $P<0,0001$) — $Z=6,42$, muy por encima del límite de O'Brien-Fleming ($Z=2,74$)
- Una tasa numéricamente mayor de MACE en el grupo de cuidado estándar
- Concordancia con las guías ESC 2023, que ya recomiendan la evaluación diagnóstica sistemática en el MINOCA sospechado (Clase I, Nivel de evidencia C)

Análisis estadístico (III): modelo utilizado

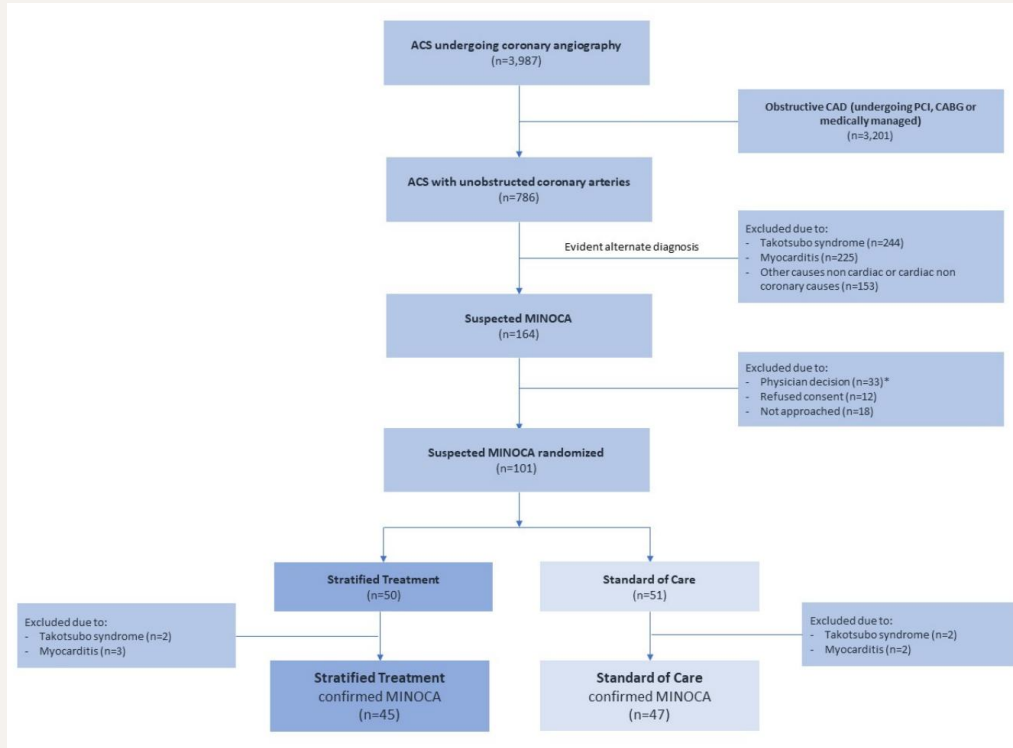
- **Variables continuas (SAQSS):** modelo de análisis de datos longitudinales restringido (cLDA) — una regresión de efectos mixtos con efecto aleatorio por paciente y efectos fijos para tiempo (basal/12 meses), grupo aleatorizado y su interacción. El efecto del tratamiento se estima como el término de interacción tiempo×grupo.
- **Variables categóricas:** prueba de Chi-cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera.
- **Comparación pareada (etiología sospechada vs. confirmada):** prueba de McNemar para datos binarios.
- **Significación:** pruebas bilaterales, $P \leq 0,05$ considerado significativo.
- **Multiplicidad:** los análisis de los resultados secundarios NO fueron ajustados por comparaciones múltiples.

El recorrido estadístico de PROMISE: resumen visual



Ver diapositivas 9 a 11 para el detalle completo de cada etapa.

Flujo de pacientes: de la población tamizada a la aleatorizada



Selectividad

- 3.987 SCA tamizados con angiografía
- 786 sin enfermedad obstructiva
- 164 MINOCA sospechado
- 101 aleatorizados = 2,5% del total tamizado
- 33 excluidos por decisión médica (inestabilidad hemodinámica, arrítmica, IRC avanzada)

Fuente: Figura S1 del anexo suplementario. El embudo de selección es clave para juzgar la validez externa (ver Limitaciones).

Características basales de los pacientes

Característica	Global (n=92)	Estratificado (n=45)	Estándar (n=47)
Edad, años	61,8 ± 12,7	60,6 ± 13,1	62,8 ± 12,3
Sexo femenino, n (%)	44 (47,8)	18 (40,0)	26 (55,3)
Tabaquismo actual, n (%)	33 (35,9)	21 (46,7)	12 (25,5)
Hipertensión, n (%)	50 (54,3)	21 (46,7)	29 (61,7)
Diabetes mellitus, n (%)	17 (18,5)	8 (17,8)	9 (19,1)
Presentación STEMI, n (%)	18 (19,6)	10 (22,2)	8 (17,0)
RMN cardíaca realizada, n (%)	71 (77,2)	36 (80,0)	35 (74,5)

El SAQSS basal no difirió significativamente entre los dos grupos.

Resultado del punto final primario

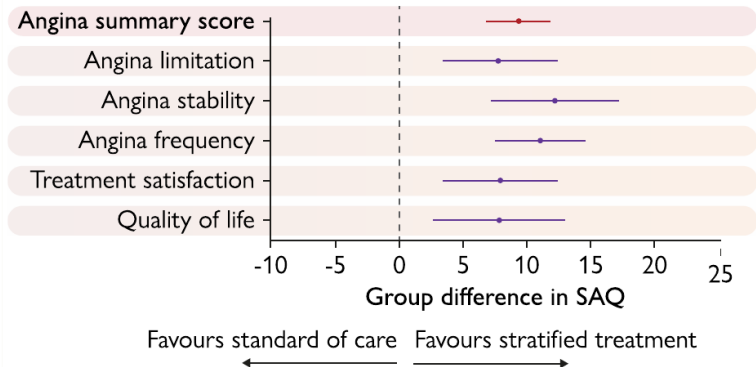


Figure 2 Primary endpoint

+9,38 puntos
IC 95% 6,81–11,95
P<0,001

- SAQSS a 12 meses: $82,7 \pm 7,3$ (estratificado) vs. $74,7 \pm 10,3$ (estándar)
- Beneficio consistente en los 5 dominios del SAQ
- Pacientes libres de angina: 80,0% vs. 62,2% (P=0,06)

Resultado del punto final secundario (MACE)

Evento clínico	Global (n=92)	Estratificado (n=45)	Estándar (n=47)	Valor P
MACE	5 (5,4)	1 (2,2)	4 (8,5)	0,186
Mortalidad por cualquier causa	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (4,3)	0,160
IAM no fatal	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,317
ACV	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,323
Rehospitalización por IC	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,328

El estudio no estuvo diseñado ni potenciado para detectar diferencias en MACE. Las 2 muertes del grupo estándar fueron de causa cardíaca, ocurridas durante el seguimiento (no en la internación índice).

Utilidad diagnóstica del estudio estratificado

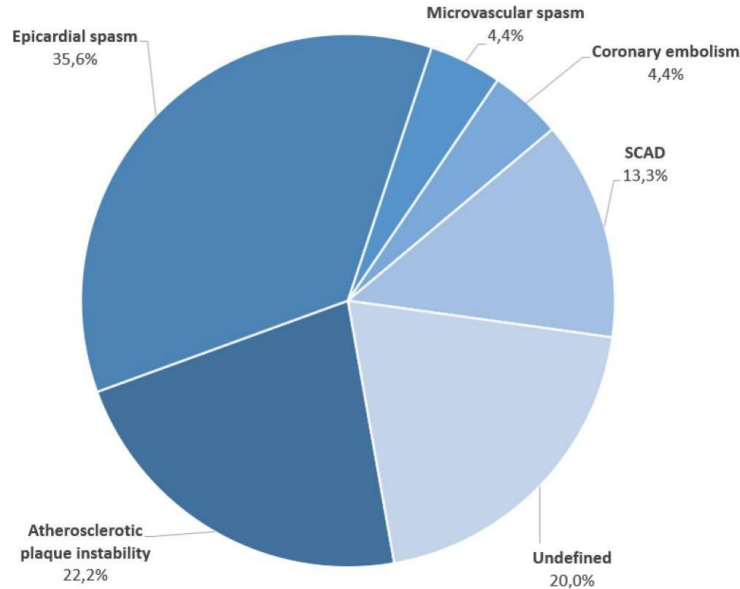


Figure 3 Aetiologies of MINOCA in the stratified treatment group

- **Rendimiento diagnóstico:** el mecanismo se identificó en el 80% (36/45) de los pacientes del grupo estratificado.
- **Reclasificación:** el diagnóstico inicial sospechado se modificó en el 75,5% (34/45) de los casos tras el estudio avanzado.
- **Ejemplo:** la inestabilidad de placa se sospechaba inicialmente en 60,0% y se confirmó solo en 22,2%; el espasmo epicárdico pasó de sospecharse en 13,3% a confirmarse en 35,6%.
- **Análisis de sensibilidad** excluyendo el MINOCA indefinido: la mejora en SAQSS se mantuvo en 9,61 puntos (IC 95% 6,84–13,38; $P < 0,001$).

¿Se tradujo en un tratamiento diferente? (Tabla S1)

Terapia a 12 meses	Estratificado (n=45)	Estándar (n=45*)	Valor P
Betabloqueantes	19 (42,2%)	32 (71,1%)	0,006
BCC no dihidropiridínicos	14 (31,1%)	0 (0,0%)	<0,001
BCC dihidropiridínicos	4 (4,4%)	11 (24,4%)	0,065
Antiagregación simple (SAPT)	15 (33,3%)	21 (46,6%)	0,197
Doble antiagregación (DAPT)	13 (28,9%)	13 (28,9%)	1,00
Estatinas	37 (82,2%)	35 (77,7%)	0,598

Por qué esta tabla importa

- Demuestra que la estrategia realmente modificó el tratamiento: en el grupo estratificado se usaron más BCC no dihidropiridínicos (espasmo) y menos betabloqueantes —que pueden ser perjudiciales en angina vasoespástica—.
- Aporta plausibilidad biológica al beneficio observado: el mecanismo del efecto es coherente con la etiología identificada. (*2 pacientes del grupo estándar fallecieron antes de los 12 meses.)

Seguridad

- Ningún evento adverso grave secundario al estudio diagnóstico avanzado (OCT, test de acetilcolina, ETE, RMN) en el grupo de tratamiento estratificado.
- Ningún evento adverso grave vinculado a la terapia médica en ninguno de los dos grupos.
- Se realizó ICP en 11 pacientes del grupo estratificado, a criterio del médico tratante; los autores aclaran explícitamente que esto no debe interpretarse como un aval al uso rutinario de ICP en SCAD o inestabilidad de placa en el contexto de MINOCA.

Fortalezas del estudio

Metodológicas

- Primer ECA en MINOCA: llena un vacío real de evidencia (recomendaciones previas Clase I nivel C)
- Aleatorización con secuencia oculta (herramienta web 24/7)
- Comité de eventos (CEC) externo, independiente y ciego, que administró el SAQ personalmente
- Seguimiento completo: los 92 pacientes completaron la evaluación del punto final primario
- Análisis por intención de tratar y modelo cLDA apropiado para datos longitudinales

De contenido y aplicabilidad

- Sin financiamiento ni participación de la industria farmacéutica
- Magnitud del efecto clínicamente relevante (9,38 puntos; MCID ≥ 5) y consistente en los 5 dominios del SAQ
- Divergencia terapéutica demostrada (Tabla S1): plausibilidad biológica del beneficio
- Alto rendimiento diagnóstico (80%) y reclasificación del 75,5%: valor clínico más allá del endpoint
- Estrategia factible y segura, sin eventos adversos por los estudios invasivos

Limitaciones

Metodológicas

- Muestra modesta (n=92), sin poder para detectar diferencias en MACE u otros secundarios
- Diseño abierto — sesgo de desempeño sobre un endpoint reportado por el paciente; mitigado por CEC ciego
- Interrupción temprana por el DSMB: tiende a sobreestimar la magnitud del efecto
- Secundarios sin ajuste por comparaciones múltiples
- Endpoint primario subjetivo (calidad de vida), no un evento clínico duro

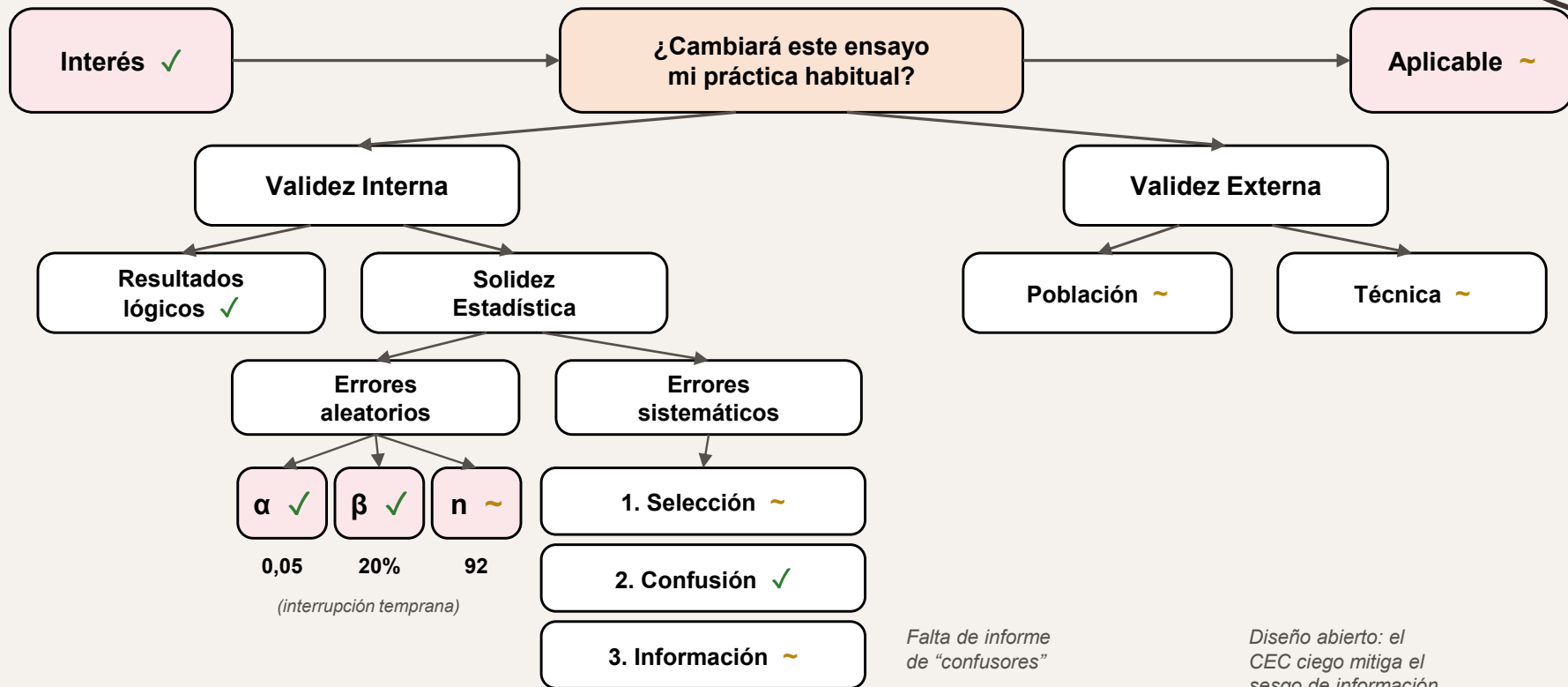
De alcance y aplicabilidad

- Embudo de selección marcado: 101 aleatorizados de 3.987 tamizados (2,5%)
- Se excluyó a los más graves (inestabilidad hemodinámica y arrítmica, IRC avanzada) — Figura S1
- 4 centros universitarios de alta complejidad en un solo país (Italia)
- Requiere OCT, acetilcolina, RMN y ETE disponibles: aplicabilidad condicionada por recursos
- Seguimiento de solo 12 meses; exclusión post-aleatorización de MINOCA no confirmado

Conclusiones

- Primer ensayo clínico aleatorizado realizado específicamente en pacientes con MINOCA.
- Un tratamiento estratificado —basado en estudio diagnóstico exhaustivo y terapia dirigida a la etiología— mejoró de forma significativa y clínicamente relevante el estado anginoso a los 12 meses.
- Aporta la primera evidencia aleatorizada a favor del manejo individualizado en esta población heterogénea y frecuentemente subreconocida.
- Debido al tamaño muestral reducido y al diseño abierto, estos resultados requieren validación en estudios futuros de mayor escala, evaluando también el impacto sobre eventos clínicos duros.

Modelo de análisis: ¿este ensayo cambia mi práctica?



Lectura crítica (CASPe) — A) ¿Son válidos los resultados?

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Población (MINOCA), intervención (tto. estratificado vs. estándar) y resultado (SAQSS a 12m) bien definidos.</i>	X SI	NO SE	NO
2. ¿Fue aleatoria la asignación a los tratamientos? <i>1:1, herramienta web segura disponible 24/7; secuencia de aleatorización oculta.</i>	X SI	NO SE	NO
3. ¿Se consideró hasta el final a todos los pacientes incluidos? <i>Los 92 con MINOCA confirmado completaron el SAQSS a 12 meses; análisis por intención de tratar.</i>	X SI	NO SE	NO
4. ¿Se mantuvo el cegamiento de pacientes, clínicos y personal? <i>Diseño abierto: pacientes y clínicos NO ciegos. El comité de eventos (CEC) sí fue ciego.</i>	SI	NO SE	X NO
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>Sí en general (Tabla 1), aunque hubo diferencias numéricas en sexo y tabaquismo, esperables con n=92.</i>	X SI	NO SE	NO
6. ¿Se trató igual a los grupos, al margen de la intervención? <i>Dudoso: la menor incertidumbre diagnóstica en el grupo estratificado pudo influir en el manejo global.</i>	SI	X NO SE	NO

Lectura crítica (CASPe) — B) Resultados / C) Aplicabilidad

B) ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>Mejora de 9,38 puntos en SAQSS, sobre el mínimo clínicamente importante (≥ 5), consistente en los 5 dominios.</i>	X SI	NO SE	NO
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>IC 95% 6,81 a 11,95; $P < 0,001$ — intervalo razonablemente estrecho para un $n=92$.</i>	X SI	NO SE	NO

C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Puede aplicarse en tu medio o población local? <i>4 centros de alta complejidad en Italia; requiere OCT, test de ACh, ETE y RMN — no en todo centro.</i>	SI	X NO SE	NO
10. ¿Se consideraron todos los resultados relevantes? <i>Priorizó calidad de vida; el ensayo no se potenció para eventos clínicos duros (MACE).</i>	SI	X NO SE	NO
11. ¿Los beneficios justifican los riesgos y costos? <i>El estudio avanzado fue seguro, sin eventos adversos, pero implica mayor uso de recursos (OCT/ACh/RMN/ETE).</i>	X SI	NO SE	NO

Muchas gracias!